

## Os efeitos cognitivos apresentados pela síndrome pós-COVID-19: Uma revisão sistemática

The cognitive effects presented by post-COVID-19 syndrome: A systematic review

Los efectos cognitivos presentados por el síndrome-post-COVID-19: Una revisión sistemática

Recebido: 11/01/2023 | Revisado: 07/06/2023 | Aceitado: 09/06/2023 | Publicado: 14/06/2023

### **Adna Jwklezya de Santana**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1413-6182>

Universidade do Estado de Minas Gerais, Brasil

E-mail: [adna.2143522@discente.uemg.br](mailto:adna.2143522@discente.uemg.br)

### **Clayrton de Barros Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-9001>

Universidade do Estado de Minas Gerais, Brasil

E-mail: [clayrton.2143818@discente.uemg.br](mailto:clayrton.2143818@discente.uemg.br)

### **Fernanda Teixeira de Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6746-9653>

Universidade do Estado de Minas Gerais, Brasil

E-mail: [fernanda.2146883@discente.uemg.br](mailto:fernanda.2146883@discente.uemg.br)

### **Gabriel Malvezzi da Silva Pinto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5851-6278>

Universidade do Estado de Minas Gerais, Brasil

E-mail: [gabriel.2145979@discente.uemg.br](mailto:gabriel.2145979@discente.uemg.br)

### **Giovana Dutra Marques**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1554-6335>

Universidade do Estado de Minas Gerais, Brasil

E-mail: [giovana.2143677@discente.uemg.br](mailto:giovana.2143677@discente.uemg.br)

### **Nilton Nascimento dos Santos Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2155-032X>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: [nilton.santos@uemg.br](mailto:nilton.santos@uemg.br)

### **Resumo**

**Introdução:** a síndrome pós-COVID-19 trata-se do termo aplicado a diversos sintomas, alguns cognitivos, persistentes da COVID-19, mesmo após o final da fase aguda da infecção. **Objetivo:** apresentar os efeitos cognitivos da síndrome pós-COVID-19 por meio de dados coletados e analisar a relação entre a infecção do SARS-CoV-2 e o desenvolvimento dessas manifestações clínicas. **Metodologia:** foi realizada uma revisão sistemática de literatura, com base na busca de ensaios clínicos nos portais PubMed e Scielo. Seis estudos foram selecionados para a revisão. **Resultados:** no geral, os estudos acerca dos efeitos cognitivos da síndrome pós-COVID-19 foram pequenos e se basearam em testes e autoavaliações, mas mostram que confusão mental, perda de memória e dificuldade de concentração são as principais queixas relatadas pelos pacientes. **Discussão:** evidências apontam que os efeitos cognitivos da síndrome pós-COVID-19 podem estar relacionados com a gravidade da infecção pelo COVID-19 e a doenças neurológicas prévias. A relação entre doenças virais e efeitos cognitivos já é bem estabelecida, o que torna possível pensar que o COVID-19 também é capaz de afetar o sistema nervoso. O sistema de saúde deve se preparar para enfrentar uma grande demanda relacionada a sequelas cognitivas, sendo necessário realizar reformas em sua estrutura. **Conclusão:** a continuação dos estudos acerca da síndrome pós-COVID-19 é essencial para a compreensão de uma condição que se mostra relacionada a tantos efeitos cognitivos.

**Palavras-chave:** Coronavírus; Síndrome; Sequelas; Cognitivo.

### **Abstract**

**Introduction:** Post-COVID-19 syndrome is the term applied to various symptoms, some cognitive, persistent, of COVID-19, even after the end of the acute phase of the infection. **Objective:** to present the cognitive effects of the post-COVID-19 syndrome through collected data and to analyze the relationship between SARS-CoV-2 infection and the development of these clinical manifestations. **Methodology:** a systematic literature review was performed, based on the search for clinical trials in PubMed and Scielo. Six studies were selected for review. **Results:** Overall, studies on the cognitive effects of post-COVID-19 syndrome were small and were based on tests and self-assessments, but show that mental confusion, memory loss and difficulty concentrating are the main complaints reported by patients. **Discussion:** Evidence points out that the cognitive effects of post-COVID-19 syndrome may be related to the severity

of COVID-19 infection and previous neurological diseases. The relationship between viral diseases and cognitive effects is already well established, which makes it possible to think that COVID-19 is also capable of affecting the nervous system. The health system must prepare itself to face a great demand related to cognitive sequelae, being necessary to carry out reforms in its structure. Conclusion: the continuation of studies on the post-COVID-19 syndrome is essential for the understanding of a condition that is related to so many cognitive effects.

**Keywords:** Coronavirus; Syndrome; Sequels; Cognitive.

### Resumen

Introducción: Síndrome post-COVID-19 es el término que se aplica a diversos síntomas, algunos cognitivos, persistentes, de la COVID-19, incluso después de finalizada la fase aguda de la infección. Objetivo: presentar los efectos cognitivos del síndrome post-COVID-19 a través de los datos recopilados y analizar la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de estas manifestaciones clínicas. Metodología: se realizó una revisión sistemática de la literatura, a partir de la búsqueda de ensayos clínicos en PubMed y Scielo. Se seleccionaron seis estudios para su revisión. Resultados: En general, los estudios sobre los efectos cognitivos del síndrome post-COVID-19 fueron pequeños y se basaron en pruebas y autoevaluaciones, pero muestran que la confusión mental, la pérdida de memoria y la dificultad para concentrarse son las principales quejas reportadas por los pacientes. Discusión: La evidencia apunta que los efectos cognitivos del síndrome post-COVID-19 pueden estar relacionados con la severidad de la infección por COVID-19 y enfermedades neurológicas previas. La relación entre las enfermedades virales y los efectos cognitivos ya está bien establecida, lo que permite pensar que el COVID-19 también es capaz de afectar el sistema nervioso. El sistema de salud debe prepararse para enfrentar una gran demanda relacionada con las secuelas cognitivas, siendo necesario llevar a cabo reformas en su estructura. Conclusión: la continuación de los estudios sobre el síndrome post-COVID-19 es fundamental para la comprensión de una condición que se relaciona con tantos efectos cognitivos.

