

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Doenças psiquiátricas como fatores de risco na mortalidade da COVID-19 e estratégias preventivas

José Miguel Afonso da Silva

M

2023



Março de 2023

Doenças psiquiátricas como fatores de risco na mortalidade da COVID-19 e estratégias preventivas

Artigo de Revisão Bibliográfica

Estudante

José Miguel Afonso da Silva

jose.miguel.afonso.silva@gmail.com

Aluno do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientadora

Professora Doutora Liliana Correia de Castro

Assistente Hospitalar Graduada de Psiquiatria, Hospital de Magalhães Lemos / Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,

Universidade do Porto

Março de 2023

Doenças psiquiátricas como fatores de risco na mortalidade da COVID-19 e estratégias preventivas

Autor

Jose Miguel Afonso da Silva

(José Miguel Afonso da Silva)

Orientador

(Doutora Liliana Correia de Castro)

Porto, março de 2023

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora, pelo apoio, orientação, e disponibilidade durante todo o processo de elaboração da tese. Sem a sua ajuda e experiência, não teria sido possível alcançar estes resultados nesta etapa final do curso.

Agradeço igualmente aos colegas e professores do curso de Medicina, cujas aulas, discussões e partilha de conhecimentos foram fundamentais para a minha formação académica e profissional.

Por fim, um enorme agradecimento à minha família e namorada, pelo constante apoio, incentivo e motivação, mesmo nos momentos mais difíceis.

Resumo:

Introdução:

O aparecimento da COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, foi anunciado em dezembro de 2019 e rapidamente se espalhou por todo o mundo, tendo sido considerada pandemia em março de 2020. Vários fatores de risco para a mortalidade na COVID-19 foram identificados, incluindo: idade avançada, privação socioeconómica, diabetes, obesidade, doenças respiratórias e cardiovasculares, muitos dos quais são comuns em doentes com doenças psiquiátricas pré-existentes. Embora as doenças psiquiátricas possam afetar até 25% da população adulta, o seu impacto global é subestimado, prejudicando principalmente as emoções, a cognição e o controlo comportamental de quem sofre deste grupo de patologias. Além disso, os doentes psiquiátricos têm pior prognóstico para comorbilidades somáticas, comparativamente com a população em geral, assim como menor taxa de adesão a rastreios para as mesmas.

Objetivos:

O objetivo desta revisão é avaliar a evolução de doentes psiquiátricos infetados com o vírus SARSCoV-2 de modo a determinar se, desde o início da pandemia até aos tempos atuais, estes doentes têm maior risco de infeção, hospitalização e mortalidade comparativamente com a população geral, procurando também descobrir as doenças psiquiátricas que tornam os doentes mais vulneráveis, justificações para as alterações encontradas, assim como estratégias eficazes de prevenção.

Metodologia:

Foi feita uma pesquisa bibliográfica recorrendo a bases de dados da PubMed e do Google Scholar incluindo os termos MeSH “COVID-19”, “SARS-CoV-2 infection”, “coronavirus”, “risk factor”, “mental disorders”, “mental illness”, “risk of infection”, “mortality”, “hospitalization”, “depression”, “schizophrenia”, “ADHD”, “bipolar disorder” e “vaccination”.

Foram analisados artigos de investigação e revisão posteriores a 2019, escritos na língua portuguesa ou inglesa, acerca do impacto das doenças psiquiátricas na evolução de doentes infetados pelo vírus SARS-CoV-2.

Nesta revisão foram excluídos estudos que incluam doentes infetados com outro vírus que não o SARS-CoV-2, mulheres grávidas e doentes com problemas neurológicos, de forma a uniformizar a amostra dos doentes infetados.

Desenvolvimento:

O impacto da COVID-19 na saúde mental e psiquiátrica é mais sentido em determinados grupos, nos quais se inserem os doentes psiquiátricos, que têm maior risco de infeção, hospitalização e mortalidade pela COVID-19. São de destacar os doentes com esquizofrenia, perturbação bipolar e perturbação depressiva. A justificação para esta relação pode ser atribuída à maior vulnerabilidade imunológica, maior exposição à infeção e a comportamentos de risco para a saúde. É também importante que os doentes psiquiátricos tenham acesso a cuidados médicos para o diagnóstico e tratamento de patologias médicas comuns, como diabetes, DPOC e doenças cardiovasculares, que podem aumentar o risco de complicações de saúde e mortalidade pela COVID-19. De modo a fomentar uma maior acessibilidade a cuidados médicos para os doentes psiquiátricos é necessário implementar medidas específicas, como a oferta de cuidados de saúde integrados, a redução do estigma em relação à saúde mental, a melhoria das condições de vida e a promoção de estilos de vida saudáveis, bem como a formação de profissionais de saúde nos cuidados de saúde.

Conclusão:

Os doentes com patologia psiquiátrica, especialmente os doentes com esquizofrenia, perturbação bipolar e perturbação depressiva têm maior risco de infeção, hospitalização e mortalidade pela COVID-19, comparativamente com a população geral. Desta forma, é crucial o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento eficazes especificamente para este grupo de doentes. Para além disso, é urgente considerar esta população como grupo de alto risco, de forma a aumentar as suas taxas de vacinação. É necessário continuar a explorar a interação entre o sistema imunológico e as doenças psiquiátricas, bem como a eficácia de tratamentos específicos para esta população. Além disso, é importante continuar a investigação sobre os efeitos a longo prazo da pandemia na saúde mental e psiquiátrica da população mundial.

Abstract:**Introduction:**

The emergence of COVID-19, caused by the new coronavirus SARS-CoV-2, was announced in December 2019 and quickly spread worldwide, being declared a pandemic in March 2020. Several risk factors for mortality in COVID-19 have been identified, including advanced age, socioeconomic deprivation, diabetes, obesity, respiratory and cardiovascular diseases, many of which are common in patients with pre-existing psychiatric illnesses. Although psychiatric illnesses can affect up to 25% of the adult population, their global impact is underestimated, mainly impairing the emotions, cognition, and behavioral control of those suffering from this group of disorders. Additionally, psychiatric patients have a worse prognosis for somatic comorbidities compared to the general population, as well as a lower adherence rate to screenings for the same.

Objectives:

The aim of this review is to assess the evolution of psychiatric patients infected with the SARS-CoV-2 virus in order to determine if, from the beginning of the pandemic to the present days, these patients have a higher risk of infection, hospitalization, and mortality compared to the general population. It also seeks to discover the psychiatric illnesses that make patients more vulnerable, justifications for the changes found, as well as effective prevention strategies.

Methodology:

A literature search was conducted using PubMed and Google Scholar databases, including MeSH terms such as "COVID-19," "SARS-CoV-2 infection," "coronavirus," "risk factor," "mental disorders," "mental illness," "risk of infection," "mortality," "hospitalization," "depression," "schizophrenia," "ADHD," "bipolar disorder," and "vaccination."

Research and review articles written in Portuguese or English and published after 2019 were analyzed regarding the impact of psychiatric disorders on the evolution of patients infected with the SARS-CoV-2 virus.

Studies including patients infected with viruses other than SARS-CoV-2, pregnant women, and patients with neurological problems were excluded from this review to standardize the infected patient sample.

