



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DO PARÁ
CURSO DE MEDICINA**

**BRENDA KAWANY DE ANDRADE MORAES
MARIANA HOOVER MIRANDA DE REZENDE
MARIA EDUARDA LACERDA SILVA SANTOS
PEDRO NILSON FONTÃO SILVA**

**REPERCUSSÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS EM DECORRÊNCIA
DA INFECÇÃO POR COVID-19: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

MARABÁ, NOVEMBRO DE 2022

**BRENDA KAWANY DE ANDRADE MORAES
MARIANA HOOVER MIRANDA DE REZENDE
MARIA EDUARDA LACERDA SILVA SANTOS
PEDRO NILSON FONTÃO SILVA**

**REPERCUSSÕES NEUROPSIQUIATRICAS EM DECORRÊNCIA
DA INFECÇÃO POR COVID-19: UMA REVISÃO
BIBLIOGRAFICA**

Trabalho de Conclusão do Curso,
apresentado ao curso de Medicina da
Faculdade de Ciências Médicas como
requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof.º José Walter Lima
Prado

MARABÁ, NOVEMBRO DE 2022

**BRENDA KAWANY DE ANDRADE MORAES
MARIANA HOOVER MIRANDA DE REZENDE
MARIA EDUARDA LACERDA SILVA SANTOS
PEDRO NILSON FONTÃO SILVA**

**REPERCUSSÕES NEUROPSIQUIATRICAS EM DECORRÊNCIA
DA INFECÇÃO POR COVID-19: UMA REVISÃO
BIBLIOGRAFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado pela Banca Examinadora
para obtenção do do título de
Bacharel em Medicina, no Curso de
Medicina da Faculdade de Ciências
Médicas do Pará, FACIMPA.

Marabá, xx de de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof.º José Walter Lima Prado- Orientador

Prof.....

Prof.....

Dedicatória

Dedicamos esse TCC a nossas famílias, que são nossa base e motivo de tudo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao nosso orientador, Dr. José Walter, pela inspiração e pela luz durante a produção desse estudo.

Agradecemos às nossas famílias, pelo apoio incondicional durante essa trajetória.

Também dizemos nosso mais profundo obrigado à equipe docente, sempre nos ajudando quando precisamos.

Por fim, agradecemos a Deus, Aquele que nos guia e conforta sempre.

RESUMO

A infecção ocasionada pelo novo SARS-COV-2, é responsável por infectar inúmeras células do corpo humano, de diversas cadeias sistêmicas. Assim sendo, ganha ênfase para as células do Sistema Nervoso Central, que também são infectadas juntamente com as células do epitélio respiratório. Dessa forma, com base nos estudos verificados o Covid-19 possui habilidade de neuroinvasão, apresentando uma cadeia ampla de sintomas, variando dos mais leves a sintomas agudos, até facultar a doenças neuropsiquiátricas persistentes, sequelas físicas e doenças neurovasculares. Tendo em vista a pertinência do assunto iremos compreender os distúrbios neuropsiquiátricos decorrentes da infecção por COVID-19, assim como entender os meios pelo qual o vírus atinge o sistema nervoso central e alterações responsáveis pelos distúrbios neuropsiquiátricos. Diante disso espera-se que a pesquisa expositiva sobre as alterações neuropsiquiátricas em decorrência da infecção por SARS COV-2 contribua, de maneira clara e objetiva, para um melhor entendimento sobre a dinâmica da doença e o seu comportamento nos indivíduos afetados.

Palavras-chave: SARS-COV-2, Covid-19, Doenças Neuropsiquiátricas.

SUMÁRIO

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 8 |
| 2 | OBJETIVOS..... | 9 |
| 2.1 | Objetivo Geral..... | 9 |
| 2.2 | Objetivos Específicos | 9 |
| 3 | METODOLOGIA | 10 |
| 3.1 | Desenho do Estudo..... | 10 |
| 3.2 | Critérios de Inclusão | 10 |
| 3.3 | Critérios de Exclusão | 10 |
| 3.4 | Local e Período do Estudo | 11 |
| 4 | RESULTADOS..... | 11 |
| 4.2 | Os meios pelos quais a COVID19 afeta pacientes com transtornos de humor e as alterações do sistema nervoso causadas a partir dessa associação | 17 |
| 5 | CONCLUSÃO | 19 |
| 6 | REFERÊNCIAS..... | 20 |
| 7 | APÊNDICES | 22 |
| 7.1 | Carta de aceite para publicação | 22 |

1 INTRODUÇÃO

O primeiro relato de infecção por SARS Cov-2, vírus causador da doença COVID-19, ocorreu na China, em dezembro de 2019 e foi categorizado com pandemia em 16 de abril de 2020 pela World Health Organization. Na época pouco se sabia sobre o vírus ou sobre sua patogenia, no entanto, hoje já é possível afirmar que o vírus SARS-Cov 2 é capaz de causar uma infecção viral importante, este possui importante tropismo por receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), encontrada em abundância no epitélio respiratório, causar potente lesão pulmonar, impedindo a realização de trocas gasosas, originar uma elevada resposta imunológica e inflamatória; e nos casos mais graves, causar a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e/ou insuficiência respiratória.

