

ARTHUR ALVARES PINHEIRO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos,
SP, Brasil.*

JULIA ALMEIDA SHAMMASS

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos,
SP, Brasil.*

FELIPE MIRANDA LEAL

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos,
SP, Brasil.*

Recebido em maio de 2025.

Aprovado em julho de 2025.

MANIA E DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR APÓS COVID-19: UMA REVISÃO NARRATIVA

RESUMO

Esta revisão narrativa tem como objetivo investigar a possível associação entre a infecção por COVID-19 e o surgimento de sintomas de mania ou diagnósticos de transtorno bipolar em pacientes sem histórico psiquiátrico prévio. O estudo analisou literatura relevante proveniente das bases de dados PubMed, Google Scholar, UpToDate e EBSCO, utilizando os termos "COVID AND BIPOLAR DISORDER OR MANIA EPISODE". Diversos relatos de caso descrevem o aparecimento de sintomas de mania dentro de dias a semanas após o diagnóstico de COVID-19, frequentemente acompanhados por manifestações psicóticas. Esses pacientes, em geral, não possuíam antecedentes psiquiátricos ou causas alternativas para os sintomas, como efeitos colaterais de medicamentos, foram descartadas. Os achados indicam que a infecção por SARS-CoV-2 pode contribuir para o desenvolvimento de manifestações neuropsiquiátricas, incluindo mania, potencialmente relacionadas à resposta inflamatória e à neuroinvasão do vírus. A revisão destaca a importância de monitorar a saúde mental de pacientes com COVID-19 e sugere um possível mecanismo neuroinflamatório subjacente ao desenvolvimento de mania nesses casos. Embora a causalidade ainda não tenha sido estabelecida, a sobreposição entre os efeitos sistêmicos da COVID-19 e a fisiopatologia do transtorno bipolar justifica investigações adicionais. Estudos futuros devem se concentrar na compreensão dos mecanismos neurobiológicos envolvidos e os resultados de longo prazo na saúde mental dos sobreviventes da COVID-19.

Palavras-Chave: mania; covid-19; transtorno bipolar; neuroinflamação; sars-cov-2; episódio maniaco.

MANIA AND DIAGNOSIS OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER AFTER COVID-19: A NARRATIVE REVIEW

ABSTRACT

This narrative review aims to investigate the potential association between COVID-19 infection and the onset of manic symptoms or bipolar disorder diagnoses in patients without prior psychiatric history. The study analyzed relevant literature sourced from PubMed, Google Scholar, UpToDate and EBSCO databases, using the terms "COVID AND BIPOLAR DISORDER OR MANIA EPISODE". Several case reports describe the appearance of manic symptoms within days to weeks after COVID-19 diagnosis, often accompanied by psychotic manifestations. These patients typically had no prior psychiatric conditions and alternative causes for the symptoms, such as medication side effects, were ruled out. Findings indicate that SARS-CoV-2 infection may contribute to the development of neuropsychiatric manifestations, including mania, potentially linked to inflammatory responses and neuroinvasion of the virus. The review highlights the importance of monitoring mental health in COVID-19 patients and suggests a possible neuroinflammatory mechanism underlying the development of mania in these cases. Although causality has yet to be established, the overlap between COVID-19's systemic effects and the pathophysiology of bipolar disorder warrants further investigation. Future studies should focus on understanding the neurobiological mechanisms involved and the long-term mental health outcomes of COVID-19 survivors.

Keywords: mania; covid-19; bipolar disorder; neuroinflammation; sars-cov-2; manic episode.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição-Não Comercial (CC BY-NC). Essa licença permite que reusuários distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do material em qualquer meio ou formato, exclusivamente para fins não comerciais, e desde que seja atribuída a devida autoria ao criador original.



INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, apresentou desafios sem precedentes para a saúde global. Além dos efeitos bem documentados sobre o sistema respiratório, evidências sugerem que a infecção pode causar uma variedade de manifestações neuropsiquiátricas. Entre elas, destacam-se os relatos de sintomas de mania e diagnósticos de transtorno afetivo bipolar (TAB) em pacientes sem histórico psiquiátrico. Esses achados levantam questionamentos acerca da relação entre a patogênese do TAB e a ação da COVID-19 no sistema nervoso dos pacientes acometidos (SILVEIRA, 2021; DE AMORIM, 2021; STELA, 2024).

O TAB é uma condição psiquiátrica crônica, caracterizada pela ocorrência de episódios de mania (ou hipomania), podendo ocorrer também episódios de depressão do humor (DEL-PORTO, 2005; APA, 2023). Embora sua patogênese ainda não seja compreendida, estudos sugerem que fatores genéticos, inflamatórios e neurobiológicos podem desempenhar um papel crucial para sua manifestação (ESCAMILLA, 2008; NURNBERGER, 2014; NARDI, 2021). A conexão entre infecções virais, como a COVID-19, e o surgimento de transtornos psiquiátricos, como o TAB, desperta grande interesse, sobretudo diante da possibilidade de ampliar a compreensão acerca desta condição tão relevante.

