

# O IMPACTO DO SARS-COV-2 NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS APÓS 4 SEMANAS E 1 ANO DO DIAGNÓSTICO DA COVID-19: UM ESTUDO DE COORTE

Ingrid dos Reis SILVA<sup>1</sup>, Larissa LASKOVSKI<sup>2</sup>, Celita Salmaso TRELHA<sup>3</sup>, Josiane Marques FELCAR<sup>4</sup>, Michelle Moreira Abujamra FILLIS<sup>5</sup>

**RESUMO** 

A pandemia ocasionada pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) afetou de maneira devastadora todas as camadas da sociedade. A pandemia e a inerente alteração de comportamentos, a par da parca previsibilidade, geraram maior ansiedade na população. Portanto, à medida que a pandemia avançou, os sintomas neuropsicológicos que inicialmente eram considerados uma possível reação aguda mostraram uma tendência a se tornarem crônicos em algumas pessoas. Este trabalho tem como objetivo determinar a prevalência de sintomas neuropsiquiátricos após 30 dias e 1 ano do diagnóstico da COVID-19. Trata-se de um estudo de coorte, realizado no período de 12/10/2020 a 01/05/2022, realizada por meio de documento Google *Forms*, encaminhado via *WhatsApp* após 4 semanas e 1 ano da data do diagnóstico da COVID-19 de indivíduos residentes de Londrina-PR. Demonstra-se que 171 (45,1%) indivíduos apresentaram sintomas de ansiedade e depressão após 4 semanas e 173 (45,6%) após 1 ano do diagnóstico de COVID-19. Houve associação entre piora e manutenção dos sintomas psiquiátricos com sexo feminino, internação, presença de comorbidade e uso de psicotrópico no decorrer de 1 ano após o diagnóstico da COVID-19.

Palavras-chave: Sintomas. Neuropsiquiátricos. COVID-19.

**ABSTRACT** 

The pandemic caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has devastatingly affected all layers of society. The pandemic and the inherent change in behaviors, along with poor predictability, generated greater anxiety among the population . Therefore, as the pandemic progressed, neuropsychological symptoms that were initially considered a possible acute reaction showed a tendency to become chronic in some people . This work aims to determine the prevalence of neuropsychiatric symptoms after 30 days and 1 year after the diagnosis of COVID-19. This is a cohort study, carried out from 12/10/2020 to 01/05/2022, carried out using a Google Forms document, sent via WhatsApp after 4 weeks and 1 year from the date of diagnosis of COVID-19 of individuals residing in Londrina-PR. It is demonstrated that 171 (45.1%) individuals presented symptoms of anxiety and depression after 4 weeks and 173 (45.6%) after 1 year of being diagnosed with COVID-19. There was an association between worsening and maintenance of psychiatric symptoms with female sex, hospitalization, presence of comorbidity and use of psychotropic drugs within 1 year after the diagnosis of COVID-19.

**Key-words:** Symptoms. Neuropsychiatrics. COVID-19.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Faculdade Estácio de Sá de Ourinhos, Ourinhos, SP, Brasil. E-mail: ingridsreis@outlook.com

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Universidades Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil E-mail: <u>larissal@uel.br</u>

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil E-mail: celita@uel.br

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil E-mail: <u>josianefelcar@gmail.com</u>

Faculdade Estácio de Sá de Ourinhos, Ourinhos, SP, Brasil. E-mail: michelle.fillis@estacio.br



## INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 na capital de *Wuhan*, província de *Hubei*, localizada na *China*, foi descoberto uma doença altamente infecciosa tendo como transmissor o vírus SARS-CoV-2, popularmente conhecido como COVID-19, que rapidamente gerou preocupação mundial. A presença da doença trouxe uma série de sintomas, podendo variar em assintomáticos, leves, graves e em muitos casos ocasionar óbitos (Esakandari *et al.*, 2020).

Em 11 de março de 2020, foi declarado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma pandemia, devido a proliferação global do vírus SARV-CoV-2, os sintomas iniciais assemelham-se com sintomas gripais, como mal-estar, febre, fadiga, tosse, dispneia leve, anorexia, dor de garganta, dor no corpo, dor de cabeça ou congestão nasal, sendo que algumas também podem apresentar diarreia, náusea e vômito, podendo variar de pessoa para pessoa (Iser et al., 2020).