Além disso, a doença do Covid-19 também tem sido relacionada com uma das causas das síndromes neurológicas na atualidade. Este fato possui relação com a presença da enzima conversora de angiotensina 2 no sistema nervoso e capacidade do vírus de atravessar a barreira hematoencefálica somado ao seu potencial neurotóxico, que, por sua vez, é capaz de ocasionar a morte de células nervosas. (Garcia et AL, 2020) (Souza e Santiago, 2021) No mais, devido ao seu padrão de virulência e de seu alto índice de transmissibilidade, medidas de distanciamento social severas foram adotadas para conter o avanço da infecção por SARS-CoV 2, e assim, escolas, shoppings e comércios foram interditados.

Em consequência desse fato, vários indivíduos tiveram que se afastar de suas respectivas ocupações, e isolar-se em casa, o que por sua vez, provocou emoções e sentimentos que podem ameaçar à saúde mental, por exemplo, ansiedade, medo, raiva, insegurança e vulnerabilidade social. Ainda, cabe pontuar que o indivíduo vítima da infecção diretamente, vive uma experiência de medo de morte, além do medo de perda de familiares e amigos próximos.

A associação entre os fatores de risco para o desenvolvimento do adoecimento mental junto aos efeitos neuroinvasivos da infecção são responsáveis pelos distúrbios psiquiátricos na síndrome pós-covid. (Silva et AL, 2020) Por conseguinte, não somente a saúde mental virá a ser afetada diante das adversidades do momento da pandemia, pois, é válido ressaltar que a infecção por SARS-Cov2 irá ser um dos principais percussores do aumento dos distúrbios neuropsiquiátricos da atualidade devido ao seu efeito neurotóxico.

Apesar do COVID-19 ter alcançado visibilidade como patologia prevalente do sistema respiratório, também é possível enfatizar seus impactos neurológicos e psiquiátricos, pois ele é capaz de se apresentar com grande carga viral no sistema nervoso, visto que se exterioriza através da barreira hematoencefálica, dispondo-se do transporte axonal retrógrado. Em conformidade com os dados observa-se que a psicose ligada a COVID-19 seja capaz de 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 tem uma estimativa de até 4%. Os pertinentes estudos demonstraram manifestações psiquiátricas em pacientes com MERS ou SARS durante a fase aguda, como aumento dos níveis de estresse, memória prejudicada, sintomas de depressão, ansiedade, PTSD, psicoses e comportamento suicida.

Em vista disso, esses dados serão um dos indicadores mais sensíveis para avaliar a influência do Covid-19 no surgimento dos distúrbios neuropsiquiátricos. Tendo em vista a magnitude da doença como importante problema de saúde pública e sua elevada incidência torna imprescindível o conhecimento de suas características no surgimento dos distúrbios. Diante disso, o presente trabalho visa compreender os distúrbios neuropsiquiátricos decorrentes da infecção por SARS COV-2 e a influência do distanciamento social, entender como os meios pelo qual o vírus atinge o sistema nervoso central e acarreta alterações responsáveis pelos distúrbios neurológicos, além, de compreender os fatores de risco e mecanismos pelo qual a infecção gera alterações psiquiátricas na síndrome pós-covid.

Diante disso, surge o questionamento de quais são e como ocorrem as principais repercussões neuropsiquiátricas decorrente da infecção por SARS COV-2.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Compreender os distúrbios neuropsiquiátricos decorrentes da infecção por COVID-19.

2.2 Objetivos Específicos

- Entender os meios pelo qual o vírus atinge o sistema nervoso central e alterações responsáveis pelos distúrbios neuropsiquiátricos.

3 METODOLOGIA

O presente estudo encontra-se baseado em uma estratégia qualitativa-quantitativa de pesquisa, sob a ótica, de que as duas estratégias funcionam como complementares, a qualidade não é uma contradição lógica de quantidade (DEMO, 2002, p.35). Ademais, possui um caráter descritivo e expositivo, por meio de uma revisão bibliográfica. Desta forma, pretendemos, neste tópico, apresentar os métodos utilizados na pesquisa, juntamente, com o universo escolhido a partir dos critérios de inclusão e exclusão.