Este trabalho visa apresentar os atuais conhecimentos acerca do TAB e explorar, por meio de uma revisão narrativa, a possível associação entre a infecção por COVID-19 e o desenvolvimento de sintomas de mania e diagnósticos de TAB. Além disso, busca-se analisar os mecanismos subjacentes que possam explicar essa relação, contribuindo para uma melhor compreensão dos efeitos neuropsiquiátricos da COVID-19 e seu impacto na saúde mental.

Essa entidade clínica hoje denominada TAB, foi descrita inicialmente na França em meados do século XIX simultaneamente, porém isolada, por dois psiquiatras da época, quando fora chamada em 1851 por Falret de *Folie Circulaire* (“loucura cíclica”, em português) e, em 1856, de *Folie à Double Forme* (“loucura de forma dupla”) por Baillarger (DEL-PORTO, 2005).

Na literatura atual está descrito como uma condição psiquiátrica caracterizada pela ocorrência de significativa alteração de humor em forma de episódios de mania (ou hipomania), podendo ocorrer também episódios de depressão. Segundo o DSM-5-TR (APA, 2023), seriam três os subtipos: Transtorno Bipolar Tipo I (TAB-I), Transtorno Bipolar Tipo II (TAB-II) e Transtorno Ciclotímico (TC). Esses subtipos podem ser observados a partir da identificação e diferenciação dos episódios de alteração de humor e de acordo com o curso do transtorno (NARDI, 2021).

O episódio maníaco ou mania é definido pelo DSM-5-TR como um estado de humor persistentemente elevado, acompanhado por mudanças significativas nos níveis de atividade, no comportamento, nos padrões de sono e nas funções cognitivas. Sua ocorrência é condição fundamental na definição de TAB (APA, 2023).

A prevalência estimada do TAB ao longo da vida entre adultos, internacionalmente, é de 2,4%, sendo considerada todas as suas apresentações e subtipos com uma proporção de 1,1:1 entre homens e mulheres. A prevalência em um período de 12 meses foi de 1,8% considerando também todas as formas do distúrbio em contexto global. Vale notar que nestas condições observa-se TAB-I e TC afetando, em maior parte, a população masculina, enquanto a população feminina apresentou uma maior prevalência de TAB-II em comparação com os homens. Não há diferenças relevantes em

relação a outros fatores sociodemográficos, como estado civil, situação profissional e nível de renda familiar. Aproximadamente metade da população analisada com TAB-I e TC relataram o início de sintomas antes dos 25 anos, enquanto aqueles com TAB-II apresentaram uma idade de início um pouco mais tardia. (MERIKANGAS, 2011).

A patogênese do TAB é desconhecida, porém se entende que sua etiologia possa ter origem em fatores genéticos, epigenéticos, anatômicos, inflamatórios e psicossociais (ESCAMILLA, 2008; NURNBERGER, 2014; NARDI, 2021). Para o fator genético observa-se que o TAB é um distúrbio com alta herdabilidade, de 80 a 85%. A partir desse fator, diversos estudos na área da genética foram estruturados a fim de identificar sua relação com um gene determinante, conjuntos genômicos ou vias biológicas que expliquem essa associação. Por se tratar de uma condição complexa há um grande desafio em isolar seus componentes genéticos. Foram estipulados genes associados a regulação hormonal, a canais de cálcio, genes envolvidos em sistemas de segundos mensageiros, receptores de glutamato ou desenvolvimento neuronal podem estar relacionadas com essa patogênese, porém, por enquanto não se pode afirmar que haja variantes especificamente associadas ao desenvolvimento do TAB (ESCAMILLA, 2008; NURNBERGER, 2014).

Há hipóteses orientadas pela epigenética, por meio da qual são consideradas mudanças herdáveis na expressão gênica de um indivíduo a partir da sua interação com o ambiente sem o envolvimento de alterações em sua sequência genética. Essa modulação acontece a partir de mecanismos como a metilação do DNA, modificações de histonas e a regulação por RNA não codificante (REINBERG, 2007; FRANCIS, 2011).

A partir de estudos com gêmeos idênticos e análises feitas em cérebros de cadáveres de indivíduos diagnosticados com transtorno bipolar, foi identificado um aumento na metilação do gene GAD1 (PURVES et al, 2001; RUZICKA, 2015b), que é um dos genes que codifica a síntese do ácido gama-aminobutírico (GABA), um dos principais neurotransmissores inibitórios do sistema nervoso central cuja função está primariamente associada à regulação dos estímulos de excitação como os processos do sono, relaxamento muscular e controle da ansiedade (PURVES, 2001). Sendo assim, os estudos suportam a teoria de que a patogênese do TAB possa estar ligada a disfunções do sistema GABAérgico associando essa desregulação aos sintomas apresentados no distúrbio (RUZICKA, 2015a; RUZICKA, 2015b).