Development:

The impact of COVID-19 on mental and psychiatric health is felt more strongly in certain groups, including psychiatric patients, who are at higher risk of infection, hospitalization, and mortality from COVID-19. Patients with schizophrenia, bipolar disorder, and depressive disorder are particularly noteworthy. The justification for this relationship may be attributed to greater immunological vulnerability, increased exposure to infection, and risky health behaviors. It is also important for psychiatric patients to have access to medical care for the diagnosis and treatment of common medical conditions such as diabetes, COPD, and cardiovascular disease, which can increase the risk of health complications and mortality from COVID-19. In order to promote greater accessibility to medical care for psychiatric patients, specific measures need to be implemented, such as the provision of integrated health care, reducing stigma regarding mental health, improving living conditions, promoting healthy lifestyles, as well as training health professionals in health care.

Conclusion:

Patients with psychiatric disorders, especially those with schizophrenia, bipolar disorder, and depression, are at a higher risk of COVID-19 infection, hospitalization, and mortality compared to the general population. Therefore, it is crucial to develop effective prevention and treatment strategies specifically for this group of patients. Additionally, it is urgent to consider this population as a high-risk group as a way to increase their vaccination rates. It is necessary to continue exploring the interaction between the immune system and psychiatric illnesses, as well as the effectiveness of specific treatments for this population. Furthermore, it is important to continue researching the long-term effects of the pandemic on the mental and psychiatric health of the global population.

Lista de Abreviaturas

ADHD - *Attention deficit hyperactivity disorder*

COVID-19 – *Coronavirus disease 2019*

DPOC – *Doença pulmonar obstrutiva crónica*

SARS-CoV-2 - *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

Índice

Agradecimentos	i
Resumo:	ii
Abstract:	iv
Lista de Abreviaturas.....	vi
Índice.....	vii
Introdução.....	1
Objetivos	2
Metodologia.....	2
COVID e doentes psiquiátricos.....	3
1) Infeção.....	3
2) Hospitalização/COVID severo	4
3) Mortalidade.....	4
Justificação para esta relação	6
1) Fatores psicossociais	6
A. Falta de informação.....	6
B. Más condições socioeconómicas.....	6
C. Pouca procura de ajuda médica	7
D. Menor facilidade de acesso aos cuidados de saúde	8
E. Isolamento social	8
2) Fatores biológicos	9
A. Comorbilidades somáticas.....	9
B. Hábitos nocivos.....	9
C. Desregulação imunológica	10
3) Interações medicamentosas	11
Estratégias preventivas	13
1) Medidas gerais	13
A. Caso de Massachusetts	14
2) Vacinação	15
Conclusão	17
Bibliografia	19

Introdução

A 31 de Dezembro de 2019, foi anunciado o aparecimento de vários casos de pneumonia atípica causada por um novo vírus zoonótico.¹ A doença causada pela infeção do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) apareceu em Wuhan, China e rapidamente se dispersou por todo o mundo, tendo sido declarada pandemia pela Organização Mundial de Saúde a 11 de março de 2020.² Atualmente, já há mais de 760 milhões infetados e mais de 6,87 milhões de mortos, números que continuam a aumentar, ainda que em menor escala.³

A pandemia apresentou enormes consequências psicológicas e psiquiátricas, levando à solidão, preocupação com a doença e à morte.⁴⁻⁷ Estes fatores tiveram repercussões psiquiátricas adversas e levaram a mudanças nos serviços de saúde.⁴ Tudo isto culminou numa redução do apoio a pessoas com doenças psiquiátricas pré-existentes.

São vários os fatores de risco para a mortalidade da COVID-19 entre os quais idade avançada, privação socioeconómica, diabetes, obesidade, doenças respiratórias e cardiovasculares, que foram identificados em estados precoces da pandemia,^{5,7-22} porém, vão surgindo cada vez mais com novos estudos. Muitos destes fatores de risco sobrepõem-se commumente em doentes psiquiátricos, principalmente na esquizofrenia, perturbação bipolar e perturbação depressiva.^{9,12,19,23-27} A redução da esperança média de vida nestes doentes está bem documentada e é de pelo menos 10 anos, estando a aumentar.^{5,11,13,15,28-31} Este facto deve-se aos comportamentos nocivos presentes em alguns destes doentes como o consumo de tabaco e álcool, menor facilidade de acesso aos cuidados de saúde, dificuldades na compreensão das informações de saúde pública, discriminação e menor literacia em saúde, fatores importantes para a evolução de doentes infetados por COVID-19.^{1,5,6,8,9,11,13,14,16,19,21,25,28,31-33} Existe assim uma preocupação emergente de que estes doentes possam representar uma população vulnerável, com risco desproporcionalmente aumentado para infeção e mortalidade por COVID-19.³⁴

Estima-se que as doenças psiquiátricas possam afetar 20-25% da população adulta e a sua incidência pode ter aumentado com a pandemia, devido a vários fatores.⁹ Contudo, o impacto global das doenças psiquiátricas encontra-se marcadamente subestimado. Estas doenças prejudicam principalmente a cognição, as emoções e o controlo comportamental.^{1,17,35} Para além disso, os doentes psiquiátricos têm pior prognóstico comparativamente com a população

em geral pois têm risco aumentado de desenvolver outras doenças e apresentam piores resultados nos tratamentos das mesmas.^{7,28} Este grupo de doentes tem também menos adesão a rastreios para comorbilidades gerais.⁷ Ainda assim, a maior parte dos países europeus não incluiu as doenças psiquiátricas como fator de risco elegível para priorização na vacinação o que pode aumentar a desigualdade deste grupo de doentes.^{36,37}

Posto isto, é importante estudar o impacto da COVID-19 em populações vulneráveis como os doentes psiquiátricos de modo a serem reconhecidos como população de alto risco e posteriormente seja ponderada a sua inclusão em planos de vacinação de forma prioritária ou outras estratégias de prevenção, assim como em intervenções precoces.²⁷

Objetivos

O objetivo desta revisão é avaliar a evolução de doentes psiquiátricos infetados com o vírus SARSCoV-2 de modo a determinar se, desde o início da pandemia até aos tempos atuais, estes doentes têm maior risco de infeção, hospitalização e mortalidade comparativamente com a população geral, procurando também descobrir as doenças psiquiátricas que tornam os doentes mais vulneráveis, justificações para as alterações encontradas, assim como estratégias eficazes de prevenção.

Metodologia

Foi feita uma pesquisa bibliográfica recorrendo a bases de dados da PubMed e do Google Scholar incluindo os termos MeSH “COVID-19”, “SARS-CoV-2 infection”, “coronavirus”, “risk factor”, “mental disorders”, “mental illness”, “risk of infection”, “mortality”, “hospitalization”, “depression”, “schizophrenia”, “ADHD”, “bipolar disorder” e “vaccination”.

Foram analisados artigos de investigação e revisão posteriores a 2019, escritos na língua portuguesa ou inglesa, acerca do impacto das doenças psiquiátricas na evolução de doentes infetados pelo vírus SARS-CoV-2.

Nesta revisão foram excluídos estudos que incluam doentes infetados com outro vírus que não o SARS-CoV-2, mulheres grávidas e doentes com problemas neurológicos, de forma a uniformizar a amostra dos doentes infetados.

COVID e doentes psiquiátricos

1) Infecção

Doentes com patologia psiquiátrica apresentam um risco aumentado de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 em comparação com indivíduos sem doenças psiquiátricas, de acordo com vários estudos.^{9,19,21,27,33} Este risco é cerca de 1,5 vezes superior.²¹ O aumento do risco é influenciado por vários fatores incluindo idade, etnia, género, tipo de doença psiquiátrica, gravidade da doença e presença de outras comorbilidades.