3.1 Desenho do Estudo

Refere-se a um estudo descritivo e expositivo com pesquisa de revisão bibliográfica integrativa, norteada em estudos prévios sobre a influência da infecção por Sars-Cov 2 no surgimento de distúrbios neuropsiquiátricos. A revisão bibliográfica integrativa limita-se na análise crítica e rigorosa de artigos anteriores, escolhidos sob certos critérios a respeito de determinado tema, realizada por meio da leitura, verificação e revisão de publicações, livros e revistas relacionadas, que têm por objetivo realizar um levantamento do que há de atual sobre o assunto abordado.

3.2 Critérios de Inclusão

Como critérios inclusivos para as etapas da revisão bibliográfica ficaram préestabelecidos definição do problema e formulação das questões temáticas; critérios para seleção da amostra; levantamento dos dados relevantes das pesquisas; leitura na íntegra e análise criteriosa dos estudos incluídos; explanação dos resultados, interpretação dos dados e apresentação da revisão. Foram incluídos, por fim, os artigos que se adequavam ao tema proposto como problemática do estudo e estavam disponíveis na íntegra e publicados no idioma português ou inglês. Em relação ao recorte temporal, foram incluídos os artigos publicados eletronicamente entre 2016 e 2021.

3.3 Critérios de Exclusão

A pré-seleção dos artigos encontrados constituiu-se por meio da leitura dos resumos disponíveis nas bases de dados, sendo posteriormente descartados os artigos que não puderam ser visualizados na íntegra. Além disso, foram excluídos também, por critério temporal os artigos publicados há mais de cinco anos.

3.4 Local e Período do Estudo

As buscas foram realizadas no mês de setembro de 2021, e foram encontradas publicações relativas ao tema abordado, utilizando-se os seguintes descritores com conectores booleanos, em conjunto na pesquisa: coronavírus and distúrbios neuropsiquiátricos. As buscas foram realizadas em três bases de dados biográficas: Pubmed, em que foi identificado o total 5 artigos; Science direct com o total de 4 artigos encontrados e PMC com um total de 6 artigos selecionados para a avaliação.

3.5 Procedimentos para a Coleta de Dados

A extração dos dados será composta por informações sobre autores, ano, periódico, título, objetivo, população, conclusões, limitações e perspectivas.

4 RESULTADOS

Num primeiro momento, é importante contextualizar a pandemia da COVID-19 como sendo causadora da necessidade brusca de adaptações no cotidiano de pessoas em todo o mundo. O isolamento e o distanciamento social destacam-se, nesse cenário, como fatores estressores, que acabavam por provocar – de forma indireta, à semelhança de pandemias anteriores – sintomas depressivos e de estresse pós-traumático nos indivíduos que contraíram a forma aguda da doença.

Um fator a ser destacado, além disso, é a vulnerabilidade aumentada de pacientes que já possuem transtornos neuropsiquiátricos aos efeitos psíquicos da COVID-19 (GUNNELL et al., 2020). Além disso, pacientes com transtornos do humor tendem a responder com prognósticos piores diante de infecções respiratórias (SILVA et al., 2020). Sendo assim, fica clara a necessidade de compreender os distúrbios neuropsiquiátricos causados ou agravados por um quadro clínico prévio de COVID, também por conta do severo aumento do número de casos de transtornos do humor no contexto pandêmico (COSTA, 2020) dentre a população em geral.

Nesse ínterim, os transtornos de humor – bipolar e depressivo maior, especificamente – merecem destaque numa análise ampla, de maneira que haja a compreensão acerca dos distúrbios neuropsiquiátricos decorrentes da SARS-CoV-2

e dos meios fisiopatológicos e exteriores pelos quais o vírus afeta e altera o sistema nervoso, causando tais distúrbios. Para tanto, os resultados da presente pesquisa foram separados de acordo com esses dois eixos de discussão para que a análise atenda, enfim, os objetivos da pesquisa.

4.1 Características gerais dos distúrbios neuropsiquiátricos do humor

É importante, num primeiro momento, definir os motivos pelos quais o transtorno depressivo maior e a bipolaridade têm uma relação tão específica com a COVID-19. Ressalta-se, ainda, que os 12 transtornos de humor são altamente associados, na literatura, a alterações do ritmo circadiano e sintomas de afetação do sono. Nesse ínterim, é necessário descrever, de modo geral, os elementos-chave que estabelecem o curso da bipolaridade e do transtorno depressivo maior. Nesse ínterim, Hernández-Gómez et al. (2021) cita que o contexto de pandemia afetou o ciclo circadiano de pacientes bipolares e depressivos.