**Palabras clave:** Coronavirus; Síndrome; Secuelas; Cognitivo.

## 1. Introdução

O SARS-CoV-2 é um vírus da família dos coronavírus responsável pelo desenvolvimento da síndrome respiratória aguda grave. A síndrome é caracterizada por febre, tosse, fadiga, dores, perda do olfato e do paladar, confusão mental e perda de memória e, em casos graves, pela insuficiência respiratória, que pode levar à morte. Os sintomas e a gravidade da infecção variam de acordo com a faixa etária, comorbidades prévias e fatores socioeconômicos, de forma que alguns indivíduos são mais suscetíveis a serem infectados. O SARS-CoV-2 pode ser transmitido diretamente, pelo contato direto ou pela proximidade com infectados, ou indiretamente, através de superfícies infectadas (World Health Organization, n.d.).

Inicialmente, o vírus foi identificado na China, em 2019, quando diversas pessoas começaram a apresentar sintomas graves da doença, ganhando a alcunha de COVID-19. Em 2020 a COVID-19 começou a ser identificada em outros países e os casos aumentaram rapidamente, preocupando as principais autoridades em saúde. Em março do mesmo ano, a Organização Mundial da Saúde (OMS), declarou que o mundo estava, de fato, enfrentando uma pandemia de COVID-19, recomendando o isolamento social e a adoção de medidas profiláticas. Mesmo com esses esforços, a doença se alastrou pelo mundo e infectou mais de meio bilhão de pessoas e causou mais de seis milhões de mortes (World Health Organization, 2020). Estudos extensivos, em conjunto com o esforço dos profissionais de saúde, permitiram uma melhor compreensão do processo de desenvolvimento e recuperação da doença, bem como a prevenção da mesma. Finalmente, múltiplas vacinas foram desenvolvidas, com o objetivo de criar uma realidade na qual a COVID-19 estará relativamente controlada (World Health Organization, 2022).

Entretanto, os prejuízos causados pela pandemia não serão superados tão prontamente. Além dos danos à estrutura socioeconômica dos países e a saúde mental da população geral, há uma grande preocupação com as sequelas duradouras causadas pela infecção pelo coronavírus. Com o distanciamento das fases críticas da pandemia, já é possível visitar os pacientes sobreviventes e analisar como a COVID-19 afetou a vida deles mesmo após o período de recuperação da doença (cerca de seis semanas para casos graves, podendo durar meses) (Asadi-Pooya *et al.*, 2021).

Os diversos relatos de pacientes buscando o tratamento de variadas formas de comprometimento à saúde relacionados à infecção pela COVID-19, chamam a atenção e são objeto de preocupação para todos os profissionais de saúde. A persistência desses sintomas tem sido denominada como “síndrome da Covid longa” (Miranda *et al.*, 2022). De acordo com as diretrizes sobre a síndrome da Covid longa publicadas pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE), importante órgão de saúde do Reino Unido, a síndrome pós-COVID-19, outro nome recebido por essa condição clínica, caracteriza-se pela continuidade de sintomas da COVID-19 por mais de 12 semanas após o início dos sintomas agudos. Esse quadro sintomático permanente envolve várias manifestações, como falta de ar, aperto no peito, tosse crônica, fadiga extrema e disfunção cognitiva (Venkatesan, 2021). Torna-se assim, cada vez mais importante entendimento dessa síndrome e de seus sintomas, permitindo que contemple um quadro completo de como ela afeta a vida dos pacientes, de forma que também seja viável realizar um tratamento adequado e humanizado desses indivíduos, além de eventualmente ser possível evitar que outras pessoas desenvolvam esses sintomas.

Entre os sintomas frequentemente apresentados pelos pacientes com pós-COVID-19, os de ordem cognitiva chamam a atenção por sua durabilidade e complexidade de seus tratamentos. Percebe-se um crescente interesse da comunidade médica acerca dessas sintomáticas e características gerais dos efeitos da COVID-19 nas funções neurológicas dos pacientes a longo prazo (Miranda *et al.*, 2022). No entanto, dois anos após o início da pandemia do SARS-CoV-2, com milhões de pessoas infectadas nesse período, pouco se sabe sobre as consequências a longo prazo da infecção, sobretudo as de ordem cognitiva. A dificuldade de avaliar essas consequências se deve, principalmente, ao curto período de tempo que se passou desde que as pessoas se infectaram de forma significativa, e também devido à urgência de focar as pesquisas em tratamentos e vacinas que impedissem uma catástrofe ainda maior.

Desse modo, nota-se uma urgência em compreender a síndrome pós-COVID-19 e os seus efeitos cognitivos nos pacientes acometidos, visto que a infecção do HIV, por exemplo, possui manifestações neurológicas em cerca de 63% dos portadores (Berger *et al.*, 1987) e, por se tratar de uma infecção viral, deve-se atentar às semelhanças. Para isso, é de suma importância analisar os estudos publicados nos últimos anos, a fim de direcionar os estudos sobre esse tema, permitindo uma compreensão ampla das consequências tanto pela comunidade científica quanto pelos próprios pacientes e a possível realização de tratamentos profiláticos que previnam esses sintomas. Diante disso, este estudo busca reunir as principais informações acerca do impacto da COVID-19 no cognitivo, através de uma revisão sistemática abrangendo testes clínicos relacionados, para que seja possível compreender os sinais e sintomas da síndrome pós-COVID e corroborar com um tratamento acurado para mitigar sequelas.

