



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

CLÁUDIO GONÇALVES VIANA NETO

**SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS PERSISTENTES APÓS 6 MESES DA
COVID-19 EM RECIFE**

Recife

2023

CLÁUDIO GONÇALVES VIANA NETO

**SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS PERSISTENTES APÓS 6 MESES DA
COVID-19 EM RECIFE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Área de concentração: Neurociências.

Orientador (a): Dr^o Everton Botelho Sougey

Coorientador (a): Dr^a Tatiana de Paula Santana da Silva

Recife

2023

Catálogo na fonte:
Elaine Freitas, CRB4:1790

V614s Viana Neto, Cláudio Gonçalves
Sintomas depressivos e ansiosos persistentes após 6 meses da
Covid-19 em Recife / Cláudio Gonçalves Viana Neto. – 2023.
90 p.

Orientador: Everton Botelho Sougey.
Coorientadora: Tatiana de Paula Santana da Silva.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.
Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em
Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2023.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Covid-19. 2. Distúrbios psiquiátricos. 3. Sintomas depressivos. 4.
Ansiedade. I. Sougey, Everton Botelho (orientador). II. Silva, Tatiana
de Paula Santana da (coorientadora) . III. Título.

618.97 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2023 - 296)

CLÁUDIO GONÇALVES VIANA NETO

**SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS PERSISTENTES APÓS 6 MESES DA
COVID-19 EM RECIFE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Área de Concentração: Neurociências.

Aprovada em 18/08/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Paula Rejane Beserra Diniz (Membro Titular Colegiado)

Prof. Dr. Diego Cabral Lacerda (Membro Titular Externo)

Profa. Dra. Tatiana de Paula Santana da Silva (Membro Titular Externo ou Interno)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Luciane e Maurício, pelo incentivo em todos os passos da minha formação;

À minha namorada, Elissandra, pelo suporte durante esta jornada;

Ao meu orientador, prof. Dr. Everton Botelho, pela confiança e pelo acolhimento;

À minha coorientadora, profa. Dra. Tatiana de Paula, pela disponibilidade e pelo estímulo constantes;

Aos amigos, Denis Waked e Dennys Lapenda, que sempre estiveram disponíveis não só auxiliando, como também no incentivo durante anterior e ao longo do mestrado;

Aos professores da Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, que contribuíram, constantemente, estimulando o aprendizado através dos seus conhecimentos.

RESUMO

Introdução: Desde os primeiros meses da pandemia da Covid-19, houve a percepção de que a infecção não se restringia ao sistema respiratório. Através do aumento número de pessoas infectadas em todo o mundo e a presença de sequelas após o período agudo da doença, tal fato se tornou mais compreensível. Um corpo substancial de estudos comprovou que a Covid-19 é uma doença multissistêmica, sendo as sequelas psiquiátricas uma das que mais preocupavam pelo número de pessoas com transtornos mentais após período agudo da infecção. No entanto, a maioria dos estudos publicados eram de transtornos psiquiátricos em um período entre 4 a 12 semanas após o diagnóstico, sem especificar a questão da cronicidade dos sintomas. **Objetivo:** Dessa forma, este trabalho objetivou identificar se sintomas ansiosos e depressivos persistiriam após mais de 6 meses do diagnóstico da Covid-19. **Métodos:** Estudo transversal em que foram avaliados 20 pacientes de dois hospitais públicos do Recife no Nordeste do Brasil. Os pacientes responderam um questionário com instrumentos de avaliação psiquiátrica, que identificava a presença de sintomas ansiosos, depressivos e os risco de suicídio durante a fase crônica da Covid-19. **Resultados:** Considerando a pontuação geral dos instrumentos GAD-7 e PHQ-9, identificamos que 9(45%) dos indivíduos apresentaram ansiedade e 10(50%) mostraram depressão. Além disso, através da verificação de cada sintoma, observou-se pelo GAD-7, que 10 dos indivíduos responderam positivamente para o sintoma “sentir-se nervoso (a), ansioso ou muito tenso(a)” entre 10 a 12 meses, enquanto apenas 2 deles apresentavam o sintoma entre 7-9 meses do diagnóstico. **Conclusões:** Este trabalho mostrou a persistência dos sintomas ansiosos e depressivos após mais de 6 meses do diagnóstico da Covid-19. Considerando que tivemos altas taxas de infecção no Brasil, é necessário mensurar o impacto dessas sequelas na população, a fim de que ocorra o seguimento adequado dessas pessoas.

Palavras-chave: Covid-19; distúrbios psiquiátricos; sintomas depressivos; ansiedade.

ABSTRACT

Background: Since the first months of the Covid-19 pandemic, there has been a perception that the infection is not restricted to the respiratory system. Through the increase in the number of infected people worldwide and the presence of sequelae after the acute period of the disease, this fact has become more understandable. A substantial body of studies has proven that Covid-19 is a multisystem disease, with psychiatric sequelae being one of the most worrisome in terms of the number of people with mental disorders after the acute period of the infection. However, most published studies were of psychiatric disorders in a period between 4 and 12 weeks after diagnosis, without specifying the issue of chronicity of symptoms. **Purpose:** Thus, this study aimed to identify whether anxiety and depressive symptoms persisted more than 6 months after the diagnosis of Covid-19. **Method:** Cross-sectional study in which 20 patients from two public hospitals in Recife, Northeastern Brazil, were evaluated. Patients answered a questionnaire with psychiatric assessment instruments, which identified the presence of anxiety and depressive symptoms and the risk of suicide during the chronic phase of Covid-19. **Results:** Considering the general score of the GAD-7 and PHQ-9 instruments, we identified that 9(45%) of the individuals presented anxiety and 10(50%) showed depression. In addition, by checking each symptom, we observed through the GAD-7 that 10 of the individuals responded positively to the symptom “feeling nervous, anxious or very tense” between 10 and 12 months, while only 2 of them had the symptom between 7-9 months of diagnosis. **Conclusion:** This work showed the persistence of anxious and depressive symptoms more than 6 months after the diagnosis of Covid-19. Considering that we had high infection rates in Brazil, it is necessary to measure the impact of these sequelae on the population, so that these people can be properly followed up.

Keywords: Covid-19; psychiatric disorders; depressive symptoms; anxiety.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Dados sociodemográficos	33
Gráfico 2 – Internamento Hospitalar	34
Gráfico 3 – Comorbidades	34
Gráfico 4 – Avaliação do risco de suicídio	35
Gráfico 5 – Avaliação do Transtorno de Ansiedade Geral pelo GAD-7	36
Gráfico 6 – Avaliação da depressão pelo PHQ-9	36
Gráfico 7 – Sintomas depressivos e ansiosos segundo tempo de diagnóstico da Covid-19	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID-19	Corona Virus Disease
GAD-7	General Anxiety Disorder-7
HC	Hospital das Clínicas
HUOC	Hospital Universitário Oswaldo Cruz
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
M.I.N.I	Mini Internacional Neuropsychiatric Interview
NICE	National Institute For Health And Care Excellence
OMS	Organização Mundial de Saúde
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PRISMA	Systematic Review and Meta-Analysis Protocols
PROSPERO	Prospective Register of Systematic Reviews
RT- PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SNC	Sistema Nervoso Central
TEPT	Transtorno do Estresse Pós-Traumático
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS.....	13
2.1	Objetivo geral.....	13
2.2	Objetivos específicos.....	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
4	METODOLOGIA.....	27
4.1	Desenho do estudo.....	27
4.2	Local do estudo.....	27
4.3	Tamanho da amostra.....	27
4.4	Critérios de inclusão.....	28
4.5	Critérios de exclusão.....	28
4.6	Coleta de dados.....	28
4.7	Aspectos Éticos.....	30
4.8	Análise de dados.....	31
4.9	Limitações.....	31
5	RESULTADOS.....	32
6	DISCUSSÃO.....	37
7	CONCLUSÃO.....	44
8	REFERÊNCIAS.....	45
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	52
	APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	56
	ANEXO A – INSTRUMENTOS DE RASTREIO DE SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS.....	57
	ANEXO B – ARTIGO ORIGINAL.....	63
	ANEXO C – ARTIGO DE PROTOCOLO DE REVISÃO.....	80

1 INTRODUÇÃO

A ocorrência crescente de várias morbidades psiquiátricas durante a pandemia sugere que o coronavírus pode desempenhar um papel em distúrbios psiquiátricos, como depressão, reações de ajustamento, sintomas psicóticos, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) e até maior tendência suicida.⁴³ Além da morbidade e mortalidade da fase aguda, problemas de saúde pós-agudos e sequelas foram relatados em sobreviventes da covid-19.⁴¹

Assim, apesar do principal sintoma relatado seja a síndrome do desconforto respiratório agudo, a COVID-19 também afeta outros órgãos, incluindo o cérebro, atingindo, assim, a saúde mental. A COVID-19 contribui para sintomas e distúrbios psiquiátricos, principalmente devido ao medo extremo, à ansiedade e aos comportamentos sociais negativos, levando às reações de angústia, aos comportamentos de risco à saúde e aos distúrbios de saúde mental. Uma revisão sistemática, em 2021 mostrou que depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), déficits cognitivos, fadiga e distúrbios do sono foram comumente encontrados em sobreviventes da COVID-19.⁴⁰

Também, um estudo de coorte multicêntrico retrospectivo de 2.433 pacientes em 1 ano de acompanhamento constatou que os sintomas mais comuns incluíam fadiga, sudorese, aperto no peito, ansiedade e mialgia.⁴³

Assim, desde que a pandemia completou seu segundo ano, as consequências em médio e longo prazo estão chamando a atenção. No topo da lista de prioridades, estão os transtornos psiquiátricos.⁴¹

É reconhecido que, aproximadamente, 10% dos indivíduos com COVID-19 desenvolvem sintomas persistentes e muitas vezes recorrentes e remitentes além de 4 a 12 semanas após a infecção. A presença de sintomas persistentes em um indivíduo previamente infectado é comumente referida por vários termos, incluindo condição pós-COVID-19, síndrome pós-COVID-19 aguda, sequelas pós-aguda de COVID-19 (PASC) e COVID longo.²⁰

Esse fenômeno foi caracterizado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) como “síndrome pós-COVID-19”, que se refere aos sinais e sintomas novos e/ou persistentes por mais de 12 semanas após infecção pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2(SARS-CoV-2).¹⁷

Dessa forma, já se tornou evidente que existe uma clara relação entre a síndrome do COVID Longo e os transtornos de saúde mental, haja ou não antecedentes de transtornos, tornando esta população (com COVID Longo e antecedentes de saúde mental) um grupo de risco que necessita de atenção especial, rastreamento e cuidado.⁴⁴

As sequelas neuropsiquiátricas de longo prazo mais prevalentes têm sido sintomas depressivos, ansiedade e prejuízos cognitivos. Psicopatologia depressiva clinicamente significativa foi relatada em aproximadamente 30-40% dos pacientes em 1, 3, 6 e 12 meses de acompanhamento após a infecção por SARS CoV-2.³⁸

Um estudo de coorte retrospectivo descobriu que, entre 236.379 pacientes, 17,39% foram diagnosticados com transtorno de ansiedade (7,11% receberam o primeiro diagnóstico) e 13,66% com transtorno de humor (4,22% receberam o primeiro diagnóstico) nos 6 meses após o diagnóstico da COVID 19.²⁹

Apesar disso, a maioria dos estudos mediu a frequência dos sintomas depressivos e da depressão clinicamente significativa três a quatro meses após o diagnóstico ou alta hospitalar; no entanto, Daher et al. (2021) mediu-a aos 6,5 meses ($\bar{x} = 197$ dias) após a alta hospitalar e obteve uma frequência de 27% para sintomas depressivos moderados e 5% para sintomas depressivos graves.³⁶

Por exemplo, uma meta-análise também descobriu que, entre os pacientes recuperados da COVID, 14% a 44% apresentavam transtorno de ansiedade geral e 19,2% a 21,5% apresentavam depressão 4 meses após a infecção. Depressão e ansiedade persistiram em 23% dos sobreviventes em 6 meses e 26% em 12 meses após a infecção e a proporção de indivíduos com esses sintomas foi maior em comparação com os controles.³⁵

No Brasil, uma pesquisa transversal de saúde demonstrou que os níveis de depressão (40%), ansiedade (52%) e aparecimento de problemas de sono (43%) aumentaram durante esta calamidade pública quando comparados às taxas de prevalência relatadas anteriormente. Considerando as altas taxas de infecção por SARS-CoV-2 no Brasil, dimensionar o impacto do Covid Longo na população é uma questão crucial de saúde pública.³⁷

Dentro desse contexto da persistência dos sintomas e o impacto na saúde mental dos pacientes que tiveram a Covid-19 mesmo após a fase aguda, este estudo visou identificar se haveria a persistência dos sintomas ansiosos e depressivos após seis meses do diagnóstico da

doença. Além disso, verificamos se existiria algum tipo de comportamento suicida nesses indivíduos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Identificar a presença e a persistência dos sintomas psiquiátricos em pacientes após 6 meses do diagnóstico da infecção pela Covid-19.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever a prevalência dos sintomas psiquiátricos na amostra estudada;
- Descrever o grau de cronicidade dos sintomas psiquiátricos ao longo do período de seis meses após o início dos sintomas;
- Verificar se existe associação entre o tempo de diagnóstico e a persistência dos sintomas psiquiátricos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Pandemia

Um surto de pneumonia de causa desconhecida ocorreu em Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019. Em 11 de fevereiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) nomeou, oficialmente, a pneumonia causada pelo novo coronavírus COVID-19. Posteriormente, muitas pessoas, em outros países do mundo, foram infectadas com a doença infecciosa respiratória.⁶

Em 31 de março de 2020, a COVID-19 havia causado 862.234 casos de infecção confirmados e 42.424 mortes, representando importante ameaça à vida e à saúde da população global. As principais características clínicas da COVID-19 são febre, tosse e falta de ar e uma proporção de pacientes, também, pode sofrer de perda de paladar ou olfato, diarreia, náusea, vômito e outros sintomas.⁶

Assim, a pandemia da COVID-19 mudou, drasticamente, os cuidados de saúde, transformando os serviços clínicos, modificando procedimentos e alterando os padrões de gerenciamento médico.¹

Dessa forma, a pandemia da COVID-19 forçou as autoridades de saúde pública a implementarem medidas de saúde pública sem precedentes, com a intenção de controlar a propagação da infecção. No entanto, independentemente das múltiplas intervenções, em 13 de julho de 2021, existia um total cumulativo de 186.240.393 casos e 4.027.861 mortes, totalizando uma taxa de letalidade de 2,16%.³

Globalmente, houve mais de 298 milhões de casos confirmados da Covid-19, incluindo 5.469.303 mortes, conforme relatado pela OMS em 7 de janeiro de 2022. No Brasil, um dos países mais afetados pela pandemia, foram notificados 22 milhões de casos confirmados, com 619.513 mortes desde 3 de janeiro de 2020, embora a realidade possa ser diferente, pois o Brasil tem baixa capacidade de testagem.³¹

Consequências

Logo após a OMS declarar a pandemia em março de 2020, havia uma consciência de que o impacto da pandemia e as medidas necessárias para reduzi-la resultariam, inevitavelmente, em morbidade psicológica. Embora o foco no início da pandemia tenha sido, compreensivelmente, as doenças físicas, as prováveis implicações para a saúde mental também foram destacadas em um estágio muito inicial, com pedidos de medidas apropriadas para compensar esse risco.²⁰

Dentro desse contexto, temos que dados de grandes emergências e pandemias anteriores apontaram para um provável pico de problemas de saúde mental, que se previa ocorrer em momento posterior ao pico inicial das doenças físicas e, também, com maior duração de tempo.²⁰

Semelhante a alguns problemas de saúde causados por vírus anteriores, como gripe, ebola, Síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), a COVID-19 tem provocando vários graus de problemas de saúde mental, como depressão, ansiedade e trauma emocional na população em geral em todo o mundo.¹³

Descrições de sintomas duradouros após doenças semelhantes à gripe podem ser rastreadas antes de 1892, quando Josephine Butler, uma ativista dos direitos das mulheres, escreveu ao filho reclamando de fadiga não resolvida após ser infectada com a gripe russa. Em 1895, políticos do Reino Unido, incluindo o primeiro-ministro, que foram infectados com a gripe russa, refletiram em seus periódicos e diários sobre o cansaço e a insônia de longa duração.⁹

A COVID-19 foi a primeira doença infecciosa pandêmica do século 21. O vírus se espalhou rapidamente em todo o mundo por viajantes, com mais de 72 milhões de casos e mais de 1 milhão de mortes em todo o mundo até 14 de dezembro de 2020. Com isso, o impacto da COVID-19 na saúde mental aumentou desde seus estágios iniciais.⁴

Infecções virais mais recentes, como o SARS-CoV-1 e o MERS-CoV, também foram associadas aos sintomas persistentes da fase pós-aguda. Em uma revisão sistemática de sintomas prolongados de SARS-CoV-1 e de MERS-CoV por Ahmed et al., aproximadamente um terço dos pacientes sofria de ansiedade prolongada, depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) por até 6 meses após a recuperação completa da doença aguda.⁹

Dessa forma, estudos de coronavírus anteriores sugeriram um risco aumentado de distúrbios neurológicos e estudos de caso e achados sobre o impacto da infecção por SARS-CoV-2 no

sistema nervoso central levaram à hipótese de que sintomas de ansiedade e depressão podem ser mais prevalentes em indivíduos após a infecção pelo SARS-CoV-2. De fato, vários relatórios sugerem que os sobreviventes da COVID-19 correm maior risco de transtornos de humor e ansiedade 3 meses após a infecção. Além disso, o Escritório de Estatísticas Nacionais Britânico relatou um aumento acentuado dos sintomas de ansiedade e depressão no público em geral (independentemente do status da infecção), em comparação com os dados pré-pandêmicos, ajustados para fatores socioeconômicos.²

Em relação a isso, muitos estudos investigaram seu impacto psicológico na população em geral, incluindo pacientes recém-recuperados e dentro de 3 meses após o diagnóstico de COVID-19. Pesquisas anteriores descobriram que as morbidades psiquiátricas podem persistir por mais de 2 anos em pacientes previamente infectados pelo SARS.⁴