Além disso, já é evidenciado pela literatura os sintomas persistentes de COVID-19 de longa duração que incluem fadiga, alterações nos padrões respiratórios, riscos cardiovasculares, alterações cognitivas e distorções no paladar e no olfato durante semanas e meses após o início da COVID-19 (Rudenstine *et al.*, 2022).

A pandemia de COVID-19 causou danos psicológicos generalizados a numerosas populações. O isolamento social, os conflitos interpessoais e muitos fatores de stress econômicos e de saúde, provocados pela COVID-19 e que se tornaram crônicos para muitos, contribuíram para aumentos significativos do sofrimento psicológico. Os sintomas neuropsicológicos que inicialmente eram considerados uma possível reação aguda mostraram uma tendência a se tornarem crônicos em algumas pessoas (Polisseni *et al.*, 2020).

Estudos apontam que o SARVS-CoV-2 podem colaborar com danos cerebrais, incluindo reações imunes e infecções virais (Baysan *et al.*, 2021). Com isso atribuem a possibilidade de que o vírus da COVID-19 se aloje em neurônios, o que explicaria a possível contribuição para o desenvolvimento de distúrbios neurodegenerativos de longo prazo, pois certos vírus podem permanecer inativos por um tempo e reativar (De Sales *et al.*, 2022).

Uma revisão de 2022 examinou sequelas de saúde mental relacionadas à pandemia e documentou mudanças no sofrimento pós-infecção por COVID-19, com maior sofrimento nos estágios agudos da infecção e sofrimento contínuo em indivíduos meses após a infecção inicial (Zürcher et al., 2022).

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de sintomas neuropsiquiátricos após 30 dias e 1 ano do diagnóstico da COVID-19 e possíveis associações.

### **MÉTODOS**

Trata-se de um estudo de coorte, realizado no período de 12/10/2020 a 01/05/2022, realizada por meio de documento Google *Forms*, encaminhado via *WhatsApp* após 4 semanas e 1 ano da data do diagnóstico da COVID-19 de indivíduos residentes de Londrina-PR, o qual consistiu em questionário sociodemográficos e de saúde, presença de manifestações neuropsiquiátricas (ansiedade e /ou depressão) após 4 semanas e 1 ano do diagnóstico de COVID-19. Os participantes foram recrutados por meio do "Notifica COVID", plataforma oficial da Secretaria de Saúde do Paraná (SESA) de notificações de casos suspeitos de COVID-19, disponibilizada pela Secretaria Municipal de Saúde do município de Londrina.

Para avaliação de ansiedade e depressão, utilizou-se um domínio do questionário de qualidade de vida - (EQ-5D-3L), composto por cinco dimensões (mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão) e uma Escala Visual Análoga de autoavaliação da saúde. As respostas para cada dimensão permitem três possibilidades (não tenho problemas/tenho alguns problemas/sou incapaz). Os estados de saúde serão convertidos em valores de utilidade, com base na população brasileira (Menezes *et al.*, 2015). As opções para ansiedade e depressão foram: Não estou ansioso/a ou deprimido/a, estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a ou estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a, que foram categorizados em presença de sintomas neuropsiquiátricos (SNP) e ausência de sintomas neuropsiquiátricos (SNP) (Rennen, Oppe, 2015).

Os pacientes foram categorizados em 2 grupos: Grupo 1 pacientes sem queixas de sintomas neuropsiquiátricos ou com melhora no decorrer de 1 ano do diagnóstico da COVID-19 e o grupo 2: pacientes com piora ou manutenção dos sintomas neuropsiquiátricos no decorrer de 1 ano do diagnóstico da COVID-19.

Para estimar o número de participantes neste estudo, o teste familiar Z no programa G\*Power (3.1.9.7) z foi usado para regressão logística, com distribuição binomial e tamanho do efeito de entrada como duas probabilidades. Um alfa de 5%, poder de 80% e probabilidade de ter sintomas persistentes (Y=1) quando a pessoa for mulher (X=1) de 0,61 (Pr (Y=1|X=1) H0) e não ser uma mulher de 0,38 (H1) foi assumida. Além disso, estipulou-se um R-quadrado de 0,39 e parâmetro X  $\pi$  (proporção de casos) de 0,50. A amostra total foi calculada em 245 participantes.

Os critérios de inclusão foram: indivíduos residentes no município de Londrina/PR, com idade mínima de 18 anos, diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 pelo teste

PCR-RTF, que anuíram ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos os indivíduos privados de liberdade, residentes em Instituições de Longa Permanência, sem possibilidade de contato via *WhatsApp*, com dificuldades no uso de tecnologia digital ou acesso à internet.