Ora, para esclarecer a importância da estabilidade do ciclo circadiano em pacientes bipolares, o estudo de Takaesu (2018) deve receber destaque por abordar, numa revisão sistemática, os efeitos da alteração desse ciclo nos quadros de bipolaridade. Os trabalhos de Takaesu (2018) e Gold e Kinrys (2020) são imprescindíveis para complementar não apenas Hernández-Gómez et al. (2021), mas outros autores que serão abordados daqui para frente. Os estudos dos autores aqui referidos especificam a primazia do equilíbrio do ritmo circadiano e dos “zeitgebers” – estímulos externos capazes de influenciar ritmos biológicos internos - na prevenção de recaídas e origem de episódios de mania ou depressão em pacientes com bipolaridade.

Ambos os textos deixam clara a importância da melatonina na regulação do ritmo circadiano e na detecção de padrões de humor no transtorno bipolar. Ela funcionaria como um marcador de traços bipolares mesmo que o indivíduo esteja em eutímia, de modo que sua secreção é baixa independentemente do estado de humor. Gold e Kinrys (2020) também destacam a diferença dos níveis endócrinos de norepinefrina entre pessoas em estado de mania (com níveis aumentados) e depressão (com níveis diminuídos). Todos esses fatores possuem ligação com a expressão de genes “CLOCK”, cuja expressão auxilia a manter o equilíbrio do ciclo de sono e vigília e dos mecanismos endócrinos decorrentes dele.

Gold e Kirys (2020) também deixam clara a abordagem terapêutica do sono (pela regulação da rotina e aumento das medidas educativas sobre sono) como alternativa primordial para uma menor taxa de recaída em episódios de hipomania ou insônia. Além disso, os autores trazem as terapias farmacológicas – que deve ser observada com o intuito de evitar interações medicamentosas no contexto de infecção pela COVID-19 – e as características das principais. Em resumo, a análise dos autores diz que o lítio está associado a melhora do ritmo do sono em pacientes com transtorno bipolar (especialmente mulheres), bem como a valpromida. Outra alternativa são os agonistas da melatonina, que atuam nos receptores (agomelatina e ramelteon) a fim de regular a interrupção do ciclo circadiano e a liberação do hormônio. Segundo os estudos analisados pelos autores, o ramelteon, entre os agonistas de melatonina, possui menos índice de recaídas e menos contraindicações.

Por fim, nessa análise, as terapias de luz e escuridão são exibidas como alternativas acessórias ao tratamento do transtorno bipolar (GOLD E KIRYS, 2020). Terapias que restringem a exposição a luz branca como a “terapia da escuridão virtual” funcionam como estabilizador de humor para pacientes maníacos. As células ganglionares da retina intrinsecamente fotossensíveis (ipRGCs) contêm melatopsina, que contém um pigmento sensível a sinais diurnos, portanto, restringir a luz azul é benéfico ao progresso do prognóstico dos pacientes com transtornos de humor. Como alternativa, é possível usar óculos bloqueadores de luz azul, de cor âmbar em pacientes com episódios de mania. Além disso, a terapia de exposição à luz da manhã e luz do meio dia por determinados períodos de tempo é benéfica à regulação do ciclo circadiano.

Terzic et al. (2013) - autores de uma revisão ampliada de literatura - definem o transtorno bipolar do humor como uma comorbidade psiquiátrica e somática que pode, dependendo da gravidade dos sintomas, ser um fator predisponente ao suicídio. Devido ao fato de apresentar episódios de mania (hiper ou hipo) e/ou depressão, seu diagnóstico diferencial em relação ao transtorno depressivo maior deve ser incentivado. Além disso, os transtornos bipolares podem vir acompanhados de ansiedade e transtornos compulsivos, abuso de substâncias e dependência, transtornos do controle de impulsos, transtornos alimentares, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade/ TDAH) e transtornos de personalidade.

Além disso, é importante destacar que pacientes que possuem bipolaridade frequentemente possuem doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e diabetes mellitus, distúrbios musculoesqueléticos e enxaqueca. Isso deixa claro que, no âmbito somático, pacientes com esse distúrbio são muito mais susceptíveis ao uso de fármacos em excesso, o que pode, potencialmente, prejudicar as funções hepática e renal a longo prazo (Terzic et al., 2013). As possibilidades de tratamento sugeridas por esse autor giram em torno da farmacoterapia (preferencialmente monoterápica) com antipsicóticos e/ou estabilizadores de humor e as demais recomendações terapêuticas e farmacológicas seguem o padrão dos estudos já discutidos até aqui. Ressalta-se que as terapias alternativas são extremamente necessárias em casos de tratamentos longos em situações de sintomas persistentes. Ainda, os autores citam um elemento do tratamento de pessoas bipolares, uma “tríade” entrefamília, profissional da saúde e paciente.