Durante o primeiro ano da pandemia da Covid-19, muitos estudos sugeriram um impacto da pandemia na saúde mental. Pesquisas do Reino Unido e dos Estados Unidos relataram níveis aumentados de sofrimento mental nos primeiros meses da pandemia em comparação com as medidas de linha de base antes da pandemia.⁵

Uma revisão sistemática e metanálise, direcionadas a diferentes coronavírus, revelou que 15 a 60% das pessoas infectadas tendem a apresentar sérias preocupações neuropsiquiátricas durante o período de sua doença e a porcentagem aumenta ainda mais após a recuperação da infecção.³

A pandemia da COVID-19 é uma pandemia e também pode ser definida como um desastre, pois é um evento inesperado e de grande escala que atrapalha a vida, as rotinas diárias e o desenvolvimento social e econômico. A COVID-19 causa morte, destruição e trauma e compartilha características-chave com eventos traumáticos de grande escala (ameaçar danos ou morte a um grande grupo de pessoas, afetar processos sociais e envolver resultados de saúde mental e física). Descobertas da literatura sobre desastres anteriores à literatura epidêmica viral sugerem que muitos indivíduos experimentam deterioração na saúde mental e estresse durante e após essas situações.¹⁹

Uma investigação sistemática sobre a pandemia da COVID-19 e os resultados de saúde mental em várias populações revelaram a presença de condições graves de estresse pós-traumático e aumento de manifestações depressivas em pacientes com COVID-19, enquanto as

populações, em geral, experimentaram redução na qualidade da saúde mental e aumento da ansiedade e níveis de depressão quando se compara com períodos anteriores à COVID-19.¹³

Já em 2020, as Nações Unidas publicaram um resumo de políticas sobre a COVID-19 e a necessidade de ação em saúde mental. Ela destacou que a saúde mental de sociedades inteiras foi severamente impactada por esse desastre e deve ser uma prioridade a ser abordada com urgência, pois é provável um aumento de longo prazo no número e na gravidade dos problemas de saúde mental, incluindo o suicídio. O resumo da política reconheceu a lacuna de implementação de longa data das intervenções de saúde mental pública e recomendou que a saúde mental deve estar no centro da resposta e da recuperação de todos os países da pandemia da COVID-19.¹⁹

Fatores causais

Vale destacar que o impacto na saúde mental se deveu a um conjunto de fatores como a apreensão em contrair a infecção, a morte dos entes queridos, a incerteza se a infecção seria efetivamente contida, perda de empregos ou quando a vacina estivesse disponível para a população. Além disso, as pessoas acharam a situação extremamente difícil de se adaptar, especialmente considerando as circunstâncias que estavam presentes. Por exemplo, os contatos dos pacientes ou viajantes com COVID-19 foram colocados em quarentena por 2 semanas, quando não podiam visitar ou conhecer seus amigos e familiares.³

Além dos efeitos diretos da COVID-19, a pandemia criou um ambiente no qual muitos determinantes da saúde mental também são afetados. Restrições sociais, bloqueios, fechamento de escolas e empresas, perda de meios de subsistência, diminuição da atividade econômica e mudanças nas prioridades dos governos na tentativa de controlar os surtos da COVID-19 tiveram o potencial de afetar, substancialmente, a saúde mental da população.⁷

O medo de membros da família ou amigos pegar COVID-19 foi, significativamente, relacionado ao maior risco de desenvolver um ou mais problemas mentais, enquanto os entrevistados com acesso aos relatórios frequentes de informações sobre COVID-19 (mais de 3 horas por dia) tiveram três vezes mais experiências graves e manifestações de estresse em comparação com entrevistados com acesso menor (menos de 1 hora por dia) à reportagem sobre COVID-19.¹³

Vários fatores de risco potenciais para o aumento de transtornos mentais foram discutidos. Isso inclui isolamento social, trabalho e educação em casa, medo de infecção pelo vírus SARS-CoV-2, mudanças no estilo de vida, como aumento do uso de substâncias (por exemplo, álcool), entre outros. Além disso, dados empíricos iniciais sugeriram que as mudanças relacionadas à pandemia no status econômico e no emprego estão associadas à deterioração da saúde mental durante a pandemia. Fatores como o medo de ficar desempregado, as preocupações financeiras e o desgaste relacionado ao trabalho devido ao aumento da jornada de trabalho são fatores de risco conhecidos para vários tipos de transtornos mentais.⁸

Nesse sentido, as pandemias estão associadas ao alto nível de estresse mental. Medo, incerteza e estigma existem em qualquer calamidade biológica e podem funcionar como obstáculos para uma terapia mental adequada. Os indivíduos são afetados psicologicamente pelo sofrimento e incerteza produzidos pela ausência de estratégias de gestão adequadas para a pandemia da COVID-19.¹⁵

Em muitos países, as pessoas, em geral, relataram o alto nível de depressão, ansiedade, sofrimento psicológico e transtorno de estresse pós-traumático durante a pandemia. Os principais fatores de risco relacionados aos transtornos mentais durante a pandemia da COVID-19 são idade mais jovem, sexo feminino, comorbidades, outros transtornos psiquiátricos, desemprego, maior exposição a notícias ou a informações de mídia social sobre a COVID-19.¹⁵

Assim, devido ao isolamento e à falta de consciência das consequências do novo coronavírus, os pacientes com COVID-19 estão sob tremenda pressão psicológica durante o tratamento contra a infecção aguda pelo SARS-CoV-2, o que pode trazer-lhes certos problemas na saúde, como ansiedade, depressão, insônia e medo. Uma metanálise com 62 estudos de 17 países descobriu que a prevalência de ansiedade e depressão recente foi mais alta (56 e 55%) entre os pacientes com COVID-19.⁶

Várias doenças psicológicas foram previstas para ocorrer em sobreviventes da COVID-19, pois enfrentaram desafios significativos para sobreviver ao medo de infectar outros membros, probabilidade de morte a qualquer momento e medo de futuras infecções repetidas, além do estresse físico da própria doença. Existem fatores biológicos de transtornos mentais relacionados à infecção pela COVID-19 que também podem estar implicados, como o processo inflamatório envolvido em muitos transtornos psiquiátricos.⁴

Vários fatores foram associados a sintomas psiquiátricos após a COVID-19, sendo o histórico psiquiátrico presumivelmente um dos fatores mais importantes. Pessoas com histórico psiquiátrico são mais propensas a apresentar sintomas psiquiátricos após uma experiência adversa. Assim, pacientes recuperados de COVID com histórico psiquiátrico podem ser mais afetados pela adversidade da infecção e mais propensos a apresentar sintomas psiquiátricos atuais após a infecção.²⁷

Pessoas com transtornos mentais pré-existentes não apenas correm maior risco de infecção pela COVID-19, mas também são particularmente vulneráveis à ameaça à saúde mental da pandemia. De fato, vários estudos realizados durante o surto de pandemia de COVID-19 afirmaram que ter um transtorno mental preexistente era um fator de risco para níveis aumentados de ansiedade e depressão e que pode haver um impacto diferencial na saúde mental entre os tipos de problemas mentais preexistentes.³⁵

Mecanismos

O mecanismo ou mecanismos do aumento dos riscos de distúrbios de saúde mental em pessoas com COVID-19 não são totalmente claros. Vários mecanismos putativos estão sendo examinados, incluindo infiltração de células T periféricas do parênquima cerebral, microglia e astrócitos desregulados e distúrbios na sinalização sináptica dos neurônios excitatórios da camada superior – todas essas características geralmente se sobrepõem aos fenótipos de doenças de variantes genéticas associadas à cognição prejudicada, depressão, e outros distúrbios neuropsiquiátricos. Outros mecanismos prováveis incluem um papel potencial da neuroinflamação mediada pela enzima conversora de angiotensina 2 e o efeito indireto de uma resposta imune desregulada no sistema nervoso central.¹⁷

Os coronavírus podem induzir sequelas psicopatológicas por meio de infecção viral direta do Sistema nervoso central (SNC) ou indiretamente por meio de uma resposta imune. Estudos clínicos, post-mortem, animais in vitro e de cultura celular demonstraram que os coronavírus são potencialmente neurotrópicos e podem induzir lesões neuronais. Não obstante a possibilidade de infiltração cerebral, a “tempestade de citocinas” envolvida na resposta imune aos coronavírus pode causar sintomas psiquiátricos ao precipitar a neuroinflamação.²³

A invasão do SARS-CoV-2 no SNC ocorre logo após uma infecção, seguida por um escape imunológico. Ao entrar no SNC, o vírus se espalha no cérebro e nos neurônios, causando disfunções neurodegenerativas.¹⁴

Altas taxas de sintomas neuropsiquiátricos (por exemplo, fadiga, depressão) foram relatadas entre indivíduos afetados pela COVID-19, sugerindo um efeito da COVID-19 no SNC (por exemplo, neurotropismo do SARS-CoV-2, estado hiperinflamatório e hipercoagulabilidade após infecção, especialmente em casos graves).¹⁶

Vários estudos demonstraram que o SARS-CoV-2 pode ser encontrado no tecido cerebral. A presença do vírus foi observada na amígdala e no hipocampo, que são as áreas do cérebro responsáveis pela regulação do humor e das emoções. A COVID-19 pode estar associada ao aparecimento de sintomas, como insônia, transtornos depressivos, distúrbios de concentração, ansiedade e comprometimento da memória. Além disso, a pandemia da COVID-19 pode afetar negativamente pacientes com transtornos mentais já diagnosticados.²²

Covid Longo

Os efeitos agudos da COVID-19 podem ser devastadores e fatais, afetando uma ampla gama de sistemas orgânicos. Relatos de efeitos no cérebro incluem inflamação que foi associada aos déficits cognitivos e às manifestações psiquiátricas. Os efeitos em longo prazo só agora estão sendo documentados, com estudos de acompanhamento de um ano que estão sendo publicados.¹¹

Existem dados sobre os impactos de longo prazo na saúde mental de epidemias causadas por outros coronavírus, incluindo MERS-CoV e SARS-CoV-1. Estes demonstraram doença psiquiátrica sustentada de longo prazo em pessoas que se recuperaram da infecção aguda .¹¹

Estudos com até 12 anos de acompanhamento mostraram efeitos sustentados na saúde mental, incluindo ansiedade, depressão, trauma e distúrbios do sono. Uma revisão sistemática publicada no início da pandemia (data da pesquisa em 18 de março de 2020) explorou distúrbios psiquiátricos após a exposição à infecção pela COVID-19 e encontrou semelhanças na trajetória de outras epidemias de coronavírus com baixa prevalência de condições de saúde mental .¹¹

Em um recente estudo de meta-análise de Rogers et al. (2020), foi demonstrado que os coronavírus têm graves consequências psiquiátricas e neuropsiquiátricas, tanto na fase aguda como em longo prazo. Esta revisão sistemática revelou que os sintomas mais comuns entre pacientes internados em hospitais por SARS ou MERS incluíam insônia (41,9%), ansiedade (35,7%), memória prejudicada (34,1%), humor deprimido (32,6%) e confusão (27,9%) na fase aguda.²⁴

Assim, tem sido demonstrado que até 87,4% dos pacientes recuperados da COVID-19 tiveram várias sequelas como fadiga, dispnéia, estresse, depressão, ansiedade, confusão mental, dor, privação de sono, dificuldades cognitivas e confusão geral.²¹

Estudos replicados indicaram a persistência dos sintomas da COVID-19 após a recuperação da infecção aguda, apesar da eliminação do vírus do corpo.¹⁶

Uma metanálise de 43 estudos, baseada na comunidade sobre a prevalência de ansiedade, concluiu que a prevalência de ansiedade durante a pandemia da COVID-19 foi 3 vezes maior em comparação com o mundo pré-pandêmico. Os sobreviventes da COVID-19 mostraram uma taxa significativa de sequelas mentais emergentes, com 55% do grupo apresentando uma pontuação patológica para pelo menos uma condição.³³

É reconhecido que aproximadamente 10% dos indivíduos com COVID-19 desenvolvem sintomas persistentes e muitas vezes recorrentes e remitentes além de 4 a 12 semanas após a infecção. A presença de sintomas persistentes em um indivíduo previamente infectado é comumente referida por vários termos, incluindo condição pós-COVID-19, síndrome pós-COVID-19 aguda, sequelas pós-aguda de COVID-19 (PASC) e COVID longo.¹⁸

Esse fenômeno foi caracterizado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) como “síndrome pós-COVID-19”, que se refere a sinais e sintomas novos e/ou persistentes por mais de 12 semanas após infecção pelo SARS-CoV-2.¹⁶

Até agora, os critérios do NICE para a síndrome pós-COVID-19 fornecem um limite mais rigoroso para definir esse fenômeno.¹⁶

O NICE faz uma distinção entre a doença que ocorre de 4 a 12 semanas após a infecção (COVID-19 sintomático contínuo) e os sintomas que persistem além de 12 semanas (síndrome pós-COVID-19 aguda).¹⁸

Já a OMS a define como uma condição caracterizada por sintomas que impactam a vida cotidiana, como fadiga, falta de ar e disfunção cognitiva, que ocorrem após um histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2. Os sintomas geralmente ocorrem 3 meses após o início dos sintomas agudos de COVID-19, duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo.¹⁸

De acordo com revisões sistemáticas anteriores, os sintomas psiquiátricos relatados com mais frequência no contexto do 'COVID longo' são depressão e ansiedade.²⁹

Repercussões Psiquiátricas

As sequelas neuropsiquiátricas de longo prazo mais prevalentes têm sido sintomas depressivos, ansiedade e prejuízos cognitivos. Psicopatologia depressiva clinicamente significativa foi relatada em aproximadamente 30-40% dos pacientes em 1, 3, 6 e 12 meses de acompanhamento após a infecção por SARS CoV-2.²⁸

Um estudo de coorte, incluindo 134 pacientes com COVID 19 avaliados em uma média de ~ 3,8 meses (46 - 167 dias) após a alta, relatou que no acompanhamento 47,8% dos sobreviventes apresentaram ansiedade e 39,6% um humor baixo, com pacientes do sexo feminino estando em maior risco em comparação com os do sexo masculino.²⁹

A maioria dos estudos mediu a frequência dos sintomas depressivos e depressão clinicamente significativa três a quatro meses após o diagnóstico ou alta hospitalar; no entanto, Daher et al. (2021) mediu-a aos 6,5 meses (x = 197 dias) após a alta hospitalar e obteve uma frequência de 27% para sintomas depressivos moderados e 5% para sintomas depressivos graves.¹⁶

Além dos sintomas psiquiátricos, 20%–25% dos pacientes são diagnosticados com um transtorno psiquiátrico 3–6 meses após a Covid-19. Uma revisão sistemática recente mostrou que a pandemia provocou 53,2 milhões de casos adicionais de transtorno depressivo maior e 76,2 milhões de casos de transtornos de ansiedade em todo o mundo.³⁰

Em um estudo de acompanhamento de seis meses de 1.733 pacientes com COVID-19 após a alta hospitalar, 23% relataram ansiedade ou depressão e 26% relataram dificuldades para dormir. Além disso, pacientes com doenças mais graves apresentavam maior risco de ansiedade

e depressão. Estudos semelhantes relataram taxas de depressão entre pacientes que receberam alta de 13,8% e 14,6%. Padrões correspondentes de depressão e ansiedade, também, foram relatados em estudos anteriores de acompanhamento de longo prazo de sobreviventes de síndrome respiratória aguda.³⁰

Uma série de casos retrospectiva de 200 pacientes hospitalizados com infecção grave a crítica pela COVID 19 relatou que, 4 a 7 meses após o início da doença, 20% dos pacientes apresentavam ansiedade ou humor deprimido, às vezes associados aos pensamentos intrusivos ou flashbacks, enquanto pacientes com problemas de saúde mental preexistentes apresentaram uma deterioração de seus sintomas durante a internação e após a alta.²⁹

Uma metanálise realizada por Premraj et al incluiu 18 estudos com um total de 10.350 pacientes infectados com SARS CoV 2. Alguns dos pacientes deste estudo foram hospitalizados, enquanto outros eram pacientes ambulatoriais, que foram avaliados em médio prazo (menos de três meses) e em longo prazo (>6 meses) após a infecção. A prevalência geral de ansiedade e depressão foi de 23 e 17%, respectivamente, para aqueles que apresentaram uma prevalência aumentada de depressão ou ansiedade no seguimento de longo prazo. Esta pesquisa identificou uma associação direta entre a gravidade da infecção e as condições psiquiátricas. Outros contribuintes identificados foram isolamento social, confinamento, trauma durante infecção aguda e fadiga persistente.²⁶

Uma meta-análise, também, descobriu que, entre os pacientes recuperados da COVID, 14% a 44% apresentavam transtorno de ansiedade geral e 19,2% a 21,5% apresentavam depressão 4 meses após a infecção. Depressão e ansiedade persistiram em 23% dos sobreviventes em 6 meses e 26% em 12 meses após a infecção e a proporção de indivíduos com esses sintomas foi maior em comparação com os controles.²⁷

Investigações de epidemiologia longitudinal e acompanhamento descobriram uma grande variedade de sequelas de longo prazo em sobreviventes da pandemia da COVID-19. Estudos relataram que até 80% dos pacientes que tiveram alta após a internação apresentaram pelo menos um sintoma, que persistiu 2 a 6 meses após o início da doença, incluindo fadiga, fraqueza muscular e dificuldades para dormir, afetando sistemas corporais que variam de cardiopulmonar ao psiquiátrico e neurológico.³²

Além disso, mais da metade dos pacientes apresentava imagens anormais de tomografia computadorizada (TC) do pulmão e função pulmonar prejudicada. Na ausência de tratamento eficaz, a persistência dessas sequelas pode causar sofrimento crônico ou mesmo permanente nos sobreviventes da COVID-19, afetando negativamente sua qualidade de vida e retardando o retorno ao trabalho daqueles que estavam em idade produtiva.³²

Um dos maiores estudos de coorte com a maior duração de acompanhamento relatou muito bem as consequências para a saúde de pacientes adultos que receberam alta e se recuperaram da COVID-19. Fadiga ou fraqueza muscular, dificuldades para dormir e ansiedade ou depressão eram comuns, mesmo 6 meses após o início dos sintomas.³⁴

Um estudo de coorte prospectivo de Rivera Izquierdo et al na Espanha investigou a incidência (excluíram-se os sintomas que estavam presentes antes da admissão hospitalar) de sequelas ou sintomas persistentes 12 meses após a alta em 453 indivíduos hospitalizados pela COVID 19 em comparação com igual número de internados por outras causas (março abril 2020) e alta com vida.³⁵