Estatística: Para tabulação dos dados e a análise estatística foram utilizados os softwares Microsoft Excel e Statistical Package for Social Science (SPSS) versão 23, o teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para analisar a normalidade na distribuição das variáveis numéricas. Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado (com ou sem correção de Yates) ou teste exato de Fisher. A significância estatística adotada foi de P<0,05.

#### RESULTADOS

Foram analisados 379 pacientes com mediana de idade de 37 anos [29;49], destes, 246 (64,9%) do sexo feminino e 35 (9,2%) ficaram internados (tabela 1).

Tabela 1. Caracterização da amostra

Variáveis	n (%)	Md (1q-3q)			
Idade	379 (100)	37 [29;49]			
	Sexo				
Feminino	246 (64.9)				
Masculino	133 (35.09)				
	Raça/cor				
Branca	262 (69,1)				
Parda	54 (14,2)				
Amarela	23 (6,1)				
Preta	17 (4,5)				
Outras/não responderam	23(6,6)				
	Escolaridade				
Pós-graduado/ superior	239 (63,1)				
Médio/outros	140 (36,9)				
	Hospitalização				
Sim	35 (9,2)				

Fonte: Elaborada pelas autoras (2023)

Em relação as comorbidades, 33.24% apresentavam pelo menos 1 condição (tabela 2).

**Tabela 2.** Presença de comorbidades e alteração de estado funcional após um mês do diagnóstico

Variáveis	F. A. (n)	F. R. (%)
Comorbidades	126	33.24
Obesidade	52	13.7
Hipertensão	46	12.1
Diabetes	4	1.14

Fonte: Elaborada pelas autoras (2023).

Legenda: (F.A) Frequência Absoluta; (F.R.) Frequência Relativa

Na tabela 3, segue os dados sobre sintomas neuropsiquiátricos aos 30 dias e um ano.

Tabela 3: Relação de 30 dias à 1 ano de Ansiedade e Depressão

	Ansiedade e	Frequência	Ansiedade e	Frequência
	depressão	Relativa	depressão	Relativa
	com 30 dias	(%)	com 1 ano	(%)
1 Não estou ansioso/a ou deprimido/a	208	54,9	206	54,4
2 Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a	149	39.6	157	40.9
3 Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a	22	5.8	16	4.2
TOTAL	379	100	379	100

Fonte: Elaborada pelas autoras (2023)

Após 30 dias, 171 (45,1%) indivíduos apresentaram sintomas neuropsiquiátricos (sintomas de ansiedade e depressão) e 173 (45,6%) após 1 ano. Em relação ao grupo 1, 221 (58,3%) indivíduos não apresentavam ou evoluíram com melhora dos sintomas neuropsiquiátricos no período de seguimento (1 ano), sendo que 54,8% eram do sexo feminino, com mediana de idade de 39 anos [30-51], 27 (12,2%) foram internados, 104(47,1%) com presença de comorbidade, 20 (9%) faziam uso de medicação psicotrópica e 124 (56,1%) realizavam atividade física.

Já grupo 2, 158 (41,7%) mantiveram ou evoluíram com piora dos sintomas de ansiedade e depressão, 79,1% eram do sexo feminino com mediana de idade 36 [27-44, 8 (5,1%) foram internados, 111 (70,3%) com presença de comorbidades e 48 (30,4%) em uso de medicação psicotrópica e 71 (44,9%) realizavam atividade física. Houve associação entre o grupo 2 e sexo feminino valor de p<0,001, internação p=0,019, presença de comorbidade p<0,001 e uso de psicotrópicos p<0,001.

Comparação dos grupos 90,0% 79,1% 80,0% 70,3% 70,0% 56,1% 54,8% 60.0% 51,0% 47,1% 45,2% 44,9% 50,0% 39 36 40,0% 30,4% 30.0% 20,9% 20,0% 12,2% 9,0% 10,0% 0,0% Masculino Idade **Feminino** Internação Presenca de Uso Realiza comorbidade medicamento atividade psicotrópico física Grupo 1 Grupo 2

Figura 1. Comparação dos grupos

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023)

#### **DISCUSSÃO**

Ao longo da pandemia manifestações respiratórias foram visibilizadas como sintomas determinantes da doença, porém, no decorrer do período pandêmico queixas neurológicas e manifestações neuropsiquiátricas relacionadas a essa patologia foram formalizadas em vários países. Levantando hipóteses que o patógeno apresenta neurotropismo, podendo ser o responsável em causar diferentes quadros neurológicos e neuropsiquiátricos de intensidade variável (Mendonça *et al.*, 2023).

