



MEDICINA

ZAÍRA FERREIRA LEMOS

DELIRIUM ASSOCIADO AO COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Salvador

2021

ZÁIRA FERREIRA LEMOS

DELIRIUM ASSOCIADO AO COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

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

Orientadora: Milena Pereira Pondé.

Salvador

2021

ZÁIRA FERREIRA LEMOS

DELIRIUM ASSOCIADO AO COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

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

Orientadora: Milena Pereira Pondé.

Salvador, 03 de novembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. (Avaliador)

Prof. Convidado - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. (Avaliador)

Prof. Convidado - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. (Avaliador)

Prof. Convidado - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

*Dedico esse trabalho a minha família,
sobretudo minha mãe e meus avós, que
sempre acreditaram nos meus sonhos e me
incentivaram a correr atrás deles.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha mãe, meu maior exemplo de mulher e força, que sempre me estimulou e permitiu que esse sonho fosse possível.

À minha irmã Melissa, a menina dos meus olhos, para quem eu sempre busco ser motivo de referência e orgulho como pessoa.

À meus avós, que sempre foram fonte inesgotável de apoio, cuidado, carinho e amor incondicional.

Aos meus tios, Martha, Márcia e Antonio Carlos, por todo o apoio, amor, dedicação e doação ao longo de todos esses anos.

À minha orientadora, Dra. Milena Pereira Pondé, que sempre se mostrou solícita a ajudar e me guiar na construção desse trabalho.

À minha professora de metodologia, Prof. Alcina Marta de S. Andrade, um grande de educadora, por se mostrar disponível e presente durante a construção desse trabalho, me ajudando de forma atenciosa e cuidadosa.

Aos meus amigos e primos, que sempre me apoiaram e estiveram aqui por mim, tornando esse processo mais leve e fácil.

RESUMO

Introdução: A pandemia da COVID-19, causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) emergiu como uma das maiores ameaças à saúde de nossa geração e uma parte significativa dos pacientes apresenta delirium e sequelas neuropsiquiátricas da doença após a prima infecção. Reconhecer os efeitos do novo coronavírus no sistema nervoso é de extrema importância, visto que, apesar das complicações e repercussões sistêmicas secundárias a contaminação estarem sendo estudadas como uma via para prevenção de sequelas, a evolução e desfecho neuropsiquiátrico orgânico dos pacientes infectados ainda não foi bem elucidado, uma vez que se trata de uma doença descrita há pouco mais de um ano. **Objetivo:** Neste artigo, busca-se revisar a literatura sobre a relação entre a desordem mental orgânica (delirium) decorrentes da infecção pelo COVID-19. **Métodos:** Realizamos uma pesquisa bibliográfica revisando as complicações neuropsiquiátricas em epidemias de coronavírus anteriores, incluindo a SARS e a MERS, bem como a literatura emergente sobre COVID-19. Finalmente, sintetizamos esses achados para elucidar e comparar informações preliminares sobre o desfecho do delirium nesses pacientes. **Resultados:** O delirium é frequentemente encontrado em pacientes com teste positivo para COVID-19, mesmo na ausência de sintomas respiratórios. Não há dados disponíveis atualmente sobre o tratamento do delirium em pacientes com COVID-19, porém nota-se maior prevalência em indivíduos do sexo masculino (67,8%) e de idade média avançada (64 anos \pm 1). Ademais, a taxa de óbito, apesar de não trazida em todos os estudos analisados, variou entre 28%-30%, tendo como as principais comorbidades prévias o tabagismo, diabetes e hipertensão. **Conclusão:** O COVID-19 parece estar associado a sintomas neuropsiquiátricos, sobretudo episódios de delirium em idosos, apesar de não estarem especificamente descritos. Estudos científicos adicionais sobre a fisiopatologia da infecção pelo SARS-CoV-2 no sistema nervoso serão fundamentais no desenvolvimento de diretrizes de manejo e tratamento mais direcionadas, bem como na elucidação da literatura descrita.

Palavras-chave: COVID-19; Delirium; Desordem Mental Orgânica; Neuropsiquiatria.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic, caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2) has emerged as one of the greatest health challenges of our generation and a necessary part of the patients present delirium and neuropsychiatric sequelae of the disease after the primary infection. Recognizing the effects of the new coronavirus on the nervous system is extremely important, since, although complications and systemic repercussions secondary to contamination are being studied as a way to prevent sequelae, evolution and organic neuropsychiatric outcome of infected patients has not yet been well elucidated, since it is a disease canceled just over a year ago. **Objective:** This article seeks to review the literature on the relationship between an organic disorder (delirium) resulting from COVID-19 infection. **Methods:** We performed a literature search reviewing neuropsychiatric complications in previous coronavirus outbreaks, including a SARS and MERS, as well as the emerging literature on COVID-19. Finally, we synthesized these findings to elucidate and compare preliminary information about the outcome of delirium in these patients. **Results:** Delirium is frequently present in patients who test positive for COVID-19, even in the absence of respiratory symptoms. There are currently no data available on the treatment of delirium in patients with COVID-19, but there is a higher prevalence in male age (67.8%) and advanced mean age (64 years \pm 1). Furthermore, the death rate, although not included in all the studies carried out, ranged between 28% -30%, with smoking, diabetes and hypertension as the main prior comorbidities. **Conclusion:** COVID-19 seems to be associated with neuropsychiatric symptoms, especially delirium episodes in the elderly, although they are not explained. Further scientific studies on the pathophysiology of SARS-CoV-2 infection in the nervous system are fundamental in developing more targeted management and treatment guidelines, as well as in elucidating the detailed data.

Keywords: COVID-19; Delirium; Organic Mental Disorder; Neuropsychiatry.

LISTA DE TABELAS

<u>Tabela 1</u> - Características gerais dos artigos selecionados.....	19
<u>Tabela 2</u> - Ferramentas para diagnóstico de transtornos psíquicos	20-21
<u>Tabela 3</u> - Total de pacientes estratificados por idade média e sexo	23
<u>Tabela 4</u> - Presença de delirium e eventos cerebrovasculares	24
<u>Tabela 5</u> - Idade média dos pacientes com delirium	25
<u>Tabela 6</u> - Comorbidades e agravantes prévios	25
<u>Tabela 7</u> - Presença de outros eventos ou complicações	27
<u>Tabela 8</u> - Limitações dos estudos	28-30

SUMÁRIO

1. <u>INTRODUÇÃO</u>	Erro! Indicador não definido.
2. <u>OBJETIVO</u>	11
3. <u>REVISÃO DE LITERATURA</u>	11
4. <u>METODOLOGIA</u>	15
4.1 <u>Desenho de estudo e estratégia de busca</u>	16
4.2 <u>Critérios de inclusão e exclusão</u>	16
4.3 <u>Identificação e seleção de estudos</u>	16
4.4 <u>Extração de dados</u>	16
4.5 <u>Análise de qualidade</u>	16
5. <u>CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</u>	17
6. <u>RESULTADOS</u>	17
6.1 <u>Extração e análise de dados</u>	17
6.2 <u>Características dos estudos selecionados</u>	18
6.3 <u>Ferramentas de avaliação diagnóstica utilizadas nos estudos</u>	19
6.4 <u>Principais resultados</u>	22
7. <u>LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS</u>	27
8. <u>DISCUSSÃO</u>	30
9. <u>CONCLUSÃO</u>	33
10. <u>REFERÊNCIAS</u>	35

2. 1. ~~INTRODUÇÃO~~ MERS e COVID-1

As infecções virais são comuns entre os humanos e algumas espécies são conhecidas por infectar o Sistema Nervoso Central, podendo gerar síndromes neuropsiquiátricas que repercutem no domínio afetivo, cognitivo, comportamental e perceptivo¹. Além da agressão direta ao cérebro, doenças críticas também contribuem para morbidades psiquiátricas graves que são atribuídas ao impacto psicológico traumático da doença de base¹.

Os coronavírus humanos são oriundos de uma linhagem de vírus de RNA com vários subtipos responsáveis por ocasionar desde doenças entéricas à respiratórias, sobretudo em indivíduos imunodeprimidos³, como também foram detectados presentes no cérebro e líquido de alguns indivíduos que apresentaram convulsões, encefalites e encefalomielite⁵. Antes da pandemia da COVID-19 em 2020, coronavírus causaram dois surtos notáveis: respiratório agudo grave síndrome (SARS), a partir de 2002 e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (SM), a partir de 2012⁴. Em dezembro de 2019 a OMS foi notificada sobre sintomas atípicos de pneumonia detectada inicialmente na China, sendo posteriormente chamada de SARS-CoV-2, por ser causada por um novo tipo de coronavirus^{4,5}.

Com a rápida disseminação e estado de pandemia, iniciou-se o reconhecimento crescente das implicações psiquiátricas da COVID-19, sendo as suas consequências justificadas pelo impacto socioeconômico da pandemia, desemprego, distanciamento físico e quarentena⁵. Os efeitos causados pelos sintomas emocionais adaptativos e de origem não orgânica, como estresse e ansiedade, reverberam tanto em pessoas infectadas quanto não infectadas^{5,6}. Todavia, indivíduos infectados podem ter experimentado quadros específicos relacionados ao vírus, como a preocupação constante sobre o seu prognóstico⁷ o estigma social e até episódios de amnésia pós trauma⁸. As consequências neuropsiquiátricas podem surgir tanto pelo efeito direto da infecção do SNC, quanto indiretamente por meio da resposta imunológica⁹.