De acordo com os achados deste estudo, uma maior incidência de sintomas de ansiedade foi observada em sobreviventes da COVID 19 em comparação com indivíduos hospitalizados por outras causas (7,3 vs. 3,1%; RR, 2,36; IC 95%, 1,28 4,34), enquanto não surgiram diferenças nos sintomas depressivos (4,0 vs. 3,5%; RR, 1,13; IC 95%, 0,58 2,18).³⁵

Longo Prazo

Estudos longitudinais sugerem que os sintomas de saúde mental atingem um pico no ano seguinte a um desastre e depois melhoram. O curso dos sintomas de saúde mental pode seguir quatro trajetórias distintas de cluster de sintomas (resistência, resiliência, recuperação e disfunção crônica).¹⁷

Resistência é definida como ausência de sintomas, resiliência como reação, mas com sintomas em declínio rápido, recuperação como sofrimento dos sintomas por um período de tempo e de recuperação gradual e, finalmente, disfunção crônica que descreve trajetórias de sintomas estáveis por um período mais longo de tempo.¹⁷

Após a pandemia prolongada, o contexto subsequentemente mudou. No segundo ano e após ele, as populações já tinham experimentado repetidas imposições e flexibilizações das restrições sociais para conter a propagação do vírus e as vacinas estando disponíveis e sendo lançadas.⁵

No segundo ano, a vivência desses eventos, usualmente considerados como estressores, foi frequente e variada na população, de modo que sua associação com indicadores de saúde mental pôde ser explorada com métodos estatísticos.⁵

Durante a fase pós-aguda da covid-19, os pacientes correm maior risco de desenvolver transtornos de saúde mental. Melhorar nossa compreensão do risco de longo prazo de transtornos de saúde mental em pessoas com covid-19 pode ajudar a orientar estratégias de atendimento durante a fase pós-aguda.¹⁶

Assim, medir o impacto da COVID-19 na saúde mental da população apresenta desafios significativos. Embora vários estudos tenham relatado aumento na morbidade psiquiátrica desde o início da COVID-19, em particular para os níveis populacionais de depressão e ansiedade, alguns estudos também sugeriram a possibilidade de que o efeito geral na saúde mental da população fosse moderado.²⁰

Vários desses estudos sugerem maiores problemas de saúde mental entre aqueles diagnosticados com COVID-19 e talvez entre certas coortes populacionais, como a população jovem. No entanto, a interpretação dos resultados é complicada pela possibilidade de variação no sofrimento mental da população em diferentes fases da pandemia e, em particular, no que diz respeito às restrições de bloqueio impostas em diferentes fases.²⁰

Grandes epidemias e surtos pandêmicos podem ter impactos psicológicos profundos e abrangentes nas pessoas. Mesmo aquelas não diretamente afetadas pela doença podem ter problemas psicológicos consideráveis decorrentes da pandemia, pois elas podem sentir incerteza e medo de adoecer ou morrer, sentimentos de desamparo e estigma. Essas experiências podem afetar sua saúde mental geral, às vezes ao longo de suas vidas.²⁵

No Brasil, uma pesquisa transversal de saúde demonstrou que os níveis de depressão (40%), ansiedade (52%) e aparecimento de problemas de sono (43%) aumentaram durante essa calamidade pública, quando comparados às taxas de prevalência relatadas anteriormente. Mudanças no sono e no estilo de vida influenciam nossa saúde mental e a resposta ao estresse.

Considerando as altas taxas de infecção por SARS-CoV-2 no Brasil, dimensionar o impacto do Covid Longo na população é uma questão crucial de saúde pública.³⁷

Estima-se que os transtornos mentais afetem aproximadamente 20 a 25% da população adulta (450 milhões em todo o mundo). O surgimento da pandemia em 2019 não ajudou a melhorar o estado mental de muitas pessoas e o agravou devido aos vários fatores de risco social e estressores pandêmicos, incluindo angústia, ansiedade, estresse traumático, depressão, luto, suicídio, uso de substâncias e esgotamento.²²

Além disso, indivíduos que já apresentavam transtorno mental antes da pandemia podem apresentar maior risco de infecção devido à dificuldade de acessar informações de saúde de forma confiável, de aderir aos comportamentos preventivos, barreiras existentes no acesso aos cuidados de saúde ou estar em enfermarias durante a hospitalização.²²

Por fim, embora muitos pacientes apresentem sintomas de transtorno mental após a hospitalização pela COVID-19, a maioria não desenvolve um novo transtorno mental. A patogênese dos transtornos mentais decorrentes da pandemia da COVID-19 pode incluir fatores biológicos e psicossociais. Os efeitos em longo prazo da infecção por COVID-19 ainda estão sendo descobertos e, entre eles, está o aumento da possibilidade de ser diagnosticado com transtornos de origem mental.²²

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal com duração de 7 meses.

4.2 Local de estudo

O estudo foi desenvolvido no Ambulatório de Infectologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) e no Ambulatório de Pneumologia do Hospital Oswaldo Cruz (HUOC).

O HC/UFPE é um hospital universitário, público, certificado junto aos Ministérios da Educação e da Saúde. Oferece serviços assistenciais de referência à comunidade e ajuda a formar e a qualificar profissionais, atuando também como campo de produção científica.

A equipe de infectologia do HC/UFPE acompanhava os pacientes que tiveram Covid-19, realizando o seguimento dos mesmos conforme os sintomas que persistiam desses pacientes.

Já o HUOC é um dos principais centros de referência na assistência e formação de recursos humanos em saúde no Estado de Pernambuco e um grande parceiro da Secretaria de Saúde nas epidemias do Estado.

A equipe do ambulatório de pneumologia vem acompanhava os pacientes que tiveram Covid-19 e permanecem com sintomas relacionados ao aparelho respiratório.

4.3 Tamanho da Amostra

Este estudo incluiu uma amostra de conveniência, sendo incluídos os pacientes atendidos no período de novembro de 2021 até junho de 2022.

Foram selecionados os pacientes que marcaram consulta para atendimento tanto no ambulatório de Infectologia do HC/UFPE, quanto no ambulatório de Pneumologia do HUOC.

4.4 Critérios de Inclusão

- Pacientes que tiveram o diagnóstico de Covid-19 através do RT PCR para Coronavírus (SARS-Cov-2).^{45,46,47}
- Pacientes com 18 anos ou mais à época do diagnóstico.
- Pacientes com Covid-19 subagudo ou sintomático persistente, os quais possuem sintomas ou anormalidades de 4-12 semanas após o quadro agudo.⁴²
- Pacientes com Covid-19 crônico ou Síndrome Pós Covid-19, os quais apresentam sintomas ou anormalidades além de 12 semanas do início do quadro agudo.⁴²

4.5 Critérios de Exclusão

- Pacientes com quadro clínico ou diagnóstico de quadro psicótico anterior ao diagnóstico da COVID-19;
- Pacientes com recidiva do diagnóstico da COVID-19 em menos de 6 meses;
- Pacientes portadores de doenças degenerativas prévias ao diagnóstico da COVID-19.

4.6 Coleta de Dados

A coleta de dados foi iniciada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE/Recife. Os indivíduos expressaram sua autorização para participar da pesquisa através da leitura, compreensão e assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Para Maiores de 18 anos (APÊNDICE A).

Nesse estudo, o processo de coleta de dados ocorreu em apenas um momento, quando aconteceu o comparecimento dos pacientes nos ambulatórios de Pneumologia do HUOC e Infectologia do HC UFPE, sendo a pesquisa realizada com pacientes que tiveram o diagnóstico há mais de 6 meses do momento da aplicação do questionário. Os voluntários não foram chamados apenas para atender a demanda da pesquisa.

A aplicação do questionário foi realizada pelo próprio pesquisador, o qual explicava para o participante da pesquisa o objetivo da mesma e do que se tratava o questionário. O pesquisador

deixava que o participante respondesse livremente o questionário. No entanto, existiram dúvidas dos participantes em relação a alguns itens ao longo do questionário e, assim, nessas situações o pesquisador precisou esclarecer aquilo que a perguntava, de fato, significava. Vale salientar que houve o cuidado do pesquisador em ficar restrito apenas à explicação da pergunta ao participante, a fim de não influenciar ele na resposta.

Os dados referentes às informações sociodemográficas de cada participante da pesquisa foram obtidos pelo pesquisador através da utilização de questionário devidamente criado para referida pesquisa e a investigação de sintomas psiquiátricos através de instrumentos já existentes e validados conforme abaixo:

Questionário de dados sociodemográficos (APÊNDICE B)

Criado pelos pesquisadores, consiste em um instrumento composto por perguntas fechadas de múltipla escolha, envolvendo informações sobre a idade, sexo, estado civil, nível educacional, investigação de doença prévia e doença psiquiátrica prévia, perda de amigo ou parente pela Covid-19, perda de emprego durante a pandemia, período do início dos sintomas da Covid-19, período em que realizou o RT PCR para Covid-19; se houve necessidade de internamento hospitalar ou não e, caso sim, qual a duração desse internamento e se ele ocorreu em enfermaria ou Unidade de Terapia Intensiva(UTI); fez uso ou não de corticoide durante o tratamento. O questionário consistiu num total de 17 perguntas.

Instrumento de rastreio dos sintomas psiquiátricos (ANEXO A);

Para a investigação de sintomas psiquiátricos, foram utilizados 3 instrumentos de avaliação, pois os sintomas foram categorizados através dos domínios depressão, ansiedade e risco de suicídio. No total, foram 19 perguntas.

Para essa investigação, foram utilizados os seguintes instrumentos:

PHQ-9 (Patient Health Questionnaire): O PHQ-9 constitui-se de nove perguntas que avaliam a presença de cada um dos sintomas para o episódio de depressão maior, descritos no *Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais* (DSM-IV). Os nove sintomas consistem em humor deprimido, anedonia (perda de interesse ou prazer em fazer as coisas), problemas com o sono, cansaço ou falta de energia, mudança no apetite ou peso, sentimento de culpa ou inutilidade, problemas de concentração, sentir-se lento ou inquieto e pensamentos suicidas. A tradução do PHQ-9 para o português foi realizada por psiquiatras brasileiros e a *back translation* por um dos autores do instrumento original, em estudo publicado

previamente. A frequência de cada sintoma nas últimas duas semanas é avaliada em uma escala Likert de 0 a 3 correspondendo às respostas "nenhuma vez", "vários dias", "mais da metade dos dias" e "quase todos os dias", respectivamente. O questionário ainda inclui uma décima pergunta que avalia a interferência desses sintomas no desempenho de atividades diárias, como trabalhar e estudar.⁴⁸

M.I.N.I(Mini Internacional Neuropsychiatric Interview) – Módulo “C” Risco de suicídio adaptado (questões 3 a 5) O M.I.N.I 5: é uma entrevista diagnóstica de padronizada, divididas em módulos identificados por letras. No caso da presente pesquisa, utilizaremos apenas o módulo “C” - Risco de suicídio adaptado (questões 3-5), pois para os outros sintomas psiquiátricos já serão usados outros instrumentos.⁴⁹

GAD-7: instrumento breve para avaliação, diagnóstico e monitoramento de ansiedade, foi elaborado por Spitzer e cols. (2006) e validado por Kroenke, Spitzer, Williams, Monahan e Löwe (2007), de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV). A tradução para a língua portuguesa foi feita por Pfizer (Copyright © 2005 Pfizer Inc., New York, NY), com registro de evidência de validade no Brasil (Mapi Research Institute, 2006). É composta por sete itens, dispostos em uma escala de quatro pontos: 0 (nenhuma vez) a 3 (quase todos os dias), com pontuação que varia de 0 a 21, ao medir frequência de sinais e sintomas de ansiedade nas últimas duas semanas. Considera-se indicador positivo de sinais e sintomas de transtornos de ansiedade, valor igual ou maior que 10.⁵⁰

4.7 Aspectos Éticos

A pesquisa foi iniciada após a análise e a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE/Recife, sendo o número do CAEE 51801121.8.0000.5208. O referido projeto foi criado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos, atendendo a resolução número 466/12, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde – Brasília – DF.

Os indivíduos só participaram após expressar sua autorização através da leitura compreensão e assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), que foi ofertado na forma de convite ,sendo o documento elaborado com base nos dados fornecidos pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos da UFPE/Recife, de acordo

com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos, atendendo a resolução número 466/12, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde – Brasília – DF.

4.8 Análise dos dados

Os dados foram registrados em um banco de dados no programa SPSS (Statistical Package for Social Science) versão 15.0. Para a análise dos dados, foram utilizadas técnicas de estatística descritiva e inferencial.

A estatística descritiva envolveu a obtenção das distribuições absolutas, relativas e das medidas estatísticas: média e desvio padrão, apresentadas sob a forma de tabelas.

As técnicas de estatística inferencial foram utilizadas para analisar a equivalência de mensuração entre as escalas envolvendo testes de regressão logística, considerando-se um nível de significância de 5%.

4.9 Limitações

Antes do início da pesquisa havia a expectativa de uma amostra maior, pois, quando houve o reconhecimento de campo dos locais de estudo, muitos pacientes frequentavam, ainda, os ambulatórios para acompanhamento após o período agudo do diagnóstico da Covid-19.

No entanto, quando houve o início da coleta de dados, já existia uma diminuição considerável do número de casos no Brasil e cada vez mais pessoas estavam vacinadas, fazendo com que os pacientes fossem atendidos em menor frequência.

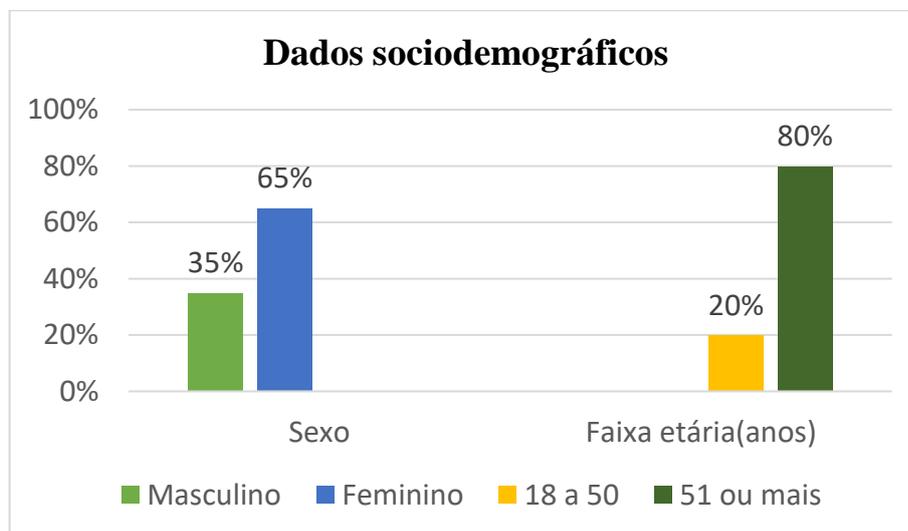
Esse fato foi o ponto de dificuldade do estudo, pois acarretou a diminuição do número de pacientes para a aplicação de questionários e, conseqüentemente, tivemos uma amostra bem inferior ao que era esperada.

5 RESULTADOS

Este estudo incluiu 20 participantes dos ambulatórios de dois hospitais públicos de Pernambuco, com confirmação da Covid-19 pelo teste do RT-PCR e diagnóstico acima de 6 meses do momento da pesquisa.

A amostra foi composta predominantemente por mulheres (65%). Em relação à faixa etária, 80% possuíam 51 anos ou mais (Gráfico 1).

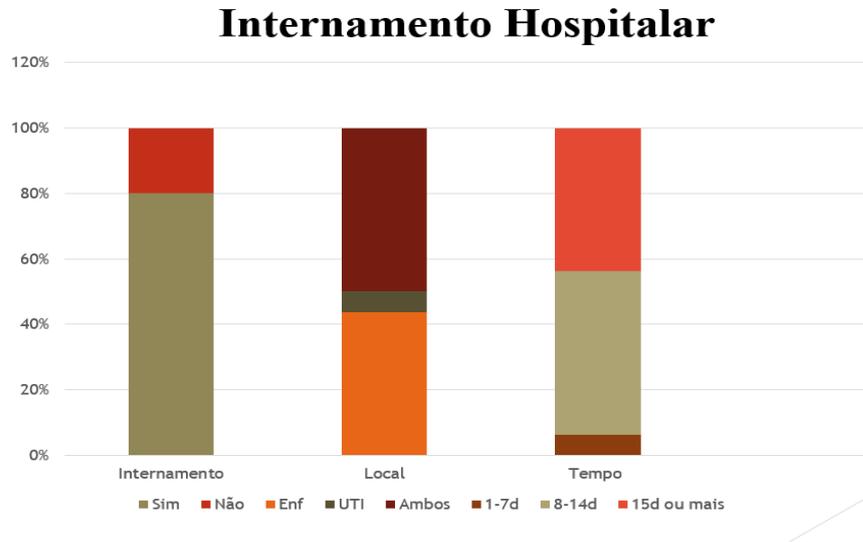
Gráfico 1



Fonte: elaborado pelo autor

Entre os participantes da pesquisa, 16(80%) necessitaram de internamento hospitalar quando houve o diagnóstico da Covid-19. Em relação ao internamento ser em Unidade Intensiva ou enfermaria ou ambos, em mais de 50% dos casos, houve a necessidade de cuidados intensivos e, no que diz respeito ao tempo de internamento, 93,75% precisaram dele por mais de 1 semana (Gráfico 2).