No presente estudo a prevalência de sintomas autorreferidos de ansiedade e depressão foi de 45.1% (171) aos 30 dias e 45.6% (173) após 1 ano. Em estudo realizado no Hospital Sírio-Libanês, entre abril de 2020 e abril de 2021, com 2.138 pacientes, constatou que os sintomas de depressão aumentaram de 3,1% para 7,2% (p < 0,001), a ansiedade, de 3,2%



para 6,2% (p < 0,001), e o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), de 2,3% para 5,0% (p < 0,001) no período de 90 dias após diagnóstico da COVID-19 (Fumis *et al.*, 2023).

Diante do cenário de pandemia, lidando com múltiplos fatores estressores como o distanciamento social, restrição de direitos, medo, solidão, perdas de familiares e conhecidos, instabilidade financeira, preocupação com infecção familiar e má qualidade do sono em período prolongado, possivelmente desencadeou o estresse psicológico afetando a saúde física, saúde mental e aumentando o uso de substâncias, colaborando para a manifestação de sintomas de outros transtornos psicológicos como ansiedade e depressão (Minihan, E *et al.*, 2020).

O estresse causado pelo pânico ou infecção por SARS-CoV-2 causa a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRF), bem como a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), resultando na superativação dos glicocorticóides efetores do eixo HPA e GR e exibem comportamentos diferentes. Ao mesmo tempo, o estresse ambiental causa mudanças de modificação epigenética nos genes relacionados ao estresse e leva à expressão gênica anormal. Portanto, o estresse ambiental da pandemia de COVID-19 pode causar condições psiquiátricas, como depressão, ansiedade, sintomas psiquiátricos ou transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (Li, H *et al.*, 2020, p.07).

O sexo feminino foi associado ao indicador de risco em apresentar sintomas de ansiedade e depressão no valor de p<0,001. Em uma pesquisa internacional, multicêntrica e harmonizada com 22.330 adultos (idade média = 41,9 anos, faixa de 18 a 95; 65,6% mulheres) da população geral em 13 países e quatro continentes, publicada em 2021, levantou dados acerca dos casos prováveis de ansiedade e depressão sendo significativamente maiores entre as mulheres (29,0% e 24,6%) do que entre os homens (22,2% e 21,6%) (ambos ps < 0,001) (Morin et al., 2021).

O isolamento social foi uma das medidas adotadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como forma de conter a proliferação do vírus SARS-CoV-2, com isso o convívio familiar tornou-se frequente e nesse ambiente foram necessárias adaptações para suprir necessidades de demandas de diferentes áreas, sendo o âmbito profissional, que muitos migraram para o home office e o ramo educacional, com aulas remotas os mais afetados (Vieira *et al.*, 2020).

Levando em conta a sociedade patriarcal, que anula responsabilidades que também são de compromissos masculinos e sobrecarrega o sexo feminino; questões hormonais e o contexto pandêmico com a permanência do homem no lar, em alguns casos a função materna e o trabalho em home office, contribuíram para a exaustão emocional, propiciando a



instabilidade da saúde mental e o surgimento de possíveis manifestações psiquiátricas (Vieira *et al.*, 2020). A construção do estereótipo de gênero feminino associa as mulheres à sensibilidade, às capacidades instintivas e intuitivas, opondo-as às questões universais, racionais, políticas e culturais. Desse modo, elas são destinadas à devoção pelo particular: o amor familiar, os cuidados domésticos, os projetos de maternidade. (Vieira *et al.*, 2020, p.03).

No grupo 2 tivemos o aumento de internações (p=0,019) e pacientes que apresentavam comorbidades (p<0). Uma revisão integrativa, publicada em 2020, evidenciou que a presença de comorbidades podem contribuir para a evolução da doença, sendo necessário internação ou até mesmo levar muitos pacientes ao óbito como presenciado (Feitoza *et al.*, 2020).