Enquanto em teorias que envolvem os fatores anatômicos, o sistema límbico é a região do cérebro considerada o núcleo das emoções, do comportamento e da memória (MENESES, 2024). Portanto, alguns pesquisadores se questionam sobre a existência de uma correlação entre anormalidades das regiões que compõem esse sistema e o surgimento do TAB. A partir da análise dos dados existentes, há evidências que sugerem diferenças na conectividade funcional entre as regiões pré-frontais e a amígdala, partes do sistema límbico, que apresentavam anormalidades em indivíduos bipolares em comparação com sujeitos saudáveis (STRAKOWSKI, 2012). Porém, não foi possível precisar se essas alterações anatômico-funcionais são essencialmente a origem das desregulações emocionais encontradas no TAB, sequelas dessas regulações, ambos ou nenhuma delas (STRAKOWSKI, 2012).

Ao analisar a possível origem inflamatória, tem-se que as citocinas são proteínas essenciais ao sistema imune, tendo a função de agir como mensageiras intracelulares da ação imunológica estando relacionadas a toda a caracterização da resposta inflamatória central e



periférica (MARTINI, 2004). A partir da metanálise de 30 estudos foi observado que pacientes dentro do espectro do TAB apresentam anormalidades em seu sistema imune, mais especificamente um aumento expressivo da presença citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias séricas incluindo marcadores e receptores de citocinas associados a inflamação do Sistema Nervoso Central (SNC), dado que sustenta, com suas devidas limitações, a hipótese de uma origem neuroinflamatória do transtorno (MODABBERNIA, 2013).

Por fim, observa-se que estressores psicossociais, como dificuldades financeiras, relações interpessoais conflituosas e eventos traumáticos, estão fortemente associados ao surgimento de transtornos mentais, como depressão e ansiedade. Esses fatores, ao interagirem com vulnerabilidades biológicas, podem precipitar ou agravar condições psiquiátricas (SHIM, 2014). O estudo de Gilman et al. (2015) investiga a influência de adversidades sociais e estressores ao longo da vida no risco de episódios maníacos, tanto iniciais quanto recorrentes. Os autores identificaram que abusos na infância, como abuso físico e sexual, aumentam significativamente o risco do aparecimento de episódios de mania. Além disso, estressores na vida adulta, como perdas pessoais, dificuldades financeiras e problemas interpessoais, foram associados a um aumento de 1,5 a 3 vezes no risco de episódios maníacos durante o período de acompanhamento de 3 anos. A pesquisa sugere que experiências sociais ao longo da vida são determinantes cruciais na etiologia do transtorno bipolar, ampliando o entendimento dos fatores não-genéticos que contribuem para o transtorno bipolar, consistentes com modelos etiológicos que implicam o papel de vias de resposta ao estresse, que podem ser moldadas por experiências adversas tanto na infância quanto na vida adulta (GILMAN, 2015).

TAB é uma doença de alta prevalência, extremamente incapacitante e de alta mortalidade (APA, 2021). É descrito pela OMS afetando uma a cada 150 pessoas no mundo, sendo assim um dos transtornos psiquiátricos crônicos mais prevalentes, está listado dentre os 10 distúrbios que mais causam incapacidade em pacientes jovens e com uma expectativa de vida de 10 a 20 anos menor que a do público geral (WHO, 2022). A alta mortalidade, cerca de duas vezes maior do que na população mundial, também é observada em pacientes com TAB, sendo elas tanto por fatores orgânicos quanto não-naturais. Sendo o suicídio e outras mortes violentas as principais causas (HAYES, 2015). A carga da doença é causada pelas comorbidades psiquiátricas e físicas e pela baixa adesão ao tratamento. Os custos da doença são decorrentes, principalmente, dos custos indiretos da doença. A incapacidade funcional ocasionada pelo TAB é comparável à de muitas doenças crônicas (COSTA, 2008).

O tratamento para o TAB é feito a partir de estágios de manutenção (profilaxia) e controle do episódio em si de polarização do humor. Uma referência terapêutica é o “Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments”, CANMAT (YATHAM, 2018). Os objetivos da terapia de manutenção são reduzir os sintomas residuais, atrasar e prevenir a recorrência de novos episódios de humor, reduzir o risco de suicídio e melhorar o funcionamento psicossocial. Ao identificar o estágio apresentado pelo paciente, o clínico deve conduzir a linha de tratamento condizente. Como por exemplo, o emprego do Lítio como primeira linha de tratamento para manutenção. A psicoterapia adjunta durante o tratamento de manutenção também é indicada para todos os pacientes portadores de TAB, com objetivo de prevenir recaídas e melhorar a adesão ao tratamento, conduzindo assim um melhor prognóstico (YATHAM, 2018).