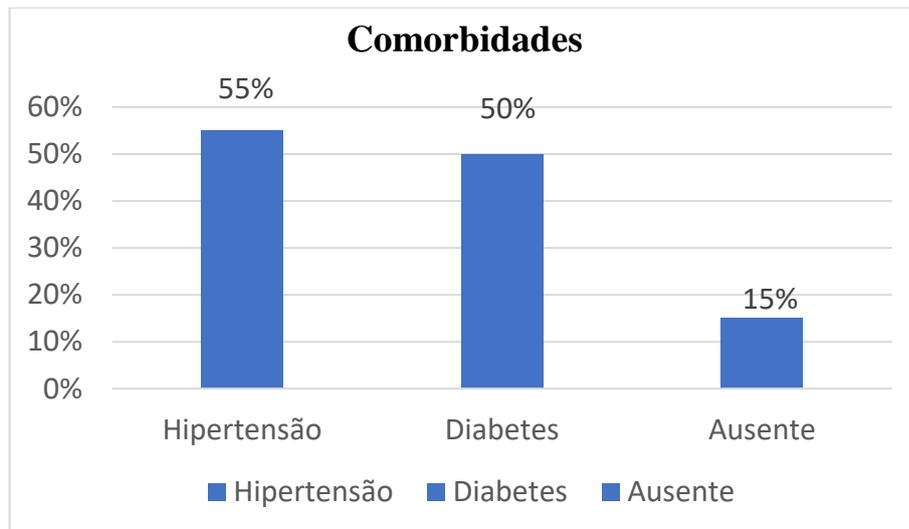
Gráfico 2



Fonte: elaborado pelo autor

Em relação às comorbidades, a hipertensão e o diabetes foram as comorbidades mais comuns, estando, respectivamente, presentes em 11(55%) e 10(50%) dos indivíduos (Gráfico 3).

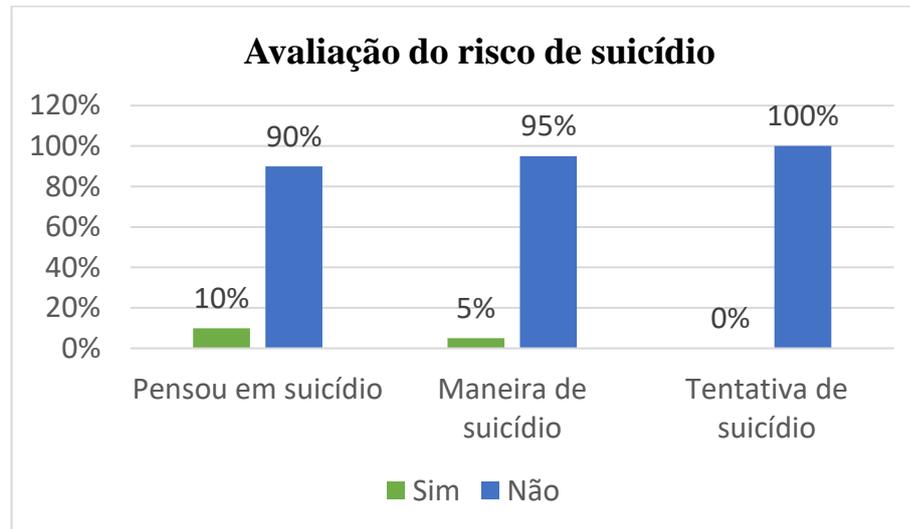
Gráfico 3



Fonte: Elaborado pelo autor

No que diz respeito ao risco de suicídio, identificamos que nenhum dos participantes tentou suicídio, apenas 1(5%) indivíduo pensou em uma maneira de se suicidar e 2(10%) pensaram em suicídio (Gráfico 4).

Gráfico 4

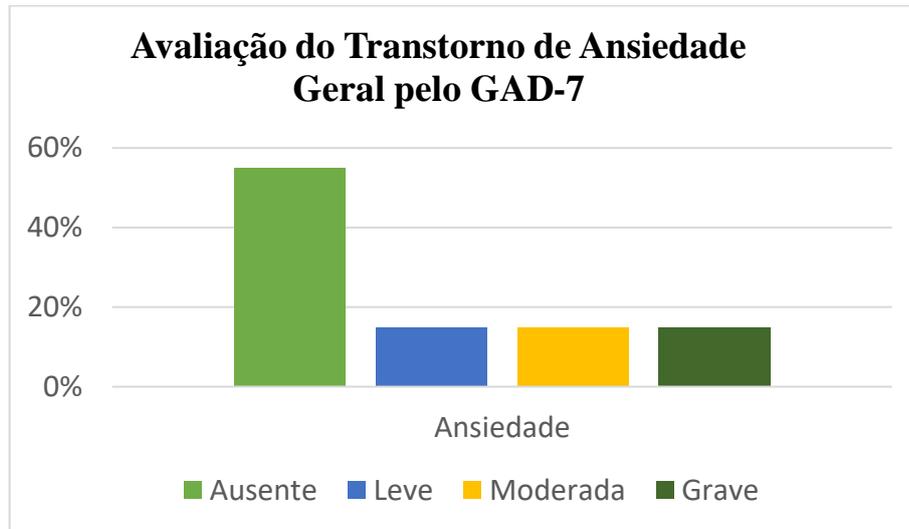


Fonte: Elaborado pelo autor

Já o rastreio da ansiedade e da depressão através dos instrumentos GAD-7 e PHQ-9, identificamos que 9(45%) dos indivíduos apresentaram ansiedade (pontuação entre 5 e 21 pontos) e 10(50%) depressão (pontuação entre 5 e 27 pontos). Entre os indivíduos com ansiedade, houve proporção semelhante de 3 pacientes para ansiedade leve (5-9 pontos), moderada (10-14 pontos) e grave (15-21 pontos).

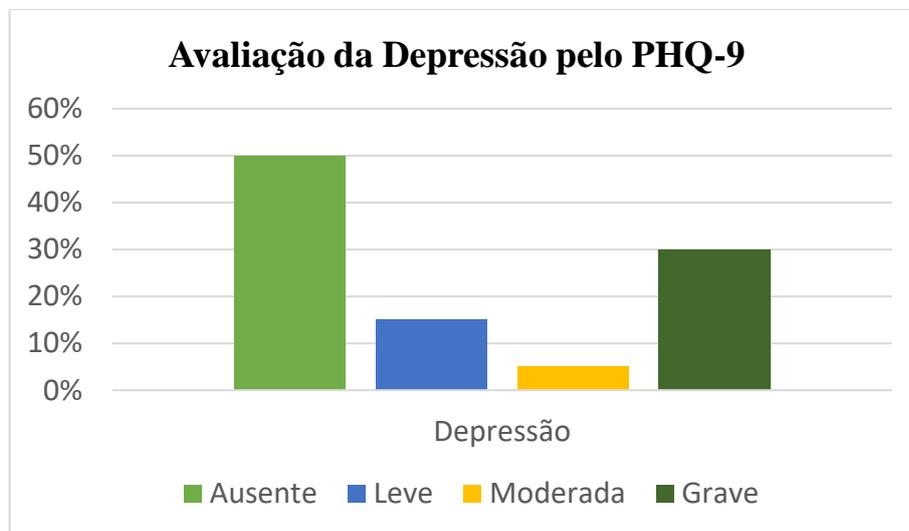
No caso da depressão, houve maior número de pessoas com depressão grave (15-27 pontos), seguidas da depressão leve (5-9 pontos) e da depressão moderadamente grave (10-14 pontos); respectivamente 6, 3 e 1 indivíduos (Gráficos 5 e 6).

Gráfico 5



Fonte: Elaborado pelo autor

Gráfico 6

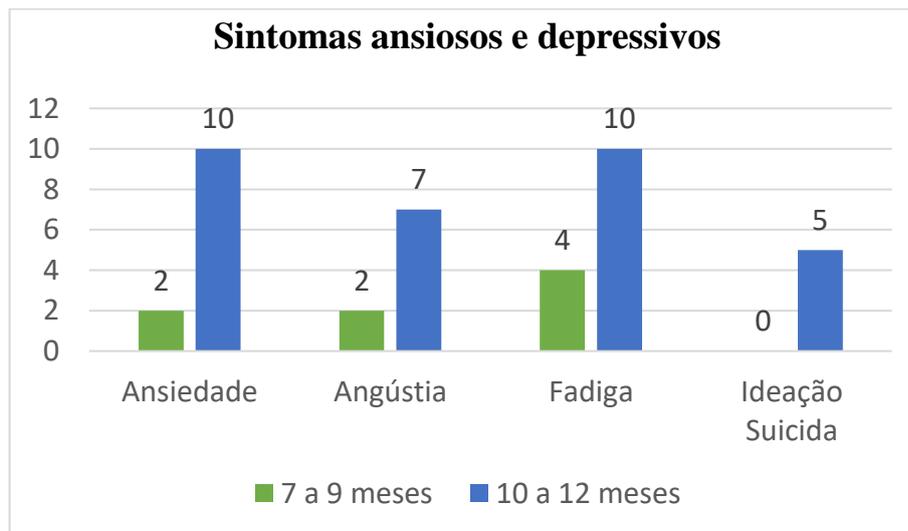


Fonte: Elaborado pelo autor

Posteriormente, cada item do GAD-7 e do PHQ-9 foi analisado separadamente, a fim de verificar a relação entre cada sintoma ansioso e depressivo com o tempo que o indivíduo teve a doença, considerando 7-9 meses e 10 -12 meses após o diagnóstico.

Através disso, identificamos através do GAD-7 que 10 dos indivíduos responderam positivamente para o sintoma “sentir-se nervoso(a), ansioso ou muito tenso(a)”(ansiedade) entre 10 a 12 meses, enquanto 2 deles apresentavam o sintoma entre 7-9 meses após o diagnóstico; já, através do PHQ-9, detectamos que 5 pacientes responderam “pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto”(ideação suicida) 10-12 meses após o diagnóstico da Covid-19, quando nenhuma pessoa teve essa resposta entre 7-9 meses. Para esses sintomas, houve significância estatística (Gráfico 7).

Gráfico 7



Fonte: Elaborado pelo autor

6 DISCUSSÃO

Cenário Geral

Mesmo antes do surgimento da pandemia da COVID-19, o transtorno depressivo maior e os transtornos de ansiedade (e os transtornos mentais em geral) estavam entre as principais causas de sobrecarga de saúde globalmente.^{3,7,22}

Estudos de coronavírus anteriores já sugeriam um risco aumentado de distúrbios neurológicos e estudos de caso e achados sobre o impacto da infecção por SARS-CoV-2 no sistema nervoso central levaram à hipótese de que sintomas de ansiedade e depressão podem ser mais prevalentes em indivíduos após a infecção pelo SARS-CoV-2.^{2,62,63,64}

Dentro desse contexto, a COVID-19 mostrou ser responsável por vários graus de problemas de saúde mental, como depressão, ansiedade e trauma emocional na população em geral em todo o mundo.¹⁴

Assim, o presente estudo resolveu identificar a presença de sintomas ansiosos e depressivos em pacientes que tiveram Covid-19, os quais apresentaram sintomas e testaram positivo para doença através do RT PCR, a fim de verificar se esses sintomas psiquiátricos persistiam nesses indivíduos.

Perfil Demográfico

Os dados obtidos na amostra do presente estudo corroboram com os achados de outras publicações, que evidenciaram ser, de fato, a faixa etária acima dos 50 anos correspondente a maior parte dos pacientes acometidos pela COVID-19.^{11,28,51,52} A amostra evidenciou que 80% tinham acima de 50 anos de idade. Esse fato é relevante, pois algumas pesquisas indicam haver correlação direta entre a duração dos sintomas e a idade, sendo os sintomas de maior severidade nesses pacientes.^{16,31,43}

Além disso, verificou-se predomínio do sexo feminino, o que também foi identificado em diversas pesquisas.^{6,15,21,43,53,54}

Estudo observacional na população mexicana, evidenciou que dos 203 indivíduos da amostra, 131(64,53%) eram do sexo feminino e 72(35,46%) do masculino.²¹

Além do mais, vale salientar os diversos estudos que mostraram ser o sexo feminino um dos fatores de risco para os transtornos mentais.^{5,15,19,31,55}

Revisão sistemática, por exemplo, evidenciou que, além da ansiedade, ser do sexo feminino também foi um dos fatores de risco associados à depressão entre os participantes com Long COVID-19. Durante a pandemia da COVID-19, as mulheres tiveram a tendência em apresentar mais sintomas de hiperatividade, distúrbios cognitivos e de humor negativos, os quais, conseqüentemente, levaram ao desenvolvimento da depressão.³⁹

Perfil Clínico

Em relação à necessidade de cuidados e ao tratamento, observou-se que 80% necessitaram de internamento hospitalar e, em mais de 50% dos casos, houve a necessidade de cuidados intensivos. No entanto, sobre a necessidade de cuidados intensivos, estudo de coorte longitudinal no Brasil mostrou que 13,7% pacientes foram internados, 3,4% precisaram de UTI e os demais 86,3% foram indivíduos não internados.³⁷

Esse dado é importante, pois estudo de coorte nos Estados Unidos evidenciou que as pessoas internadas no hospital pela COVID-19 apresentaram um risco maior de incidentes de saúde mental do que as pessoas internadas no hospital por qualquer outra causa.¹⁷

Quanto ao tempo de permanência hospitalar, 93,75% dos indivíduos permaneceram mais de 7 dias, o que evidencia a gravidade da COVID-19 no momento quando havia pouco conhecimento sobre a doença.⁴

Fatores Sociais

Um aspecto a ser levado em consideração são os fatores sociais relacionados à pandemia. Verificamos que 40% dos participantes perderam o emprego e 75% perderam um parente ou amigo devido à COVID-19.

Destacamos esse ponto, já que uma série de conseqüências negativas para a saúde mental foi provável durante a pandemia devido aos fatores relacionados aos desastres, como trauma devido à experiência da doença ou luto, medo de ser infectado, medo de perder entes queridos

ou retirada de serviços psicossociais e de saúde. Outras condições mentais são possíveis quando o desastre termina, como danos morais, culpa pela sobrevivência e desemprego.¹⁹

Comorbidades

85% dos pacientes referiram ter pelo menos 1 doença, sendo a hipertensão e o diabetes as comorbidades mais comuns, presentes, respectivamente, em 55% e 50% dos indivíduos.

Na literatura, verificamos evidências que condizem com o presente estudo, sendo a hipertensão e o diabetes as comorbidades mais encontradas em pacientes com COVID-19.^{31,52,57}

Estudo na China realizado com 108 participantes entre março e abril de 2020, mostrou que as mais comuns comorbidades relatadas foram hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes. Adicionalmente, uma grande proporção de pacientes com COVID-19 e outras condições foram admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sugerindo que as comorbidades são um potencial risco para os infectados pela Covid-19.⁶

Outro estudo da China demonstrou que níveis elevados de glicose no sangue levaram à rápida progressão e altas taxas de mortalidade, com base em dados obtidos de 2.433 pacientes com COVID-19.³⁴

História de Transtorno Mental

Na literatura, inferiu-se que o fato de a pessoa infectada ter história de transtorno mental aumentaria o risco da persistência de sintomas da síndrome pós COVID. No presente estudo, 25% dos indivíduos responderam positivamente para algum transtorno mental.

Não há nos estudos consenso de que transtorno mental prévio tenha relação direta com a persistência dos sintomas e a COVID-19.

Pacientes com histórico de problemas de saúde mental podem estar em maior risco de apresentar sintomas de depressão persistentes; no entanto, também há descobertas revelando que, entre os sobreviventes da COVID-19 com auto avaliação de ansiedade e depressão, uma alta proporção não tem condições de saúde mental pré-existentes.²⁹

Indivíduos que já apresentavam um transtorno mental antes da pandemia podem estar em maior risco de infecção devido aos problemas para avaliar informações de saúde de maneira confiável, aderir comportamentos preventivos, barreiras existentes para acessar cuidados de saúde ou permanecer em enfermarias durante a hospitalização, o que aumenta o risco de infecção, especialmente se o hospital tiver uma enfermaria COVID-19.²²

Além disso, existem algumas evidências sugerindo que o tipo de transtorno mental preexistente pode prever diferentes níveis ou mudanças de ansiedade e sintomas depressivos ao longo da pandemia. Por exemplo, um estudo realizado na Alemanha em março-junho de 2020 (n = 2376) descobriu que os sintomas depressivos e de ansiedade eram maiores em indivíduos com depressão e ansiedade do que em indivíduos com um ou outro transtorno.⁵⁸

Risco de Suicídio

Identificamos que nenhum dos participantes tentou suicídio, 1 pensou em uma maneira de se suicidar e 2 pensaram em suicídio.

Apesar de não haver número considerável de pacientes com comportamento suicida no presente estudo, o elevado grau de exposição à doença COVID-19 e os efeitos sociais e econômicos associados à pandemia podem fazer com que alguns experimentem um agravamento destas características psiquiátricas (particularmente ansiedade, depressão e stress), com possíveis efeitos adversos nos comportamentos suicidas.⁵⁹

Uma revisão de 69 casos de suicídio indica que o medo da infecção por COVID-19 é um fator proeminente na maioria dos casos, seguido por crise financeira, estresse relacionado ao trabalho e sentimento de solidão.⁶⁰

Gunnel e seus colegas sugeriram que as epidemias aumentam o risco de suicídio por causa do desemprego, da crise financeira concomitante e da violência doméstica, além do aumento do abuso de substâncias devido ao isolamento e à quarentena.³³

Ao que parece, o risco de suicídio associado à COVID-19 parece ser dinâmico, mudando ao longo do tempo e variando de acordo com a fase específica do desastre e subgrupos da população.¹⁹ Esse fato pode justificar o baixo número de indivíduos da amostra com

comportamento suicida, considerando que, no momento da aplicação do questionário, já havia um contexto pandêmico distinto do que ocorreu no início da mesma.

Além do mais, as estimativas da prevalência de ideação suicida variam dependendo da população estudada, dos métodos utilizados e do local do estudo.⁶¹

Sintomas Persistentes Psiquiátricos

Apesar de haver estudos em diversos domínios, ficamos restritos à identificação dos sintomas depressivos e ansiosos.

Considerando isso, as pesquisas mostraram que, dos sintomas psiquiátricos persistentes após a infecção pela COVID-19, os depressivos e os ansiosos são os mais comumente reportados entre os indivíduos.^{2,42,65}

Por exemplo, em 47 dos estudos examinados por uma revisão sistemática a depressão e a ansiedade foram os transtornos psiquiátricos mais presentes.⁶⁶

Ainda dentro desse contexto, uma metanálise realizada por Premraj et al incluiu 18 estudos com um total de 10.350 pacientes infectados com SARS CoV 2. A prevalência geral de ansiedade e depressão foi de 23 e 17%, respectivamente, para aqueles que mostraram uma prevalência aumentada de depressão ou ansiedade para o acompanhamento de longo prazo.⁵⁷

Já um estudo do Reino Unido relatou que pacientes com COVID-19 tiveram maior incidência de ansiedade e transtornos de humor do que pacientes com influenza ou outras infecções do trato respiratório.⁵¹

No presente estudo, através dos instrumentos GAD-7 e PHQ-9, identificamos que 45% dos indivíduos apresentaram ansiedade (pontuação entre 5 e 21 pontos) e 50% foram positivos para depressão (pontuação entre 5 e 27 pontos). Entre os participantes com ansiedade, houve proporção semelhante de 3 pacientes para ansiedade leve (5-9 pontos), moderada (10-14 pontos) e grave (15-21 pontos). No caso da depressão, tivemos maior número de pessoas com depressão grave (15-27 pontos), seguidas da depressão leve (5-9 pontos) e da depressão moderadamente grave (10-14 pontos), respectivamente 6, 3 e 1 indivíduos.