Este incremento de risco é especialmente relevante em doentes com perturbação depressiva, seguido de doentes com esquizofrenia, perturbação de hiperatividade/défice de atenção e perturbação bipolar.^{9,27,33} Estas foram identificadas como as doenças psiquiátricas com maior risco de infecção pelo COVID-19. A perturbação depressiva e a perturbação de ansiedade parecem aumentar o risco de infecção em idades mais avançadas.²⁷ Por outro lado, surpreendentemente, há evidência de que, em certos casos graves, a esquizofrenia e as perturbações de humor parecem estar associadas a um risco reduzido de infecção por COVID-19. Isto pode ser explicado pelo facto desses doentes terem maior tendência para comportamentos de isolamento ou fazer menos testes.^{16,26,38,39}

Além disso, a demência, principalmente a doença de Alzheimer, aumenta o risco de infecção devido à dificuldade dos doentes em manterem o distanciamento social.^{18,27,33} O abuso de substâncias também foi identificado como um fator de risco para infecção por COVID-19.³³

A etnia e o sexo desempenham um papel importante na infecção visto que, em doentes psiquiátricos, a população negra apresenta um risco aumentado de infecção em comparação com a população caucasiana e o sexo feminino apresenta maior risco em comparação com o sexo masculino, para as mesmas doenças.⁹

No entanto, há algumas exceções, e nem sempre se verificou esta associação, como na população israelita²⁶ e norte-americana³⁸, mais especificamente no estado de Wisconsin, nos Estados Unidos da América^{17,18}, onde se mostrou que os doentes psiquiátricos têm menor risco de infecção pela SARSCoV-2 em relação a doentes sem doença psiquiátrica. Já na população sul-coreana^{7,16}, o risco de infecção foi semelhante entre doentes com ou sem doença psiquiátrica, à exceção de doentes com esquizofrenia.¹⁶

2) Hospitalização/COVID severo

Em indivíduos com doença psiquiátrica e diagnóstico de COVID-19, foi observada uma maior taxa de hospitalização em comparação com doentes com COVID-19 sem doença psiquiátrica^{7,9,10,17,19,26} cerca de duas vezes maior, em alguns casos.^{7,9,26} Esta relação é mais marcada em doentes com perturbação bipolar e esquizofrenia.^{17,40}

Doentes de raça negra foram mais afetados do que doentes caucasianos, com uma taxa de hospitalização de 32,7% em comparação com 23,3%, respetivamente.⁹ Além disso, os doentes do sexo masculino apresentaram maior taxa de hospitalização em comparação com as do sexo feminino, com uma taxa de 33,3% em comparação com 23,6%, respetivamente.⁹ Estes doentes também permanecem internados durante períodos mais longos de tempo.⁴⁰

Por outro lado, também há evidência, como num estudo coorte realizado na população coreana em 2021, em que esta situação não se verifica pois não se observaram diferenças significativas na taxa de infeção entre indivíduos com e sem doença psiquiátrica, exceto para doentes com esquizofrenia.¹⁶

3) Mortalidade

Vários estudos indicam que pessoas com doenças psiquiátricas têm uma taxa de mortalidade provocada pela COVID-19 cerca de 2 vezes superior a pessoas sem doenças psiquiátricas, mesmo após ajustes para outros fatores de risco já apresentados anteriormente.^{9,10,12,15-17,19,26,27,30,33,34,38,40,41} O aumento da taxa de mortalidade mantém-se mesmo após a vacinação.³⁰ Esta relação é afetada por vários fatores, incluindo a doença mental, a gravidade da mesma, sexo e outras comorbilidades associadas.

Dentro das doenças psiquiátricas, os doentes com esquizofrenia foram os que apresentaram maior risco de mortalidade, seguidos da perturbação bipolar e perturbação depressiva.¹⁰ Especificamente, a esquizofrenia pode aumentar o risco de mortalidade em até 2-4 vezes mais,^{10,23,25-27,30,38-40} enquanto a perturbação depressiva pode aumentar o risco em 1.5-2 vezes.³¹

Além disso, a demência (especialmente a doença de Alzheimer) e o delirium foram identificados como fatores de risco para mortalidade em doentes com COVID-19 que apresentam doenças psiquiátricas.^{1,2,15,17,27,33} O abuso de substâncias também foi associado a um maior risco de mortalidade,^{9,15,33} possivelmente devido à associação com outras comorbidades somáticas tais como a obesidade e doenças cardiovasculares.²⁵ Por outro lado, a perturbação de ansiedade não foi associada a um risco aumentado de mortalidade em doentes com COVID-19 que possuem doenças psiquiátricas.¹²

É importante notar que a gravidade da doença psiquiátrica foi identificada como um fator de risco significativo, pois indivíduos com doenças psiquiátricas mais graves apresentam um risco de mortalidade 2-3 vezes maior em comparação com aqueles com doenças mais ligeiras.²⁴

O sexo do doente também desempenha um papel fundamental tendo em conta que, em doentes psiquiátricos com COVID-19, a mortalidade é maior em doentes do sexo masculino em comparação com doentes do sexo feminino^{19,33}, com uma taxa de 12,5% em comparação com 6,7%.⁹

Esse aumento na mortalidade é mais evidente na segunda semana de infeção (entre o 9º e 16º dias)⁴¹. A maioria dos estudos foca-se no aumento da mortalidade no primeiro mês após a infeção, mas há evidências de efeitos a longo prazo, podendo estender-se até o período de 60 dias.⁴¹

Justificação para esta relação

A evidência obtida através de estudos efetuados em mais de 7 países diferentes entre 3 continentes demonstram uma associação robusta, generalizada e transversal entre doenças psiquiátricas e uma progressão desfavorável da infeção por SARSCoV-2, independentemente de outros fatores de risco associados. Portanto, é fundamental investigar os motivos que levam a esta relação e reconhecer as doenças psiquiátricas como um fator de risco importante para a mortalidade por COVID-19. Estes fatores podem levar a uma procura tardia de cuidados médicos durante a infeção, limitando assim as opções terapêuticas.¹⁰

1) Fatores psicossociais

A. Falta de informação

A compreensão adequada da informação sobre a COVID-19 e a adesão às políticas de prevenção são essenciais para minimizar o risco de infeção. No entanto, indivíduos com doenças psiquiátricas podem apresentar dificuldades em compreender e seguir as normas de prevenção, o que pode aumentar a sua suscetibilidade à infeção pelo vírus.^{5,9,10,16,21,24,28,33} De acordo com um estudo de 2021,⁴² 72% dos doentes com patologia psiquiátrica não têm conhecimento suficiente das normas de higiene necessárias para prevenir a transmissão da COVID-19.⁴²

Essa falta de compreensão e adesão às normas de prevenção pode estar relacionada com vários fatores, entre os quais as limitações cognitivas dos doentes, dificuldades em compreender informações complexas e em processar informações de maneira adequada.^{10,16,24,31,33} Além disso, os indivíduos com doenças psiquiátricas podem não perceber os sintomas associados à COVID-19, o que pode levar a um atraso no diagnóstico e no tratamento da doença. Esses doentes podem não valorizar a gravidade dos sintomas ou não entender a importância da procura por cuidados médicos.^{31,33}