Essa revisão sistemática tem como objetivo apresentar os efeitos cognitivos da síndrome pós-COVID-19 por meio da junção de dados coletados entre 2020 e 2022 e, através disso, analisar a relação entre a infecção do SARS-CoV-2 e o desenvolvimento dessas manifestações clínicas.

## 2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática de literatura, construída com base nas orientações de Cordeiro *et al.* (2007) para reunião de dados, avaliação crítica e síntese dos resultados, necessitando-se da formulação de uma pergunta norteadora para o desenvolvimento da pesquisa. Seguindo esses critérios, utilizou-se, conforme Santos *et al.* (2007), o acrônimo PICO para Paciente, Intervenção, Comparação e "Outcomes" (desfecho), na elaboração da seguinte questão de pesquisa: Quais os efeitos cognitivos manifestados em pacientes com a síndrome pós-COVID-19? Nesse sentido, os pacientes são os indivíduos com a síndrome pós-COVID-19, a intervenção é diagnóstica, na qual procura-se saber os sintomas cognitivos da síndrome, a comparação não se aplica e o desfecho é a presença de efeitos cognitivos.

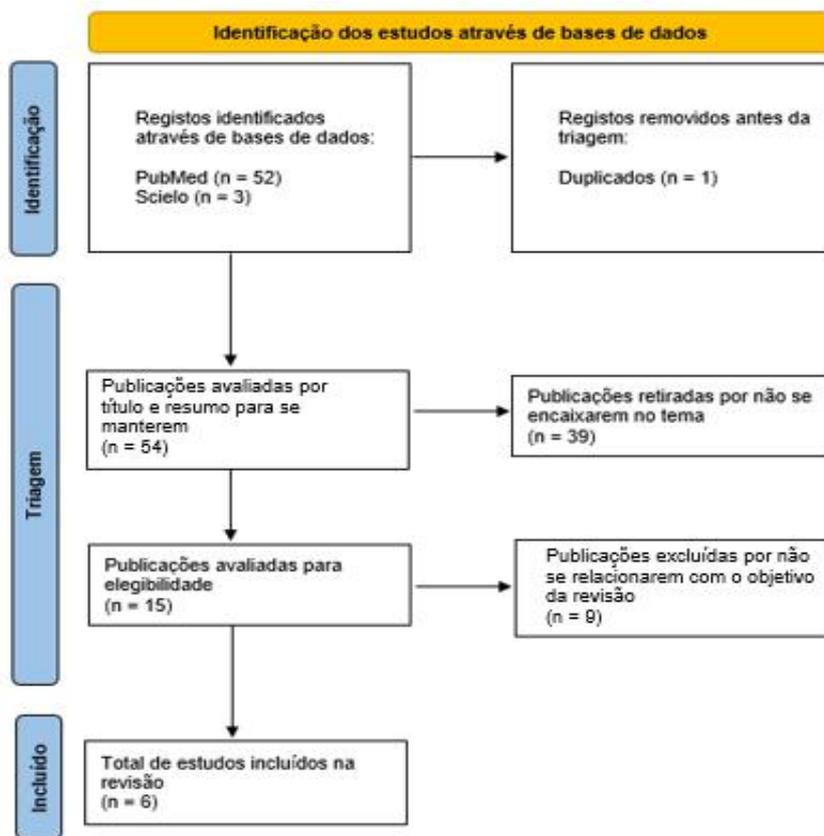
A busca pelos artigos foi realizada nas plataformas Scielo e PubMed, de 17/05/2022 a 21/05/2022. Foram incluídos artigos em inglês e/ou português, entretanto apenas artigos em inglês foram encontrados, e estudos clínicos publicados a partir de 2021, a fim de excluir artigos relacionados ao início da pandemia, quando os quadros de Covid longa ainda não eram profundamente conhecidos e estudados. Além disso, a busca abrangeu artigos que relataram os mais diversos tipos de efeitos relacionados à síndrome pós-Covid, desde que possuíssem alguma passagem dedicada apenas aos efeitos cognitivos da síndrome.

Os descritores em ciências da saúde (DeCS), em inglês, utilizados foram: *long, post, after, cognitive, Covid e syndrome* (em português, na ordem: longa, pós, depois, cognitivo, Covid e síndrome). Na plataforma PubMed realizou-se a pesquisa com a seguinte estrutura: “(((long) OR (post)) AND (covid)) AND (cognitive)”, ou seja, incluindo artigos que se referem a síndrome pós-COVID-19 de maneira homônima, ou como Covid longa, além da inclusão de um descritor que especifica a busca pelos efeitos cognitivos. Obedecendo aos critérios previamente determinados, cinquenta (50) trabalhos foram encontrados. Em uma busca comparativa, ainda na plataforma PubMed, foi realizada uma pesquisa em artigos que tivessem em seu título os descritores, segundo a seguinte estrutura: (((long[Title]) OR (after[title])) AND (covid[Title])) AND (syndrome[Title]), sendo encontrados dois (2) estudos. Já na plataforma Scielo, três (3) artigos foram encontrados, seguindo os critérios descritos e realizando a busca segundo a seguinte estrutura: (long) OR (post) AND (covid) AND (cognitive).