Realizada essa apresentação do TAB, do mesmo modo, cabe uma contextualização da pandemia da COVID-19. Entre novembro e dezembro de 2019, foram relatados diversos novos casos de pneumonia atípica na cidade de Wuhan, na China, sendo mais tarde descobertos como causados por uma nova variante do coronavírus, batizado de SARS-CoV-2, sigla para “Síndrome Respiratória Aguda Grave CoronaVirus-2” (DEL CASALE, 2022). A Organização Mundial da Saúde escalonou a situação para pandemia global oficialmente em 11 de março de 2020, em consequência disto estima-se que nos anos de 2020 e 2021 cerca de 15 milhões de pessoas morreram pela COVID (WHO, 2024). Embora, o vírus SARS-CoV-2 afete primariamente o sistema respiratório, há diversos relatos do acometimento do vírus em diversos outros sistemas, como SNC, gerando uma variedade de sintomas (SILVEIRA, 2021; DE AMORIM, 2021; RUSSO, 2022; STELA, 2024).

Atualmente, sabe-se que o SARS-CoV-2 acessa as células hospedeiras humanas através de um mecanismo mediado pelo receptor da enzima conversora de angiotensina II (ECA-2). O ECA-2 é expresso nas células pulmonares e do trato gastrointestinal, mas também está presente nas células endoteliais neuronais. Sendo assim, essa hipótese torna a principal teoria e rota hipotética de entrada no SNC para o coronavírus. Deste modo, a neuroinvasão do vírus se torna um possível fator etiológico no aparecimento de TAB (DEL CASALE, 2022). Além disso, o processo inflamatório desencadeado pela infecção por coronavírus também poderia ter relação com o surgimento de alterações comportamentais. Diversas citocinas aparentam estar ligadas ao aparecimento de sintomas psiquiátricos, sendo a IL-2, 4 e 6 mais associada à mania e IL-6, 17 e 18 à depressão (DEL CASALE, 2022).

Embora não haja um consenso sobre como as variantes do coronavírus podem afetar o SNC e os detalhes dos mecanismos ainda se mantenham incertos, muitos estudos indicam que neurônios e células da glia possam ser afetadas pela infecção, mantendo neurovirulência capaz de desencadear manifestações neuropsiquiátricas, incluindo episódios de mania (RUSSO, 2022). A neuroinflamação pode causar uma função neuroglial anômala, gerando interações neuronais incorretas, que é consistente com sintomas psicóticos frequentemente observados em TAB (DEL CASALE, 2022).

Outras causas infecciosas, como a neurosífilis e encefalopatia por HIV são, frequentemente, correlacionadas como “gatilhos” de mania. A gripe espanhola também demonstrou associação com síndromes neuropsiquiátricas, em especial com a distúrbios do movimento, como parkinsonismo pós-encefálico, comportamento obsessivo, alterações de humor e de personalidade (DEL CASALE, 2022).

Episódios de mania manifestados durante ou após a infecção pela COVID-19 podem surgir tanto como um início de TAB quanto como uma recaída (DEL CASALE, 2022). Tal associação é considerada multifatorial, e inclui tanto efeitos diretos da infecção viral, como também efeitos secundários à infecção. Outros fatores secundários à COVID-19 que podem influenciar o aparecimento de síndromes neuropsiquiátricas são: hipóxia, respostas imunológicas alteradas, consequências de intervenções farmacológicas, isolamento social, o impacto psicológico de uma doença grave e potencialmente fatal, a presença de preocupações sobre infectar outras pessoas e/ou estigma social (RUSSO, 2022; SHAMMASS & BARTOLO, 2023; JANSON, 2024).



OBJETIVO

O objetivo desta revisão narrativa é analisar uma possível associação entre a infecção por COVID-19 e o aparecimento de sintomas de mania e diagnósticos de TAB em pacientes sem histórico prévio de transtornos psiquiátricos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de narrativa da literatura utilizando artigos científicos publicados nas bases de dados científicos PubMed, Google Scholar, UpToDate e EBSCO. Foram incluídos artigos, documentos e publicações a partir da pesquisa dos termos “COVID” AND “BIPOLAR DISORDER” OR MANIA EPISODE” selecionados de forma independente pelos autores levando em conta a relevância em relação ao objetivo supracitado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final foram selecionados 12 artigos considerados relevantes conforme o objetivo estabelecido na pesquisa. Os trabalhos correspondem a publicações de 2020 a 2023, sendo 7 relatos de casos (BALCIOGLU, 2021; SPRENGER, 2022; TESFAYE, 2022; ROY, 2022; WONG & GEORGE, 2022; ALIHSAN, 2023; LU, 2023), 3 séries de casos (NOONE, 2020; KULKARNI, 2022; CHAI & TAN, 2022) e 2 revisões sistemáticas (DEL CASALE, 2022; RUSSO, 2022). Para melhor análise e comparação dos artigos selecionados, os seus dados de cada trabalho estão organizados e resumidos na Tabela 1.