B. Más condições socioeconómicas

Os doentes psiquiátricos estão muitas vezes sujeitos a condições socioeconómicas precárias. Ambientes sobrelotados e insalubres são conhecidos por aumentar a transmissão de vírus, sendo que a SARSCoV-2 não é exceção. Indivíduos com doenças psiquiátricas são frequentemente expostos a esses ambientes em instituições de saúde mental ou de sem abrigo,

onde a sobrelotação e as condições inadequadas de higiene podem aumentar a carga viral e, portanto, o risco de infecção por COVID-19.^{5,6,9-14,17,19-21,24,28,32-35,40,43}

Além disso, a exclusão digital, a falta de acesso ou habilidade em usar tecnologias digitais, é um problema comum entre indivíduos com doenças psiquiátricas. Os défices cognitivos e as alucinações podem limitar a capacidade dos doentes em utilizar essas tecnologias e entender o conteúdo online. Adicionalmente, o formato dos sites e aplicações digitais pode não ser acessível para estes doentes.⁴⁴

Doentes com psicose são infoexcluídos numa taxa de 13,8% e utilizam menos a internet (menos 20% em comparação com a população em geral). A falta de acesso à internet no domicílio também é um problema frequente entre indivíduos com doenças psiquiátricas pelas suas condições económicas normalmente mais baixas, o que os obriga a deslocar-se para ter acesso à mesma em locais públicos, aumentando a sua exposição a ambientes potencialmente deletérios.⁴⁴

C. Pouca procura de ajuda médica

Pessoas com doenças psiquiátricas são mais relutantes em procurar ajuda médica, o que pode ter consequências negativas para sua saúde e bem-estar geral.^{7,10-12,14,17,35,42}

Vários fatores podem contribuir para essa relutância, incluindo a falta de informação, falta de motivação e sintomas de paranóia.²⁶ A falta de confiança na sociedade, na ciência e nas autoridades de saúde também desempenham um papel fundamental na resistência destes doentes em procurar ajuda médica e em receber vacinas. Novamente, a falta de informação e a dificuldade em compreender as informações relacionadas com a vacinação também podem afetar a motivação para a vacinação.⁴⁵

Alguns estudos demonstraram que doentes com esquizofrenia, mesmo com acesso prioritário à vacinação, apresentam taxas de vacinação mais baixas.^{14,22,26,30,46,47} Esta situação ocorre não apenas com a vacinação para a COVID-19, mas também noutras situações, como a da vacina da gripe.^{26,30} Ademais, parece haver uma correlação inversamente proporcional entre a gravidade da doença psiquiátrica e a taxa de vacinação.^{26,47}

No entanto, uma grande parte dos indivíduos com doenças psiquiátricas mostrou intenção em receber a vacina da COVID-19, principalmente devido ao medo da infecção e às

campanhas de conscientização sobre a importância da vacinação, o que mostra a eficácia destas campanhas. Portanto, é fundamental que sejam adotadas estratégias para melhorar a comunicação e a informação sobre a vacinação para os indivíduos com doenças psiquiátricas, com a finalidade de incentivar e facilitar o acesso à vacinação, garantindo assim uma melhor proteção para esta população vulnerável.⁴⁸

D. Menor facilidade de acesso aos cuidados de saúde

Os doentes psiquiátricos enfrentam vários desafios no acesso aos cuidados de saúde, sendo esses desafios ainda mais notórios durante a pandemia.^{8,9,35 10-14,24,32,34,40,49} Entre as principais barreiras estão a falta de capacidade dos serviços de psiquiatria em atender os doentes durante períodos de confinamento e a interrupção do apoio médico de rotina, especialmente sentido no início da pandemia de COVID-19.^{28,34,40} Essa falta de capacidade de atendimento pode ser resultado da sobrecarga dos sistemas de saúde em geral, que priorizam o atendimento de indivíduos com doenças físicas em detrimento daqueles com problemas psiquiátricos.

Além disso, a discriminação e o estigma associados às doenças psiquiátricas também podem contribuir para a falta de recursos dedicados a esta área da saúde, assim como para a desvalorização das queixas médicas em doentes com patologia psiquiátrica. Os próprios doentes psiquiátricos podem temer procurar atendimento médico, o que pode advir de experiências anteriores de discriminação ou estigmatização, bem como do medo de serem rotulados como incapazes ou lunáticos. Isto pode resultar numa falta de confiança nos serviços de saúde mental e, conseqüentemente, na falta de procura de cuidados médicos quando necessário.^{6,7,9,10,12,13,16,17,24,28,31,40,42}

E. Isolamento social

O isolamento social é uma das principais estratégias para conter a disseminação da COVID-19 em todo o mundo. No entanto, esta medida tem sido particularmente desafiante para os doentes psiquiátricos, que enfrentam um risco maior de descompensação das suas doenças mentais e aumento de ideação suicida.^{6,24,28,34,42}

Os doentes com COVID-19 podem precisar de ficar isolados durante períodos prolongados para evitar a propagação da doença. O isolamento social pode levar à falta de

suporte social e familiar, à privação de atividades terapêuticas e à interrupção do acesso a medicamentos e cuidados de saúde essenciais, o que pode agravar a sintomatologia psiquiátrica existente e aumentar o risco de descompensação da mesma.^{6,24,28,34,42}

Adicionalmente, o isolamento social pode levar ao desenvolvimento ou agravamento de sintomas de perturbação de ansiedade e perturbação depressiva, bem como a sentimentos de solidão e desesperança, que são fatores de risco conhecidos para ideação suicida. A falta de interação social pode agravar sentimentos de isolamento e desespero, o que pode também aumentar esse risco.³⁴

2) Fatores biológicos

A. Comorbilidades somáticas

As doenças psiquiátricas estão intimamente relacionadas com um grande espectro de comorbilidades somáticas que prejudicam o prognóstico quando associadas à COVID-19. Dentro das doenças que apresentam maior incidência em doentes psiquiátricos, destacam-se a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), doenças cardiovasculares como hipertensão, diabetes e obesidade. Estas comorbilidades levam ao aumento da taxa de mortalidade e hospitalização por COVID-19. A razão que leva alguma destas patologias a aumentar o risco de mortalidade e hospitalização de doente infetados ainda não é completamente conhecida.^{2,5,9-11,14,19,21,28,37,40,42,49}

B. Hábitos nocivos

De acordo com grande parte dos estudos, os doentes que sofrem de perturbações psiquiátricas apresentam uma maior predisposição à adoção de comportamentos nocivos para a saúde, tais como sedentarismo, tabagismo (com uma incidência de 2 a 3 vezes maior do que à observada na população em geral)^{24,42}, abuso de álcool e consumo de drogas ilícitas.^{2,5,6,8-10,17,21,24,31-33,42,49} A presença desses hábitos nocivos tem como resultado uma desregulação do sistema imunológico dos doentes, tornando-os mais suscetíveis à infeção pelo SARS-CoV-2, responsável pela doença COVID-19.¹⁰

C. Desregulação imunológica

Existe um número crescente de estudos que abordam o impacto das doenças psiquiátricas no sistema imune. Os mecanismos não são totalmente conhecidos, mas está cada vez mais estabelecido que estas patologias podem levar à diminuição da imunidade e desregulação do sistema imunológico por meio de inúmeros processos biológicos e psicossociais.^{8,9,12,24,25,29,31,35,38,40,42}

Em relação às causas biológicas, tem-se verificado que a variação no complexo de histocompatibilidade classe I, bem como a disfunção da resposta imunológica mediada por células T, estão frequentemente presentes em indivíduos com doenças psiquiátricas, o que pode comprometer a eficácia da resposta imunológica contra agentes infecciosos, incluindo o SARS-CoV-2.^{12,24,25}