Vale lembrar que os achados de ansiedade e de depressão foram encontrados em pacientes que tiveram Covid-19 há mais de 6 meses do momento da aplicação do questionário, fato relevante e que foi verificado em estudo longitudinal prospectivo nos EUA em que pacientes com Covid-19, mesmo após 1 ano de internação, não houve melhora significativa da ansiedade da ansiedade e da depressão entre 6 e 12 meses.⁶⁷

Além disso, uma meta-análise encontrou a persistência da depressão e da ansiedade em 23% dos sobreviventes em 6 meses e 26% em 12 meses após a infecção e a proporção de indivíduos com esses sintomas foi maior em comparação com os controles.²⁷

Ainda em respeito aos sintomas ansiosos e depressivos desse estudo, verificamos a relação de cada sintoma com o tempo do diagnóstico da Covid-19. Através do GAD-7, identificamos que o sintoma “estar ansioso” esteve presente 50% dos pacientes após 10-12 meses, enquanto foi positivo em 10% indivíduos entre 7-9 meses; já através do PHQ-9, o sintoma “pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria estar morto” esteve presente em 25% dos participantes após 10-12 meses, não ocorrendo em nenhum deles entre 7-9, havendo associação significativa para esses dois sintomas.

Diante dessas evidências, podemos considerar que os participantes da pesquisa se enquadram no que a literatura recente demonstra, que é o surgimento de uma nova síndrome conhecida como “Covid longo/Síndrome pós Covid-19”, termo utilizado para descrever uma diversidade de sintomas que persistem após o diagnóstico da infecção pela Covid-19.⁷

O Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (NICE) faz uma distinção entre a doença que ocorre de 4 a 12 semanas após a infecção (COVID-19 sintomático contínuo) e os sintomas que persistem além de 12 semanas (síndrome pós-COVID-19 aguda).¹⁸

Já a Organização Mundial da Saúde (OMS) a define como uma condição caracterizada por sintomas que impactam a vida cotidiana, como fadiga, falta de ar e disfunção cognitiva, que ocorrem após um histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2. Os sintomas geralmente ocorrem 3 meses após o início dos sintomas agudos da COVID-19, duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo.¹⁸

O presente estudo não realizou seguimento dos pacientes em um segundo momento, a fim de verificar se houve a persistência ou permanência dos sintomas apresentados. Entendemos que a presença dos sintomas mais presentes entre 10-12 meses após diagnóstico possa ter

relação com a literatura, que considera como pico da ocorrência de sintomas da saúde mental um ano, pois estudos longitudinais sugerem que os sintomas de saúde mental atingem um pico no ano seguinte a um desastre e depois melhoram.⁵

Vários fatores podem contribuir para essa melhora, sendo um dos principais o fato de que, após mais de um ano do início da pandemia, as pessoas podem ter ajustado suas vidas cotidianas, as várias restrições e às ameaças contínuas a sua própria saúde e à saúde de outras pessoas ao seu redor.⁵

Dentro de 1 ano após a infecção aguda, a maioria dos indivíduos apresentou uma boa recuperação física e funcional ao longo do tempo e retornou ao seu trabalho e à vida originais.²⁹

Assim, supõe-se que, com o passar do tempo e a diminuição de outros fatores ocorridos durante a pandemia, os sintomas tendem à regressão.

Importante salientar, também, que além da doença em si, fatores sociais têm sido relacionados aos transtornos mentais devido à Covid-19. Isso pode explicar a tendência da diminuição de transtornos psiquiátricos após o período de pico, da qual falamos anteriormente. Por isso, é necessário destacar tais fatores como participantes do processo de adoecimento das pessoas que foram infectadas pela Covid-19, como citamos em outro momento, por exemplo, a perda do emprego e a perda de entes queridos.

Por último, medir o impacto do COVID-19 na saúde mental da população apresenta desafios significativos. Embora vários estudos tenham relatado aumento na morbidade psiquiátrica desde o início da COVID-19, em particular para os níveis populacionais de depressão e ansiedade, alguns estudos também sugeriram a possibilidade de que o efeito geral na saúde mental da população fosse moderado.^{20,68,69,70}

Dessa forma, melhorar a compreensão do risco de longo prazo de transtornos de saúde mental em pessoas com covid-19 pode ajudar a orientar estratégias de atendimento durante a fase pós-aguda.¹⁷

Assim, entendemos que o presente estudo contribuiu, de alguma forma, para evidenciar a persistência dos sintomas ansiosos e depressivos após a fase aguda e que estudos relacionados ao tema são necessários para melhor compreensão dessas sequelas da Covid-19 e o seguimento da população atingida.

7 CONCLUSÃO

A infecção pela Covid-19 acarreta a persistência de sintomas ansiosos e depressivos após mais de 6 meses do diagnóstico da doença. Destacamos que foi encontrado maior número de sintomas em pacientes que tiveram o diagnóstico entre 10-12 meses do que aqueles entre 7-9 meses.

8 REFERÊNCIAS

- 1.SHARIF, S. et al. A Year of Pandemic—Comparison of Depression Among Neurosurgeons After the Advent of the COVID-19 Vaccine. *World Neurosurgery*, v.159, p. 466-478, março 2022.
- 2.KLASER, K. et al. Anxiety and depression symptoms after COVID-19 infection: results from the COVID Symptom Study app. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 92, p. 1254-1258, setembro 2021.
- 3.SHRIVASTAVA, S.R. ; SHRIVASTAVA, P.S. COVID-19 and impairment of mental health: public health perspective. *African Health Sciences*, v. 21, n. 4, p. 1527-1532, dezembro 2021.
- 4.AHMED, G.K. et al. Long term impact of Covid-19 infection on sleep and mental health: A cross-sectional study. *Psychiatry Research*, v. 305, p. 1-8, outubro 2021.
- 5.MARIC, N.P. et al. Covid-19-related stressors, mental disorders, depressive and anxiety symptoms: a cross-sectional, nationally-representative, face-to-face survey in Serbia. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, v. 31, p. 1-10, março 2022.
- 6.HU, J. et al. Early mental health and quality of life in discharged patients with Covid-19. *Frontiers in Public Health*, v. 9, p. 1-8, dezembro 2021.
- 7.SANTOMARO, D.F. et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, v. 398, p. 1700-1712, novembro 2021.
- 8.DRAGANO, N. et al. Increase in Mental Disorders During the COVID-19 Pandemic—The Role of Occupational and Financial Strains. *Dtsch Arztebl Int*, v. 119, p. 179-187, fevereiro 2022.
9. AKBARIALIABAD, H. et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection*, v. 49, p. 1163-1186, julho 2021.
10. DEGHANI, A. et al. The potential impact of Covid-19 on CNS and psychiatric sequels. *Asian Journal Psychiatry*, v. 72, p. 1-9, abril 2022.
- 11.BOURMISTROVA, N.W. et al. Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, v. 229, p. 118-125, novembro 2021.

12. LAI, C. C.; HSU, C. K.; YEN, M. Y. et al. Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 56, p. 1-9, outubro 2022.
13. AYENIGBARA, I. O. MENTAL HEALTH AMID COVID-19 PANDEMIC: APPROPRIATE COPING STRATEGIES. *Psychiatria Danubina*, v. 34, n. 2, p. 325 -333, maio 2022.
14. PANDEY, K. et al. Mental Health Issues During and After COVID-19 Vaccine Era. *Brain Research Bulletin*, v. 176, p. 161-173, setembro 2021.
15. JAFRI, M. R.; ZAHEER, A.; FATIMA, S.; SALEEM, T.; SOHAIL, A. Mental health status of COVID-19 survivors: a cross sectional study. *Virology Journal*, v. 19, n. 3, p. 1-5, janeiro 2022.
16. RENAUD CHAREST, O. Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, v. 144, p. 129-137, setembro 2021.
17. XIE, Y.; XU, E.; AL ALY, Z. Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study. *BMJ*, v. 376, p. 1-13, janeiro 2022.
18. SUBRAMANIAN, A. et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nature Medicine*, v. 28, p. 1706-1714, agosto 2022.
19. LINDER, J.; JAKUBAUSKIENE, M.; BILSEN, J. The COVID-19 disaster and mental health—assessing, responding and recovering. *European Journal of Public Health*, v. 31, n. 4, p. 31-35, 2021.
20. GAVIN, B.; LYNE, J.; MCNICHOLAS, F. The global impact on mental health almost 2 years into the COVID-19 pandemic. *Irish Journal of Psychological Medicine*, v. 38, 243-246, outubro 2021.
21. VILLALPANDO, J. M. G. COVID-19, Long COVID Syndrome, and Mental Health Sequelae in a Mexican Population. *Int J Environ Res Public Health* , v. 19, p. 1-10, junho 2022.
22. MARKIEWICZ GOSPODAREK, A. et al. The Relationship between Mental Disorders and the COVID-19 Pandemic—Course, Risk Factors, and Potential Consequences. *Int J Environ Res Public Health* , v. 19, p. 1-18, agosto 2022.

23. MAZZA, M. G. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, Behavior and Immunity*, v. 89, p. 594-600, julho 2020.
24. TURAN, S. et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 inpatients who underwent psychiatric consultations. *Asian Journal of Psychiatry*, v. 57, p. 1-7, janeiro 2021.
25. BANIK, R. et al. General psychiatric symptoms among Bangladeshi people approximately one year after the onset of the COVID-19 pandemic. *BMC Psychiatry*, v. 22, p. 1-15, setembro 2022.
26. PĂUNESCU, R. L.; MICLUȚIA, I. V.; VERIȘEZAN, O. R.; CRECAN-SUCIU, B. D. Acute and long-term psychiatric symptoms associated with COVID-19. *Biomedical Reports*, v. 18, n. 4, p. 1-6, outubro 2022.
27. HAZUMI, M.; USUDA, K.; OKAZAKI, E.; KATAOKA, M.; NISHI, D. Differences in the Course of Depression and Anxiety after COVID-19 Infection between Recovered Patients with and without a Psychiatric History: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*, v. 19, p. 1-11, setembro 2022.
28. LARGANI, M. H.; GORGANI, F.; ABBASZADEH, M. Depression, Anxiety, Perceived Stress and Family Support in COVID-19 Patients. *Iran J Psychiatry*, v. 17, n. 3, p. 257-264, fevereiro 2022.
29. EFSTATHIOU, V. et al. Long COVID and neuropsychiatric manifestations. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 23, p. 1-12, março 2022.
30. GASNIER, M. et al. Comorbidity of long COVID and psychiatric disorders after a hospitalisation for COVID-19: a cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 93, p. 1091-1098, agosto 2022.
31. DE MIRANDA, D. A. P. et al. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v. 116, p. 1007-1014, maio 2022.
32. ZENG, N. et al. A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action. *Molecular Psychiatry*, v. 28, p. 423 -433, junho 2022.

- 33.PANDI PERUMAL, S. R. et al. Neuropsychiatric Consequences of COVID-19 Pandemic: A Synthetic Review from a Global Perspective. *Alpha Psychiatry*, v. 23, n. 4, p. 144-154, janeiro 2022.
- 34.TANG, S. W.; LEONARD, B. E.; HELMESTE, D.M. Long COVID, neuropsychiatric disorders, psychotropics, present and future. *Acta Neuropsychiatrica*, v. 34, p. 109-126, março 2022.
- 35.EFSTATHIOU, V. et al. New-onset neuropsychiatric sequelae and 'long-COVID' syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 24, p. 1-16, setembro 2022.
- 36.MARESCA, G.; LATELLA, D.; CARNAZZA, L.; CORALLO, F.; FORMICA, C. Neuropsychological effects of COVID-19: A review. *Brain and Behavior*, v.12, p. 1-5, abril 2022.
- 37.TITZE DE ALMEIDA, R. et al. Persistent, new-onset symptoms and mental health complaints in Long COVID in a Brazilian cohort of non-hospitalized patients. *BMC Infectious Diseases*, v. 22, n. 133, p. 1-11.
- 38.MAZZA, M. G.; PALLADINI, M.; POLETTI, S.; BENEDETTI, F. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*, v. 36, p. 681-702, junho 2022.
- 39.ZAKIA, H.; PRADANA, K.; ISKANDAR, S. Risk factors for psychiatric symptoms in patients with long COVID: A systematic review. *PLoS ONE*, v. 18, n. 4, p. 1-14, abril 2023.
40. ZAWILSKA, J. B.; KUCZYNSKA, K. Psychiatric and neurological complications of long COVID. *Journal of Psychiatric Research*, v. 156, p. 349-360, outubro 2022.
- 41.PETER, R. S. et al. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study. *BMJ*, v. 379, p. 1-10, agosto 2022.
- 42.NALBADIAN, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, v. 27, p. 601-615, abril 2021.
- 43.KHAZAAL, S. et al. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules*, v. 27, p. 1-21, maio 2022.

44. DE SOUSA MOREIRA, J. L. et al. The psychiatric and neuropsychiatric repercussions associated with severe infections of COVID-19 and other coronaviruses. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 106, p. 1-10, novembro 2020.
45. TURAN, Ş. et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 in patients who underwent psychiatric consultations. *Asian Journal of Psychiatry*, v. 57, n. 57, março 2021.
46. VARATHARAJ, A. et al. Uk-wide surveillance of neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19: the first 153 patients. *SSRN Electronic Journal*, v. 7, n. 7, 2020.
47. GRAHAM, E. L. et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 Long Haulers. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, v. 8, n. 5, p. 1073-1085, março 2021.
48. SANTOS, I. S. et al. Sensibilidade e especificidade do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) entre adultos da população geral. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 29, n. 8, p. 1533-1543, agosto 2013.
49. M.I.N.I. 5.0.0 Versão Brasileira/DSM IV/Atual, junho 2002.
50. BERGEROT, C.D. et al. Avaliação de ansiedade e depressão em pacientes oncológicos: comparação psicométrica. *Psico-USF, Bragança Paulista*, v. 19, n. 2, p. 187-197, maio/agosto 2014.
51. DAMIANO, R.F. et al. Post-COVID-19 psychiatric and cognitive morbidity: Preliminary findings from a Brazilian cohort study. *General Hospital Psychiatry*, v. 75, p. 38-45, janeiro 2022.
52. MURATA, F.; MAEDA, M.; ISHIGURO, C.; FUKUDA, H. Acute and delayed psychiatric sequelae among patients hospitalised with COVID-19: a cohort study using LIFE study data. *General Psychiatry*, v. 35, p. 1-10, maio 2022.

- 53.GRAHAM, E.L. et. al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, v. 8, n. 5, p. 1073-1085, março 2021.
- 54.BOYRAZ, R.K.; SAHAN, E.; BOYLU, M.E.; KIRPINAR, I. Predictors of long-term anxiety and depression in discharged COVID-19 patients: A follow-up study. *World J Clin Cases*, v. 10, p. 7832-7843, agosto 2022.
- 55.AHMED, G.K. Long term impact of Covid-19 infection on sleep and mental health: A cross-sectional study. *Psychiatry Research*, v. 305, p. 1-10, outubro 2021.
- 56.OSIKOMAIYA, B. et al. ‘Long COVID’: persistent COVID-19 symptoms in survivors managed in Lagos State, Nigeria. *BMC Infectious Diseases*, v.21, p. 1-7, dezembro 2020.
- 57.PAUNESCU, R.L.; MICLUTIA, I.V.; VERISEZAN, O.R.; CRECAN SUCIU, B. D. Acute and long-term psychiatric symptoms associated with COVID-19. *Biomedical Reports*, v. 18, p. 1-6, outubro 2022.
- 58.MONISTROL MULA, A. et al. Mental health symptoms 1 year after the COVID-19 outbreak in Spain: The role of pre-existing mental disorders and their type. *Journal of Affective Disorders*, v.318, p. 22-28, agosto 2022.
- 59.RODRÍGUEZ, J.M.; SÁNCHEZ, F.C.; PRADOS, J.S.F.; COVID-19 Fear, Resilience, Social Support, Anxiety and Suicide among College Students in Spain. *Int J Environ Res Public Health*, v. 18, p. 2-14, julho 2021.
- 60.ALMAGHREBI, A.H. Risk factors for attempting suicide during the COVID-19 lockdown: Identification of the high-risk groups. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, v. 16, p. 605-611, abril 2021.
- 61.FAROOQ, S. et al. Suicide, self-harm and suicidal ideation during COVID-19: A systematic review. *Psychiatry Research*, v. 306, p. 1-13, setembro 2021.

62. ROGERS, J. P.; CHESNEY, E.; OLIVER, D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, v. 7, p. 611 -627, 2020.
63. ELLUL, M. A.; BENJAMIN, L.; SINGH, B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*, v. 19, p. 767–783, 2020.
64. IADECOLA, C.; ANRATHER, J.; KAMEL, H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell*, v. 183, p. 16–27, 2020.
65. SAMPOGNA, G. et al. The Psychiatric Consequences of Long-COVID: A Scoping Review. *J Pers Med*, v. 12, p. 1-18, outubro 2022.
66. SCHOU, T.M. et al. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. *Brain Behavior and Immunity*, v. 97, p. 328-348, julho 2021.
67. KUBOTA, T.; KURODA, N.; SONI, D. Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 77, p. 74-93, 2023.
68. PATTEN, S.B.; KUTCHER, S.; STREINER, D.; GRATZER, D.; KURDYAK, P.; YATHAM, L. Population mental health and COVID-19: why do we know so little? *The Canadian Journal of Psychiatry*, v. 66, p. 782–784, 2021.
69. SAMJI, H.; WU, J.; LADAK, A.; VOSSEN, C.; STEWART, E.; DOVE, N.; LONG, D.; SNELL, G. Review: Mental health impacts of the COVID-19 pandemic on children and youth - a systematic review. *Child and Adolescent Mental Health*, 2021.
70. SHARP, M. L.; SERFIOTI, D.; JONES, M.; BURDETT, H.; PERNET, D.; HULL, L.; MURPHY, D.; WESSELY, S.; FEAR, N.T. UK veterans' mental health and well-being before and during the COVID-19 pandemic: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*, v. 11, 2021.

**APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA
MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)**

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa REPERCUSSÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS EM SOBREVIVENTES DA COVID-19: UMA ANÁLISE PROSPECTIVA, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) CLÁUDIO GONÇALVES VIANA NETO, residente na Rua Dona Elvira, 246, APTO 201, CEP: 52041-575, Encruzilhada, Recife PE, telefone: 81 99988-1520 e email: claudiogvn_20@hotmail.com.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

O (a) senhor (a) estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- **Descrição da pesquisa e esclarecimento da participação:** A pesquisa tem o objetivo de identificar a presença de sintomas neuropsiquiátricos em pacientes que tiveram Covid-19 em até 6 meses após o diagnóstico da doença. Os dados serão coletados através de questionário, composto por dados sociodemográficos (17 perguntas de múltipla escolha, dentre elas estão idade, sexo e estado civil por exemplo) e pela investigação de sintomas neuropsiquiátricos (depressão, risco de suicídio e ansiedade), o qual os voluntários respondem, com um tempo estimado entre 15 e 20 minutos. O voluntário é o paciente que vem sendo acompanhado no ambulatório de Pneumologia do Hospital Osvaldo Cruz ou no ambulatório de Infectologia do Hospital das Clínicas. Após ter aceito participar da pesquisa, ele responde ao questionário presencialmente, quando comparece ao ambulatório para acompanhamento, sendo a coleta de dados de maneira individual, apenas com a presença do pesquisador e do participante. O questionário será aplicado em dois momentos, pois é objetivo da pesquisa acompanhar os pacientes até 6 meses após o diagnóstico da Covid-19.
- **RISCOS:** Pode haver algum constrangimento do voluntário em responder às perguntas dos questionários. No entanto, esse fato é minimizado, pelo fato de as perguntas serem feitas em local reservado, sem que outras pessoas possam ver ou ouvir as respostas.
- **BENEFÍCIOS diretos/indiretos** para os voluntários: É benefício direto dessa pesquisa a identificação de sinais e sintomas neuropsiquiátricos em pacientes que tiveram Covid-19 e isso pode auxiliá-los no direcionamento do tratamento. Como benefício indireto, os dados coletados podem alertar a necessidade de criação e de estratégias para acompanhamento dos pacientes que permanecem com alterações neuropsiquiátricas.

Esclarecemos que os participantes dessa pesquisa têm plena liberdade de se recusar a participar do estudo e que esta decisão não acarretará penalização por parte dos pesquisadores. Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a

não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa, através de questionários, ficarão armazenados em pastas de arquivo, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço Rua Dona Elvira, 246/APTO 201, Encruzilhada, CEP: 52041-575, Recife PE, pelo período de mínimo 5 anos após o término da pesquisa.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, o (a) senhor (a) poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br).**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **REPERCUSSÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS EM SOBREVIVENTES DA COVID-19: UMA ANÁLISE PROSPECTIVA**, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento.

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento para participar da pesquisa.

(assinatura do participante)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1. Idade: 18-30/31-40/41-50/51-60/ acima de 60
2. Sexo: masculino/feminino
3. Estado Civil: Solteiro/Casado/Divorciado ou Separado
4. Nível Educacional: Fundamental/Médio/Superior
5. Data do exame (RT PCR) – acredito que possa ser o mês
6. Esteve internado quando do diagnóstico da Covid-19?
Sim() Não()
7. Se sim, enfermaria ou UTI? Enfermaria() UTI()
Ambos()
8. Necessitou de intubação? Sim() Não()
9. Qual período de internamento?
1-7 dias()/8-14 dias/acima de 15 dias()
10. Necessitou do uso de corticoide durante o tratamento?
11. Se sim, durante quanto tempo: 3-5 dias/ 6-10 dias/ 11 dias ou mais
12. Perdeu o emprego durante a pandemia?
13. Algum amigo e/ou parente foi a óbito por causa da Covid-19?
14. Você tem alguma doença?
15. Você já teve/tem diagnóstico de transtorno mental?
16. Qual é/foi seu diagnóstico?
17. Já fez uso de medicação psiquiátrica/controlada?

ANEXO A – INSTRUMENTOS DE RASTREIO DOS SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS

PHQ-9(Questionário sobre a saúde do paciente)

Durante as últimas 2 semanas, com que frequência você foi incomodado/a por qualquer um dos problemas abaixo? (Marque sua resposta com “✓”)

	Nenhum a vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
1. Pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas				
2. Se sentir “para baixo”, deprimido/a ou sem perspectiva				
3. Dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo, ou dormir mais do que de costume				
4. Se sentir cansado/a ou com pouca energia				
5. Falta de apetite ou comendo demais				

<p>6. Se sentir mal consigo mesmo/a — ou achar que você é um fracasso ou que decepcionou sua família ou você mesmo/a</p>				
<p>7. Dificuldade para se concentrar nas coisas, como ler o jornal ou ver televisão</p>				
<p>8. Lentidão para se movimentar ou falar, a ponto das outras pessoas perceberem? Ou o oposto – estar tão agitado/a ou irrequieto/a que você fica andando de um lado para o outro muito mais do que de costume</p>				
<p>9. Pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto</p>				

Se você assinalou qualquer um dos problemas, indique o grau de dificuldade que os mesmos lhe causaram para realizar seu trabalho, tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?

Nenhuma dificuldade () Alguma dificuldade () Muita dificuldade () Extrema dificuldade ()

M.I.N.I 5 (Mini Internacional Neuropsychiatric Interview) – módulo “C” Risco de Suicídio (questões 3-5)

C. RISCO DE SUICÍDIO

Durante o último mês:

C3 Pensou em suicídio ? NÃO SIM

C4 Pensou numa maneira de se suicidar ? NÃO SIM

C5 Tentou o suicídio ? NÃO SIM

GAD 7 (Transtorno Geral de Ansiedade)

Durante as últimas 2 semanas, com que frequência você foi incomodado/a pelos problemas abaixo?

1 - Sentir-se nervoso/a, ansioso ou muito tenso/a

- 0 - Nenhuma vez
- 1 - Vários dias
- 2 - Mais da metade dos dias
- 3 - Quase todos os dias

2 - Não ser capaz de impedir ou de controlar as preocupações

- 0 - Nenhuma vez
- 1 - Vários dias
- 2 - Mais da metade dos dias
- 3 - Quase todos os dias

3 - Preocupar-se muito com diversas coisas

- 0 - Nenhuma vez
- 1 - Vários dias
- 2 - Mais da metade dos dias
- 3 - Quase todos os dias

4 - Dificuldade para relaxar

- 0 - Nenhuma vez
- 1 - Vários dias
- 2 - Mais da metade dos dias
- 3 - Quase todos os dias

5 - Ficar tão agitado/a que se torna difícil permanecer sentado/a

- 0 - Nenhuma vez
- 1 - Vários dias
- 2 - Mais da metade dos dias
- 3 - Quase todos os dias

6 - Ficar facilmente aborrecido/a ou irritado/a

- 0 - Nenhuma vez
- 1 - Vários dias
- 2 - Mais da metade dos dias
- 3 - Quase todos os dias

7 - Sentir medo como se algo horrível fosse acontecer

- 0 - Nenhuma vez
- 1 - Vários dias
- 2 - Mais da metade dos dias
- 3 - Quase todos os dias

ANEXO B – ARTIGO ORIGINAL

Sintomas depressivos e ansiosos persistentes após 6 meses da Covid-19 em Recife

Cláudio Gonçalves Viana Neto

Tatiana de Paula Santana da Silva

Everton Botelho Sougey

Universidade Federal de Pernambuco – Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

Autor para correspondência: Cláudio Gonçalves Viana Neto

Email: claudio.viana@ufpe.br

RESUMO

Introdução: Desde os primeiros meses da pandemia da Covid-19, houve a percepção de que a infecção não se restringia ao sistema respiratório e isso foi ficando mais evidente com o aumento dos casos em todo o mundo. Diversas publicações mostraram que a infecção pela Covid-19 é uma doença multissistêmica, sendo as sequelas psiquiátricas uma das que mais preocupavam pelo número de pessoas com transtornos mentais após período agudo da infecção. No entanto, a maioria dos estudos publicados eram de transtornos psiquiátricos em um período entre 4 a 12 semanas após o diagnóstico, sem especificar a questão da cronicidade dos sintomas. Dessa forma, este estudo objetivou identificar se sintomas ansiosos e depressivos persistiam após mais de 6 meses do diagnóstico da Covid-19.

Métodos: Foram avaliados 20 pacientes de dois hospitais públicos do Recife no Nordeste do Brasil. Os pacientes responderam um questionário com instrumentos de avaliação psiquiátrica, que identificavam a presença de sintomas ansiosos, depressivos e o risco de suicídio durante a fase crônica da Covid-19.

Resultados: Considerando a pontuação geral dos instrumentos GAD-7 e PHQ-9, identificamos que 9(45%) dos indivíduos apresentaram ansiedade e 10(50%) mostraram depressão. Além disso, através da verificação de cada sintoma, observamos pelo GAD-7, que 10 dos indivíduos responderam positivamente para o sintoma “sentir-se nervoso (a), ansioso ou muito tenso (a)” entre 10 a 12 meses, enquanto apenas 2 deles apresentavam o sintoma entre 7-9 meses do diagnóstico.

Conclusões: Este estudo mostrou a persistência dos sintomas ansiosos e depressivos após mais de 6 meses do diagnóstico da Covid-19. Considerando que tivemos altas taxas de infecção no Brasil, é necessário mensurar o impacto dessas sequelas na população, a fim de que ocorra o seguimento adequado dessas pessoas.

Palavras Chave: Covid-19, distúrbios psiquiátricos, sintomas depressivos, ansiedade

INTRODUÇÃO

Embora o principal sintoma relatado seja a síndrome do desconforto respiratório agudo, a COVID-19 também afeta outros órgãos, incluindo o cérebro e, assim, afeta a saúde mental. A COVID-19 contribui para sintomas e distúrbios psiquiátricos, principalmente devido ao medo extremo, ansiedade e comportamentos sociais negativos, levando às reações de angústia, aos comportamentos de risco à saúde e aos distúrbios de saúde mental. Uma revisão sistemática em 2021 mostrou que depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), déficits cognitivos, fadiga e distúrbios do sono foram comumente encontrados em sobreviventes da COVID-19.³⁹

Um estudo de coorte multicêntrico retrospectivo de 2.433 pacientes em 1 ano de acompanhamento constatou que os sintomas mais comuns incluíam fadiga, sudorese, aperto no peito, ansiedade e mialgia.⁴³

A ocorrência crescente de várias morbidades psiquiátricas durante a pandemia sugere que o coronavírus pode desempenhar um papel em distúrbios psiquiátricos, como depressão, reações de ajustamento, sintomas psicóticos, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e até maior tendência suicida. Desde que a pandemia completou seu segundo ano, as consequências ao médio e longo prazo estão chamando a atenção. No topo da lista de prioridades estão os transtornos psiquiátricos.⁴¹

Dessa forma, é reconhecido que, aproximadamente, 10% dos indivíduos com COVID-19 desenvolvem sintomas persistentes e muitas vezes recorrentes e remitentes além de 4 a 12 semanas após a infecção. A presença de sintomas persistentes em um indivíduo previamente infectado é comumente referida por vários termos, incluindo condição pós-COVID-19, síndrome pós-COVID-19 aguda, sequelas pós-aguda de COVID-19 (PASC) e COVID longo.¹⁸

Esse fenômeno foi caracterizado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) como “síndrome pós-COVID-19”, que se refere aos sinais e sintomas novos e/ou persistentes por mais de 12 semanas após infecção pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2).¹⁶

Dentor desse contexto, de acordo com revisões sistemáticas anteriores, os sintomas psiquiátricos relatados com mais frequência no contexto de 'COVID longo' são depressão e ansiedade.²⁹

Um estudo de coorte retrospectivo descobriu que, entre 236.379 pacientes, 17,39% foram diagnosticados com transtorno de ansiedade (7,11% receberam o primeiro diagnóstico) e 13,66% com transtorno de humor (4,22% receberam o primeiro diagnóstico) nos 6 meses após o diagnóstico de COVID 19.²⁹

A maioria dos estudos mediu a frequência de sintomas depressivos e depressão clinicamente significativa três a quatro meses após o diagnóstico ou alta hospitalar; no entanto, Daher et al. (2021) mediu-a aos 6,5 meses ($\bar{x} = 197$ dias) após a alta hospitalar e obteve uma frequência de 27% para sintomas depressivos moderados e 5% para sintomas depressivos graves.¹⁶

No Brasil, uma pesquisa transversal de saúde demonstrou que os níveis de depressão (40%), ansiedade (52%) e aparecimento de problemas de sono (43%) aumentaram durante esta calamidade pública quando comparados à prevalência relatada anteriormente. Mudanças no sono e estilo de vida influenciam nossa saúde mental e resposta ao estresse. Considerando as altas taxas de infecção por SARS-CoV-2 no Brasil, dimensionar o impacto do Covid Longo na população é uma questão crucial de saúde pública.³⁷

Considerando esse contexto da persistência de sintomas e o impacto na saúde mental dos pacientes que tiveram a Covid-19, mesmo após a fase aguda, este estudo visou identificar se haveria a persistência de sintomas ansiosos e depressivos após seis meses do diagnóstico da doença. Além disso, verificamos se existiria algum tipo de comportamento suicida nesses indivíduos.

MÉTODOS

Este estudo transversal incluiu pacientes do ambulatório de Infectologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) e pacientes do ambulatório de Pneumologia do Hospital Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (UPE).

Os pacientes adultos, que foram clinicamente diagnosticados com Covid-19 e confirmados pelo teste do RT-PCR do swab nasal, os quais compareceram para consulta de acompanhamento no período entre dezembro de 2021 e junho de 2022 nos ambulatórios citados acima, foram convidados a participar da pesquisa.

Todos os pacientes que aceitaram participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A aprovação da pesquisa foi concedida pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco, com número do CAE 51801121.8.0000.5208.

Não houve treinamento para o início da pesquisa, pois os instrumentos utilizados foram questionários de rastreio autoaplicáveis. Os questionários foram aplicados pelo pesquisador de forma presencial quando do comparecimento dos pacientes ao ambulatório e aceitação voluntária em participar da pesquisa.

O estudo considerou, como momento de aplicação do questionário, o mês da confirmação da Covid-19 pelo teste RT-PCR. O questionário foi aplicado em apenas um momento, para pacientes que tiveram o diagnóstico da doença acima de 6 meses, quando ocorreu a pesquisa.

Este estudo considerou pacientes já em fase crônica da doença, período chamado como Covid longo ou Síndrome Pós Covid.

Os dados sociodemográficos e clínicos foram obtidos através de questionário criado pelo pesquisador, que contém um total de 17 perguntas.

O rastreio de sintomas ansiosos e depressivos, assim como a avaliação do risco de suicídio ocorreram com o uso de instrumentos de avaliação psiquiátrica.

Para ansiedade, foi utilizado o GAD-7 (General Anxiety Disorder-7), instrumento breve para avaliação, diagnóstico e monitoramento de ansiedade, foi elaborado por Spitzer e cols. (2006) e validado por Kroenke, Spitzer, Williams, Monahan e Löwe (2007), de acordo com os critérios

do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV). A tradução para a língua portuguesa foi feita por Pfizer (Copyright © 2005 Pfizer Inc., New York, NY), com registro de evidência de validade no Brasil (Mapi Research Institute, 2006). É composta por sete itens, dispostos em uma escala de quatro pontos: 0 (nenhuma vez) a 3 (quase todos os dias), com pontuação que varia de 0 a 21, ao medir frequência de sinais e sintomas de ansiedade nas últimas duas semanas. Considera-se indicador positivo de sinais e sintomas de transtornos de ansiedade, valor igual ou maior que 10.⁵⁰

Para depressão, foi usado o PHQ-9 (Patient Health Questionnaire), constitui-se de nove perguntas que avaliam a presença de cada um dos sintomas para o episódio de depressão maior, descritos no *Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais* (DSM-IV). Os nove sintomas consistem em humor deprimido, anedonia (perda de interesse ou prazer em fazer as coisas), problemas com o sono, cansaço ou falta de energia, mudança no apetite ou peso, sentimento de culpa ou inutilidade, problemas de concentração, sentir-se lento ou inquieto e pensamentos suicidas. A tradução do PHQ-9 para o português foi realizada por psiquiatras brasileiros e a *back translation* por um dos autores do instrumento original, em estudo publicado previamente. A frequência de cada sintoma nas últimas duas semanas é avaliada em uma escala Likert de 0 a 3 correspondendo às respostas "nenhuma vez", "vários dias", "mais da metade dos dias" e "quase todos os dias", respectivamente. O questionário ainda inclui uma décima pergunta que avalia a interferência desses sintomas no desempenho de atividades diárias, como trabalhar e estudar.⁴⁸

Já em relação ao risco de suicídio, foi utilizado o M.I.N.I (Mini Internacional Neuropsychiatric Interview) – Módulo “C” Risco de suicídio adaptado (questões 3 a 5). O M.I.N.I 5: é uma entrevista diagnóstica de padronizada, divididas em módulos identificados por letras. No caso da presente pesquisa, utilizamos apenas o módulo “C” - Risco de suicídio adaptado (questões 3-5), pois para os outros sintomas psiquiátricos já foram usados outros instrumentos.⁴⁹

Análise Estatística

Algumas variáveis foram organizadas em categorias como a idade (18-30, 31-40, 41-50, 51-60 e acima de 60 anos), período de internamento (1-7 dias, 8-14 e 15 dias ou mais). Já os sintomas ansiosos e depressivos persistentes foram mensurados através dos instrumentos de avaliação psiquiátrica, os quais possuem pontuação específica conforme o número de sintomas presentes.