Após a pesquisa dos artigos, realizou-se a exclusão de 1 estudo duplicado e, por meio da leitura dos títulos e dos resumos, excluiu-se 39 artigos que não se encaixavam no tema. Restando 15 artigos no total, analisou-se cada um, através de uma leitura atenta do artigo completo e utilizando-se a análise de conteúdo conforme descrito por Bardin (1977), que a caracteriza “como um conjunto de técnicas de análise das comunicações, que utiliza procedimentos sistemáticos e objectivos de descrição do conteúdo das mensagens”. Dessa forma, eliminou-se 9 estudos que não respondiam a pergunta norteadora deste trabalho. Esta revisão sistemática, assim, foi baseada nos 6 artigos que, respeitando os critérios de pesquisa previamente estabelecidos, permitem a compreensão do tema escolhido. Todos os pesquisadores estiveram envolvidos em todas essas etapas.

Com base no fluxograma PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas, caracterizado no trabalho de Page *et al.* (2021), as etapas seguidas para seleção dos estudos contidos nesta revisão foram descritas no fluxograma da Figura 1.

**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: Autores (2022).

### 3. Resultados

Ao final do processo de escolha dos artigos, foram selecionados seis (6) para fazer parte dessa revisão sistemática, tendo seus principais dados descritos no Quadro 1.

**Quadro 1** - Principais dados dos artigos selecionados.

Título (Ano)	Autores	Objetivo	Resultados
Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study (2021)	Asadi-Pooya <i>et al.</i>	Investigar os sintomas dos pacientes com síndrome da Covid longa, examinando a cronicidade deles para adicionar à literatura e analisar os fatores de risco para essa síndrome, adicionando-os à literatura.	Dos 2685 indivíduos diagnosticados com COVID-19 3 a 6 meses antes, 12% apresentaram confusão mental e 1,2% tiveram-na com maior gravidade. E dos 1996 identificados com a doença de 6 a 12 meses antes, 8 % relataram esse sintoma e 0,7% disseram tê-lo tido com maior gravidade. Em relação à gravidade da confusão mental, 64% dos indivíduos classificaram-na como leve e tolerável, 27% como moderada e 9 % como grave e incapacitante. Comparando o antes e depois da COVID-19 para a capacidade de concentração e pensamento, 2,5% dos indivíduos relataram que ficou muito pior e 13,6% um pouco pior; já para a capacidade de estudar, 1,9% disseram estar muito pior e 9,2% um pouco pior.
Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America (2022)	Crivelli <i>et al.</i>	Investigar o impacto do COVID-19 nas funções cognitivas antes da infecção e estudar a disfunção cognitiva de acordo com a gravidade da doença e os fatores de riscos cognitivos.	Os resultados dos escores compostos mostram déficits na memória ( $p=0,016$ , $d= 0,73$ ), atenção ( $p<0,001$ , $d=1,2$ ), funções executivas ( $p<0,001$ , $d=1,4$ ) e linguagem ( $p=0,002$ , $d= 0,87$ ). O D de Cohen foi calculado para cada composto para medir o tamanho do efeito. Os efeitos para funções executivas, atenção e linguagem foram grandes e os efeitos para memória foram intermediários.

Título (Ano)	Autores	Objetivo	Resultados
Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation (2022)	Tabacof <i>et al.</i>	Descrever os sintomas da síndrome pós-COVID-19 de maior persistência e seus impactos na função física, cognitiva, qualidade de vida e participação em sociedade.	67% dos pacientes com síndrome pós-COVID-19 relataram brain fog, 51% perda de memória e 42% confusão. No teste Neuro-Qol 63% dos indivíduos pontuaram comprometimento cognitivo leve.
Cognitive, behavioral, and psychological manifestations of COVID-19 in post-acute rehabilitation setting: preliminary data of an observational study (2022)	Bonizzato <i>et al.</i>	Analisar a eficácia de um modelo de avaliação para pacientes em recuperação de COVID-19 durante sua entrada (T0) e alta hospitalar (T1) e após 3 meses (T2).	Dos pacientes diagnosticados com COVID-19 três meses antes, 25% tiveram desempenho abaixo do valor limite no Mini Exame do Estado Mental, 50% na Avaliação Cognitiva de Montreal, 62,5% no Symbol Digit Modalities Test e 37,5% baixo desempenho dentre os testes de memória RAVL, Corsi span backward e SPART.
Corticosteroids for COVID-19 symptoms and quality of life at 1 year from admission (2022)	Catalán <i>et al.</i>	Testar, por meio de uma análise dos pacientes que foram admitidos no hospital com COVID-19 um ano antes e que foram tratados com corticosteróides, a hipótese de que os pacientes diagnosticados com COVID-19 tratados com corticosteróides têm uma melhor evolução a longo prazo e com menos sintomas.	45,5% dos pacientes sem uso de esteróides durante a infecção por COVID-19 relataram, após um ano que obtiveram a infecção, esquecimento, sendo que em 18,2% dos indivíduos esse sintoma apareceu após a fase aguda da doença. Já dos pacientes que foram tratados com esteróides, 43,8% disseram, após um ano do diagnóstico de COVID-19, estar com esquecimento e em 25% esse sintoma apareceu após a fase aguda da infecção.
Long-term outcomes after NeuroCOVID: A 6-month follow-up study on 60 patients (2022)	Chaumont <i>et al.</i>	Determinar os fatores de risco de sequelas neurológicas após a COVID-19 associadas à NeuroCOVID e avaliar o desfecho funcional.	34% dos indivíduos apresentaram queixas de memória e 68,9% pontuaram anormalmente na avaliação cognitiva MOCA-Blind; desordens cognitivas foram uma das sequelas neuropsiquiátricas mais frequentes.

Fonte: Autores (2022).