Em Wuhan, berço da pandemia, cerca de 36% dos pacientes internados por infecção por SARS-CoV-2, desenvolveram sintomas neurológicos, predominantemente leves como cefaleia, lipotimia e vertigem⁹. Devido ao ainda impreciso mecanismo de infecção do SNC pelos coronavírus^{10,11}, uma vez que a invasão das células hospedeiras pelo SARS-CoV-2 depende do receptor da enzima

conversora de angiotensina-2¹¹ (pouco expressa no SNC), os desfechos neuropsiquiátricos graves parecem ser raros. No entanto, um número expressivo de indivíduos em todo mundo pode ser afetado^{12,13}, uma vez que pandemias virais prévias foram associadas a sequelas neuropsiquiátricas de longa duração¹⁴ como a Influenza, SARS e MERS.

Reconhecer os efeitos do novo coronavírus, especialmente no sistema nervoso, é de extrema importância, visto que pode influenciar diversos espectros de comorbidades e manejos terapêuticos desses pacientes, sobretudo relacionadas ao transtorno mental orgânico (delirium)¹⁵. As complicações e repercussões sistêmicas secundárias a COVID-19 estão sendo estudadas como uma via para prevenção de sequelas, no entanto, a evolução e desfecho neuropsiquiátrico orgânico dos pacientes infectados ainda não foi bem elucidado, uma vez que se trata de uma doença descrita há pouco mais de um ano. Diante disso, os resultados obtidos nesse estudo poderão respaldar e ampliar o conhecimento sobre apresentações neuropsiquiátricas e suas repercussões no indivíduo após contrair o SARS-Cov-2.

2. OBJETIVO

Revisar a literatura sobre a relação entre a desordem mental orgânica (delirium) decorrentes da infecção pelo COVID-19.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Os coronavírus (CoV) são um vasto grupo de vírus de RNA de fita simples envelopados, que podem infectar animais e humanos. Na infecção em humanos, esses pertencem à subfamília Orthocoronavirinae, família Coronaviridae, na ordem Nidovirales¹⁶. Eles estão classificados em quatro gêneros: Alfa, Beta, Gama e Delta coronavírus, sendo que os dois primeiros gêneros podem infectar humanos e apresentam distribuição global^{17,18}. Já foram identificados sete CoV patogênicos para humanos, que podem produzir doença respiratória, gastrointestinal, hepática e neurológica^{18;19}. Os sintomas mais frequentemente encontrados são de um resfriado comum para maioria destes agentes etiológicos, raramente ocorrendo infecção grave do trato respiratório inferior, como pneumonia^{20;21}. Nas últimas duas décadas foram

observados três episódios de transbordamento zoonótico, isto é, quando um agente etiológico de origem animal passa a infectar humanos, envolvendo os coronavírus¹⁹; ²², sendo marcantes devido a sua letalidade, magnitude e transcendência, trazendo grande impacto aos serviços de saúde mundiais^{19,20}. O primeiro CoV a causar epidemia foi a Sars-CoV-1, registrado em 2002 como o agente etiológico da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), inicialmente registrada em Guangzhou (Guangdong, China), causando cerca de 8.422 casos e 916 mortes e atingindo 29 países nos cinco continentes²³.

Uma década após o reconhecimento da SARS, outro CoV altamente patogênico surgiu nos países do Oriente Médio como o causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), tendo um total de 2.494 casos confirmados, incluindo 858 óbitos^{22,23}, cujos casos foram relatados globalmente, mas a maioria desses foi registrado na Arábia Saudita²⁴. Em dezembro de 2019, foi identificado em Wuhan-China, a presença de um novo CoV, denominado SARS-CoV-2, responsável pela recém-descoberta COVID-19, que rapidamente se espalhou mundialmente de forma pandêmica²¹. Nos três episódios as investigações epidemiológicas mostraram que a emergência dos patógenos ocorreu pelo transbordamento zoonótico, impulsionado sobretudo pelas práticas culturais da utilização de animais silvestres – morcegos, cobras, civetas, pangolins – como iguaria na alimentação das populações asiáticas¹⁹.

Estes coronavírus, que anteriormente infectavam apenas animais silvestres, passaram a infectar humanos, causando doenças graves de forma epidêmica¹⁹⁻²². Associadas aos aspectos citados, estão as frágeis leis sanitárias e regulatórias destes países asiáticos para a comercialização e fiscalização da produção e venda de animais silvestres que são os propagadores destes patógenos¹⁷⁻¹⁹. As infecções virais do trato respiratório causadas pelo COVID-19 podem desencadear efeitos sistêmicos, inclusive no Sistema Nervoso Central (SNC) e, portanto, podem precipitar um espectro de distúrbios psiquiátricos e neurológicos²³. Alguns indivíduos infectados pela COVID-19 vêm desenvolvendo algumas anormalidades do SNC com consequências potencialmente graves e, sobretudo, de longo prazo¹⁴, incluindo desde acidente vascular encefálico até síndromes psiquiátricas isoladas¹⁶.

Estudos em laboratório têm destacado o caráter neuro-trópico do SARS-CoV-2¹⁰, ou seja, possui tropismo para replicar-se nos neurônios, além de possuir potencial de infiltração no SNC por meio dos receptores da enzima de conversão da angiotensina-

2 presentes no bulbo olfatório^{11,25}. Embora o RNA viral esteja ausente no líquido cefalorraquidiano (LCR)²⁶ e nas amostras cerebrais em cadáveres²⁷, os anticorpos para SARS-CoV-2 foram identificados no LCR²⁸.

Ademais, pontos de ajuste imunológicos ou inflamatórios mais elevados com biomarcadores circulantes de inflamação são observados em transtornos de humor na ausência de fatores desencadeantes conhecidos e são atualmente investigados como mecanismos patogênicos subjacentes para a desordem mental orgânica³⁵. As citocinas periféricas envolvidas na resposta antiviral do hospedeiro podem desencadear sintomas psiquiátricos ao precipitar a inflamação na periferia e no SNC³⁶ e fatores de estresse significativos, como medo de doença grave e desconhecida, solidão, estigma e negação, contribuem para o sofrimento emocional generalizado e aumento do risco de doença psiquiátrica em pacientes com COVID-19³⁷.

Outros mecanismos que causam disfunção do SNC incluem respostas inflamatórias induzidas por citocinas²⁹ e efeitos sistêmicos mais amplos, como a quebra da barreira hematoencefálica²⁸ e distúrbios coagulativos²⁷, ambos marcados pela presença de uma resposta imune do hospedeiro à infecção por SARS-CoV-2, a uma possível infecção viral direta do sistema nervoso central representam possíveis mecanismos para induzir sequelas neuropsiquiátricas³³. No soro dos pacientes infectados por SARS-Cov-2, a resposta pró-inflamatória é demarcada pela presença elevada de uma cascata sérica de citocinas³⁵, sendo estas: Citocinas T Auxiliares (Th-1), incluindo a Interleucina (IL) 1 β , IL-6, Interferon (IFN) - γ , Fator de Necrose Tumoral (TNF) α , CXCL10 e CCL2; além de Citocinas Th-2, incluindo a IL-4, IL-10 e antagonista do receptor de IL-1^{34,35}, formando uma "tempestade de citocinas"³⁵ tipicamente associada com o doença. Mecanismos biológicos adicionais, incluindo autoimunidade, podem ser significantes para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, além do trauma psicológico de doenças com risco de vida e estressores socioeconômicos relacionados à pandemia e isolamento social^{5, 6}.

Os sintomas neuropsiquiátricos, particularmente delirium, foram comuns em surtos de coronavírus anteriores de SARS e MERS e até o momento, a COVID-19 parece seguir o mesmo padrão, tendo o delirium como a síndrome neuropsiquiátrica aguda mais comum³¹. Esse quadro está associado a desfechos clínicos mais desfavoráveis³² e é mais prevalente entre pacientes que necessitaram de terapia intensiva³³. Ressalte-se que anormalidades cognitivas e comportamentais foram relatadas em um terço dos

pacientes após a alta de unidades fechadas de terapia intensiva³⁴. Durante pandemias de coronavírus anteriores, mau humor e ansiedade eram comuns na fase aguda da infecção, bem como psicose e catatonia em uma minoria^{34,35}, além de apresentações neurológicas descritas, como anosmia, ageusia, encefalopatia, acidente vascular cerebral, encefalites, síndrome de Guillain-Barré, polineurite craniana e síndrome da encefalopatia reversível posterior.

Ademais, alguns pacientes tratados em hospitais devido ao quadro grave de infecção por coronavírus apresentam fadiga incapacitante³⁷ e dificuldades cognitivas durante quadro de delirium³⁸ após a alta, os quais persistiram por muitos meses depois da infecção aguda, tornando viável a probabilidade de que a COVID-19 tenha efeitos neuropsiquiátricos importantes a curto e longo prazo³⁴⁻³⁸. O delirium, apresentado por esses pacientes, pode ser definido como uma disfunção cerebral aguda caracterizada por alterações do estado de consciência transitórias e flutuantes, acompanhadas de compromisso cognitivo, que afeta, com frequência, doentes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI)^{38,39}.

Os critérios diagnósticos para delirium são multidimensionais e variam segundo a fonte. De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM-IV-TR), que continua a ser o padrão ouro no diagnóstico de delirium, os critérios são os seguintes: perturbação da consciência (por exemplo, redução da clareza da consciência em relação ao ambiente)³⁹, com redução da capacidade de direcionar, focalizar, manter ou deslocar a atenção; alteração na cognição⁴⁰ (tal como déficit de memória, desorientação e perturbação da linguagem) ou desenvolvimento de perturbação da percepção⁴⁰, que não é mais bem explicada por demência preexistente, estabelecida ou em evolução; a perturbação desenvolve-se ao longo de um curto período de tempo (habitualmente de horas à dias)⁴¹ e com tendência a flutuações no decorrer do dia; existe evidência, a partir de história, exame físico ou achados laboratoriais⁴², de que a perturbação é devida a causas fisiológicas diretas de uma condição médica geral³⁹.