O stress crónico também é um fator relevante na desregulação do sistema imunológico. Vários estudos têm vindo a demonstrar que o stress crónico pode alterar a regulação do sistema imune, resultando numa resposta imunológica de menor qualidade.²⁴ Esta correlação é ainda mais evidente em doentes com esquizofrenia.⁴⁰

Outro fator que pode contribuir para a desregulação do sistema imunológico em doentes psiquiátricos é a perturbação do sono. Problemas de sono têm sido associados a alterações na regulação do sistema imune, o que pode comprometer a resposta imunológica contra agentes infecciosos.^{24,42}

Além disso, a exclusão social e a solidão também são fatores que podem aumentar a inflamação e desregular a imunidade antiviral. A falta de interação social e o isolamento social têm sido associados a um aumento da inflamação.²⁴

A inflamação sistémica é outro mecanismo que pode levar a alterações do sistema imunológico em doentes psiquiátricos. A inflamação sistémica pode comprometer a resposta imunológica contra agentes infecciosos, aumentando o risco de desenvolvimento de doenças, como a COVID-19.^{1,2,29,42}

A presença de níveis anormais de citocinas no líquido cefalorraquidiano tem sido observada em doentes com esquizofrenia e perturbação bipolar, o que pode indicar uma desregulação do sistema imunológico no sistema nervoso central desses doentes.²⁵

Por fim, é importante destacar que os doentes com patologia psiquiátrica já apresentam uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, e que a infeção pelo SARS-CoV-2 pode levar a uma produção ainda maior das mesmas, resultando num estado de inflamação sistémica ainda mais intenso. Este último pode comprometer ainda mais a resposta imunológica dos doentes contra o vírus, aumentando o risco de complicações graves da COVID-19.³¹

3) Interações medicamentosas

A relação entre os fármacos usados no tratamento de patologias psiquiátricas e o risco de infeção e mortalidade na COVID-19 é um tema controverso e tem sido objeto de intensa pesquisa. Esta relação pode afetar tanto a eficácia do tratamento como a evolução da infeção.^{8,16,19,35}

Os antipsicóticos são amplamente utilizados no tratamento de doenças psiquiátricas, incluindo a esquizofrenia e perturbação bipolar. No entanto, há evidência de que o efeito imunomodulador deste grupo de fármacos pode aumentar a mortalidade em doentes com COVID-19.^{8,16} Alguns estudos recentes sugerem que essa preocupação pode ser infundada, e que os antipsicóticos não aumentam a mortalidade em doentes com COVID-19.^{23,26,39} Além disso, os antipsicóticos de segunda geração têm sido sugeridos como possíveis tratamentos para COVID-19, pois interferem com o ciclo de vida do vírus, diminuindo a infeção e mortalidade.^{31,39}

Os antidepressivos são outra classe de medicamentos amplamente utilizada no tratamento de doenças psiquiátricas. Alguns estudos sugerem que esses medicamentos podem ser protetores em doentes com COVID-19, embora a evidência ainda seja limitada.^{8,39}

Por outro lado, alguns estudos mostram que tanto os antipsicóticos como os antidepressivos podem aumentar a mortalidade em doentes com COVID-19, devido à sua capacidade de alterar o sistema imunológico. Além disso, a sedação causada por estes medicamentos pode inibir o reflexo da deglutição e da tosse, bem como aumentar a hipersalivação e afetar o tónus muscular faríngeo e laríngeo, tornando os doentes mais suscetíveis a infeções respiratórias.^{10,31}

Os estabilizadores de humor, como a carbamazepina e o valproato, são geralmente considerados neutros em relação ao efeito em doentes com COVID-19.¹⁵ No entanto, há estudos que sugerem que o valproato pode aumentar o risco de infeção.^{31,39} Já o lítio, outro estabilizador de humor, pode ser protetor em doentes com COVID-19. Há evidência que sugere que este fármaco pode reduzir a inflamação e melhorar a resposta imunológica do doente.^{15,31}

Finalmente, as benzodiazepinas, amplamente utilizadas no tratamento de perturbações de ansiedade, foram associadas a um aumento de 70% no risco de morte em doentes com COVID-19.^{8,31} Esse aumento pode estar relacionado com um estado de inflamação sistémica induzido pelo uso prolongado desses medicamentos, o que aumenta o risco de internamento em unidades de cuidados intensivos.¹⁹ É importante salientar que o uso destes fármacos deve ser cuidadosamente avaliado em doentes com COVID-19.

Em suma, a relação entre fármacos e o risco de infeção e mortalidade na COVID-19 em doentes psiquiátricos é complexa e ainda está a ser amplamente investigada. É importante que os profissionais de saúde tenham em consideração a condição psiquiátrica do doente e as interações medicamentosas ao decidir o tratamento.

Estratégias preventivas

Existem medidas que podem ser adotadas de modo a mitigar o aumento da taxa infecção, gravidade e mortalidade da COVID-19 em doentes psiquiátricos. Estas soluções passam por medidas gerais como reforçar normas de higiene, alterações do estilo de vida e aumento da rapidez na deteção de sintomas, diagnóstico e tratamento dos doentes. É também fundamental reforçar a importância das vacinas e aumentar a informação acerca das mesmas, desde a sua indicação, aos grupos prioritários até aos seus efeitos secundários.

1) Medidas gerais

Em primeiro lugar, é essencial reforçar as medidas protetoras, como o uso de máscaras, a higienização frequente das mãos e o distanciamento social.³⁵ Além disso, alterações do estilo de vida, como a cessação tabágica, a redução do consumo de álcool e a prática de exercício físico com redução do índice de massa corporal, podem ajudar a reduzir o risco de comorbilidades concomitantes graves.^{17,21,31,42} Outra medida importante é a suplementação com vitamina D, já que a deficiência dessa vitamina tem sido associada a um maior risco de contrair COVID-19 e desenvolver complicações graves.³¹

Aumentar a vigilância ativa da COVID-19 é também crucial,¹⁰ nas quais se inclui a deteção, diagnóstico, monitorização e tratamento precoces,^{2,8,12} uma vez que os doentes psiquiátricos se testam menos, pelos motivos explicados anteriormente. Dessa forma, necessitam de ser testados mais frequentemente.²⁶ Além disso, incentivar a adesão ao tratamento da COVID-19 também é importante, já que os doentes psiquiátricos podem apresentar dificuldades em cumprir as orientações terapêuticas.^{10,11}

A preparação e treino da equipa médica e de enfermagem que recebe os doentes psiquiátricos nas urgências é essencial para garantir um atendimento adequado e personalizado. A abordagem inicial deve incluir a avaliação do estado mental e emocional dos doentes, bem como a capacidade de identificar e tratar possíveis complicações médicas relacionadas à COVID-19.²⁵

A oferta de aparelhos eletrónicos que permitam teleconsultas e acesso à internet, bem como o ensino dos mesmos para estes doentes, é uma medida importante para facilitar o acesso à saúde e simplificar a comunicação entre doentes e profissionais de saúde. A simplificação de

aplicações e sites de saúde também é crucial para garantir que estes doentes possam aceder facilmente às informações importantes sobre a COVID-19 e o tratamento necessário.⁴⁴

A. Caso de Massachusetts

O estado de Massachusetts, nos Estados Unidos, foi considerado um caso de sucesso na forma como lidou com os desafios apresentados pela pandemia de COVID-19 no que diz respeito aos doentes psiquiátricos. De modo a alcançar tal sucesso, foram adotadas medidas que tiveram um impacto significativo na qualidade do atendimento e no bem-estar destes doentes.¹¹