Os estudos acerca dos efeitos cognitivos da síndrome pós-COVID-19 mostram que a confusão mental, a perda de memória e a dificuldade de concentração são as principais queixas relatadas pelos pacientes. Os critérios de seleção dos indivíduos observados e os testes cognitivos aplicados em cada estudo foram variados, mas, de uma maneira geral, eles se basearam em pacientes que já tinham saído do período agudo da doença, comparando o estado dos pacientes antes e após a infecção pelo coronavírus.

Asadi-Pooya *et al.* (2021) analisou questões gerais dos pacientes, desde o início da pandemia até 20 de novembro de 2020, acompanhando 4.681 pacientes adultos egressos dos hospitais, sendo 2.478 homens (52,9%) e 2.203 mulheres (47,1%). Em relação às manifestações longas da COVID, analisados de 6 a 12 meses após o diagnóstico clínico, 62,3% das pessoas relataram sintomas/queixas, 66% tiveram segmentos mais curtos e 57% tiveram problemas de longa duração. Sintomas como fadiga, confusão mental e dificuldade para dormir foram relatados pelos pacientes. A maioria dos sintomas foram considerados leves ou toleráveis pelos pacientes, e uma pequena minoria relatou problemas graves ou incapacitantes.

Crivelli *et al.* (2022) focou seu estudo em pacientes da América do Sul, maiores de 18 anos e sem danos cognitivos prévios. Os 45 participantes do estudo apresentaram testes PCR para COVID-19 positivos em média 142 dias antes do estudo.

Foi realizada uma avaliação neuropsicológica dos pacientes, bem como um questionário de autodeclaração de comorbidades ou fatores de riscos prévios relacionados a doenças neurológicas. Os principais testes relacionados ao estudo mostram déficits mais comuns na atenção e nas funções executivas dos pacientes, entretanto, queixas relativas à memória e ao domínio da linguagem também não são incomuns. Em termos gerais, a gravidade da infecção por COVID não determina a extensão dos déficits cognitivos observados no pós-Covid, mas pacientes que tiveram comprometimento respiratório grave tendem a ter danos cognitivos mais severos.

Tabacof *et al.* (2022) analisou a síndrome pós-COVID em pacientes entre março de 2020 e março de 2021, com um tempo médio entre o início da infecção por COVID e a pesquisa de 351 dias. A pesquisa foi enviada para 386 pacientes, dos quais 156 responderam e não houve critério de exclusão. Os sintomas mais comuns que foram reportados são: fadiga (n = 128, 82%), cansaço mental (n = 105, 67%), dor de cabeça (n = 94, 60%), distúrbio do sono (n = 92, 59%) e tontura (n = 85, 54%). Além disso, outros sintomas também foram relatados, como perda de memória, confusão, dor neuropática e alteração de humor. A pesquisa também analisou os gatilhos mais comuns que exacerbam os sintomas relatados, que são: esforço físico (n = 134, 86%), estresse (n = 107, 69%), desidratação (n = 77, 49%), alterações climáticas (n = 58, 37%), consumir grandes refeições (n = 44, 28%), período pré-menstrual (n = 34, 22%) e consumo de álcool (n = 34, 22%).

Bonizzato *et al.* (2022) observou 12 pacientes com COVID-19 com o fito de avaliar e rastrear danos psicológicos, comportamentais e cognitivos desde o momento da internação (T0), reabilitação (T1) até 3 meses após a alta hospitalar (T2). Dentre os participantes do teste, 6 foram avaliados de forma integral, 2 estavam fracos para completar a investigação e 4 foram considerados desistentes após T1. Os métodos avaliativos buscaram atrasos com relação à atenção, memória e linguagem (demência cortical), comprometimento da função executiva (concentração e abstração), alterações comportamentais, ansiedade e depressão, não sendo estimado estresse pós-traumático. Diante dos testes de triagem, foi percebido que mais da metade dos pacientes possuíam desempenho cognitivo ruim, sendo relatado problemas com sono, alimentação, comportamento habitual, além de delírios e alucinações em 2 pacientes. Com relação a ansiedade, não foram encontradas alterações significativas (AD-R, [F(2, 6) = 1,492, p>0,05,  $\eta^2$  p=0,33]). No tocante às alterações comportamentais, também não foram encontradas diferenças significativas (NPI entre T0, T1 e T2, [F(2, 6) = 3,17, p>0,05;  $\eta^2$  p=0,51]). Por fim, acerca da depressão, foi verificado uma melhora do quadro dos pacientes durante T0 e T1 (AD-R de 4,33 ± 3,00 para 3,00 ± 3,16), sendo regredida entre T1 e T2 (AD-R de 3,00 ± 3,16 para 5,88 ± 4,32), dessa forma, não houve aumento significativo ao comparar T0 com T2 (z= -0,940, p=0,347).

Catalán *et al.* (2022) analisou, em março e abril de 2021, através de uma pesquisa telefônica, os sintomas frequentes relacionados à COVID-19 de 76 pacientes (≥18 anos), dos quais 32 foram tratados com corticosteróides e 44 não, que foram admitidos em um hospital terciário de março a maio de 2020 com infecção por SARS-CoV-2. Dos indivíduos que fizeram uso de esteróides durante o tratamento da COVID-19, 43,8% relataram esquecimento ainda no período da pesquisa e, em 25%, esse sintoma apareceu após a fase aguda da doença. Já em relação aos pacientes que não receberam esteróides, 45,5% disseram estar com esquecimento ainda no período da pesquisa e 18,2% apontaram que ele surgiu após a fase aguda da COVID-19. A diferença entre os grupos de uso e não uso de esteróides que apresentaram esquecimento e que tiveram o início desse sintoma após a fase aguda da doença não foi significativa (p= 0,88 e p= 0,47, respectivamente; intervalo de confiança de 95%).