Dessa forma, é notório que alguns pacientes recuperados apresentam sequelas relacionadas diretamente à questões neurológicas como^{39,49}: acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnóidea, trombose de seio venoso, vasculite cerebral, encefalopatia, encefalite, convulsões, síndromes neuropsiquiátricas (psicose, síndrome neurocognitiva semelhante à demência,

alterações de personalidade, catatonia, ansiedade, depressão, síndrome de fadiga crônica e estresse pós traumático), síndrome de Guillain Barré, síndrome de Miller Fisher, neuritebraquial, miastenia gravis, neuropatia periférica, miopatia, miosite e neuromiopia do doente crítico⁴⁹.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo e estratégia de busca

Esse trabalho constitui uma revisão sistemática de literatura sem metanálise.

As buscas dos artigos foram realizadas dentro das plataformas eletrônicas: *SCIELO*, *LILACS* e *MEDLINE/PubMed*, por meio da combinação de descritores e operadores booleanos, incluindo termos do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS). Desse modo, com base na estratégia estabelecida, foi empregada a fórmula de pesquisa: (“COVID”) AND (“Delirium”); OR (“COVID”) AND (“Neuropsychiatric Disorder”); OR (“COVID”) AND (“Neurocognitive Disorder”); OR (“COVID”) AND (“Organic Mental Disorder”). O protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) foi utilizado como guia para a revisão sistemática. Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho. O período de busca será definido entre fevereiro à abril do ano 2021.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos apenas estudos observacionais realizados no período de publicação (abril de 2020/ abril de 2021) em que foram analisados pacientes com desfechos neuropsiquiátricos de origem orgânica secundários a infecção por COVID-19, na faixa etária de adultos e idosos, que estivesse no idioma português, inglês ou espanhol. Foram excluídos artigos que não puderam ser acessados na íntegra, estudos realizados em animais, revisões sistemáticas com e sem metanálise, estudos que trouxeram desfechos com apenas alterações adaptativas, ou de origem não orgânica.

4.3 Identificação e seleção de estudos

A leitura do título e dos resumos de cada publicação pré-selecionada foi realizada, inicialmente, para a identificação daqueles que preenchessem os critérios de inclusão sem apresentar nenhum dos critérios de exclusão estabelecidos. Posteriormente, foi realizada a leitura integral dos artigos e seleção dos estudos com base nos critérios estabelecidos para assegurar a presente revisão sistemática. A busca independente pelos dois pesquisadores constou: um autor extrairá os dados por meio dos artigos através de uma tabela definida previamente, que teve como dados: autor, ano de publicação, local onde foi realizado o estudo, tempo médio de observação do estudo, tamanho amostral, idade média, sexo e desfechos neuropsiquiátricos (delirium, psicose e déficit cognitivo).

O outro autor revisará os dados extraídos, segundo distribuição e apresentação em tabelas conforme as variáveis definidas anteriormente. Para isso, o Microsoft Office Excel 2016 será utilizado.

4.4 Extração de dados

Os dados foram extraídos mediante leitura integral dos estudos, incluindo registro de autores, país, ano de estudo e tamanho da amostra. As variáveis analisadas foram: idade média dos pacientes e distribuição por sexo, doenças de base, presença transtorno mental orgânico (delirium) e número de óbitos

4.5 Análise de qualidade metodológica

A qualidade dos artigos incluídos foi avaliada a partir da iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), a qual consta de uma lista de recomendações que devem estar incluídas na descrição dos estudos, devendo atender mais acima de 75% dos critérios listados. A qualidade dos estudos observacionais foi avaliada através do formulário STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), o qual contém 22 itens que são relacionados a informações que deveriam estar presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão de artigos científicos que descrevem estudos observacionais.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

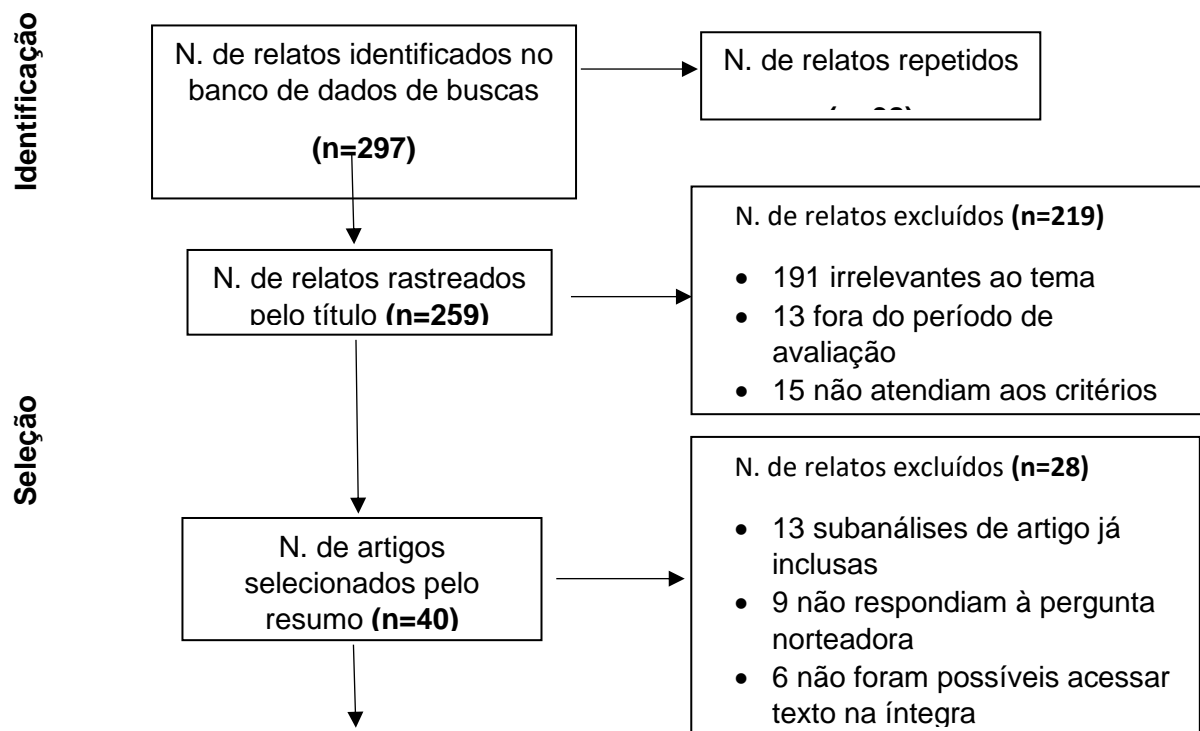
Por tratar-se de uma Revisão Sistemática, não foi necessária a submissão ao CEP/CONEP.

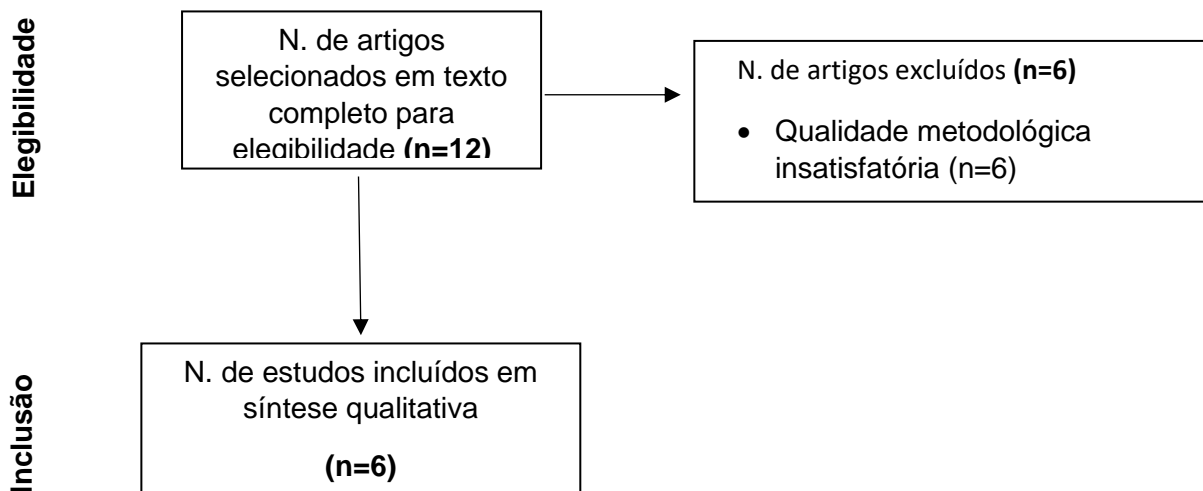
6. RESULTADOS

6.1. Extração e análise de dados

A pesquisa foi iniciada nas bases de dados LILACS, SciELO e PubMed com os descritores *COVID*, *Delirium* e *Organic Mental Disorder* e suas combinações, foram achados 297 artigos, dos quais foram eliminados 281 por não atenderem os critérios de inclusão, e 16 foram selecionados para leitura integral e avaliação de qualidade metodológica. Enfim, 12 artigos apresentarem uma pontuação no STROBE maior que 75%, sendo incluídos nesta revisão (**Figura 1**).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos





APLICAÇÃO DA FERRAMENTA STROBE

Após a leitura do texto completo dos artigos avaliados pelos critérios de elegibilidade, 14 artigos foram submetidos à aplicação da ferramenta STROBE. Neste contexto, os artigos que obtiveram uma nota percentual maior do que a média (75%) foram incluídos na síntese qualitativa, o que implicou na inclusão de 7 artigos com qualidade metodológica boa e a exclusão de 6 artigos com qualidade metodológica insatisfatória (**Apêndice: Quadro 1**).