Autor e ano de publicação	Título Original	Desenho de estudo	Resultados encontrados
Balcioğlu SSK, Zorog Dindar G, Guclu O, Karabulut N, Ozturk N. (2021)	A rare clinical presentation after COVID-19: manic episode with psychotic features	Relato de caso	Descreveu-se um homem de meia-idade que foi diagnosticado com TAB após uma recente infecção por COVID-19, sem histórico pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos. A avaliação laboratorial não pôde sustentar o diagnóstico de outras possíveis etiologias.
Sprenger S, Bare JP, Kashyap R, Cardella L. (2022)	Acute mania following COVID-19 in a woman with no past psychiatric history	Relato de caso	Descreveu-se uma mulher de meia idade que, 17 dias após seu diagnóstico de COVID-19, foi diagnosticada com TAB. Não foram encontradas evidências que sustentassem outras possíveis etiologias. A paciente relatou também altos níveis de estresse, luto e ansiedade durante a quarentena.
Tesfaye E, Alemayehu S, Gebre E. (2022)	Bipolar disorder after COVID-19 infection: a case report from an ethiopian perspective	Relato de Caso	Descreveu-se um homem de meia-idade que foi diagnosticado com TAB após recente infecção por COVID-19, sem histórico pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos, tampouco histórico de abuso de álcool ou substâncias psicoativas. A avaliação laboratorial não pôde sustentar o diagnóstico de outras possíveis etiologias.
Del Casale A, Modesti MN, Rapisarda L, Girardi P, Tambelli R. (2022)	Clinical aspects of manic episodes after SARS-CoV-2 contagion or COVID-19	Revisão Sistemática	O estudo de revisão conclui que a COVID-19 pode desencadear um TAB pré-existente ou mesmo revelar um TAB desconhecido.
Russo M, Calisi D, De Rosa MA, Evangelista G, Consoli S, Dono F, et al. (2022)	COVID-19 and first manic episodes: a systematic review	Revisão Sistemática	Foram analisados 23 pacientes relatados em artigos, os quais todos apresentaram o primeiro episódio de mania seguindo os critérios do DSM-V e não apresentavam histórico pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos. O aparecimento dos sintomas de mania teve início de 6 a 13 dias após o diagnóstico de COVID e em sua maioria apresentaram sintomas psicóticos concomitantes.
Roy I, Sanyal D. (2022)	COVID-19 infection induced mania	Relato de caso	Descreveu-se uma mulher de meia idade que foi diagnosticada com TAB após recente infecção por COVID-19. Foi relatado que a paciente apresentava uma dependência a opióides há 12 anos, porém nenhum sintoma de abstinência fora observado durante a internação.
Wong RPY, George P. (2022)	COVID-19, not your normal flu: a case report on COVID-19 psychosis and mania in a Malaysian hospital	Relato de caso	Descreveu-se um homem de meia-idade que apresentou sintomas de mania e psicose durante e após sua internação por COVID-19, sem histórico pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos. O estudo sugere uma possível causa iatrogênica pelo uso de altas doses de corticosteróides levando a um hiper cortisolismo, o que pode levar a sintomas semelhantes a um episódio maniaco, porém não descartou uma possível correlação entre a COVID e o aparecimento dos sintomas maniacos e psicóticos do paciente.
Kulkarni RR, Pandurang AA, Pandurang SA, Patil RC, Dhayashree N. S. (2022)	First episode, late-onset organic mania during the convalescence phase of COVID-19	Série de casos com revisão de literatura	Descreveu-se dois casos que apresentaram sintomas de mania após recente infecção por COVID-19, ambos sem histórico pessoal de transtornos psiquiátricos, tampouco histórico de abuso de álcool ou substâncias psicoativas. Não foram encontradas evidências que sustentassem outras possíveis etiologias.
Alihsan B, Kashfi S, Roark DT. (2023)	First manic episode following SARS-CoV-2 infection	Relato de caso	Descreveu-se um homem de meia-idade que apresentou episódio de mania após infecção recente por COVID-19, sem histórico pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos tampouco histórico de abuso de álcool ou substâncias psicoativas. Não foram encontradas evidências que sustentassem outras possíveis etiologias.
Lu S, Wei N, Jiang J, Wu L, Sheng J, Zhou J, et al. (2023)	First report of manic-like symptoms in a COVID-19 patient with no previous history of a psychiatric disorder	Relato de caso	Descreveu-se um homem de meia-idade que apresentou sintomas de mania durante sua internação por COVID-19, sem histórico pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos. Não foram encontradas evidências que sustentassem outras possíveis etiologias.
Chai Y, Nithya Nagalingam, Tan C. (2022)	New onset of mania in COVID-19 infection: a report of two cases	Série de casos	Descreveu-se duas mulheres com cerca de 30 anos, que apresentaram episódio de mania após uma recente infecção por COVID-19, sem histórico pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos, tampouco histórico de abuso de álcool ou substâncias psicoativas. Não foram encontradas evidências que sustentassem outras possíveis etiologias. Nagalingam et al também sugere que haja uma possível origem neuroinflamatória para o surgimento dos sintomas.
Noone R, Cabassa JA, Gardner L, Schwartz B, Alpert JE, Gabbay V. L. (2020)	Letter to the editor: new onset psychosis and mania following COVID-19 infection	Série de casos	Descreveu-se um homem de 34 anos e uma mulher de 49 anos, que apresentaram sintomas de mania e psicose após recente infecção por COVID-19, sem histórico pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos, tampouco histórico de abuso de álcool ou substâncias psicoativas. Não foram encontradas evidências que sustentassem outras possíveis etiologias.