Chaumont *et al.* (2022) realizou uma pesquisa com 60 indivíduos adultos que foram admitidos em vários centros de saúde, em março e abril de 2020, com sintomas neurológicos associados à COVID-19 após seis meses do início dos sintomas neurológicos, através de uma coleta de dados durante uma avaliação clínica. Alguns pacientes estavam severamente incapacitados, não participando da pesquisa referente a questões cognitivas. Nessa linha, de 50 indivíduos, 34% dos pacientes apresentaram queixas de memória e, dos 45 pacientes que realizaram a avaliação cognitiva MOCA-Blind, composta por testes de memória, atenção, linguagem, abstração, recordação tardia e orientação, 31% pontuaram anormalmente. Além disso,

dificuldades cognitivas enquadraram-se no grupo das sequelas neuropsiquiátricas mais frequentes resultantes da COVID-19.

#### 4. Discussão

O estudo observacional retrospectivo Asadi-Pooya *et al.* (2021) analisou as questões gerais, incluindo os efeitos cognitivos da síndrome pós-COVID-19, e relatou que, embora a síndrome não tenha uma terminologia e definições aceitas, seu diagnóstico é notório, pois não pode ser atribuído a nenhuma outra causa. Especulativamente, é levantada a hipótese de que uma manifestação mais grave do COVID-19 é um fator de risco para a síndrome devido a duas possibilidades: primeiro, o COVID-19 grave causa uma resposta imune mais grave e tempestade de citocinas e, conseqüentemente, mais danos aos órgãos. Outra especulação para a origem da síndrome advém do fato de que o COVID-19 grave geralmente é tratado agressivamente, utilizando mais medicamentos, corticosteróides, estando frequentemente associada a danos iatrogênicos, devido à intubação ou infecções nosocomiais.

O estudo Chaumont *et al.* (2022) também relaciona a COVID longa a pacientes criticamente enfermos, destacando que eles têm o risco de desenvolver comprometimento cognitivo até 12 meses após a alta devido a uma duração mais longa de delirium (principalmente delirium associado a sedativos), sepse, hipoxemia e doses de sedativos.

O estudo de coorte da América do Sul Crivelli *et al.* (2022) relatou que as manifestações neurológicas entre os pacientes com a síndrome pós-COVID-19 podem estar relacionadas aos mesmos mecanismos registrados em outros coronavírus (como SARS e MERS), nos quais foram registrados déficits neuropsicológicos de longo prazo. Entretanto, o estudo não detalha esse mecanismo. Já o estudo de coorte Tabacof *et al.* (2022) sustenta a ideia de que os níveis de anticorpos em pacientes que sofreram infecção aguda tendem a diminuir lentamente, havendo perda da imunidade, podendo criar um canal de suscetibilidade aos sintomas relacionados à síndrome. Entretanto, o artigo não detalha o modo, nem foi capaz de se aprofundar em alguma causa específica para a síndrome pós-COVID-19.

O estudo observacional Bonizzato *et al.* (2022) destaca a importância de monitorar potenciais sequelas neurológicas tardias de COVID-19, como possíveis déficits neuropsicológicos, uma vez que o vírus pode infectar direta e indiretamente estruturas do sistema nervoso. O envolvimento do sistema nervoso central e periférico pode estar relacionado à hipóxia e dano endotelial, reação imune e inflamação incontroláveis, desequilíbrio eletrolítico, estado de hipercoagulabilidade e coagulação intravascular disseminada, choque séptico e/ou falência múltipla de órgãos. A coexistência da infecção por COVID-19 com outra doença neurológica, também é cogitada como um fator de risco para a síndrome pós-COVID-19. O artigo também traz resultados de avaliações neuropsicológicas que mostram o desempenho ruim nos testes de atenção e domínio executivo, sugerindo uma síndrome dissexecutiva relacionada ao COVID-19, com possível presença de distúrbios neuropsicológicos focais, como agrafia e afasia de condução. E enfatiza que a imobilização prolongada e o isolamento também são agravantes para sequelas agudas neurológicas.

Apesar dos resultados de Catalán *et al.* (2022) não apresentarem diferença estatisticamente significativa entre os grupos de uso e não uso de esteróides, o tratamento da infecção por SARS-CoV-2 com corticosteróides mostrou efeitos positivos em relação aos sintomas em um ano. Quanto a isso, os autores discutem que a falta de significância estatística pode estar relacionada ao pequeno tamanho da amostra, e que os resultados positivos podem ser explicados pelo uso de corticosteróides reduzir o quadro inflamatório, diminuindo os danos orgânicos e teciduais resultantes de uma inflamação intensa e, assim, atenuar os sintomas consequentes desses danos.

Chaumont *et al.* (2022) explana sobre a maior proporção de déficit cognitivo em seu estudo (68.9%) em relação à literatura (entre 36 e 65%), utilizando como hipótese explicativa o uso de vários testes cognitivos (memória, atenção, linguagem, abstração, recordação tardia e orientação) na avaliação cognitiva MOCA-Blind. Outro ponto discutido, é a

incerteza sobre o comprometimento cognitivo prolongado estar relacionado ou não especificamente à infecção por SARS-CoV-2, devido ao fato de que alguns integrantes do estudo terem sido acometidos por encefalopatia, condição também relacionada a comprometimentos cognitivos, durante a fase aguda da COVID-19.