A tríade é particularmente importante para uma cooperação aberta, confiável e bem-sucedida entre pacientes, familiares e profissionais de saúde mental (grau de recomendação: declaração). O envolvimento dessas três partes em um processo participativo de tomada de decisão deve ir além do fornecimento de informações legalmente obrigatório para incluir a discussão e decisões conjuntas sobre estratégias de tratamento, seus efeitos desejados e os riscos potenciais. PFENNING et al., 2013. pg 98. (tradução livre)

Em contexto de pandemia, a unidade dessa tríade fica altamente comprometida e novos obstáculos surgem no tratamento dos transtornos de humor. Um dos artigos analisados trazia recomendações para o cuidado de pessoas Bipolares que houvessem se contagiado com COVID-19. O artigo, datado de 2021, e de autoria de a HernándezGómez e colaboradores, destaca uma série de orientações relacionadas com a conduta dos clínicos diante da consulta de pacientes com esse perfil e as recomendações de modificações na rotina e nas medicações – tudo isso com o intuito de regular a rotina de sono e, eventualmente, o ciclo circadiano do paciente bipolar e infectado pela COVID-19. Hernández-Gómez et al. (2021) continuam destacando, nesse ínterim, que entre pacientes com distúrbio do humor bipolar, as mudanças bruscas da rotina podem afetar a estabilidade do humor, e o indivíduo pode apresentar dificuldades para aderir à rotina de sono adequada e apresentar mais padrões de recaída durante o confinamento.

Além disso, os autores destacam que a interação medicamentosa é um problema real e deve ser evitado para melhor qualidade de vida do paciente bipolar

que faça uso de medicamentos para tratar a COVID-19. Isso porque as consequências das interações medicamentosas, a depender do fármaco, podem variar desde dor de cabeça a agravamento de episódios depressivos e ideação suicida (como no caso da cloroquina). Os autores citam que deve haver uma atenção maior dirigida à Dexametasona (que não deve ser ingerida com carbamazepina e oxcarbazepina), Remdesivir e Tocilizumab (devem ser evitados com carbamazepina) e a Cloroquina/Hidroxicloroquina (devido aos seus efeitos colaterais e interações medicamentosas de alto risco com diversos medicamentos).

A contribuição de Hernández-Gómez et al. (2021) – apesar de não ser ligada à explicação neurofisiológica dos efeitos da pandemia em pessoas bipolares – deixa claro que os efeitos do contexto pandêmico nesse grupo vulnerável não são necessariamente intrínsecos à fisiopatologia do vírus, mas à forma com a qual o paciente se adapta ao meio sendo portador de Bipolaridade. A sensibilidade para abordar terapêuticamente tanto a rotina do paciente quanto as suas medicações é, durante a pandemia, mais do que nunca, imprescindível aos médicos para evitar a progressão de casos de transtorno bipolar e depressivo maior e evitar a associação de medicamentos que possam prejudicar o organismo do paciente.

Junto com Hernández, Rheenen e colaboradores (2020) corrobora essas conclusões através de uma pesquisa baseada em entrevistas realizada com 1.292 entrevistados que relataram um transtorno de humor e 3167 indivíduos que não relatam transtorno mental. Segundo suas conclusões, maior preocupação de pacientes com e sem transtorno de humor era o bem-estar da família e dos entes queridos. Ele destaca que, comparando os dois grupos, era muito comum que houvesse maior preocupação financeira entre portadores de bipolaridade do que quaisquer outro transtorno. A discussão esclarece que isso pode decorrer da maior necessidade financeira de reserva para cuidados médicos, além dos gastos excessivos serem um sintoma comum de episódios de mania.

Mesmo diante dessa necessidade de estabilidade econômica, foi registrado que aqueles que possuem transtorno de humor estão entre os entrevistados que mais perderam os empregos durante a pandemia e, especialmente os portadores de TB são os mais economicamente vulneráveis. Por outro lado, a preocupação com a doença ou com a morte decorrente dela não figurava sequer entre as 10 preocupações principais no grupo que englobava portadores de distúrbios do humor. É importante deixar o adendo de que a preocupação com a própria vida/saúde era

mais comum em bipolares que em depressivos nas entrevistas (RHEENEN et al., 2020).