TABELA 1. Relação dos trabalhos analisados neste estudo, seus autores, ano de publicação, títulos originais, desenhos de estudo e os resultados encontrados.



Os estudos sugerem que a COVID-19 pode afetar direta e indiretamente a função do SNC, seja pela neuroinvasão do vírus, seja através da resposta imune e inflamatória (DEL CASALE, 2022; RUSSO, 2022). Outras hipóteses sobre o mecanismo das mudanças no SNC relacionadas ao SARS-CoV-2 incluem a ativação de processos que levam à depleção de neurotransmissores e à poda sináptica (FINE, 2022). A COVID-19 ainda parece causar anomalias estruturais no cérebro, mesmo em casos relativamente leves (DOUAUD, 2022).

Enquanto isso, a etiologia do TAB ainda não é clara, mas a partir de diversos estudos pode-se visualizar que naqueles que foram diagnosticados com o transtorno há diversos fatores indicando que a progressão do transtorno ou sua patogênese tem ligação direta com um acometimento do SNC, seja ela por mudanças nas vias de neurotransmissores, alterações na morfologia cerebral ou fatores inflamatórios (RUZICKA, 2015b).

Em uma das revisões sistemáticas (RUSSO, 2022) é apontada uma possível relação entre a infecção de COVID-19 e diagnósticos seguintes de TAB ou apresentação de sintomas maníacos, por muitas vezes com sintomas psicóticos associados. As prováveis origens dessa associação são teorizadas principalmente a partir das hipóteses de patogênese do TAB ligadas a uma origem inflamatória no SNC, alterações morfofisiológicas do SNC e fatores psicossociais que também são consequências observadas na infecção pela COVID-19 e sua pandemia (RUSSO, 2022; SHAMMASS & BARTOLO, 2023). Pacientes sem nenhum histórico familiar ou pessoal de doenças psiquiátricas anteriores à infecção por COVID-19, como evidenciado nos trabalhos de Alihsan et al (2023) e Lu et al (2020), são a principal base do questionamento de uma possível relação causal. A notação de que não houve demais alterações laboratoriais que pudessem explicar outras causas orgânicas ou medicamentosas para o aparecimento dos sintomas é evidenciada na maioria dos estudos supracitados, em especial os descritos por Balcioglu et al (2023) e Tesfaye et al (2022). Alinhados às conclusões de uma origem neuroinflamatória entre as doenças, tanto Nagaligam et al (2022) quanto Noone et al (2020) sugerem haver indícios dessa correlação. No que diz respeito a possíveis efeitos das intervenções farmacológicas da COVID-19 podendo causar sintomas próximos de um episódio maníaco, podem ser observados no caso de Wong & George (2022), no qual o uso de altas doses de corticosteróides foi teorizado como uma provável causa dos sintomas.

Russo et al (2022) também puderam estabelecer evidências de que o início do aparecimento dos sintomas de mania teria início de 6 a 13 dias após o diagnóstico de COVID-19 e em sua maioria apresentando sintomas psicóticos concomitantes. Mesmo que a COVID-19 não seja necessariamente um fator para o surgimento do TAB, Del Casale et al (2022) concluíram que a COVID-19 pode desencadear TAB pré-existente ou revelar um TAB até então desconhecido. Deve-se lembrar também que alguns fatores secundários à COVID-19 podem influenciar o aparecimento de síndromes neuropsiquiátricas, como respostas imunológicas alteradas, consequências de intervenções farmacológicas, entre outros (RUSSO, 2022).