6.2. Características dos estudos selecionados

Ao todo, a amostra populacional dos estudos envolveu 3.233 pacientes, sendo a menor amostra proveniente do estudo de *Mcloughlin et al. (2020)*, com 71 e a maior proveniente do estudo de *Pun et al.*⁴³, com 2.088 pacientes, o qual apresentou 75% na pontuação STROBE, possuindo o menor score dos artigos selecionados. Os 9 artigos selecionados foram identificados nas bases de dados LILACS, SciELO e PubMed e publicados no período compreendido entre junho de 2020 e abril de 2021. Do total de artigos incluídos, dois continham dados do Reino Unido (UK), dois dos Estados Unidos (EUA), dois da Itália (IT) e um da Espanha (ES). (**Tabela 1**)

Dentre os oito artigos, quatro foram estudos de coorte, um estudo de caso-controle, um estudo de prevalência, estudo prospectivo transversal e estudo de vigilância. Como critério de exclusão, todos os estudos incluídos atingiram pontuação

no STROBE maior ou igual a 75%, tendo o estudo de *Méndez et al.*⁴⁶, atingido 90,9%, a maior pontuação no STROBE, e o estudo de *Pun et al.*⁴³ o menor score, conquistando a 75% na pontuação. **(Tabela 1)**

Tabela 1. Características gerais dos artigos selecionados.

AUTOR	LOCAL DE REALIZAÇÃO	ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DO ESTUDO	TAMANHO AMOSTRAL	PONTUAÇÃO STROBE
<i>Pun et al.</i> ⁴³	Europa, América e África	Janeiro de 2021	Coorte retrospectivo multicêntrico	2.088	75%
<i>Mcloughlin et al.</i> ⁴⁴	Reino Unido	Julho de 2020	Estudo de prevalência pontual	71	86,3%
<i>Rebora et al.</i> ⁴⁵	Itália	Dezembro de 2020	Coorte observacional multicêntrico	516	76,1%
<i>Méndez et al.</i> ⁴⁶	Espanha	Fevereiro de 2021	Estudo prospectivo transversal	179	90,9%
<i>Mazza et al.</i> ⁴⁷	Itália	Fevereiro de 2021	Coorte prospectivo	226	88,6%
<i>Varatharaj et al.</i> ⁴⁸	Reino Unido	Junho de 2020	Estudo de vigilância	153	78,4%

6.3. Ferramentas de avaliação diagnóstica utilizadas nos estudos

Para a avaliação clínica psiquiátrica, foram utilizadas variadas escalas em conforme com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-4 e DSM-5), a fim de estimar e investigar a presença de delirium como um dos principais desfechos nos demais estudos. As ferramentas 4AT, Glasgow Coma Scale e a Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) tiveram a maior prevalência para conferir um diagnóstico mais fidedigno quando comparado aos estudos pautados apenas em impressões clínicas, como no *Varatharaj et al.*⁴⁸. Nessa revisão sistemática, o delirium foi a complicação neuropsiquiátrica mais prevalente entre os estudos, tendo o

rebaixamento de consciência como fator desencadeante mais assinalado entre os 6 pesquisadores. Ademais, também foram assinaladas outras sintomatologias como alucinações, distúrbios do sono, cefaleia e episódios convulsivos. **(Tabela 2)**

Tabela 2. Ferramentas utilizadas para diagnóstico de transtornos psíquicos.

Autores	Título	Tipo de Estudo	Ferramentas
<i>Pun et al.</i> ⁴³	Prevalência e fatores de risco para delirium em pacientes criticamente enfermos com COVID-19	Coorte retrospectivo multicêntrico	Escalas de triagem realizadas pela equipe médica, como a RAS; CAM-ICU e ICDSC.
<i>Mcloughlin et al.</i> ⁴⁴	Resultados funcionais e cognitivos após delirium por COVID-19	Estudo de prevalência pontual	Ferramenta 4-AT, critérios da DSM-5 e AMT4.
<i>Rebora et al.</i> ⁴⁵	Delirium em pacientes com SARS-CoV-2	Coorte observacional multicêntrico	Ferramenta 4-AT e critérios da DSM-5
<i>Méndez et al.</i> ⁴⁶	Resultados neuropsiquiátricos de curto prazo e qualidade de vida em sobreviventes de COVID-19	Estudo prospectivo transversal	Entrevista com critérios da DSM-5
<i>Mazza et al.</i> ⁴⁷	Psicopatologia persistente e prejuízo neurocognitivo em sobreviventes de COVID-19: efeito de biomarcadores inflamatórios em acompanhamento de 3 meses	Coorte prospectivo	Entrevista com critérios da DSM-5
<i>Varatharaj et al.</i> ⁴⁸	Complicações neurológicas e neuropsiquiátricas de COVID-19 em 153 pacientes	Estudo de vigilância	Síndromes neuropsiquiátricas notificadas previamente por psiquiatras

Na coorte trazida por *Pun et al.*⁴³, foram coletados dados sobre o nível de sedação, de acordo com as escalas como a Richmond Agitation-Sedation Scale [RASS], Sedation-Agitation Scale ou Glasgow Coma Scale. Além disso, foram utilizadas escalas para avaliar delirium (Confusion Assessment Method for the UTI [CAM-ICU] ou a Lista de Verificação de Triagem de Delirium em Terapia Intensiva [ICDSC], realizadas pela própria equipe médica. Em *Mcloughlin et al.*⁴⁴ e *Rebora et al.*⁴⁵, ambos utilizaram as ferramentas 4-AT e m-RASS, contudo as avaliações foram aplicadas de maneira diferente. Para *Mcloughlin et al.*⁴⁴, um avaliador aplicou a ferramenta 4-AT e um especialista em delirium revisou os dados posteriormente, sendo o diagnóstico definido pelos critérios do DSM-IV, além de informações complementadas pela história clínica e revisão das anotações médicas das 24 horas anteriores, além da Escala Modificada de Agitação e Sedação de Richmond (mRASS) para avaliar a presença de perturbação da consciência e o AMT4 para averiguar quaisquer alterações na cognição. **(Tabela 2)**

Já em *Rebora et al.*⁴⁵, uma vez que se tratou de um estudo multicêntrico, se fez necessário criar um sistema de avaliação que mais se adequasse para cada centro. Portanto, nos centros 1 e 4, os pacientes foram examinados por geriatras com a ferramenta 4-AT e o diagnóstico de delirium se confirmou de acordo com os critérios do DSM-5. A escala modificada de agitação e sedação de Richmond (m-RASS) foi usada para avaliar a excitação dos pacientes e apoiar o diagnóstico de delirium. Nos centros 2 e 3, os médicos no local não empregam rotineiramente ferramentas de triagem para delirium e o diagnóstico da doença foi baseado somente em sua impressão clínica. **(Tabela 2)**

Mendéz et al. traz em sua coorte uma análise os critérios diagnósticos para sintomas adaptativos utilizando testes como Transtorno de Ansiedade Generalizada 7 (GAD-7) para ansiedade, Questionário de Saúde do Paciente 2 (PHQ-2) para depressão e a Escala de Trauma Davidson (DTS) para PTSD. *Mazza et al.*⁴⁷, por sua vez, trouxe questionários de autorrelato para avaliar a psicopatologia: Impact of Event Scale - Revisado (IES-R); PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5); Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS); State Anxiety Inventory (STAI); Escala de Avaliação de Insônia da Iniciativa de Saúde da Mulher (WHIIRS) e Obsessive-Compulsive Inventory (OCI). **(Tabela 2)**

Em *Varatharaj et al.*⁴⁸ foram utilizados somente critérios clínicos para diagnósticos síndromes neuropsiquiátricas notificadas por psiquiatras ou neuropsiquiatras, como psicose, síndrome neurocognitiva semelhante à demência, mudança de personalidade, catatonia, episódios de mania, ansiedade ou depressão, síndrome de fadiga crônica e distúrbio de estresse pós-traumático. **(Tabela 2)**

6.4. Principais Resultados

Dos principais resultados observados nos estudos selecionados referentes às complicações neuropsiquiátricas associadas a infecção por SARS-CoV 2, pode-se observar na maioria dos estudos a população era predominantemente de idosos, exceto os estudos de *Méndez et al.*⁴⁶ e *Mazza et al.*⁴⁷, que tinha pacientes de uma faixa etária abaixo dos 60 anos. O sexo masculino mais prevalente em todos os estudos, dado bastante evidente no estudo de *Pun et al.*⁴³, o qual trouxe a maior amostra. **(Tabela 3)**

Dentre o total de 2.088 indivíduos, esse estudo nos trouxe 1.497 homens para apenas 591 mulheres. *Varatharaj et al.*⁴⁸ não indicou o gênero dos 36 indivíduos do seu estudo. Além disso, *Pun et al.*⁴³ e *Mcloughlin et al.*⁴⁴ trouxeram os maiores percentuais para o sexo masculino relacionados à amostra total, tendo respectivamente 71,6% e 71,8%. Para o sexo feminino, os estudos de maior percentual comparado à amostra total foram *Méndez et al.*⁴⁶ e *Rebora et al.*⁴⁵, com 41,3% e 38,3% respectivamente. **(Tabela 3)**

Tabela 3. Total de pacientes estratificados por idade média e sexo.