O ritmo da rotina alterado era, para eles, o fator mais determinante de comportamentos nocivos e incomuns, como maior (ou menos) tempo de sono e maior consumo de álcool e drogas. A adaptação desse grupo de entrevistados ao homeoffice era, também, mais difícil devido ao relatado sentimento de angústia decorrente do estresse causado pelo confinamento. Fica claro que comportamentos de estilo de vida são mediadores-chave de problemas físicos e saúde cognitiva e, em casos de transtorno de humor, as medidas psicoeducativas e o monitoramento de comportamentos são grandes aliados.

Dentro desse âmbito, a teoria do ritmo social explica, a partir do conceito de “zeitbergs sociais” que elementos estressores externos têm influência direta no sistema límbico, endócrino e, conseqüentemente, no ritmo circadiano (GOLD; KINRYS, 2020). O contexto de pandemia não permitiu que muitas alternativas terapêuticas – que requeriam necessariamente contato social, como a IPSRT (Interpersonal and Social Rhythm Therapy) – fossem aplicadas em situações de depressão severa ou episódios depressivos em bipolares. Além disso, o isolamento social proporciona uma maior desregulação entre os períodos sono e vigília, bem como torna indefinidos os horários da vida diária. As reduzidas “intervenções psicossociais” afetam, portanto, negativamente a regulação biológica de hormônios a partir de um descompasso entre estímulos – ou falta deles – externos e demandas biológicas cíclicas internas.

Anteriormente, foi abordado que, segundo Pfeening et al. (2013), há uma tríade que deve ser preservada no tratamento de pessoas com bipolaridade: o paciente, os profissionais da saúde mental e a família. Num contexto de pandemia, manter as medidas de transferência de informações apropriadas visando a adesão do paciente ao tratamento é bem mais complexo do que seria fora do cenário de isolamento social. Além disso, o encontro com grupos de apoio, as relações familiares, o acesso a serviços de reabilitação e até a intervenção de outrem em caso de crise não puderam ocorrer especialmente se o paciente bipolar estiver infectado com a vírus. Em outras palavras, é possível dizer que o cenário de pandemia desmonta a tríade proposta por Pfeening et al. (2013) e torna a eficiência do tratamento altamente prejudicada.

O artigo de Xue et al. (2020), por fim, traz, nas suas conclusões, noções de que a telemedicina é uma alternativa para minimizar os impactos negativos do pouco acesso aos elementos que compõe o tratamento eficiente do paciente durante o isolamento social. Assim, ligações telefônicas e plataformas virtuais mostraram-se grandes aliadas da saúde e da pesquisa científica em períodos de medidas de segurança sanitária.

4.2 Os meios pelos quais a COVID19 afeta pacientes com transtornos de humor e as alterações do sistema nervoso causadas a partir dessa associação

Num primeiro momento, é necessário destacar os mecanismos de afetação do sistema nervoso pela Sars-Cov-2. Nesse ínterim, Russo et al. (2022) estabelecem em sua revisão de literatura que as variantes humanas do coronavírus podem afetar neurônios e células da glia. Esse processo de neurovirulência pode, segundo os autores, afetar o SNC de tal maneira que pode provocar manifestações neuropsiquiátricas e episódios maníacos, que podem ser a apresentação inicial do transtorno bipolar tipo 1 (DB-1) e aparecer em pacientes com transtorno depressivo maior.

O DB-1 pode surgir por predisposições poligenéticas e multifatoriais manifestadas a partir de um fator exógeno. Junto a isso, fatores de estresse (como é o caso da pandemia) desregulam o eixo hipotálamo-hipófise e a síntese de corticosteroides relacionados ao estresse crônico. Nesse sentido, os autores trazem que a medicação antidepressiva, citada anteriormente, pode ser indutora de episódios maníacos em pacientes com transtornos do humor. Além dos antidepressivos, antimicrobianos podem produzir sintomas neuropsiquiátricos e disfunções entre os 17 neurotransmissores (especialmente o GABA) ou na mitocôndria dos neurônios. Esse fenômeno, denominado por uma das pesquisas analisadas por Russo et al. (2022) como antibiomania, é induzido por quinolonas e macrolídeos. Além disso, o coronavírus foi detectado no cérebro e no líquido cerebrospinal de pacientes com manifestações neurológicas, estando associado a convulsões e encefalites.