Apesar da falta de estudos que analisem de forma metódica a real incidência do aparecimento desses sintomas e os consequentes diagnósticos pode-se notar a partir dos trabalhos aqui elencados resultados que sinalizam para um possível acometimento maior em pacientes de meia idade (entre 40 e 60 anos), faixa-etária algo distinta com o pico de incidência do diagnóstico do TAB (de 18 a 25 anos) além de um curto intervalo observado, de até 1 mês, entre a infecção e o aparecimento dos sintomas maníacos, como no caso descrito por Sprenger et al (2022) corroborando



com as notações de Russo et al (2022), o que sustentaria a hipótese de uma relação entre a infecção por COVID-19 e a origem de um novo caso de TAB ou a exacerbação de um transtorno antes subclínico ou não manifestado (MERIKANGAS, 2011; RUSSO, 2022; SPRENGER, 2022).

Dentre outras causas associadas aos efeitos neuropsiquiátricos da COVID-19 vale citar o efeito deletério sobre a saúde mental daqueles que viveram sua pandemia (SPRENGER, 2022; SHAMMASS & BARTOLO, 2023; JANSON, 2024). O alto estresse, problemas socioeconômicos, mortes em massa, traumas pelo isolamento social e pela hospitalização são objetivamente impactantes nessa discussão, tendo em vista que estes fatores também podem ser considerados predisponentes no aparecimento de transtornos psiquiátricos incluindo o próprio TAB (GILMAN, 2014; JANSON, 2024). Embora as manifestações neuropsíquicas diretas graves do SARS-CoV-2 pareçam raras em comparação a prevalência da pandemia, o prejuízo direto da população afetada é inegável e impacta significativamente a qualidade de vida dos afetados (DEL CASALE, 2022).

CONCLUSÕES

Apesar de ainda não ser possível afirmar acerca de uma ligação causal, a COVID-19 e o TAB são ambas condições extremamente prevalentes e com efeitos danosos extremamente impactantes à qualidade de vida dos pacientes e familiares. Questões como a faixa etária daqueles acometidos com TAB após a infecção da COVID-19, a presença de alterações anatômicas e inflamatórias no momento dos episódios maníacos e a presença do vírus no SNC em pacientes que apresentam esses sintomas devem ser consideradas. Apesar da limitação dos estudos analisados, sendo eles em sua maioria estudos de caso havendo um pequeno número de amostra, o fenômeno analisado nesta revisão pode trazer questionamentos a abrir caminhos para pesquisas relacionadas à etiologia do TAB.

REFERÊNCIAS

- ALIHSAN, Bedir; KASHFI, Simon; ROARKE, Dennis T. First Manic Episode Following SARS-CoV-2 Infection. *Cureus*, v. 15, n. 1, 2023.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-5-TR: Texto Revisado. Porto Alegre: ArtMed, 2023.
- BALCIOGLU, Simge Seren Kirlioglu et al. A rare clinical presentation after COVID-19: Manic episode with psychotic features. *Psychiatry Research Case Reports*, v. 2, n. 1, p. 100115, 2023.
- COSTA, Anna Maria Niccolai. Transtorno afetivo bipolar: carga da doença e custos relacionados. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 35, p. 104-110, 2008.
- DE AMORIM, Talita Miranda et al. Alterações no sistema nervoso central e suas manifestações neuropsiquiátricas em pacientes pós COVID-19. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, v. 30, p. e8310-e8310, 2021.
- DEL CASALE, Antonio et al. Clinical aspects of manic episodes after SARS-CoV-2 contagion or COVID-19. *Frontiers in Psychiatry*, v. 13, p. 926084, 2022.