Autores	Total	Idade média	Homens	Mulheres
<i>Pun et al.</i> ⁴³	2088 pessoas	64 anos	1497 (71,6%)	591 (28,3%)
<i>Mcloughlin et al.</i> ⁴⁴	71 pessoas	61 anos	51 (71,8%)	20 (28,5%)

<i>Rebora et al.</i> ⁴⁵	516 pessoas	78 anos	318 (61,6%)	198 (38,3%)
<i>Méndez et al.</i> ⁴⁶	179 pessoas	57 anos	105 (58,6%)	74 (41,3%)
<i>Mazza et al.</i> ⁴⁷	226 pessoas	58 anos	149 (65,9%)	77 (34%)
<i>Varatharaj et al.</i> ⁴⁸	153 pessoas	71 anos	73 (47,7%)	44 (28,7%)

Ao analisar a amostra total, 1.409 pacientes cursaram com o quadro de delirium e 1.781 desenvolveram outros eventos cerebrovasculares adversos, totalizando 3.190 indivíduos com repercussões neuropsiquiátricas após à infecção por SARS-Cov-2. Os artigos de *Pun et al.*⁴³ e *Méndez et al.* não apresentam em seus estudos um banco de dados estratificado por sexo, porém os estudos de *Mcloughlin et al.*⁴⁴ e *Varatharaj et al.*⁴⁸ trouxeram os maiores percentuais de delirium apresentados no sexo masculino, sendo eles 80,6 % e 62,1% respectivamente. **(Tabela 4)**

Apesar de não estratificar o delirium por sexo, *Méndez et al.* traz uma análise multivariada para deficiência neurocognitiva e previsão de morbidade psiquiátrica, a qual apontou a presença de delirium identificado durante a hospitalização, sendo a taxa de 4,46% relacionada à amostra total, além de uma triagem positiva para morbidade psiquiátrica, aumentaram as chances de comprometimento neurocognitivo em aproximadamente cinco vezes. Além disso, sexo feminino foi relacionado a um aumento de 2,5 vezes na chance de morbidade psiquiátrica, devido a maior incidência em pacientes. **(Tabela 4)**

Os estudos de *Mcloughlin et al.*⁴⁴, *Rebora et al.*⁴⁵, *Méndez et al.*⁴⁶ e *Varatharaj et al.*⁴⁸ não trouxeram dados a respeito de demais eventos cerebrovasculares, o que não permitiu a análise diferenciada desses dados, abrindo margem para a dúvida quanto a ausência de eventos ou a não coleta desse dado específico. **(Tabela 4)**

Tabela 4. Presença de delirium e eventos cerebrovasculares

Autores	Delirium por sexo		Eventos cerebrovasculares
	Homens	Mulheres	
<i>Pun et al.</i> ⁴³	1147 pacientes com delirium 54,9% da amostra total		1704 em coma
<i>Mcloughlin et al.</i> ⁴⁴	25 (80,6%)	6 (19,3%)	-
<i>Rebora et al.</i> ⁴⁵	34 (46,5%)	39 (53,4%)	-
<i>Méndez et al.</i> ⁴⁶	8 pacientes com delirium 4,46% da amostra total		-
<i>Mazza et al.</i> ⁴⁷	53 (46,9%)	60 (53%)	-
<i>Varatharaj et al.</i> ⁴⁸	23 (62,1%)	14 (37,8%)	77 pacientes

Apesar de também não trazer dados estratificados por sexo para o delirium, *Pun et al.*⁴³ apontou que 54,9% da amostra total de pacientes apresentou delirium e que o principal evento cerebrovascular evidenciado foi o estado de coma ou rebaixamento de consciência, presente em 1.704 pacientes. Dentre esses, apenas 1.416 indivíduos foram registrados como sobreviventes, haja vista que 601 indivíduos que foram a óbito e 71 casos não identificados. **(Tabela 4)**

*Varatharaj et al.*⁴⁸, por sua vez, frisou que dentre os 77 indivíduos que apresentaram complicações cerebrovasculares, 1 paciente desenvolveu síndrome de opsoclonia-mioclonia, 1 paciente apresentou paralisia do sexto nervo e 1 paciente com convulsões. Contudo, 2 pacientes cursaram com trombose venosa cerebral, 2 pacientes com ataque isquêmico transitório (AIT), 1 paciente com hemorragia subaracnoide e 5 não especificados. Por fim, neste mesmo estudo, 3 pacientes evoluíram com depressão, 2 pacientes com mudança de personalidade, 1 paciente com catatonia e 1 paciente com mania **(Tabela 4)**.

Tabela 5. Idade média dos pacientes com delirium

Autores	Idade média no delirium
<i>Pun et al.</i> ⁴³	-
<i>Mcloughlin et al.</i> ⁴⁴	66
<i>Rebora et al.</i> ⁴⁵	84
<i>Méndez et al.</i> ⁴⁶	-
<i>Mazza et al.</i> ⁴⁷	58
<i>Varatharaj et al.</i> ⁴⁸	-

Na análise dos episódios de delirium, somente os estudos de *Mcloughlin et al.*⁴⁴, *Rebora et al.*⁴⁵ e *Mazza et al.*⁴⁷ trouxeram dados completos a respeito da idade média dos indivíduos que apresentaram quadro de delirium, sendo o estudo de *Rebora et al.*⁴⁵ o de maior faixa etária apresentada, dado equivalente a 84 anos. A idade média no delirium foi similar a idade média da amostra total de pacientes, haja vista que *Mcloughlin et al.*⁴⁴ apresentou 66 anos para o delirium e 61 anos na amostra geral. *Mazza et al.*⁴⁷, por sua vez, trouxe a idade média de 58 anos para o delirium, a qual foi equivalente à idade média da amostra geral. **(Tabela 5)**

Tabela 6. Comorbidades e agravantes prévios

Autores	Principais comorbidades prévias
<i>Pun et al.</i> ⁴³	Tagabismo, etilismo, ICC, DPOC, diabetes, doença hepática e doença renal.
<i>Mcloughlin et al.</i> ⁴⁴	-

<i>Rebora et al.</i> ⁴⁵	Tabagismo, HAS, diabetes, cardiopatias, doença respiratória crônica, obesidade, demência e desnutrição.
<i>Méndez et al.</i> ⁴⁶	Tabagismo, HAS, diabetes, dislipidemia, câncer, doenças crônicas (renal, hepática, cardíaca e respiratória)
<i>Mazza et al.</i> ⁴⁷	-
<i>Varatharaj et al.</i> ⁴⁸	-

Na análise dos artigos selecionados, somente os estudos de *Mazza et al.*⁴⁷ e *Varatharaj et al.*⁴⁸ trouxeram dados incompletos a respeito das comorbidades prévias dos pacientes envolvidos no estudo. As comorbidades de maior prevalência no estudo foram o tabagismo, hipertensão, diabetes e doenças cardiorrespiratórias crônicas, presentes nos estudos de *Pun et al.*⁴³, *Rebora et al.*⁴⁵ e *Méndez et al.*⁴⁶. Todavia, o etilismo só foi apresentado como comorbidade no estudo de *Pun et al.*⁴³, assim como a obesidade e quadros demenciais prévios apenas foram notificados no estudo de *Rebora et al.*⁴⁵. **(Tabela 6)**

Além disso, o único estudo que não notificou quanto a presença de distúrbios mentais prévios na amostra foi o estudo de *Pun et al.*⁴³. Os estudos com maior prevalência de problemas mentais prévios foram *Méndez et al.*⁴⁶ e *Varatharaj et al.*⁴⁸, com 50 e 55 casos respectivamente. Por fim, os estudos com maiores taxas de mortalidade foram os de *Pun et al.*⁴³ e *Mcloughlin et al.*⁴⁴, que trouxeram um total de 601 óbitos (28,78%) e 20 óbitos (28,17%), ambos apresentando taxas percentuais similares quando comparados aos seus respectivos espaços amostrais. **(Tabela 7)**

Tabela 7. Presença de outros eventos ou complicações

Autores	Sem diagnóstico	Perda de consciência ou coma	Mortes	Problemas mentais prévios
<i>Pun et al.</i> ⁴³	71	1704	601 (28,78%)	-
<i>Mcloughlin et al.</i> ⁴⁴	24	-	20 (28,17%)	2
<i>Rebora et al.</i> ⁴⁵	-	-	-	50
<i>Méndez et al.</i> ⁴⁶	0	-	-	17
<i>Mazza et al.</i> ⁴⁷	0	-	0	55
<i>Varatharaj et al.</i> ⁴⁸	9	37	-	125

7. LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS

As principais limitações relatadas pelos estudos selecionados dizem respeito ao fato de que a grande maioria deles não foi projetado para analisar os desfechos renais propriamente ditos, sendo estas análises exploratórias ou secundárias, e que os resultados funcionam apenas como geradores de hipóteses. Ademais, o período relativamente curto de acompanhamento dos pacientes, impossibilitando uma análise a longo prazo das complicações neuropsiquiátricas e neurocognitivas, e a amostra populacional relativamente pequena e/ou específica (comprometendo, assim, a generalização dos resultados) também foram limitações relatadas pelos estudos.

Por fim, o quadro de delirium desenvolvido por grande parte dos pacientes internados foi inconclusivo, uma vez que houve fator confundidor quanto a origem do quadro, podendo ele estar relacionado ao Covid ou apenas ao longo período de internamento. Além disso, nem todos os estudos trouxeram as comorbidades presentes nos pacientes envolvidos, dados a respeito de óbitos ou especificações de

outros eventos cerebrovasculares, bem como não especificaram os subtipos de delirium.