A relação entre a COVID-19 e o desenvolvimento de efeitos cognitivos também pode ser especulada, pois, paralelo ao SARS-CoV-2, outros vírus também deixam sequelas cognitivas nos indivíduos infectados, como o Herpes Vírus Simples do tipo 1 (HSV-1), o Citomegalovírus (CMV) e o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

Fruchter *et al.* (2015) comparou, através dos testes de avaliação cognitiva Similarities-R, Arithmetic-R e versões modificadas de Raven's Progressive Matrices e teste de inteligência verbal tipo Otis, 197 soro negativos e 316 soropositivos para HSV-1, obtendo como resultado estatisticamente significativo um nível cognitivo (em quesitos como a compreensão e execução de instruções verbais, raciocínio matemático, concentração, manipulação de conceitos, raciocínio abstrato não verbal e habilidades de resolução de problemas visuais-espaciais) mais baixo em indivíduos portadores do HSV-1 em relação aos não portadores. Enquanto que Tarter *et al.* (2014) descobriu uma ligação entre a soropositividade para HSV-1 e comprometimento do vocabulário de leitura e processamento visuoespacial em crianças (por meio dos testes cognitivos WISC-R e WRAT-R), velocidade de codificação mais lenta em adultos de meia-idade (mediante o teste de cognição Symbol-Digit Substitution Test) e comprometimento imediato da memória em idosos (por intermédio do teste cognitivo sp-MMSE).

Já para o CMV, o estudo de Tarter *et al.* (2014) identificou, por meio dos testes cognitivos Symbol-Digit Substitution Test e Serial Digit Learning Test, que, entre os adultos de meia idade estudados, a soropositividade para CMV associa-se à velocidade de codificação mais lenta e ao prejuízo no aprendizado e na memória. E as sequelas cognitivas do HIV, presentes nas disfunções causadas pelo vírus no Sistema Nervoso Central agrupadas pelo termo HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND), são descritas por Schouten *et al.* (2011) como lentidão dos processos mentais, déficit de atenção e memória de trabalho, disfunção executiva e comprometimento da memória episódica prospectiva e do aprendizado. Nesse sentido, HSV-1, CMV, HIV e SARS-CoV-2 possuem em comum o comprometimento da função executiva e da memória. Desse modo, a sociedade já possui um conhecido histórico de deficiências cognitivas resultantes de infecções virais, bem como seus efeitos negativos na qualidade de vida dos indivíduos, o que serve de alerta para o contexto atual.

As sequelas cognitivas causadas pela síndrome pós-COVID-19 ainda estão sendo estudadas e descobertas, no entanto, os estudos mostram-se otimistas quanto à reabilitação cognitiva de um paciente acometido por tal patologia. Essa noção passa pela compreensão da interconexão entre a cognição, a emoção e o funcionamento psicossocial, possibilitando uma intervenção exata, com abordagem focada em todos os pormenores do doente (Wilson, 2008). Após essa associação, é fundamental realizar uma avaliação neuropsicológica ampla, efetuada por uma equipe multidisciplinar, para analisar o comprometimento e modificações no desempenho cognitivo do paciente (Leite, 2021).

Diante disso, o processo de reabilitação cognitiva pode ser iniciado, com finalidade de restabelecer funções executivas, atenção e memória (Novakovic-Agopians & Abrams, 2014), sendo tais sintomas atrelados a síndrome pós-COVID-19 (Crivelli *et al.*, 2022). Essas intervenções devem ser feitas em ambientes hospitalares, Centros Especializados de Reabilitação e outros instrumentos da Rede de Atenção Psicossocial (Leite, 2021). De acordo com essa perspectiva de tratamento, alinhada à reabilitação cognitiva, nota-se a existência de problemas no Sistema Único de Saúde, uma vez que a estruturação da atual Estratégia de Saúde da Família (ESF) com equipes compostas apenas por médicos e enfermeiros generalistas prejudicam a atenção à Saúde Mental (Bernardo & Garbin, 2011) e, desta maneira, dificultam avaliações específicas, como a neuropsicológica, fundamental no tratamento cognitivo (Leite, 2021).

Observando os resultados obtidos e a incerteza acerca da extensão e duração das sequelas relacionadas com a COVID longa (Miranda *et al.*, 2022), torna-se necessário avaliar como os estudos na qual essa revisão se baseia foram executados. No geral, os estudos seguiram grupos pequenos, no geral com menos de 200 pacientes. Crivelli *et al.* (2022) realizou seus estudos

com 45 pacientes previamente infectados com COVID e 45 em um grupo controle; Tabacof *et al.* (2022) realizou o estudo com 156 pacientes; Catalán *et al.* (2022) realizou o estudo com 76 pacientes; Chaumont *et al.* (2022) com 60, e Bonizzato *et al.* (2022) apenas 12. A exceção foi o estudo de Asadi-Pooya *et al.* (2021) que acompanhou mais de 4681 pacientes. Além de seguir um número superior de pacientes, o estudo também os acompanhou desde o começo da pandemia, possibilitando que a diferenciação entre os sintomas da COVID-19 e as sequelas da síndrome pós-COVID fosse possível, de forma que a comparação dos resultados se torna mais fidedigna.

Porém, considerando a extensão da disseminação do coronavírus mundialmente, esses estudos ainda podem ser considerados pequenos e pontuais. Ainda se sabe pouco sobre os fatores determinantes das sequelas duradouras e se elas podem estar ligadas a características específicas de uma região. A perda de contato com os pacientes, ou a realização dos estudos apenas por telefone, sem a participação de um grupo controle, partindo de uma autoavaliação, também prejudicam a análise aprofundada dos casos (Catalán *et al.*, 2021).