O GAD-7 possui uma pontuação que tem uma variação de 0 até 21 pontos, conforme a seguir: 0-4(sem ansiedade), 5-9(ansiedade leve), 10-14(ansiedade moderada) e 15-21(ansiedade grave).

Já o PHQ-9, a pontuação pode ir de 0 até 27 pontos da seguinte maneira: 0-4(sem depressão), 5-9(depressão leve), 10-14(depressão moderadamente grave) e 15-27(depressão grave).

Em relação ao tempo de diagnóstico da doença, consideramos o mês em que a pessoa realizou o teste do RT PCR para Covid-19, pois a data exata da testagem não era possível, pois os participantes não tinham o exame no dia da aplicação do questionário.

Os dados foram analisados descritivamente por meio de frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e das medidas: média, desvio padrão (média \pm DP), mediana e percentis 25 e 75 (mediana (P25; P75)) para as variáveis numéricas. Para avaliar associação entre duas variáveis categóricas foi utilizado o teste Exato de Fisher (desde que a condição para utilização do teste Qui-quadrado não foi verificada) e para a comparação entre duas categorias em relação a variável numérica foi utilizado o teste t-Student com variâncias iguais ou o teste de Mann-Whitney. Para avaliar o grau da relação entre duas variáveis numéricas foi obtido o coeficiente de correlação de Spearman e o teste t-Student específico para a hipótese de correlação nula.

A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5%. Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o IMB SPSS na versão 25.

RESULTADOS

Este estudo incluiu 20 participantes dos ambulatórios de dois hospitais públicos de Pernambuco, com confirmação da Covid-19 pelo teste do RT-PCR e diagnóstico acima de 6 meses do momento da pesquisa.

Em relação à faixa etária, os pacientes foram categorizados entre 18-50 anos e 51 anos ou mais, estando 80% deles na última categoria. No que diz respeito ao sexo, 13(65%) são do sexo feminino e 7(35%) do sexo masculino.

No que diz respeito aos cuidados clínicos, 16(80%) necessitaram de internamento hospitalar quando houve o diagnóstico da Covid-19. Em relação ao internamento ser em Unidade Intensiva ou enfermaria ou ambos, 7(43,8%) precisaram apenas da permanência em enfermaria, 1(6,2%) só em UTI e metade dos participantes demandou de cuidados em enfermaria e UTI. Isso significa que, em mais de 50% dos casos, houve a necessidade de cuidados intensivos.

Já em relação ao tempo de internamento, 8(50%) permaneceram em unidade hospitalar entre 8-14 dias e 7(43,2%) período superior a 15 dias; assim, temos que 93,75% precisaram de internamento por mais de 1 semana.

Os próximos dois pontos, mesmo não possuindo relação direta com a condição clínica da Covid, foram colocados por haver o entendimento que poderiam influenciar de alguma forma na questão dos sintomas persistentes pesquisados (depressivos e ansiosos). Assim, temos que houve a perda do emprego durante a pandemia em 40% dos casos e 75% tiveram a perda de amigo ou parente devido à Covid-19.

No que diz respeito a possuir alguma comorbidade, 85% dos pacientes responderam ter pelo menos 1 doença.

A hipertensão e o diabetes foram as comorbidades mais comuns, estando, respectivamente, presente em 11(55%) e 10(50%) dos indivíduos.

Sobre o histórico de transtorno mental, 15(75%) responderam nunca terem o diagnóstico de algum transtorno mental. Os outros cinco indivíduos relataram diagnóstico de depressão (2,10%), ansiedade (2,10%) e síndrome do pânico (1,10%).

Quando falamos no risco de suicídio, identificamos que nenhum dos participantes tentou suicídio, apenas 1(5%) indivíduo pensou em uma maneira de se suicidar e 2(10%) pensaram em suicídio.

Por último, temos os resultados dos sintomas persistentes psiquiátricos após mais de 6 meses do diagnóstico da Covid. Apesar das evidências científicas em diversos domínios, ficamos restritos à identificação de sintomas depressivos e ansiosos.

Primeiramente, quando verificamos os instrumentos GAD-7 e PHQ-9, considerando a pontuação geral de cada um deles, identificamos que 9(45%) dos indivíduos apresentaram ansiedade (pontuação entre 5 e 21 pontos) e 10(50%) mostraram depressão (pontuação entre 5 e 27 pontos). Entre os participantes com ansiedade, houve proporção semelhante de 3 pacientes para ansiedade leve (5-9 pontos), moderada (10-14 pontos) e grave (15-21 pontos). No caso da depressão, maior número de pessoas com depressão grave (15-27 pontos), seguidas da depressão leve (5-9 pontos) e da depressão moderadamente grave (10-14 pontos), respectivamente 6, 3 e 1 indivíduos.

Posteriormente, cada item do GAD-7 e do PHQ-9 foi avaliado separadamente, a fim de verificar a relação entre cada sintoma ansioso e depressivo com o tempo de diagnóstico da Covid-19, considerando 7-9 meses e 10 -12 meses.

Através disso, identificamos pelo GAD-7, com associação significativa, que 10 dos indivíduos responderam positivamente para o sintoma “sentir-se nervoso (a), ansioso ou muito tenso(a)” entre 10 a 12 meses, enquanto apenas 2 deles apresentavam o sintoma entre 7-9 meses do diagnóstico.

No que diz respeito ao PHQ-9, detectamos que 5 pacientes responderam “pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto” 10-12 meses após o diagnóstico da Covid-19, quando nenhuma pessoa teve essa resposta entre 7-9 meses.

DISCUSSÃO

Cenário Geral

Mesmo antes do surgimento da pandemia da COVID-19, o transtorno depressivo maior e os transtornos de ansiedade (e os transtornos mentais em geral) estavam entre as principais causas de sobrecarga de saúde globalmente.^{3,7,22}

Estudos de coronavírus anteriores já sugeriam um risco aumentado de distúrbios neurológicos e estudos de caso e achados sobre o impacto da infecção por SARS-CoV-2 no sistema nervoso central levaram à hipótese de que sintomas de ansiedade e depressão podem ser mais prevalentes em indivíduos após a infecção pelo SARS-CoV-2.^{2,62,63,64}

Dentro desse contexto, a COVID-19 mostrou ser responsável por vários graus de problemas de saúde mental, como depressão, ansiedade e trauma emocional na população em geral em todo o mundo.¹⁴

Assim, o presente estudo resolveu identificar a presença de sintomas ansiosos e depressivos em pacientes que tiveram Covid-19, os quais apresentaram sintomas e testaram positivo para doença através do RT PCR, a fim de verificar se esses sintomas psiquiátricos persistiam nesses indivíduos.

Perfil Demográfico

Os dados obtidos na amostra do presente estudo corroboram com os achados de outras publicações, que evidenciaram ser, de fato, a faixa etária acima dos 50 anos correspondente a maior parte dos pacientes acometidos pela COVID-19.^{11,28,51,52} A amostra evidenciou que 80% tinham acima de 50 anos de idade. Esse fato é relevante, pois algumas pesquisas indicam haver correlação direta entre a duração dos sintomas e a idade, sendo os sintomas de maior severidade nesses pacientes.^{16,31,43}

Além disso, verificou-se predomínio do sexo feminino, o que também foi identificado em diversas pesquisas.^{6,15,21,43,53,54}

Estudo observacional na população mexicana, evidenciou que dos 203 indivíduos da amostra, 131(64,53%) eram do sexo feminino e 72(35,46%) do masculino.²¹

Além do mais, vale salientar os diversos estudos que mostraram ser o sexo feminino um dos fatores de risco para os transtornos mentais.^{5,15,19,31,55}

Revisão sistemática, por exemplo, evidenciou que, além da ansiedade, ser do sexo feminino também foi um dos fatores de risco associados à depressão entre os participantes com Long COVID-19. Durante a pandemia da COVID-19, as mulheres tiveram a tendência em apresentar mais sintomas de hiperatividade, distúrbios cognitivos e de humor negativos, os quais, conseqüentemente, levaram ao desenvolvimento da depressão.³⁹

Perfil Clínico

Em relação à necessidade de cuidados e ao tratamento, observou-se que 80% necessitaram de internamento hospitalar e, em mais de 50% dos casos, houve a necessidade de cuidados intensivos. No entanto, sobre a necessidade de cuidados intensivos, estudo de coorte longitudinal no Brasil mostrou que 13,7% pacientes foram internados, 3,4% precisaram de UTI e os demais 86,3% foram indivíduos não internados.³⁷

Esse dado é importante, pois estudo de coorte nos Estados Unidos evidenciou que as pessoas internadas no hospital pela COVID-19 apresentaram um risco maior de incidentes de saúde mental do que as pessoas internadas no hospital por qualquer outra causa.¹⁷

Quanto ao tempo de permanência hospitalar, 93,75% dos indivíduos permaneceram mais de 7 dias, o que evidencia a gravidade da COVID-19 no momento quando havia pouco conhecimento sobre a doença.⁴

Fatores Sociais

Um aspecto a ser levado em consideração são os fatores sociais relacionados à pandemia. Verificamos que 40% dos participantes perderam o emprego e 75% perderam um parente ou amigo devido à COVID-19.

Destacamos esse ponto, já que uma série de conseqüências negativas para a saúde mental foi provável durante a pandemia devido aos fatores relacionados aos desastres, como trauma devido à experiência da doença ou luto, medo de ser infectado, medo de perder entes queridos

ou retirada de serviços psicossociais e de saúde. Outras condições mentais são possíveis quando o desastre termina, como danos morais, culpa pela sobrevivência e desemprego.¹⁹

Comorbidades

85% dos pacientes referiram ter pelo menos 1 doença, sendo a hipertensão e o diabetes as comorbidades mais comuns, presentes, respectivamente, em 55% e 50% dos indivíduos.

Na literatura, verificamos evidências que condizem com o presente estudo, sendo a hipertensão e o diabetes as comorbidades mais encontradas em pacientes com COVID-19.^{31,52,57}

Estudo na China realizado com 108 participantes entre março e abril de 2020, mostrou que as mais comuns comorbidades relatadas foram hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes. Adicionalmente, uma grande proporção de pacientes com COVID-19 e outras condições foram admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sugerindo que as comorbidades são um potencial risco para os infectados pela Covid-19.⁶

Outro estudo da China demonstrou que níveis elevados de glicose no sangue levaram à rápida progressão e altas taxas de mortalidade, com base em dados obtidos de 2.433 pacientes com COVID-19.³⁴

História de Transtorno Mental

Na literatura, inferiu-se que o fato de a pessoa infectada ter história de transtorno mental aumentaria o risco da persistência de sintomas da síndrome pós COVID. No presente estudo, 25% dos indivíduos responderam positivamente para algum transtorno mental.

Não há nos estudos consenso de que transtorno mental prévio tenha relação direta com a persistência dos sintomas e a COVID-19.

Pacientes com histórico de problemas de saúde mental podem estar em maior risco de apresentar sintomas de depressão persistentes; no entanto, também há descobertas revelando que, entre os sobreviventes da COVID-19 com auto avaliação de ansiedade e depressão, uma alta proporção não tem condições de saúde mental pré-existentes.²⁹

Indivíduos que já apresentavam um transtorno mental antes da pandemia podem estar em maior risco de infecção devido aos problemas para avaliar informações de saúde de maneira confiável, aderir comportamentos preventivos, barreiras existentes para acessar cuidados de saúde ou permanecer em enfermarias durante a hospitalização, o que aumenta o risco de infecção, especialmente se o hospital tiver uma enfermaria COVID-19.²²

Além disso, existem algumas evidências sugerindo que o tipo de transtorno mental preexistente pode prever diferentes níveis ou mudanças de ansiedade e sintomas depressivos ao longo da pandemia. Por exemplo, um estudo realizado na Alemanha em março-junho de 2020 (n = 2376) descobriu que os sintomas depressivos e de ansiedade eram maiores em indivíduos com depressão e ansiedade do que em indivíduos com um ou outro transtorno.⁵⁸

Risco de Suicídio

Identificamos que nenhum dos participantes tentou suicídio, 1 pensou em uma maneira de se suicidar e 2 pensaram em suicídio.

Apesar de não haver número considerável de pacientes com comportamento suicida no presente estudo, o elevado grau de exposição à doença COVID-19 e os efeitos sociais e econômicos associados à pandemia podem fazer com que alguns experimentem um agravamento destas características psiquiátricas (particularmente ansiedade, depressão e stress), com possíveis efeitos adversos nos comportamentos suicidas.⁵⁹

Uma revisão de 69 casos de suicídio indica que o medo da infecção por COVID-19 é um fator proeminente na maioria dos casos, seguido por crise financeira, estresse relacionado ao trabalho e sentimento de solidão.⁶⁰

Gunnel e seus colegas sugeriram que as epidemias aumentam o risco de suicídio por causa do desemprego, da crise financeira concomitante e da violência doméstica, além do aumento do abuso de substâncias devido ao isolamento e à quarentena.³³

Ao que parece, o risco de suicídio associado à COVID-19 parece ser dinâmico, mudando ao longo do tempo e variando de acordo com a fase específica do desastre e subgrupos da população.¹⁹ Esse fato pode justificar o baixo número de indivíduos da amostra com

comportamento suicida, considerando que, no momento da aplicação do questionário, já havia um contexto pandêmico distinto do que ocorreu no início da mesma.

Além do mais, as estimativas da prevalência de ideação suicida variam dependendo da população estudada, dos métodos utilizados e do local do estudo.⁶¹

Sintomas Persistentes Psiquiátricos

Apesar de haver estudos em diversos domínios, ficamos restritos à identificação dos sintomas depressivos e ansiosos.

Considerando isso, as pesquisas mostraram que, dos sintomas psiquiátricos persistentes após a infecção pela COVID-19, os depressivos e os ansiosos são os mais comumente reportados entre os indivíduos.^{2,42,65}

Por exemplo, em 47 dos estudos examinados por uma revisão sistemática a depressão e a ansiedade foram os transtornos psiquiátricos mais presentes.⁶⁶

Ainda dentro desse contexto, uma metanálise realizada por Premraj et al incluiu 18 estudos com um total de 10.350 pacientes infectados com SARS CoV 2. A prevalência geral de ansiedade e depressão foi de 23 e 17%, respectivamente, para aqueles que mostraram uma prevalência aumentada de depressão ou ansiedade para o acompanhamento de longo prazo.⁵⁷

Já um estudo do Reino Unido relatou que pacientes com COVID-19 tiveram maior incidência de ansiedade e transtornos de humor do que pacientes com influenza ou outras infecções do trato respiratório.⁵¹

No presente estudo, através dos instrumentos GAD-7 e PHQ-9, identificamos que 45% dos indivíduos apresentaram ansiedade (pontuação entre 5 e 21 pontos) e 50% foram positivos para depressão (pontuação entre 5 e 27 pontos). Entre os participantes com ansiedade, houve proporção semelhante de 3 pacientes para ansiedade leve (5-9 pontos), moderada (10-14 pontos) e grave (15-21 pontos). No caso da depressão, tivemos maior número de pessoas com depressão grave (15-27 pontos), seguidas da depressão leve (5-9 pontos) e da depressão moderadamente grave (10-14 pontos), respectivamente 6, 3 e 1 indivíduos.

Vale lembrar que os achados de ansiedade e de depressão foram encontrados em pacientes que tiveram Covid-19 há mais de 6 meses do momento da aplicação do questionário, fato relevante e que foi verificado em estudo longitudinal prospectivo nos EUA em que pacientes com Covid-19, mesmo após 1 ano de internação, não houve melhora significativa da ansiedade da ansiedade e da depressão entre 6 e 12 meses.⁶⁷

Além disso, uma meta-análise encontrou a persistência da depressão e da ansiedade em 23% dos sobreviventes em 6 meses e 26% em 12 meses após a infecção e a proporção de indivíduos com esses sintomas foi maior em comparação com os controles.²⁷

Ainda em respeito aos sintomas ansiosos e depressivos desse estudo, verificamos a relação de cada sintoma com o tempo do diagnóstico da Covid-19. Através do GAD-7, identificamos que o sintoma “estar ansioso” esteve presente 50% dos pacientes após 10-12 meses, enquanto foi positivo em 10% indivíduos entre 7-9 meses; já através do PHQ-9, o sintoma “pensar em se ferir de alguma maneira ou que seria estar morto” esteve presente em 25% dos participantes após 10-12 meses, não ocorrendo em nenhum deles entre 7-9, havendo associação significativa para esses dois sintomas.

Diante dessas evidências, podemos considerar que os participantes da pesquisa se enquadram no que a literatura recente demonstra, que é o surgimento de uma nova síndrome conhecida como “Covid longo/Síndrome pós Covid-19”, termo utilizado para descrever uma diversidade de sintomas que persistem após o diagnóstico da infecção pela Covid-19.⁷

O Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (NICE) faz uma distinção entre a doença que ocorre de 4 a 12 semanas após a infecção (COVID-19 sintomático contínuo) e os sintomas que persistem além de 12 semanas (síndrome pós-COVID-19 aguda).¹⁸

Já a Organização Mundial da Saúde (OMS) a define como uma condição caracterizada por sintomas que impactam a vida cotidiana, como fadiga, falta de ar e disfunção cognitiva, que ocorrem após um histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2. Os sintomas geralmente ocorrem 3 meses após o início dos sintomas agudos da COVID-19, duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo.¹⁸

O presente estudo não realizou seguimento dos pacientes em um segundo momento, a fim de verificar se houve a persistência ou permanência dos sintomas apresentados. Entendemos que a presença dos sintomas mais presentes entre 10-12 meses após diagnóstico possa ter

relação com a literatura, que considera como pico da ocorrência de sintomas da saúde mental um ano, pois estudos longitudinais sugerem que os sintomas de saúde mental atingem um pico no ano seguinte a um desastre e depois melhoram.⁵

Vários fatores podem contribuir para essa melhora, sendo um dos principais o fato de que, após mais de um ano do início da pandemia, as pessoas podem ter ajustado suas vidas cotidianas, as várias restrições e às ameaças contínuas a sua própria saúde e à saúde de outras pessoas ao seu redor.⁵

Dentro de 1 ano após a infecção aguda, a maioria dos indivíduos apresentou uma boa recuperação física e funcional ao longo do tempo e retornou ao seu trabalho e à vida originais.²⁹

Assim, supõe-se que, com o passar do tempo e a diminuição de outros fatores ocorridos durante a pandemia, os sintomas tendem à regressão.