Uma das medidas adotadas foi o aumento da quantidade da medicação prescrita, o que permitiu aos doentes um maior acesso de medicamentos disponíveis. Esta medida evitou que os doentes precisassem de deslocar-se a locais públicos como a farmácia com tanta frequência, reduzindo a exposição a possíveis fontes de infeção. Adicionalmente, essa medida contribuiu para a manutenção da medicação dos doentes, minimizando a possibilidade de interrupção terapêutica e as consequências negativas que daí podem advir.¹¹

Outra estratégia importante adotada por este estado americano foi o uso de teleconsultas para doentes psiquiátricos. Esta medida permitiu que os doentes continuassem a receber acompanhamento médico e terapêutico sem a necessidade de comparecerem fisicamente às consultas, reduzindo assim o risco de exposição ao vírus. No entanto, é importante notar que a possível falta de literacia digital e recursos tecnológicos para aceder às teleconsultas pode ter gerado uma disparidade na qualidade e acessibilidade do atendimento entre classes socioeconómicas.¹¹

Adicionalmente, o estado de Massachusetts permitiu que estudantes da área da saúde e profissionais de saúde reformados se voluntariassem para auxiliar os doentes psiquiátricos no conforto das suas casas. Essa medida melhorou a qualidade e atendimento dos doentes além de fomentar o espírito de solidariedade e comunidade em pleno confinamento.^{11,28}

Por fim, o estado também implementou medidas para ajudar os sem-abrigo, incluindo a deteção de sintomas e testes COVID-19 nos abrigos. Essa medida foi importante para garantir a saúde e a segurança dos sem-abrigo, que muitas vezes são vulneráveis a infeções e podem ter menor facilidade de acesso aos serviços de saúde.¹¹

2) Vacinação

No passado, os programas de vacinação levaram ao controlo bem-sucedido ou mesmo à erradicação de doenças transmissíveis como a poliomielite, varíola ou sarampo. No contexto da pandemia de COVID-19, os programas de vacinação fornecem uma medida essencial para reduzir a hospitalização e a mortalidade. Devido à escassez inicial de vacinas, alguns subgrupos da população foram priorizados em detrimento de outros com base no risco de infeção ou morbidade e mortalidade relacionadas com a COVID-19.¹⁴ Assim, a vacinação contra a COVID-19 precisou de ser faseada. A Organização Mundial da Saúde (OMS), assim como várias outras organizações, aplica três princípios éticos universais na priorização da distribuição de vacinas – criação de uma vacina eficaz com menos efeitos laterais que a doença, priorizar a vacina para os grupos de alto risco e fornecer oportunidades iguais para os grupos menos privilegiados.^{13,24,28}

⁵⁰ Como esta revisão mostrou, as doenças psiquiátricas são fatores de mau prognóstico em doentes infetados com COVID-19 pelo risco acrescido de infeção, hospitalização e mortalidade, assim como pelo acesso mais dificultado aos cuidados de saúde. Por conseguinte, e de acordo com o segundo e terceiro princípios éticos da priorização das vacinas seria fundamental incluí-los nos grupos prioritários para a vacinação.^{8,10,21,24,27,31-36,40,42,43}

No entanto, a prioridade em si não é suficiente para garantir que estes doentes sejam vacinados. É importante haver uma colaboração entre médicos psiquiatras, familiares e voluntários para motivar e convidar os doentes para os programas de vacinação.^{22,24,31,34,43,46} Os médicos devem agendar as vacinas para garantir a adesão dos doentes, e é recomendado o uso de vacinas de dose única, para evitar que este perca a segunda dose.⁴²

Há evidência que mostra que a vacinação diretamente em hospitais psiquiátricos resulta numa maior adesão dos doentes, e quando o programa é direcionado, as taxas de vacinação chegam a ser comparáveis à população em geral (91%).^{14,22,24,31,32,42,45} Além disso, é importante informar os doentes sobre a segurança, eficácia e diferentes tipos de vacina disponíveis, bem como as interações medicamentosas, para que possam tomar uma decisão informada sobre a vacinação.^{6,14,22,24,32} Se o doente recusar a vacinação cabe ao médico avaliar a capacidade de tomada de decisões do doente e desmitificar as notícias falsas e dúvidas do doente.^{24,32}

A adesão à vacinação aumenta quando se mostra a segurança das vacinas, e a vacinação em grande escala tem demonstrado diminuir a mortalidade em doentes psiquiátricos,

principalmente naqueles com perturbação bipolar.^{30,47} No entanto, a mortalidade ainda é maior nestes indivíduos em comparação com a população em geral.³⁰

Além dos doentes psiquiátricos, também é importante vacinar outros grupos como os filhos dos mesmos, que também apresentam uma taxa de vacinação diminuída.³² Os cuidadores desses doentes também devem ser priorizados devido à sua proximidade, para garantir que possam receber a vacinação de forma segura e eficaz.^{33,42}

Ainda assim há alguns pontos que precisam de ser levados em consideração. Um desses é que há evidência prévia que os doentes mais velhos com perturbação depressiva têm uma resposta imune diminuída à vacinação contra outras doenças, como influenza, sarampo e hepatite B.²⁴ Além disso, os doentes com problemas de sono, que são extremamente comuns em doentes psiquiátricos, também podem ter anticorpos reduzidos após a vacinação contra hepatite A, B e influenza.²⁴ No entanto, até à data, apesar dessas limitações noutras vacinas, não há relatos destes problemas na vacina para a COVID-19 em doentes psiquiátricos, mesmo com o sistema imunológico comprometido.⁴⁶

Por fim, é importante salientar que, muitas vezes, os doentes psiquiátricos são esquecidos nas políticas públicas de saúde.³⁷ Na União Europeia, por exemplo, cada país tem a responsabilidade de decidir quem é considerado população de risco e, infelizmente, até maio de 2021, apenas quatro países incluíram as doenças mentais como prioritárias na vacinação contra a COVID-19, número que tem vindo a aumentar nos últimos meses.³⁶ Atualmente, Portugal já inclui a esquizofrenia e a doença bipolar grave como patologias de risco em que a vacina para COVID-19 faz parte do esquema vacinal primário.⁵¹

Conclusão

A COVID-19 tem causado um grande impacto na saúde mental e psiquiátrica da população mundial. Este impacto é ainda mais sentido em certos grupos, nos quais se inserem os doentes psiquiátricos, que têm maior risco de infeção, hospitalização e mortalidade pela COVID-19. São de destacar os doentes com esquizofrenia, perturbação bipolar e perturbação depressiva. A justificação para esta relação pode ser atribuída à maior vulnerabilidade imunológica, maior exposição à infeção e a comportamentos de risco para a saúde. Desta forma, é crucial o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento eficazes especificamente para os doentes psiquiátricos. Para além disso, é urgente considerar este grupo de doentes como grupos de alto risco, de forma a aumentar as taxas de vacinação nesta população.

É também importante que os doentes psiquiátricos tenham acesso a cuidados médicos para o diagnóstico e tratamento de patologias médicas comuns, como diabetes, DPOC e doenças cardiovasculares, que podem aumentar o risco de complicações de saúde e mortalidade pela COVID-19. De modo a fomentar uma maior acessibilidade a cuidados médicos para os doentes psiquiátricos é necessário implementar medidas específicas, como a oferta de cuidados de saúde integrados, a redução do estigma em relação à saúde mental, a melhoria das condições de vida e a promoção de estilos de vida saudáveis, bem como a formação de profissionais de saúde nos cuidados de saúde.