Tabela 8. Limitações dos Artigos

Autores	Limitações
<i>Pun et al.</i> ⁴³	As equipes como parte do tratamento de rotina usando instrumentos e a inclusão de UTIs em 69 locais em 14 países aumentou muito a generalização dos resultados do estudo. Além disso, não foram coletados dados de neuroimagem para fundamentar os achados, bem como não foi coletado dados sobre lesão renal aguda, prejudicando a avaliação de associações de lesão renal aguda e delirium nesta população. Ademais, não foram notificados dados sobre doses de sedativos. O momento das avaliações do delirium e a cessação diária da sedação também não foram monitorados, embora seja possível uma prevalência superestimada de delirium, se feito enquanto os pacientes estavam tomando medicamentos sedativos. Não foram incluídos pacientes com história conhecida de doenças cerebrais e isso pode ter resultado em uma subestimação da prevalência de delirium e os pacientes não foram selecionados para coma ou delirium após a alta da UTI e, portanto, durante os dias após a alta da UTI índice até o dia do óbito ou ao final de 21 dias, os pacientes foram considerados acordados sem delirium, podendo ter uma subnotificação quanto a duração do delírio. Por fim, não foi registrado se o coma fora intencionalmente induzido por drogas ou secundário ao processo de doença de um paciente.
<i>Mcloughlin et al.</i> ⁴⁴	Os dados devem ser tratados com cautela pois foram coletados em um único local em um hospital universitário urbano e em um único momento, capturando um espectro de estágios do curso da doença. Como uma amostra de pacientes hospitalizados, os achados podem não ser generalizáveis para as populações da comunidade, pois com um número substancial de pacientes em cuidados intensivos, existem complexidades adicionais para a determinação do delirium. A medida de função física foi

estabelecida por meio de relato de autoinformante e avaliações diretas teriam sido mais precisas, no entanto, os dados são reforçados pela abordagem consistente e sistemática para detecção de delirium e métodos robustos de acompanhamento.

*Rebora et al.*⁴⁵

Em primeiro lugar, embora o delirium tenha sido amplamente diagnosticado graças ao uso rotineiro do rastreamento do delirium na maioria dos centros participantes, reconhecemos que, dada a excepcionalidade do período, alguns casos de delirium podem ter passado despercebidos. No entanto, no auge de uma pandemia, não é razoável supor que a equipe médica terá o tempo e o estado de espírito necessários para realizar uma avaliação completa seguida por uma intervenção não farmacológica para o tratamento do delirium. Em segundo lugar, como os dados foram coletados retrospectivamente de registros eletrônicos de saúde, alguns itens ausentes (por exemplo, desnutrição / obesidade) podem ter introduzido vieses; no entanto, explicamos isso por múltiplas imputações. Terceiro, as coortes de pacientes incluídos no estudo não eram bem equilibradas entre os centros. Isto também, pode ter introduzido vieses, visto que a prevalência média de delirium em nossa população pode ter sido impulsionada principalmente pelo centro com a maior carga de casos. No entanto, realizamos uma análise de sensibilidade excluindo o centro com a maior coorte e a menor taxa de delirium (Centro 3), e os resultados permaneceram consistentes.

*Méndez et al.*⁴⁶

Estudo unicêntrico e exige validação externa. Os testes foram administrados por telefone e a triagem psiquiátrica para sintomas de ansiedade, depressão e PTSD usou medidas autorreferidas após a aplicação de questionários validados. Uma abordagem direta da função neurocognitiva e morbidade psiquiátrica por meio de uma entrevista clínica estruturada e medidas objetivas, como neuroimagem, pode fornecer informações mais precisas. Além disso, devido à alta taxa de abandono (21,8%), os resultados não permitem discernir se foram devidos à ação direta do vírus no SNC ou se foram sequelas cognitivas da reação aguda ao estresse causada por uma doença potencialmente fatal.

*Mazza et al.*⁴⁷ O subgrupo de pacientes com avaliação do estado inflamatório em três meses é muito pequeno para generalizar os achados ao longo do tempo; portanto, mais estudos são necessários para investigar melhor a interação entre inflamação e neurocognição em pacientes com COVID-19. Ademais, os recursos limitados de cuidados de saúde e a adesão do paciente em relação ao ambiente clínico levaram a escolha pela entrevista não estruturada, onde não foi avaliada a neurocognição em todos os pacientes, mas apenas em uma subamostra pouco heterogênea.

*Varatharaj et al.*⁴⁸. Foram excluídos fatores iatrogênicos, como sedativos e antipsicóticos, que devem ser quantificados em estudos de modelagem futuros. Além disso, embora a maioria dos diagnósticos psiquiátricos tenham sido determinados como novos pelo psiquiatra que os notificou, há a possibilidade de que eles não foram diagnosticados antes de o paciente desenvolver COVID-19.

8. DISCUSSÃO

Os dados sobre o delirium na era pandêmica da SARS-CoV-2 são, até o momento, muito limitados. Este vírus destrói o trato respiratório e invade o SNC, ambos os quais produzirão uma circunstância de risco extremamente alto para disfunção cerebral aguda e de longo prazo em pacientes infectados com o vírus COVID-19. Ao analisar o perfil epidemiológico dos pacientes desse estudo, revelou-se que o sexo mais acometido foi o masculino (67,8%), assim como para *Grasselli et al.*⁶¹, cujo percentual para o sexo masculino foi de 82%. Já para *Taquet et al.*⁵⁰ encontraram que apenas 44% de seus pacientes como sendo do sexo masculino e 66,4% do sexo feminino, um dado estatisticamente similar a amostra masculina do presente estudo. Semelhante ao estudo de *Taquet et al.*⁵⁰, *Wang Q et al.*⁵⁵ encontraram que 45% eram do gênero masculino e 54% do sexo feminino.

Nesse estudo, encontrou-se média de idade 64 anos \pm 1 e o grupo mais prevalente foi o de idosos acima de 60 anos, os quais foram apontados com 87,4%

da amostra, seguido pelo grupo de meia idade (57-58 anos), com 12,52%. O estudo de *Grasselli et al*⁶¹ apresentou achados semelhantes pois dos 1.591 pacientes incluídos no estudo, a mediana de idade (IQR) foi de 63 (56-70) anos. A predominância do delirium nestas faixas etárias em relação aos pacientes mais jovens, para alguns autores, pode estar relacionada a maior fragilização e vulnerabilidade do paciente, tanto para cursar um quadro mais grave de COVID-19, quanto para desenvolver com um episódio de delirium.

Outro ponto relevante observado diz respeito aos impactos que a pandemia e as medidas associadas a ela geraram na saúde mental da população de forma geral, haja vista que uma pandemia dessa magnitude sempre representa uma ameaça à saúde mental das pessoas afetadas e de seus contatos próximos. Para *Ahmed et al*⁶⁰, pacientes confirmados, pacientes com suspeita de infecção e aqueles com contato próximo aos pacientes podem ter uma prevalência maior de ansiedade, depressão, raiva e outros distúrbios psicológicos adaptativos associados.

Da mesma forma, em uma pequena coorte, *Helms et al.*⁵⁴ relataram que 118 (84%) de 140 pacientes apresentaram delirium ou exame neurológico anormal que se correlacionou fortemente com o tempo de ventilação, dado incompatível com o presente neste estudo, uma vez que no presente estudo 43,5% dos indivíduos estudados evoluíram com quadro de delirium e 55% cursaram com outros eventos cerebrovasculares.

Apesar da alta taxa total de delirium e eventos cerebrovasculares apresentados pela amostra global (98,6%), a taxa de mortalidade dos indivíduos foi mais baixa, variando entre 28% e 30%. Tais dados são equivalentes com os encontrados no estudo *Liotta et al*⁵⁹, cuja taxa de mortalidade descrita foi de 21,7% e o de *Wang Q et al.*⁵⁵ cuja taxa de mortalidade foi descrita em pacientes com um diagnóstico recente de transtorno mental, os quais tiveram um aumento significativo risco de infecção por COVID-19, um efeito mais forte para depressão (odds ratio ajustada, AOR = 7,64, IC 95%: 7,45-7,83, p <0,001) e esquizofrenia (AOR = 7,34, IC 95%: 6,65-8,10, p <0,001).

Entre os pacientes com diagnóstico recente, mulheres com transtornos mentais tinham maior chance de infecção por COVID-19 do que homens, com a maior disparidade de gênero para TDAH (AOR = 2,03, IC de 95%: 1,73-2,39, p <0,001). Pacientes com diagnóstico recente de transtorno mental e infecção por COVID - 19

tiveram uma taxa de mortalidade de 8,5% (vs. 4,7% entre pacientes COVID - 19 sem transtorno mental, $p < 0,001$) e uma taxa de hospitalização de 27,4% (vs . 18,6% entre os pacientes COVID - 19 sem transtorno mental, $p < 0,001$).

*Taquet M, et al.*⁵⁰ realizaram um estudo de coorte que demonstrou a associação entre o coronavírus e doenças psiquiátricas e neurológicas. A metodologia dessa pesquisa se baseou na análise do tempo de diagnóstico do SARS-CoV-2 até o surgimento dos sintomas neurológicos e psiquiátricos. Os autores observaram que a incidência aproximada dessas manifestações após seis meses da doença foi de 33,6%. Ainda, em relação a análise individual, houve ocorrência de 0,56% para hemorragia intracraniana, 2,1% para o acidente vascular cerebral isquêmico, 0,1% para parkinsonismo, 0,67% para demência, 17,4% para transtorno de ansiedade e 1,4% para transtorno psicótico. Especula-se que a psicose ligada a COVID-19 possa surgir como uma resposta direta do cérebro à hipercitocinemia e resposta imune ou ser uma resposta secundária à medicação, sendo que a incidência de psicose entre pessoas com infecção viral varia entre 0,9 e 4%.

Tais dados são compatíveis com os relatórios de vigilância do Reino Unido apresentados pelo estudo de Varatharaj et al⁴⁸, trazido nesta revisão, que descreveu o estado mental alterado em 31% dos 139 pacientes com SARS-CoV-2 confirmados, com 59% dos casos apresentando sintomas neuropsiquiátricos. Embora o estudo não inclua fatores iatrogênicos que possam ter contribuído para o estado mental alterado, ou seja, medicações como corticosteroide, sedativos e antipsicóticos, o início precoce da psicose e a gravidade da infecção viral são sugestivos de fatores precipitantes autoimunes levando ao estado mental alterado.