Essas associações entre o vírus e episódios de mania, segundo Russo et al. (2022), provocam episódios de mania durante a infecção pela COVID-19, com

manifestações predominantemente clínicas e não necessariamente ligadas a perturbações sistêmicas. Os estudos analisados pela revisão destacaram anormalidades no Eletroencefalograma de diversos pacientes trouxeram alterações no lobo frontal associadas possivelmente à neuroinvasão a partir do nervo olfatório e também anticorpos Sars-CoV-2 presentes no líquido cerebrospinal de muitos pacientes, sendo que o único exame realizado em todos foi a punção lombar. Dessa forma, é importante destacar que em pacientes bipolares o lobo frontal possui menos volume, espessura e índice de girificação. Os autores referem, ainda, uma falta de homogeneidade de exames diagnósticos que acaba por prejudicar a precisão de características clínicas de mania induzida por COVID.

Os autores também encontraram uma propensão maior de sintomas psicóticos durante episódios maníacos associados à covid. A catatonia, por sua vez, foi documentada em menos pacientes do que em outros estudos até então. Delírios de grandeza e “coronafobia delirante” foram frequentemente documentados como características. Comparando indivíduos em relação ao risco potencial de desenvolver mania, foi constatado que muitos deles sequer possuíam fatores de risco predisponentes (30%), destacando a significativa participação da infecção no desenvolvimento de mania. Outro fator causador de mania associado à COVID foi a sua origem iatrogênica, ou seja, decorrente de tratamentos prévios ou concomitantes (principalmente com paroxetina e bupropiona). É importante destacar que não foram relatadas associações medicamentosas com azitromicina e moxifloxacina, ou seja, não são fatores de risco. A cloroquina, por outro lado, foi associada a mania, bem como esteroides e cannabis ainda que, para os dois últimos, seja em menor grau.

Russo et al. explicam que alterações em enzimas de monoaminas, alterações nos canais de cálcio e os receptores de GABA são alvos do tratamento com lítio, valproato de sódio e carbamazepina. Os polimorfismos envolvidos numa via fisiopatológica da bipolaridade são do receptor TLR2 (da imunidade inata) e GSK3 (quinase próinflamatória), com atividades citoprotetoras. Além disso, citocinas e seus receptores tendem a variar em estados maníacos (em especial as interleucinas 6, 1 e 2 e o TNF- α). Assim, antiinflamatórios passaram a ser um recurso contra a resposta inflamatória do BD-1. O sistema renina-angiotensina-aldosterona é afetado pelo neurotropismo do vírus (RUSSO et al., 2022) devido a uma ligação negativa entre ele e a enzima conversora de angiotensina, reduzindo

mais ainda índices séricos de ECA que em pacientes bipolares já são naturalmente baixos.

A revisão narrativa de Xue et al. (2020), de maneira semelhante, traz que o transtorno do estresse pós traumático, a depressão e a ansiedade foram encontrados em pacientes que se recuperaram da fase aguda da síndrome respiratória do coronavírus. Os autores destacam elementos que justificam a susceptibilidade dos portadores de Transtorno Bipolar a contrair COVID-19. O primeiro deles é a saúde física debilitada desse grupo, que apresentam mortalidade prematura, são mais sedentários, em alguns casos obesos, diabéticos e cardiopatas (sendo que doenças cardiovasculares são as principais contribuintes para morte prematura entre esses pacientes).

5 CONCLUSÃO

Diante do exposto, pôde-se compreender a necessidade de realização de estudos acerca da relação entre os distúrbios neuropsiquiátrico e a infecção de covid-19. Ademais, deve-se destacar novas medidas de mitigação de sinais e sintomas do pânico instaurado pelo isolamento, o próprio isolamento além do luto desencadeado pelo grande número de óbitos.

6 REFERÊNCIAS

AMORIM DOS SANTOS, J. et al. Oral manifestations in patients with COVID-19: A 6-month update. *Journal of dental Research*, v. 100, n. 12, p. 1321-1329, 2021.

DEMO, Pedro. Cuidado metodológico: signo crucial da qualidade. *Sociedade e Estado*, v. 17, p. 349-373, 2002.

COSTA, Fernanda Benquerer. A saúde mental em meio à pandemia covid-19. *Mental health in the midst of the covid19 pandemic*. <http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/03/Nota-Informativa-A-Sa%C3%BAdeMental-ea-Pandemia-de-COVID19-poss%C3%ADveisimpactos-e-dicas-de-gerenciamento-para-apopula%C3%A7%C3%A3o-geral.pdf>, 2020.

GARCIA, José Antonio Dias et al. Ensino profissional e tecnológico na pandemia COVID-19: contexto político e educacional. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 12, p. e15391210789-e15391210789, 2020

GOLD AK, Kinrys G (2019) Treating circadian rhythm disruption in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 21: 14.

GUNNELL, David et al. Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*, v. 7, n. 6, p. 468-471, 2020.