Embora os efeitos negativos sejam evidentes, também é importante reconhecer os efeitos positivos que a pandemia proporcionou. Com o encerramento das escolas, muitas crianças e adolescentes tiveram de aprender a partir de casa, muitas vezes com o apoio dos seus pais ou responsáveis. Isso proporcionou uma oportunidade única para se tornarem mais autónomos, assumindo a responsabilidade pelos seus estudos e organizando o seu tempo de acordo com as suas próprias rotinas. Além disso, a pandemia também permitiu que estes grupos se desconectassem das pressões da avaliação constante e do stress relacionado com o desempenho académico. Sem a pressão de testes e exames, as crianças e adolescentes puderam concentrar-se mais no processo de aprendizagem, desfrutando do estudo e da descoberta sem a perturbação de ansiedade de ter de passar por uma avaliação, o que foi benéfico para a saúde mental dos mesmos.

É necessário continuar a explorar a interação entre o sistema imunológico e as doenças psiquiátricas, bem como a eficácia de tratamentos específicos para esta população. Estudos que

analise a eficácia de intervenções integradas e multidisciplinares no tratamento de patologias psiquiátricas e físicas em conjunto, bem como a melhoria da acessibilidade aos cuidados médicos, são necessários. Além disso, é importante continuar a investigação sobre os efeitos a longo prazo da pandemia na saúde mental e psiquiátrica da população mundial.

A pandemia proporcionou uma oportunidade sem precedentes para os cientistas estudarem a fisiopatologia das doenças psiquiátricas e como elas interagem com o sistema imune, pois nunca um vírus infectou um número tão grande de pessoas num período de tempo tão curto. Esta situação pode proporcionar avanços na compreensão e tratamento das doenças psiquiátricas, permitindo salvar mais vidas no futuro.

Bibliografia

1. Wan Y, Wu J, Ni L, et al. Prognosis analysis of patients with mental disorders with COVID-19: a single-center retrospective study. *Aging (Albany NY)*. Jun 19 2020;12(12):11238-11244. doi:10.18632/aging.103371
2. Diez-Quevedo C, Iglesias-González M, Giralt-López M, et al. Mental disorders, psychopharmacological treatments, and mortality in 2150 COVID-19 Spanish inpatients. *Acta Psychiatr Scand*. Jun 2021;143(6):526-534. doi:10.1111/acps.13304
3. Organização_Mundial_de_Saúde. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Accessed 21 de março de 2023, 2023. <https://covid19.who.int>
4. Chen S, Jones PB, Underwood BR, et al. The early impact of COVID-19 on mental health and community physical health services and their patients' mortality in Cambridgeshire and Peterborough, UK. *J Psychiatr Res*. Dec 2020;131:244-254. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.09.020
5. Kavoor AR. COVID-19 in People with Mental Illness: Challenges and Vulnerabilities. *Asian J Psychiatry*. Jun 2020;51:102051. doi:10.1016/j.ajp.2020.102051
6. Druss BG. Addressing the COVID-19 Pandemic in Populations With Serious Mental Illness. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(9):891-892. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.0894
7. Lee SW, Yang JM, Moon SY, et al. Association between mental illness and COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(12):1025-1031. doi:10.1016/S2215-0366(20)30421-1
8. Vai B, Mazza MG, Delli Colli C, et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. Sep 2021;8(9):797-812. doi:10.1016/s2215-0366(21)00232-7
9. Wang Q, Xu R, Volkow ND. Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: analysis from electronic health records in the United States. *World Psychiatry*. 2021;20(1):124-130. doi:<https://doi.org/10.1002/wps.20806>
10. Barcella CA, Polcwiartek C, Mohr GH, et al. Severe mental illness is associated with increased mortality and severe course of COVID-19. *Acta Psychiatr Scand*. Jul 2021;144(1):82-91. doi:10.1111/acps.13309
11. Stephen J. Bartels, M.D., M.S. ,, Travis P. Baggett, M.D., M.P.H. ,, Oliver Freudenreich, M.D., F.A.C.L.P. ,, Bruce L. Bird, Ph.D. COVID-19 Emergency Reforms in Massachusetts to Support Behavioral Health Care and Reduce Mortality of People With Serious Mental Illness. *Psychiatric Services*. 2020;71(10):1078-1081. doi:10.1176/appi.ps.202000244
12. Nemani K, Li C, Olsson M, et al. Association of Psychiatric Disorders With Mortality Among Patients With COVID-19. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(4):380-386. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.4442
13. Jakhar J, Naik SS, Prasad S. COVID-19 vaccination prioritization for persons with severe mental illness. *Asian J Psychiatry*. Oct 2021;64:102792. doi:10.1016/j.ajp.2021.102792
14. Mazereel V, Vanbrabant T, Desplenter F, et al. COVID-19 Vaccination Rates in a Cohort Study of Patients With Mental Illness in Residential and Community Care. Original Research. *Frontiers in Psychiatry*. 2021-December-16 2021;12doi:10.3389/fpsyt.2021.805528

15. Maripuu M, Bendix M, Öhlund L, Widerström M, Werneke U. Death Associated With Coronavirus (COVID-19) Infection in Individuals With Severe Mental Disorders in Sweden During the Early Months of the Outbreak-An Exploratory Cross-Sectional Analysis of a Population-Based Register Study. *Front Psychiatry*. 2020;11:609579. doi:10.3389/fpsy.2020.609579
16. Jeon HL, Kwon JS, Park SH, Shin JY. Association of mental disorders with SARS-CoV-2 infection and severe health outcomes: nationwide cohort study. *Br J Psychiatry*. Jun 2021;218(6):344-351. doi:10.1192/bjp.2020.251
17. Egede C, Dawson AZ, Walker RJ, Garacci E, Campbell JA, Egede LE. Relationship between mental health diagnoses and COVID-19 test positivity, hospitalization, and mortality in Southeast Wisconsin. *Psychol Med*. May 26 2021;1-9. doi:10.1017/s0033291721002312
18. Egede J, Campbell JA, Walker RJ, Garacci E, Dawson AZ, Egede LE. Relationship between physical and mental health comorbidities and COVID-19 positivity, hospitalization, and mortality. *J Affect Disord*. Mar 15 2021;283:94-100. doi:10.1016/j.jad.2021.01.048
19. Sörberg Wallin A, Ohlis A, Dalman C, Ahlen J. Risk of severe COVID-19 infection in individuals with severe mental disorders, substance use disorders, and common mental disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. Mar-Apr 2022;75:75-82. doi:10.1016/j.genhosppsy.2022.02.004
20. Busch AB, Huskamp HA, Raja P, Rose S, Mehrotra A. Disruptions in Care for Medicare Beneficiaries With Severe Mental Illness During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. Jan 4 2022;5(1):e2145677. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.45677
21. Dai XJ, Shao Y, Ren L, Tao W, Wang Y. Risk factors of COVID-19 in subjects with and without mental disorders. *J Affect Disord*. Jan 15 2022;297:102-111. doi:10.1016/j.jad.2021.10.024
22. Payberah E, Payberah D, Sarangi A, Gude J. COVID-19 vaccine hesitancy in patients with mental illness: strategies to overcome barriers-a review. *J Egypt Public Health Assoc*. Dec 2022;97:5. doi:10.1186/s42506-022-00102-8
23. Nemani K, Conderino S, Marx J, Thorpe LE, Goff DC. Association Between Antipsychotic Use and COVID-19 Mortality Among People With Serious Mental Illness. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(12):1391-1393. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2503
24. Mazereel V, Van Assche K, Detraux J, De Hert M. COVID-19 vaccination for people with severe mental illness: why, what, and how? *Lancet Psychiatry*. May 2021;8(5):444-450. doi:10.1016/s2215-0366(20)30564-2
25. Fond G, Nemani K, Etchecopar-Etchart D, et al. Association Between Mental Health Disorders and Mortality Among Patients With COVID-19 in 7 Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. Nov 1 2021;78(11):1208-1217. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2274
26. Goldberger N, Bergman-Levy T, Haklai Z, et al. COVID-19 and severe mental illness in Israel: testing, infection, hospitalization, mortality and vaccination rates in a countrywide study. *Mol Psychiatry*. Jul 2022;27(7):3107-3114. doi:10.1038/s41380-022-01562-2
27. Wang Y, Yang Y, Ren L, Shao Y, Tao W, Dai XJ. Preexisting Mental Disorders Increase the Risk of COVID-19 Infection and Associated Mortality. *Front Public Health*. 2021;9:684112. doi:10.3389/fpubh.2021.684112