O tabagismo, a hipertensão e a diabetes apresentaram-se como as comorbidades mais frequentes no presente estudo, sendo observado nos estudos de *Pun et al.*⁴³, *Rebora et al*⁴⁵ e *Méndez et al.*⁴⁶, seguidas pelas doenças crônicas de origem cardiovascular, respiratória, hepática e renal. Ainda para *Grasselli et al*⁶¹, dos 1.043 pacientes com dados disponíveis, 68% tinham pelo menos 1 comorbidade e 49% tinham hipertensão. Nesse contexto, pode-se inferir que, de fato, a presença de comorbidades que debilitam a resposta imunológica primária são achados muito comuns na triagem de pacientes com manifestações neuropsiquiátricas secundárias a infecção por COVID-19.

No estudo de *Szczęśniak et al.*⁵⁶ também foi analisado um estudo com 40.469 pacientes diagnosticados com COVID-19, em que 22,5% deles expressaram sintomas neuropsiquiátricos, incluindo cefaleia (3,7%), insônia (3,4%), encefalopatia (2,3%), doença cerebrovascular (1%), depressão (3,8%) e ideação suicida (0,2%), corroborando com os achados do presente estudo, que trouxeram um percentual de apenas 7,7% de distúrbios neuropsiquiátricos prévios em contraposição aos 98,6% de indivíduos que apresentaram complicações neurocognitivas após a infecção por SARS-CoV-2, sendo descritas como episódios de delirium, psicose, mania e outras alterações cerebrovasculares (55%).

Outro importante achado na literatura que corrobora com os dados encontrados neste estudo dizem respeito à elevada ocorrência de transtornos psiquiátricos em indivíduos que contraíram COVID-19 nos estudos de *Tarsitani et al.*⁵⁷ e *Butler et al.*⁵⁸, os quais atestaram que sintomas neuropsiquiátricos, particularmente delirium, já eram comuns em surtos anteriores de outros coronavírus de doença respiratória aguda grave (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e que, até agora, o COVID-19 parece seguir um padrão semelhante.

Embora a infecção por SARS-CoV-2 tenha sido inicialmente hipotetizada como contribuindo diretamente para os sintomas neurológicos, parece mais provável que os efeitos neurológicos sejam causados indiretamente por fatores como baixos níveis de oxigênio no sangue, coagulopatia, exposição a medicamentos sedativos e analgésicos, isolamento e imobilidade. Historicamente, as taxas de delirium entre as populações de UTI mecanicamente ventiladas foram consistentemente de 70-75%, e a duração do delirium tem se mostrado um preditor independente de longos períodos de internação, maior mortalidade, maior custo de tratamento e taxas alarmantes de demência adquirida que dura anos após a doença⁵¹⁻⁵³.

A sedação intensa, especialmente com benzodiazepínicos, é geralmente considerada como fator de aumento para o risco de delirium e coma durante a doença aguda, e muitas vezes os esforços conduzidos por protocolo para minimizar a sedação no manejo da insuficiência respiratória aguda levaram a reduções no cérebro agudo disfunção. Como já mencionado, a inflamação é mediada por citocinas, quimiocinas, ROS e outras moléculas bioativas. Essas moléculas agem como DAMPs, sinalizando astro- e microgliose. A primeira resposta imune a um insulto no sistema nervoso é a

ativação de células microgлияis, que está envolvida em mecanismos anti-inflamatórios de defesa e reparo de lesões ²⁴.

9. CONCLUSÃO

Levando em conta o impacto da pandemia na saúde mental da população geral, é inegável que há uma demanda de novos estudos e estratégias que busquem atender os grupos que tendem a ser mais afetados pelas complicações neuropsiquiátricas associadas a infecção pelo novo coronavírus. Haja vista que os estudos trazidos apontam para uma maior fragilização desses pacientes para desenvolver um quadro de delirium e tendo em vista as repercussões psíquicas à longo prazo após a prima infecção, com maior embasamento científico será possível planejar um manejo mais precoce e direcionado para esses indivíduos. A diversidade dos fatores associados, como idade avançada, comorbidades prévias e outras complicações, requer ações multisetoriais e adaptadas para as demais realidades.

Por conseguinte, não apenas os profissionais da saúde, mas também os pesquisadores devem agir na busca da maior aquisição de conhecimento a respeito da nova doença e de suas repercussões neuropsíquicas, uma vez que foi possível observar que os demais estudos disponíveis ainda são muito recentes e possuem uma abordagem superficial devido à fatores como a pouca informação descrita na literatura sobre o curso da doença a longo prazo, a pequena população dos estudos e pelos subnotificação específica sobre as doenças psíquicas de base prévia.

10. REFERÊNCIAS

1. Hinkin CH, Castellon SA, Atkinson JH, Goodkin K. Aspectos neuropsiquiátricos da infecção pelo HIV em idosos. *J Clin Epidemiol* 2001; 54 (suppl 1): S44-52.
2. Parker AM, Sricharoenchai T, Raparla S, Schneck KW, Bienvenu OJ, Needham DM. Transtorno de estresse pós-traumático em doença crítica sobreviventes: uma metaanálise. *Crit Care Med* 2015; 43: 1121–29.
3. Nobre Akim Felipe Santos, Sousa Rita Catarina Medeiros, Santos Mirleide Cordeiro dos, Barbagelata Luana Soares, Costa Júnior Edivaldo, Lima Deimy Ferreira et al Primeira detecção de coronavírus humano associado à infecção respiratória aguda na Região Norte do Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude* [Internet]. 2014 Jun [citado 2020 Nov 25]; 5(2): 37-41. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232014000200005&lng=pt
4. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurológicas alterações devido a infecções por vírus respiratórios. *Neurosci celular frontal* 2018; 12: 386.
5. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. O impacto psicológico de quarentena e como reduzi-la: revisão rápida das evidências. *Lancet* 2020; 395: 912–20.
6. Siu JY. O estigma associado ao SARS das vítimas do SARS no pós- Era SARS de Hong Kong. *Qual Health Res* 2008; 18: 729–38.
7. Asmundson GJG, Taylor S. Coronaphobia: medo e o 2019-nCoV Surto. *J Ansiedade Disord* 2020; 70: 102196.
8. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; published online April 10. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
9. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; published online Feb 27. DOI:10.1002/jmv.25728.
10. Is the Rigidity of SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Motif the Hallmark for Its Enhanced Infectivity? Insights from All-Atom Simulations- Angelo Spinello, Andrea Saltalamacchia, and Alessandra Magistrato *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2020** 11 (12), 4785-4790 DOI: 10.1021/acs.jpcclett.0c01148
11. Chu H, Chan JF-W, Yuen TT-T, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19:an observational

- study. *Lancet Microbe* 2020; published online April 21. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5).
12. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun* 2020; published online April 13. DOI:10.1016/J.BBI.2020.04.027.
 13. 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* 2020;
 14. Cui J, Li F, Shi-Li Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
 15. Millan-Oñate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H, Rodríguez-Sabogal IA, Álvarez-Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel coronavirus (SARS CoV-2). *Infect.* 2020;24(3):187-92. <https://doi.org/10.22354/in.v24i3.848>
 16. Mattar S, González M. Zoonotic emergence of coronavirus: a potential public risk for Latin America. *Rev MVZ Cordoba.* 2018;23(3):6775-7. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1408>
 17. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of COVID-19: studies needed. *N Engl J Med.* 2020;382:1194-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2002125>
 18. 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;382:727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
 19. Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Sah R, Paniz-Mondolfi A et al. History is repeating itself: a probable zoonotic spillover as a cause of an epidemic: the case of 2019 novel coronavirus. *Infez Med.* 2020;28(1):3-5.
 20. Butler M, Watson C, Rooney A, et al. The neurology and neuropsychiatry of covid-19. *BMJ Opinion*, 1 de maio de 2020. <https://blogs.bmj.com/jnnp/2020/05/01/the-neurology-and-neuropsychiatry-of-covid-19/>
 21. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of covid-19 on the nervous system. *Cell*2020;183:16-27.e1. doi:10.1016/j.cell.2020.08.028 pmid:32882182
 22. Gulko E, Oleksk ML, Gomes W, et al. MRI brain findings in 126 patients with covid-19: initial observations from a descriptive literature review. *AJNR Am J Neuroradiol*2020. doi:10.3174/ajnr.A6805 pmid:32883670
 23. Neumann B, Schmidbauer ML, Dimitriadis K, et al., PANDEMIC and the IGNITE study groups. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. *J Neurol Sci*2020;418:117090. doi:10.1016/j.jns.2020.117090 pmid:32805440
 24. Alexopoulos H, Magira E, Bitzogli K, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibodies in the CSF, blood-brain barrier dysfunction, and neurological outcome: Studies in 8 stuporous and

comatose patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*2020;7:e893. doi:10.1212/NXI.0000000000000893 pmid:32978291

25. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*2020;395:1033-4. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0 pmid:32192578
26. Mcloughlin BC ,Miles A ,Webb TE ,et al. Resultados funcionais e cognitivos após delírio de COVID-19 . *Eur Geriatr Med* 2020 . doi: 10.1007 / s41999-020-00353-8 pmid: 32666303
27. Poloni TE , Carlos AF , Cairati M , et al. Prevalência e valor prognóstico do delirium como apresentação inicial do COVID-19 em idosos com demência: um estudo retrospectivo italiano . *EClinicalMedicine* 2020 ; 26 : 100490 . doi: 10.1016 / j.eclinm.2020.100490 pmid: 32838241
28. Helms J , Kremer S , Merdji H , et al. Características neurológicas na infecção grave por SARS-CoV-2 . *N Engl J Med* 2020 doi: 10.1056 / NEJMc2008597
29. Varatharaj A ,Thomas N ,Ellul MA ,et al. ,Grupo de Estudo CoroNerve. Complicações neurológicas e neuropsiquiátricas de COVID-19 em 153 pacientes: um estudo de vigilância em todo o Reino Unido . *Lancet Psychiatry* 2020 ; 7 : 875 - 82 . doi: 10.1016 / S2215-0366 (20) 30287-X pmid: 32593341
30. Mazza MG ,De Lorenzo R ,Conte C ,et al. ,Grupo de estudo da clínica ambulatorial COVID-19 BioB. Ansiedade e depressão em sobreviventes de COVID-19: papel dos preditores inflamatórios e clínicos . *Brain Behav Immun* 2020 ; S0889-1591 (20) 31606-8 . doi: 10.1016 / j.bbi.2020.07.037 pmid: 32738287
31. Halpin SJ ,Mclvor C ,Whyatt G ,et al. Sintomas pós-alta e necessidades de reabilitação em sobreviventes da infecção por COVID-19: uma avaliação transversal . *J Med Virol* 2020 . doi: 10.1002 / jmv.26368 pmid: 32729939
32. Zhou H ,Lu S ,Chen J ,et al. O panorama da função cognitiva em pacientes com COVID-19 recuperados . *J Psychiatr Res* 2020 ; 129 : 98 - 102 . doi: 10.1016 / j.jpsychires.2020.06.022 pmid: 32912598
33. Piero Poletti, Marcello Tirani, Danilo Cereda, Filippo Trentini, Giorgio Guzzetta, Giuliana Sabatino, Valentina Marziano, Ambra Castofino, Francesca Grosso, Gabriele Del Castillo, Raffaella Piccarreta, ATS Lombardy COVID-19 Task Force, Aida Andreassi, Alessia Melegaro, Maria Gramegna, Marco Ajelli, Stefano Merler-Probability of symptoms and critical disease after SARS-CoV-2 infection. <https://arxiv.org/abs/2006.08471>
34. Kumar Sanjay, Veldhuis Alfred, Malhotra Tina. Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19 <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.577529>
35. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. A tempestade de citocinas em COVID-19: Uma visão geral do envolvimento do sistema receptor de quimiocina /

quimiocina. *Citocinas Fator de Crescimento Rev.* 2020; 53: 25-32. doi: 10.1016 / j.cytogfr.2020.05.003

36. Gibney SM, Drexhage HA. Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013 Sep;8(4):900-20. doi: 10.1007/s11481-013-9462-8. Epub 2013 May 5. PMID: 23645137.
37. James Martens, Roger Grosse. Optimizing Neural Networks with Kronecker-factored Approximate Curvature. <https://arxiv.org/abs/1503.05671>
38. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, Blasquez P, Ugarte S, Ibanez-Guzman C, Centeno JV, Laca M, Grecco G, Jimenez E, Árias-Rivera S, Duenas C, Rocha MG; Delirium Epidemiology in Critical Care Study Group. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care.* 2010;14(6):R210
39. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washinton, DC: American Psychiatric Association; 2000.
40. Jeste D, Blacker D, Blazer D, Ganguli M, Grant I, Paulsen J, et al. Neurocognitive disorders: a proposal from the DSM-5 Neurocognitive Disorders Work Group. Neurocognitive Criteria Draft, American Psychiatric Association; 2010.
41. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 2001;286(21):2703-10.
42. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001;27(5):859-64.
43. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, et al. Prevalência e fatores de risco para delirium em pacientes criticamente enfermos com COVID-19 (COVID-D): um estudo de coorte multicêntrico [a correção publicada aparece no *Lancet Respir Med.* 2021 27 de janeiro;:]. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (3): 239-250. doi: 10.1016 / S2213-2600 (20) 30552-X
44. Mcloughlin BC, Miles A, Webb TE, et al. Resultados funcionais e cognitivos após delírio de COVID-19. *Eur Geriatr Med.* 2020; 11 (5): 857-862. doi: 10.1007 / s41999-020-00353-8
45. Reborá P., Rozzini R., Bianchetti A, et al. Delirium em pacientes com infecção por SARS-CoV-2: um estudo multicêntrico. *J Am Geriatr Soc.* 2021; 69 (2): 293-299. doi: 10.1111 / jgs.16969

46. Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi SC, et al. Resultados neuropsiquiátricos de curto prazo e qualidade de vida em sobreviventes de COVID-19. *J Intern Med* . 2021; 290 (3): 621-631. doi: 10.1111 / joim.13262

47. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al. Psicopatologia persistente e prejuízo neurocognitivo em sobreviventes de COVID-19: Efeito de biomarcadores inflamatórios em acompanhamento de três meses. *Brain Behav Immun* . 2021; 94: 138-147. doi: 10.1016 / j.bbi.2021.02.021

48. Varatharaj A, Thomas N., Ellul MA, et al. Complicações neurológicas e neuropsiquiátricas de COVID-19 em 153 pacientes: um estudo de vigilância em todo o Reino Unido [a correção publicada aparece no *Lancet Psychiatry*. 14 de julho de 2020 ;:]. *Lancet Psychiatry* . 2020; 7 (10): 875-882. doi: 10.1016 / S2215-0366 (20) 30287-X

49. Amorim T. M. de, Mendes A. C. R., Correa C. de S. F., Ramalho F. L. S., Silveira A., Souza M. M. de, Magalhães T. de O., Rosendo S. S., Cruz S. D., & Guzella M. V. V. M. (2021). Alterações no sistema nervoso central e suas manifestações neuropsiquiátricas em pacientes pós COVID-19. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 30, e8310. <https://doi.org/10.25248/reac.e8310.2021>

50. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. Desfechos neurológicos e psiquiátricos de 6 meses em 236 379 sobreviventes de COVID-19: um estudo de coorte retrospectivo usando registros eletrônicos de saúde. *Lancet Psychiatry* . 2021; 8 (5): 416-427. doi: 10.1016 / S2215-0366 (21) 00084-5

51. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium como preditor de mortalidade em pacientes ventilados mecanicamente em unidade de terapia intensiva. *JAMA*. 2004; **291** (14): 1753–1762.

52. Vasilevskis EE, Chandrasekhar R, Holtze CH, Graves J, Speroff T, Girard TD, Patel MB, Hughes CG, Cao A, Pandharipande PP, et al. O custo do delírio e do coma na UTI no paciente da unidade de terapia intensiva. *Med Care*. 2018; 56 (10): 890–897.

53. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, et al. Comprometimento cognitivo de longo prazo após doença crítica. *N Engl J Med*. 2013; **369** (14): 1306–1316.

54. Helms J, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *The New England Journal of Medicine*, 2020; 382:2268–2270.

55. Wang Q, Xu R, Volkow ND. Aumento do risco de infecção e mortalidade por COVID-19 em pessoas com transtornos mentais: análise de registros eletrônicos de saúde nos Estados Unidos. *World Psychiatry*. 2021; 20 (1): 124-130. doi: 10.1002 / wps.20806
56. Szcześniak D, et al. The SARS-CoV-2 and mental health: From biological mechanisms to socialconsequences. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2021; 104:110046
57. Tarsitani L, et al. Post-traumatic Stress Disorder Among COVID-19 Survivors at 3-Month Follow-up After Hospital Discharge. *The Journal of General Internal Medicine*, 2021;29:1–6.
58. Butler M, et al. Neuropsychiatric complications of covid-19: From acute delirium to long term fatigue, covid-19 has serious neuropsychiatric effects. *British Medical Journal*, 2020; 371: 3871.
59. Liotta EM, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2020; 7(11): 2221-2230.
60. Ahmed MZ, et al. Epidemic of COVID-19 in China and associated Psychological Problems. *Asian Journal of Psychiatry*, 2020;51: 1-7.
61. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Características de linha de base e resultados de 1.591 pacientes infectados com SARS-CoV-2 internados em UTIs da região da Lombardia, Itália [a correção publicada aparece no JAMA. 25 de maio de 2021; 325 (20): 2120]. *JAMA* . 2020; 323 (16): 1574-1581. doi: 10.1001 / jama.2020.5394

ANEXO 1

Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	STROBE
<i>Pun et al.</i> ⁴³	0,75	1	1	1	1	0,5	0,5	0,75	0,5	1	1	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,5	1	0,75	0,5	0,75	1	75%
<i>Mcloughlin et al.</i> ⁴⁴	1	1	1	1	1	0,75	0,75	0,75	0,75	1	1	1	0,5	1	0,5	0,5	0,25	1	0,75	1	1	1	86,3%
<i>Rebora et al.</i> ⁴⁵	1	1	1	1	1	0,5	0,75	1	0,25	1	1	0,5	0,5	0,75	0,5	0,5	0,75	1	0,5	1	0,75	0,5	76,1%
<i>Méndez et al.</i> ⁴⁶	1	1	1	1	1	0,75	0,5	1	0,75	1	1	1	0,75	1	1	1	1	1	0,5	1	0,75	1	90,9%
<i>Mazza et al.</i> ⁴⁷	1	1	1	1	1	0,5	1	1	0,25	1	1	1	0,5	1	1	0,75	0,5	1	1	1	1	1	88,6%
<i>Varatharaj et al.</i> ⁴⁸	0,75	1	1	1	1	0,25	1	0,5	0,5	1	0,5	1	0,75	1	1	0,5	0,5	1	0,5	1	1	0,5	78,4%

Quadro 1- Notas atribuídas aos artigos selecionados através da aplicação do STROBE.