Outro resultado obtido foi o aumento do uso de psicotrópicos (p<0,001) no período de 30 dias à um 1 ano do diagnóstico da COVID-19, esse dado preocupante reforça as hipóteses do quanto o SARVS-COV 2 trouxe sequelas significativas para a saúde mental que vai além dos agravos iniciais considerados e por outro lado gera alerta, uma vez que devido ao cenário pandêmico é de se esperar implicações emocionais, portanto, o aumento da prescrições em muitos momentos serviram como "mediadores de conflitos", inibindo a forma subjetiva e natural de cada ser humano lidar com o luto. (Alves *et al.*, 2021).

Com base em estudo de 2021, realizado durante a pandemia, ao comparar o primeiro trimestre de 2020 (período anterior/ concomitante aos primeiros casos no país) e 2021 (vigência da pandemia), houve aumento considerável na venda de vários psicotrópicos no Brasil: esse é o caso dos antidepressivos bupropiona (137%), amitriptilina (41,5%), escitalopram (37,9%) e trazodona (17,4%), do benzodiazepínico bromazepam (120%) e do hipnótico zopiclona (29,3%) (Alves *et al.*, 2021).

O seu uso inapropriado pode ser associado à tolerância, a intoxicações, à dependência química e a interações imprevisíveis com outros fármacos 21, implicando em prejuízos à vida social do indivíduo, além do luto já vivenciado. O Brasil possui, em média, o consumo de 500 milhões de apresentações (caixa/frasco) de psicofármacos por ano, com até 70% podendo representar agentes benzodiazepínicos 22, que são empregados desde o tratamento de transtornos de ansiedade e sono até quadros de epilepsia e como adjuvantes em procedimentos anestésicos, com risco grande de desenvolvimento de dependência frente ao uso indiscriminado (Alves *et al.*, 201, p.02).

A pandemia de COVID-19 teve um impacto significativo na saúde mental, com aumento de sintomas como ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático,



especialmente em mulheres, devido a desigualdades de gênero e sobrecarga de responsabilidades. O isolamento social e múltiplos estressores intensificaram o sofrimento psíquico, levando ao aumento no uso de psicofármacos, muitas vezes de forma inadequada, ampliando riscos de dependência e complicações sociais. Além disso, o alto índice de comorbidades e internações reforça a necessidade de cuidados multidisciplinares e políticas públicas que priorizem intervenções preventivas e suporte psicológico, promovendo uma abordagem mais humanizada e integrada à saúde mental.

#### CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados deste estudo indicam que uma proporção significativa de indivíduos (45,1%) apresentou sintomas de ansiedade e depressão após 4 semanas do diagnóstico de COVID-19, com essa taxa aumentando para 45,6% após 1 ano. Os achados também sugerem uma correlação entre a persistência ou agravamento dos sintomas psiquiátricos e fatores como o gênero feminino, hospitalização, presença de comorbidades e uso de medicamentos psicotrópicos ao longo do primeiro ano após o diagnóstico da doença. Esses resultados destacam a importância de considerar não apenas os aspectos físicos, mas também os impactos mentais do COVID-19 a longo prazo, enfatizando a necessidade de intervenções direcionadas para mitigar os efeitos psicológicos adversos em indivíduos afetados.

A associação de manifestações neuropsiquiátricas foi significativa para o sexo feminino, com isso, vários pontos surgem para debate, uma vez que desconstruir o sistema patriarcal na qual estamos inseridos é urgente, a garantia e integridade da saúde mental é essencial e indispensável.

O trabalho fundamental preventivo realizado no Sistema Único de Saúde precisa de maiores devoções, uma vez que o trabalho de prevenção é imprescindível para evitar comorbidades maiores agravos à saúde do cidadão.

Estratégias para combate do aumento do uso de psicotrópicos é emergencial, se há aumento desenfreado, imprudências estão acontecendo que vão contra ao exercício e promoção de saúde mental para todos e, portanto, é necessário estudos e intervenções.

Em suma, o trabalho árduo para a garantia dos direitos humanos é prioridade. Implementação de políticas, intervenções, análises agregam para nos tornarmos mais capacitados e preparados para lidar com a humanidade.

## REFERÊNCIAS

ALVES,A.M.; COUTO, S.B.; SANTANA, M.P.;BAGGIO, M.R.V.; GAZARINI, L. The medicalization of mourning: limits and perspectives in the management of suffering during the pandemic. Cadernos de Saúde Públicav.37, n.9, p. e00133221, 2021,

BAYSAN, C.; PALANBEK-YAVAŞ, S.; EMEL-ÖNAL, A. Effects of the COVID-19 pandemic on mental health (anxiety and depression symptoms) in the United States of America. Revista de la Facultad de Medicina, v. 69, n. 4, 2021. Disponível em: <a href="https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/95387">https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/95387</a>>. Acesso em: 15. Jan. 2022.