HERNÁNDEZ-GÓMEZ, Alba et al. Recommendations for the care of patients with bipolar disorder during the COVID-19 pandemic. *Journal of Affective Disorders*, v. 279, p. 117-121, 2021.

RHEENEN, Tamsyn E. et al. Mental health status of individuals with a mood-disorder during the COVID-19 pandemic in Australia: initial results from the COLLATE project. *Journal of affective disorders*, v. 275, p. 69-77, 2020.

RUSSO, Mirella et al. COVID-19 and first manic episodes: a systematic review. *Psychiatry Research*, p. 114677, 2022.

SILVA, Joice Kelly et al. A relação entre a infecção por coronavírus e susceptibilidade a transtornos mentais e o risco de suicídio: o que a literatura tem evidenciado?. *Journal of Health & Biological Sciences*, v. 8, n. 1, p. 1-7, 2020.

SOUZA, Mateus Marinho Silva; DA SILVA SANTIAGO, Moana Divina. Covid-19, distúrbios psiquiátricos e disfunções bioquímicas no encéfalo. *Avanços em Medicina*, p. 84-84, 2021.

TAKAESU, Yoshikazu. Circadian rhythm in bipolar disorder: a review of the literature. *Psychiatry and clinical neurosciences*, v. 72, n. 9, p. 673-682, 2018.

TERZIC, Andre et al. Regenerative medicine blueprint. *Stem cells and development*, v. 22, n. S1, p. 20-24, 2013.

XUE, Siqi et al. COVID-19: Implications for bipolar disorder clinical care and research. *SAGE Open Medicine*, v. 8, p. 2050312120981178, 2020.

7 APÊNDICES

7.1 Carta de aceite para publicação

| | |
|---|----------------|
| INTERNATIONAL JOURNAL OF DEVELOPMENT RESEARCH | INVOICE |
|  | |
| MANAGING EDITOR Sorappur, Valluvar Street, Veeranam Post, Villupuram Taluka, Pin: 605 106, Tamilnadu, India Web: journalijdr.com; Email: Publisher.team.ijdr@gmail.com WhatsApp No: +91 6380975937 | |
| INVOICE: IJDR25784 DATE: NOVEMBER 15, 2022 | |

| | |
|---|--|
| To: Brenda Kawany de Andrade Moraes, | ADDRESS: Academica, Maraba, Brazil Email: adaniellefreire@gmail.com |
|---|--|

Respected Sir/Madam

Congratulation!!! We are pleased to inform you that your manuscript entitled "REPERCUSSÕES NEUROPSIQUIATRICA SEM DECORRÊNCIA DA INFECÇÃO POR COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA" has been accepted for Publication in International Journal of Development Research. We cover the costs partially through article processing fees. Our expenses are split among editorial costs, electronic composition and production, journal information system, manuscript management system, electronic archiving, overhead expenses, and administrative costs. Moreover, we are providing research paper publishing in minimum available cost.

| Article Manuscript Number | Article Title | Processing fees (USD) | TOTAL (USD) |
|---------------------------|--|-----------------------|-------------|
| IJDR-25784 | REPERCUSSÕES NEUROPSIQUIATRICA SEM DECORRÊNCIA DA INFECÇÃO POR COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 150 | 150 |
| TOTAL | | | 150 |
| TOTAL DUE | | | 150 |

BANK ACCOUNT PARTICULARS

Name: **GAYATHRI M**
 Account Number: **916010011294271**
 Swift Code: **AXISINBBA19**
 IFSC Code: **UTIB0000467**
 Name of the Bank: **AXIS BANK**
 Account Holder Address: **Valluvar Street, Sorappur, Veeranam Post, Villupuram Taluk, Pin: 605106, Tamilnadu, India**

(OR)

PAYPAL MONEY TRANSFER

Email Id: **dr.mani_2011@yahoo.com** (OR) **vibusha@yahoo.com**

(OR)

WESTERN UNION, MONEY GRAM, RIA MONEY TRANSFER, XPRESS MONEY TRANSFER

Receiver Name: **Ramyá Saravanan**

Receiver address: **127, Kumarakuppam Colony, Valavanur, Villupuram, Tamil Nadu 605108**

(If you like transfer the payment through western union, Please send the MTCN number and payment receipt through Whatsapp or email to Email: **Publisher.team.ijdr@gmail.com**

After transferred the payment please inform us of your article manuscript number and MTCN Number). The submitted papers will be published only after successful payment of publishing charges. Send scan copy of the deposited receipt (or) Confirmation receipt. Hope to get more papers from you and your colleagues. If you have any questions concerning this invoice, contact the email: **Publisher.team.ijdr@gmail.com**



Managing Editor

Thank you for your Co-operation