28. De Hert M, Mazereel V, Detraux J, Van Assche K. Prioritizing COVID-19 vaccination for people with severe mental illness. *World Psychiatry*. 2021;20(1):54-55. doi:<https://doi.org/10.1002/wps.20826>
29. Li L, Li F, Fortunati F, Krystal JH. Association of a Prior Psychiatric Diagnosis With Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *JAMA Network Open*. 2020;3(9):e2023282-e2023282. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.23282
30. Hassan L, Sawyer C, Peek N, et al. Heightened COVID-19 Mortality in People With Severe Mental Illness Persists After Vaccination: A Cohort Study of Greater Manchester Residents. *Schizophr Bull*. Aug 27 2022;doi:10.1093/schbul/sbac118
31. De Hert M, Mazereel V, Stroobants M, De Picker L, Van Assche K, Detraux J. COVID-19-Related Mortality Risk in People With Severe Mental Illness: A Systematic and Critical Review. Original Research. *Frontiers in Psychiatry*. 2022-January-13 2022;12doi:10.3389/fpsyt.2021.798554
32. Warren N, Kisely S, Siskind D. Maximizing the Uptake of a COVID-19 Vaccine in People With Severe Mental Illness: A Public Health Priority. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(6):589-590. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.4396
33. Seon JY, Kim S, Hong M, Lim MK, Oh IH. Risk of COVID-19 diagnosis and death in patients with mental illness: a cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. Oct 14 2021;30:e68. doi:10.1017/s2045796021000597
34. Das-Munshi J, Chang CK, Bakolis I, et al. All-cause and cause-specific mortality in people with mental disorders and intellectual disabilities, before and during the COVID-19 pandemic: cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2021;11doi:10.1016/j.lanepe.2021.100228
35. Toubasi AA, AbuAnzeh RB, Tawileh HBA, Aldebei RH, Alryalat SAS. A meta-analysis: The mortality and severity of COVID-19 among patients with mental disorders. *Psychiatry Res*. May 2021;299:113856. doi:10.1016/j.psychres.2021.113856
36. De Picker LJ, Dias MC, Benros ME, et al. Severe mental illness and European COVID-19 vaccination strategies. *Lancet Psychiatry*. May 2021;8(5):356-359. doi:10.1016/s2215-0366(21)00046-8
37. Siva N. Severe mental illness: reassessing COVID-19 vaccine priorities. *The Lancet*. 2021;397(10275):657. doi:10.1016/S0140-6736(21)00429-3
38. Teixeira AL, Krause TM, Ghosh L, et al. Analysis of COVID-19 Infection and Mortality Among Patients With Psychiatric Disorders, 2020. *JAMA Netw Open*. Nov 1 2021;4(11):e2134969. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.34969
39. Nemani K, Williams SZ, Olfson M, et al. Association Between the Use of Psychotropic Medications and the Risk of COVID-19 Infection Among Long-term Inpatients With Serious Mental Illness in a New York State-wide Psychiatric Hospital System. *JAMA Network Open*. 2022;5(5):e2210743-e2210743. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.10743
40. Descamps A, Frenkiel J, Zarca K, et al. Association between mental disorders and COVID-19 outcomes among inpatients in France: A retrospective nationwide population-based study. *J Psychiatr Res*. Nov 2022;155:194-201. doi:10.1016/j.jpsychires.2022.08.019
41. Chen S, Fernandez-Egea E, Jones PB, Lewis JR, Cardinal RN. Longer-term mortality following SARS-CoV-2 infection in people with severe mental illness: retrospective case-matched study. *BJPsych Open*. Nov 2021;7(6):e201. doi:10.1192/bjo.2021.1046

42. Varshney P, Mamtani H, Kumar CN, Chandra PS. COVID-19 Vaccination for Persons With Severe Mental Illnesses: An Indian Perspective. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2021;43(5):436-441. doi:10.1177/02537176211033933
43. Peritogiannis V, Drakatos I, Gioti P, Garbi A. Vaccination rates against COVID-19 in patients with severe mental illness attending community mental health services in rural Greece. *Int J Soc Psychiatry*. Mar 7 2022:207640221081801. doi:10.1177/00207640221081801
44. Spanakis P, Peckham E, Mathers A, Shiers D, Gilbody S. The digital divide: amplifying health inequalities for people with severe mental illness in the time of COVID-19. *Br J Psychiatry*. Oct 2021;219(4):529-531. doi:10.1192/bjp.2021.56
45. Danenberg R, Shemesh S, Tzur Bitan D, et al. Attitudes of patients with severe mental illness towards COVID-19 vaccinations: A preliminary report from a public psychiatric hospital. *J Psychiatr Res*. Nov 2021;143:16-20. doi:10.1016/j.jpsychires.2021.08.020
46. De Picker LJ. Closing COVID-19 mortality, vaccination, and evidence gaps for those with severe mental illness. *The Lancet Psychiatry*. 2021;8(10):854-855. doi:10.1016/S2215-0366(21)00291-1
47. Jepsen OH, Kølbaek P, Gil Y, et al. COVID-19 vaccine willingness amongst patients with mental illness compared with the general population. *Acta Neuropsychiatr*. Oct 2021;33(5):273-276. doi:10.1017/neu.2021.15
48. Pandolfo G, Genovese G, Iannuzzo F, Bruno A, Pioggia G, Gangemi S. COVID-19 Vaccination and Mental Disorders, What Has Been Accomplished and Future Direction. *Brain Sci*. Feb 20 2022;12(2)doi:10.3390/brainsci12020292
49. Galea S, Ettman CK. Mental Health and Mortality in a Time of COVID-19. *Am J Public Health*. Jul 2021;111(S2):S73-s74. doi:10.2105/ajph.2021.306278
50. Yang Y, Li W, Zhang Q, et al. Should people with severe mental illness be prioritized for the COVID-19 vaccination? *Int J Biol Sci*. 2021;17(6):1443-1445. doi:10.7150/ijbs.57750
51. Direção_Geral_da_Saúde. Doenças de risco para COVID-19. DGS. Accessed 21 de março de 2023, 2023. <https://portalsns24prd.blob.core.windows.net/portal-sns24-be-prd-uploads/2023/03/Doencas.pdf>