DE SALES, P.H.; HERY, S.K.; BESSON, J.C.F.. Aspectos fisiopatológicos envolvidos na sintomatologia da COVID-19 e suas consequências: uma revisão bibliográfica de literatura. Research, Society and Development, v. 11, n. 13, p. e238111335441-e238111335441, 2022. Disponível em:

<a href="https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/35441">https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/35441</a>. Acesso em: 15. Jan. 2022.

ESAKANDARI, H. *et al.* A comprehensive review of COVID-19 characteristics. Biologicas Procedures Online, 2020. **Disponível em:** 

<a href="https://biologicalproceduresonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12575-020-00128-2">https://biologicalproceduresonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12575-020-00128-2</a>. Acesso em: 15. Jan. 2022.

FEITOZA, T.M.O. *et al.* Comorbidades e COVID-19. **Revista Interfaces: saúde, humanas e tecnologia**, v. 8, n. 3, p. 711-723, 2020.

FUMIS, R.R.L. *et al.* Ninety-day outcomes in patients diagnosed with COVID-19 in São Paulo, Brazil: a cohort study. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 49, p. e20230056, 2023.

ISER, B.P.M. *et al.* **Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 29, 2020. Disponível em:

<a href="https://www.scielo.br/j/ress/a/9ZYsW44v7MXqvkzPQm66hhD/?lang=pt">https://www.scielo.br/j/ress/a/9ZYsW44v7MXqvkzPQm66hhD/?lang=pt</a>. Acesso em: 15. Jan. 2022.

LI, H., Xue, Q.; XU, X. Envolvimento do Sistema Nervoso na Infecção por SARS-CoV-2. Neurotoxicity Research, *n.* 38, p.1–7,2020.

MENDONÇA, V.C.M.; OLIVEIRA, A.G.; MAIA, I.F.V.C.; FALCONE, A.C.M.; BETINI, B.G.; REZENDE, L.B.; ALVES F.H.M. **COVID-19** in the nervous system: physiopathology and neurological manifestations. Arq Neuropsiquiatr, n 4, 2023.

MINIHAN, E.; GAVIN, B.; KELLY, B.; McNICHOLAS, F. . **COVID-19, saúde mental e primeiros socorros psicológicos.** Jornal Irlandês de Medicina Psicológica, v. 37, n.4, p. 259-263, 2020.

PARANJPE, I. *et al.* Clinical characteristics of hospitalized COVID-19 patients in New York City. MedRxiv, 2020. Disponível em:

<a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20062117v2">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20062117v2</a>>. Acesso em: 15. Jan. 2022.

POLISSENI, A.F. *et al.* **Depressão e ansiedade em mulheres climatéricas: fatores associados.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 31, p. 28-34, 2009. Disponível em: <a href="https://www.scielo.br/j/rbgo/a/KYDjHkwZ6gqwwync6kzb55B/abstract/?lang=p">https://www.scielo.br/j/rbgo/a/KYDjHkwZ6gqwwync6kzb55B/abstract/?lang=p</a>. Acesso em: 15. Jan. 2022.

RENNEN, M.V.; Oppe, M. **EQ-5D-3L-3L**. Version 5.1. Rotterdam: EuroQol Group; 2015. Available from:



 $\frac{http://www.euroqol.org/fileadmin/user\_upload/Documenten/PDF/Folders\_Flyers/EQ-5D-3L-3L\_UserGuide\_2015.pdf$ 

RUDENSTINE, S.; SCHULDER, T.;BHATT, K. J.; McNEAL, K.; ETTMAN; C. K., GALEA, S. . Long-COVID and comorbid depression and anxiety two years into the COVID-19 pandemic. Psychiatry research, n. 317, p. 114924, 2022.

ZÜRCHER, S. J.;BANZER, C.; ADAMUS, C., LEHMANN, A. I., RICHTER. D., KERKSIECK, P. . **Post-viral mental health sequelae in infected persons associated with COVID-19 and previous epidemics and pandemics:** Systematic review and meta-analysis of prevalence estimates. Journal of infection and public health, v. 15, n.5, p. 599-608, 2022.