- DEL-PORTO, José Alberto; DEL-PORTO, Kátia Oddone. História da caracterização nosológica do transtorno bipolar. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 32, p. 7-14, 2005.
- DOUAUD, Gwenaëlle et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*, v. 604, n. 7907, p. 697-707, 2022.
- ESCAMILLA, Michael A.; ZAVALA, Juan M. Genetics of bipolar disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, v. 10, n. 2, p. 141-152, 2008.
- FINE, Jeffrey S. et al. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of cognitive symptoms in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *PM & R: Journal of Injury, Function & Rehabilitation*, v. 14, n. 1, 2022.
- FRANCIS, Richard C. *Epigenetics: How environment shapes our genes*. WW Norton & Company, 2011.
- GILMAN, Stephen E. et al. Contributions of the social environment to first-onset and recurrent mania. *Molecular psychiatry*, v. 20, n. 3, p. 329-336, 2015.
- HAYES, J. F. et al. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 131, n. 6, p. 417-425, 2015.
- JANSON, Melissa et al. A Prospective Examination of Mental Health Trajectories of Disaster-Exposed Young Adults in the COVID-19 Pandemic. *Behavioral Sciences*, v. 14, n. 9, p. 787, 2024.
- KULKARNI, Ranganath R. et al. First Episode, Late-Onset Organic Mania During the Convalescence Phase of COVID-19: Case Series and Literature Review. *Indian Journal of Psychological Medicine*, v. 44, n. 3, p. 304-306, 2022.
- LU, Shaojia et al. First report of manic-like symptoms in a COVID-19 patient with no previous history of a psychiatric disorder. *Journal of affective disorders*, v. 277, p. 337-340, 2020.
- MARTINI, Luciano. *Encyclopedia of endocrine diseases*. (No Title), 2004.
- MENESES, Murilo S. *Neuroanatomia Aplicada*. Grupo GEN, 2024.
- MERIKANGAS, Kathleen R. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, v. 68, n. 3, p. 241-251, 2011.
- MODABBERNIA, Amirhossein et al. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biological psychiatry*, v. 74, n. 1, p. 15-25, 2013.
- NAGALINGAM, Nithya; CHAI, Yee Chin; TAN, Cai Shee. New onset of mania in COVID-19 infection: A report of two cases. *Taiwanese Journal of Psychiatry*, v. 36, n. 2, p. 88-92, 2022.
- NARDI, Antonio Egidio; DA SILVA, Antônio Geraldo; QUEVEDO, João. *Tratado de psiquiatria da Associação Brasileira de Psiquiatria*. Artmed Editora, 2021.
- NOONE, Rachel et al. New onset psychosis and mania following COVID-19 infection. *Journal of psychiatric research*, v. 130, p. 177-179, 2020.
- NURNBERGER, John I. et al. Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis. *JAMA psychiatry*, v. 71, n. 6, p. 657-664, 2014.



- PURVES, Dale et al. Neuroscience. 2nd. Sunderland. MA: Sinauer Associates, 2001.
- REINBERG, Danny; ALLIS, D.; JENUWEIN, T. Epigenetics. 2007.
- ROY, ISHanI; SANYAL, DebaSISH. COVID-19 Infection Induced Mania. Journal of Clinical & Diagnostic Research, v. 16, n. 5, 2022.
- RUSSO, Mirella et al. COVID-19 and first manic episodes: a systematic review. Psychiatry Research, v. 314, p. 114677, 2022.
- RUZICKA, W. Brad. Epigenetic mechanisms in the pathophysiology of psychotic disorders. Harvard review of psychiatry, v. 23, n. 3, p. 212-222, 2015a.
- RUZICKA, W. Brad; SUBBURAJU, Sivan; BENES, Francine M. Circuit-and diagnosis-specific DNA methylation changes at γ -aminobutyric acid-related genes in postmortem human hippocampus in schizophrenia and bipolar disorder. JAMA psychiatry, v. 72, n. 6, p. 541-551, 2015b.
- SHAMMASS, Julia Almeida; BARTOLO, Elaine Bestane. Pandemia do medo: os efeitos da COVID sobre a saúde mental. UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 20, n. 59, p. 63-73, 2023.
- SHIM, Ruth et al. The social determinants of mental health: An overview and call to action. Psychiatric annals, v. 44, n. 1, p. 22-26, 2014.
- SILVEIRA, Mércia Alexandra Amorim et al. Aspectos das manifestações da síndrome pós-COVID-19: uma revisão narrativa. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 13, n. 12, p. e9286-e9286, 2021.
- SPRENGER, Steven et al. Acute mania following COVID-19 in a woman with no past psychiatric history case report. BMC psychiatry, v. 22, n. 1, p. 486, 2022.
- STELA, Julia Garcia et al. Complicações neurológicas associadas à COVID-19: Revisão sistemática das evidências sobre manifestações, complicações e os mecanismos patológicos. LUMEN ET VIRTUS, v. 15, n. 40, p. 4446-4458, 2024.
- STRAKOWSKI, Stephen M. et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. Bipolar disorders, v. 14, n. 4, p. 313-325, 2012.
- TESFAYE, Elias; ALEMAYEHU, Selamawit; GEBRU, Elias. Bipolar Disorder after COVID-19 Infection: A Case Report from an Ethiopian Perspective. Case reports in psychiatry, v. 2022, n. 1, p. 8931599, 2022.
- WONG, Rebecca Pei Ying; GEORGE, Philip. Covid-19, not your normal flu: A case report on Covid-19 psychosis and mania in a Malaysian hospital. Malaysian Family Physician: the Official Journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia, v. 17, n. 3, p. 144, 2022.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. datadot. 2024. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>. Acesso em: 08/05/2025.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World Mental Health Report [Internet]. www.who.int. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/world-mental-health-report>. Acesso em: 08/05/2025.



YATHAM, Lakshmi N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*, v. 20, n. 2, p. 97-170, 2018.