Importante salientar, também, que além da doença em si, fatores sociais têm sido relacionados aos transtornos mentais devido à Covid-19. Isso pode explicar a tendência da diminuição de transtornos psiquiátricos após o período de pico, da qual falamos anteriormente. Por isso, é necessário destacar tais fatores como participantes do processo de adoecimento das pessoas que foram infectadas pela Covid-19, como citamos em outro momento, por exemplo, a perda do emprego e a perda de entes queridos.

Por último, medir o impacto do COVID-19 na saúde mental da população apresenta desafios significativos. Embora vários estudos tenham relatado aumento na morbidade psiquiátrica desde o início da COVID-19, em particular para os níveis populacionais de depressão e ansiedade, alguns estudos também sugeriram a possibilidade de que o efeito geral na saúde mental da população fosse moderado.^{20,68,69,70}

Dessa forma, melhorar a compreensão do risco de longo prazo de transtornos de saúde mental em pessoas com covid-19 pode ajudar a orientar estratégias de atendimento durante a fase pós-aguda.¹⁷

Assim, entendemos que o presente estudo contribuiu, de alguma forma, para evidenciar a persistência dos sintomas ansiosos e depressivos após a fase aguda e que estudos relacionados ao tema são necessários para melhor compreensão dessas sequelas da Covid-19 e o seguimento da população atingida.

CONCLUSÃO

A infecção pela Covid-19 acarreta a persistência de sintomas ansiosos e depressivos após mais de 6 meses do diagnóstico da doença. Destacamos que foi encontrado maior número de sintomas em pacientes que tiveram o diagnóstico entre 10-12 meses do que aqueles entre 7-9 meses.

LIMITAÇÕES

Devido à diminuição do número de casos no Brasil e cada vez mais pessoas vacinadas, os pacientes passaram a frequentar menos os ambulatórios para o acompanhamento pós Covid. Isso gerou dificuldade na aplicação de questionários e, conseqüentemente, tivemos um número inferior da amostra em relação ao que foi estimado inicialmente.

Dessa forma, apesar de achados significativos da pesquisa, entendemos que uma maior amostra seria mais pertinente para a hipótese, a qual imaginávamos encontrar.

APROVAÇÃO ÉTICA

A aprovação foi obtida do Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) com número do CAEE 51801121.8.0000.5208.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido por escrito de todos participantes incluídos nesse estudo.

ANEXO C – ARTIGO DE PROTOCOLO DE REVISÃO

Suicidal Behavior in Covid-19 Patients: systematic review protocol

Abstract

Introduction: Suicide and self-harm resulting from the direct and indirect effects of the COVID-19 pandemic are a major public health concern. The social, psychological and economic consequences of COVID-19 are likely to affect suicide rates worldwide. During this pandemic, self-harm is likely to increase due to limited social interaction and increased feelings of anxiety among communities. Self-harm has been shown to be a risk factor for suicide. The experience of traumatic situations resulting from hospitalization, the presence of functional sequelae after the diagnosis of COVID-19 and the difficulties in managing current symptoms can contribute as precipitants leading to an increase in suicidal ideation, self-mutilation or suicide. Thus, this review intends to evaluate the suicidal behavior in Covid-19 patients.

Methods and analysis: The study protocol was constructed in accordance with PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) and the guiding question of the research was built through strategy guidelines PICOS (Population Intervention Comparator Outcome Setting). The evidence will be searched at the: Pubmed, PsycINFO and Scopus. The following studies will be included: 1) Observational studies 2) Conducted with Covid-19 patients and suicidal behavior 3) Studies carried out with adults.

Results: The identification of suicidal behavior among Covid-19 patients can contribute to the redirection of actions and public policies aimed at this theme in an attempt to reduce the impact of this disease on life threatening behaviors.

Conclusion: The results will be disseminated at national and international conferences, and as articles in peer-reviewed journals.

Keywords: suicidal behavior, suicide risk, suicide, covid-19

1 Introduction

Suicidality is a multifactorial and widespread phenomenon. The World Health Organization (WHO) assessed an average global annual mortality rate for suicide of 10.7 per 100,000 individuals, even though it varies very significantly among different countries, as well as on the basis of socio-demographic and individual factors. A major risk factor for suicide is represented by psychiatric disorders, especially mood disorders. Other conditions associated with suicidality are chronic pain, chronic physical illnesses, environmental stressors, traumatic events and death by suicide of a loved one, the latter potentially explained by both environmental and genetic factors.¹

It is estimated by the WHO that there are at least 20 suicide attempts for every successful suicide completion. Yearly, about 800,000 deaths are reported due to suicide, which accounts for 1.4% of all deaths globally. However, there is a significant link between suicide rate increment and stressful life events like viral outbreaks.²

Substantial increases in psychological problems due to the COVID-19 pandemic are anticipated, including suicide-related behaviour. Suicide represents a substantial public health burden that remains difficult to prevent, even among high-risk patients. The strongest known risk factor for suicide is having a history of suicide attempt. The influence of infectious disease-related public health emergencies like the COVID-19 pandemic on suicide-related behaviour is not well established. Infection from coronaviruses like COVID-19 can cause acute neurological symptoms, and there have been emerging case reports of suicide or suicide attempt that were attributed to COVID-19 infection and COVID-19-related social impacts.³

Evidence suggests that increases in suicide rates during and after a pandemic is not unusual. For instance, higher suicide rates were observed in 1918–1919 Spanish influenza pandemic in the United States, and the 2002–2003 severe acute respiratory syndrome (SARS) pandemic in Hong Kong. There have been various cases in the psychological literature concerning COVID-19-related suicides in the general population from different parts of the world including Bangladesh, India, Pakistan, and more globally.⁴

Suicide and self-harm resulting from direct and indirect effects of the COVID-19 pandemic are a major public health concern. Social, psychological and economic consequences of COVID-19 are likely to affect suicide rates all over the world. During this pandemic, self-

harm is likely to increase due to limited social interaction and increased feeling of anxiety amongst communities. Self-harm has been shown to be a risk factor for suicide. Combined with the barriers to effective treatment due to several restrictions on face to face treatment, vulnerable individuals may experience an increase in suicidal ideation, self-harm or suicide during the COVID-19 pandemic.⁵

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic has affected peoples' lives in unprecedented ways. The pandemic's impact on virtually every domain of social life is well-established, including in the economy, education, public health, and health care. Deteriorating mental health and psychosocial stresses could lead to an increase in suicidal ideation, and under more extreme scenarios, suicide deaths.⁶ Coronavirus disease 19 (COVID-19), has led to significant psychological distress in the general population. It was forecasted that there would be an increase in suicidal behavior, i.e., suicidal ideations, suicidal attempts, and completed suicide after the onset of the pandemic, due to various reasons. However, some recent reviews have reported a lack of data to suggest an actual increase in suicidal behavior. However, possibly there is an increase in publications related to suicidal behavior in the scientific literature.⁷

Studies have shown that the current pandemic and public health measures, such as social distancing, lockdown, and travel restrictions, have come to threaten mental health and aggravate the suicide risk factors. A review of the 69 suicide cases indicates fear of COVID-19 infection to be a prominent factor in most of the cases, followed by financial crisis, work-related stress, and feeling of loneliness.⁸

Despite these advances, the situation generated by the pandemic has directly affected many aspects of daily life, such as work, education, social relationships, and even future prospects. Studies carried out to date have determined that these changes negatively impact the psychological health of the world population, causing mental problems, such as mood disorders, psychological distress, post-traumatic stress disorder, insomnia, or fear among populations who have undergone quarantine and isolation in different contexts. Scientific literature has mainly evidenced increased anxiety, depression, and stress disorders. The high degree of exposure to the disease COVID-19 and the social and economic effects associated with the pandemic may result in some experiencing a worsening of these psychiatric characteristics (particularly anxiety, depression, and stress), with possible adverse effects on suicidal behaviors. The death

of close family members and friends, the stigma towards infected people and their families, isolation, physical distancing, changes caused by the digitalization of educational and work activities, unemployment and economic insecurity, information overload, or fear about the lack of social health resources are all critical risk factors that have contributed to the increase in ideation and suicide during the pandemic. Indeed, these factors could peak even after the current pandemic has ended.⁹

This review proposes to create a scenario through the following research question: “What are the factors associated with suicidal behavior in adult individuals who had diagnosed with Covid-19 ?”

2 Methods

2.1 Inclusion criteria for study selection

2.1.1 Design and registration of the study

The proposed revision was duly recorded in the International Prospective Record of Systematic Reviews (PROSPERO) (registration number CRD42023393991) under protocol: the methods of the review protocol were drafted in accordance with PRISMA-P.¹⁰ The systematic review article will follow the guidelines of the Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA)¹¹. The guiding question was based on the PICOS strategy¹². “What are the factors associated with suicidal behavior in adult individuals who had diagnosed with Covid-19 ?”

2.1.2 Inclusion criteria for study selection

The following studies will be included: 1) Observational studies; 2) Conducted with Covid-19 patients and suicidal behavior; 3) Studies carried out with adults. There will be no restrictions on the gender, ethnicity of the participants or the publication date and language of the article. Review studies and editorial notes will be excluded from the analysis. The following

will also be excluded: 1) Studies that report the prevalence of suicidal behavior among adults due to other pandemics; 2) Clinical trials, systematic reviews and qualitative studies.

2.1.3 Types of Patients

Individuals over 18 years old with Covid-19 diagnostic. Thus, studies reporting suicide behavior in Covid-19 patients will be included in the review.

2.2 Search methods for the identification of studies

2.2.1 Information sources

The research will be conducted in the following electronic databases: Medline via Pubmed, Scopus and Psycinfo. Gray literature will not be considered.

2.2.2 Search strategy

The following descriptors registered in the Mesh will be considered:

“Suicide behavior” OR “Suicidal behavior” OR “Suicide risk” OR “Suicidality” AND “Covid-19” OR “Covid-19 patients”. Editorials, news and letters will be excluded. No limits in the year or language will be applied.

The search will take place on the following bases:

EMBASE, Excerpta Medica database.

LILACS, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences.

MEDLINE, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

APA PsycINFO, American Psychological Association.

SCOPUS.

The search strategy is described in table 1.

Table 1- Search Strategy

Data base	Strategy
<p>EMBASE, Excerpta Medica database;</p> <p>LILACS, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences.</p> <p>MEDLINE, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.</p> <p>APA PsycINFO, American Psychological Association;</p> <p>SCOPUS.</p>	<p>Nº 1 (“adult”(MeSH Terms) OR “adult” (Text word) OR “adults” (Text word) OR “adulthood” (Text word)</p> <p>Nº 2 (“Coronavirus” (MeSH Terms] OR “Coronavirus” (Text word) OR (“COVID-19” (Text word] OR“Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2” (Complementary concept) OU “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2” (Text word) OR "2019-nCoV”(Text word] OR “SARS-CoV-2”(Text word)</p> <p>nº 3 (“suicide”(MeSH Terms) OR “suicide” (Text word) OR “suicides” (Text word) OR “suicidal ideation” (Text word)</p> <p>nº 4 (“suicidal behavior””(MeSH Terms) OR “suicidal behavior” (Text word) OR “suicidal behavior” (Text word) OR “suicide risk” (Text word)</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3 #4</p>

2.3 Data analysis

2.3.1 Data management

The data obtained will be exported to Endnote V.7.1 and duplicate records will be removed electronically. Tracing and extraction will occur in a database created specifically for review in Microsoft Excel to ensure that all retrieved references are fully crawled.

2.3.2 Selection process

Initial screening of studies will be performed based on information extracted from titles and abstracts by two independent researchers. When reviewers disagree, the study will be evaluated and, if the disagreement persists, a third reviewer will make the final decision. Then, the screening will be carried out with the reading of the full text, which is also carried out by the same independent researchers. To measure agreement between reviewers at each screening step, Cohen's Kappa will be calculated.

Once consensus has been reached on the selected studies, a standardized form based on previous studies^{13,14} will be used for data extraction.

The information extracted will be bibliometric characteristics (study title, journal title, impact factor, authors, country, language, host institution of the study, conflict of interest and promotion), methodological characteristics (study design, research objective, or question or hypothesis, sample characteristics, recruitment methods and study completion rates, stated duration of follow-up, statistical analysis), main findings and implications for clinical practice and conclusions.^{13,14}

The same two reviewers will perform the data extraction independently. Discrepancies between reviewers will be resolved by discussion or failing agreement by a third reviewer.

If missing data is identified in included studies, researchers will contact the original author to obtain missing or incomplete data. We will wait 15 days after sending an email to receive a response. If we are unable to obtain the missing data, the incomplete data will be excluded from the analysis.

2.3.3 Data extraction

For internal validity and risk of bias for non randomized studies, the Methodological Index for Non-Randomized Studies(MINORS) will be used.¹⁵ This MINORS instruments contains eight items for observational studies: (1) a clearly stated objective, (2) inclusion of consecutive patients, (3) prospective data collection, (4) outcomes appropriate to the study objective, (5) unbiased assessment of the study outcome, (6) follow-up period adequate to the study objective, (7) loss to follow-up less than 5% and (8) prospective study size calculation.¹⁶

All items in the MINORS tool will be scored from 0 to 2, meaning that a score of 0 indicates that the information was not reported, 1 indicates that the information was reported inappropriately and 2 that the information was reported adequately.¹⁶

The same two reviewers will carry out the critical evaluation independently. Disagreements will be resolved by a third review.

Inter-rater reliability will be assessed using intraclass correlation coefficients 1. Authors of original articles will be contacted if additional information is required.

2.3.4 Risk of bias quality assessment (in individual studies)

The online version of the methodology Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)¹⁸ will be used to assess the quality of evidence and the risk of bias, categorized into four levels: high, moderate, low and very low.

2.4 Results

The studies will be included in the review how is suicidal behavior in Covid-19 patients.

3 Discussion

Considering the gap in the literature that currently exists, rapid and collaborative research on the impact of diagnosing and coping with Covid-19 on suicidal behavior is necessary and emerging, as it is expected to summarize epidemiological data on the impact of this disease on risk behaviors life.

The main limitations of this study include the heterogeneity of the studies, as well as the methodological evaluation and the probably small number studies, which may influence the external validity of the results. Finally, it is believed that the research can contribute to the redirection of public actions and policies aimed at coping with suicidal behavior, especially among victims of Covid-19.

Conducting this review can also encourage other researches to produce scientific knowledge that can effectively support the clinical practice of professionals who deal with people with suicidal ideation and attempt and reinforce the need for new resources aimed at preventing suicidal behavior in the pandemic context. It is also considered essential to instigate measures to recognize mental health demands and prevent suicide, especially in the face of a situation that involves triggering aspects of psychic suffering, such as the pandemic currently experienced. In general, these strategies require scientific evidence, investments in research and recognition of the serious problem that configures suicidal behavior.

The review will not require the agreement of the ethics committee, as it is a systematic review. The results and conclusions of the review will be taken to the national and international symposia and forwarded for submission in a peer-reviewed journal.

In view of the results of the review, it is intended to: (A) identify suicidal behavior in Covid-19 patients; (B) evaluate the relationship between Covid-19 and suicidal behavior.

4 References

1. Giulia Menculini, Patrizia Moretti, Luigi Maria Pandolfi, Sara Bianchi, Eleonora Valentini, Mattia GATTO, Kety Amantini & Alfonso Tortorella. Suicidality and Covid-19: data from an emergency setting in Italy. *Psychiatric Danubina*, 2021; Vol. 33, Suppl. 9, 158 -163.
2. Mohammed A. Mamun. Suicide and suicidal behaviors in the context of Covid-19 Pandemic in Bangladesh: A systematic review. *Psychology Research and Behavior Management* 2021;14, 695-704.
3. Bergmans RS, Larson PS. Suicide attempt and intentional self-harm during the earlier phase of the COVID-19 pandemic in Washtenaw County, Michigan. *J Epidemiol Community Health* 2021;0:1–7.
4. Jahan et al. COVID-19 suicide and its causative factors among the healthcare professionals: Case study evidence from press reports. *Perspect Psychiatr Care*. 2021;1–5.
5. S. Farooq et al. Suicide, self-harm and suicidal ideation during COVID-19: A systematic review. *Psychiatry Research* 306 (2021) 114228.
6. Acharya B, Subedi K, Acharya P, Ghimire S (2022) Association between COVID-19 pandemic and the suicide rates in Nepal. *PLoS ONE* 17(1): e0262958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262958>.
7. S. Grover et al. COVID-19 and suicidal behavior: A bibliometric assessment. *Asian Journal of Psychiatry* 65 (2021) 102817.
8. A.H. Almaghrebi. Risk factors for attempting suicide during the COVID-19 lockdown: Identification of the high-risk groups. *Journal of Taibah University Medical Sciences* (2021) 16(4), 605-611.
9. Muyor-Rodríguez, J.; Caravaca-Sánchez, F.; Fernández-Prados, J.S. COVID-19 Fear, Resilience, Social Support, Anxiety, and Suicide among College Students in Spain. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 8156. <https://doi.org/10.3390/ijerph18158156>.
10. Dd Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al.. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1. 10.1186/2046-4053-4-1.

11.Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct 1;62(10):e1-34. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.

12.Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, et al.. PICO, PICOS and SPIDER. a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 2014;14:579. 10.1186/s12913-014-0579-0.

13.Gonçalves CA, Lopes-Júnior LC, Nampo FK, et al.. Safety, efficacy and immunogenicity of therapeutic vaccines in the treatment of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2019;9:e026975–5. 10.1136/bmjopen-2018-026975 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

14.Lopes-Júnior LC, Rosa MADRdeP, Lima RAGde. Psychological and psychiatric outcomes following PICU admission: a systematic review of cohort studies. *Pediatr Crit Care Med* 2018;19:58–67. 10.1097/PCC.0000000000001390 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

15.Slim K, Nini E, Forestier D, et al.. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg* 2003;73:712–6. 10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

16.Fleiss JL, Levin MPB. *Statistical methods for rates and proportions*. 3rd edn. John Wiley & Sons, 2013. [[Google Scholar](#)].

17.Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000;56:455–63. 10.1111/j.0006-341X.2000.00455.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

18.Granholm A, Alhazzani W, Møller MH. Use of the grade approach in systematic reviews and guidelines. *Br J Anaesth* 2019;123:554–9. 10.1016/j.bja.2019.08.015 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].