Sabe-se que o mundo ainda enfrenta a pandemia de COVID, havendo centenas de casos todos os dias. Esse fato, acompanhado do surgimento de novas variantes, que podem afetar de forma significativa como os indivíduos, mesmo vacinados, reagem a COVID-19, torna ainda mais relevante o estudo das sequelas associadas a COVID-longa (World Health Organization, 2021). Além disso, com o afastamento dos estágios mais críticos da crise, será necessário que haja um planejamento para a reavaliação e cuidado dos pacientes que foram afetados no início da pandemia (Asadi-Pooya *et al.*, 2021). Deve-se esperar o aumento da demanda relacionada a sequelas da síndrome-pós-COVID-19 e os governos e centros de saúde devem se preparar com uma equipe multiprofissional capaz de atender esses pacientes, contando com neurologistas, psicólogos e psiquiatras (Boesl *et al.*, 2021).

## 5. Considerações Finais

A síndrome pós-COVID-19 é uma condição frequente e persistente que pode afetar a função cognitiva. Os dados dos artigos estudados contribuem para o reconhecimento e pesquisa dos efeitos cognitivos da síndrome pós-COVID-19.

Por fim, ainda existem poucos estudos sobre as sequelas associadas à síndrome pós-COVID e eles não conseguem abordar as consequências após longos períodos de tempo, uma vez que o vírus se espalhou pelo mundo há menos de 5 anos. Portanto, estudos adicionais devem ser realizados para que seja possível a compreensão completa das sequelas cognitivas ao longo dos anos. Dessa forma, será possível buscar maneiras de prevenir ou mitigar essas sequelas que podem estar presentes em qualquer infectado.

## Referências

- Asadi-Pooya, A. A., Akbari, A., Emami, A., Lotfi, M., Rostamihosseinkhani, M., Nemati, H., Barzegar, Z., Kabiri, M., Zeraatpisheh, Z., Farjoud-Kouhanjani, M., Jafari, A., Sasannia, F., Ashrafi, S., Nazeri, M., Nasiri, S., & Shahisavandi, M. (2021). Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 46(6), 428–436. <https://doi.org/10.30476/ijms.2021.92080.2326>
- Bardin, L. (1977). *Análise de Conteúdo*. Edições 70.
- Berger, J. R., Moskowitz, L., Fischl, M., & Kelley, R. E. (1987). Neurologic disease as the presenting manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Southern Medical Journal*, 80(6), 683–686. <https://doi.org/10.1097/00007611-198706000-00004>
- Bernardo, M. H. & Garbin, A. D. C. (2011). A atenção à saúde mental relacionada ao trabalho no SUS: desafios e possibilidades. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 36(123), 103–117. <https://www.scielo.br/rbso/a/Ym7kpRZmty9fFxPkLVg4hPC/?lang=pt>
- Boesl, F., Audebert, H., Endres, M., Prüss, H., & Franke, C. (2021). A Neurological Outpatient Clinic for Patients With Post-COVID-19 Syndrome - A Report on the Clinical Presentations of the First 100 Patients. *Frontiers in Neurology*, 12, 738405. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.738405>
- Bonizzato, S., Ghiggia, A., Ferraro, F., & Galante, E. (2022). Cognitive, behavioral, and psychological manifestations of COVID-19 in post-acute rehabilitation setting: preliminary data of an observational study. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 43(1), 51–58. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05653-w>

Catalán, I. P., Martí, C. R., Sota, D. P., Álvarez, A. C., Gimeno, M. J. E., Juana, S. F., Rodríguez, G. H., Bajo, E. D., Gaya, N. T., Blasco, J. U., & Rincón, J. M. R. (2022). Corticosteroids for COVID-19 symptoms and quality of life at 1 year from admission. *Journal of Medical Virology*, *94*(1), 205–210. <https://doi.org/10.1002/jmv.27296>

Chaumont, H., Meppiel, E., Roze, E., Tressières, B., de Broucker, T., Lannuzel, A., & contributors to the French NeuroCOVID registry (2022). Long-term outcomes after NeuroCOVID: A 6-month follow-up study on 60 patients. *Revue Neurologique*, *178*(1-2), 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.12.008>

Cordeiro, A. M., Oliveira, G. M. de., Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista Do Colégio Brasileiro De Cirurgiões*, *34*(6), 428–431. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912007000600012>

Crivelli, L., Calandri, I., Corvalán, N., Carello, M. A., Keller, G., Martínez, C., Arruabarrena, M., & Allegri, R. (2022). Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, *80*(3), 240–247. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2021-0320>

Fruchter, E., Goldberg, S., Fenchel, D., Grotto, I., Ginat, K., & Weiser, M. (2015). The impact of Herpes simplex virus type 1 on cognitive impairments in young, healthy individuals - A historical prospective study. *Schizophrenia Research*, *168*(1-2), 292–296. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.036>

Leite, S. A. (2021). Reabilitação das funções mentais, cognitivas e psicológicas após quadro de COVID-19. In Universidade Aberta do SUS & Universidade Federal do Maranhão. *Reabilitação do paciente com condições pós-covid*. UNA-SUS UFMA.

Miranda, D. A. P., Gomes, S. V. C., Filgueiras, P. S., Corsini, C. A., Almeida, N. B. F., Silva, R. A., Medeiros, M. I. V. A. R. C., Vilela, R. V. R., Fernandes, G. R., & Grenfell, R. F. Q. (2022). Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, *116*(11), 1007–1014. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trac030>

Novakovic-Agopians, T., & Abrams, G. M. (2014). Cognitive Rehabilitation Therapy. In J. A. Michael, & B. D. Robert (Eds.), *Encyclopedia of the Neurological Sciences* (2a ed., pp. 824-826). Academic Press.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, *74*(9), 790–799. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1885585721002401?via%3Dihub.%20Acesso%20em:%2024%20jul.%202022>

Santos, C. M. da C., Pimenta, C. A. de M., & Nobre, M. R. C. (2007). The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-americana De Enfermagem*, *15*(3), 508–511. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>

Schouten, J., Cinque, P., Gisslen, M., Reiss, P., & Portegies, P. (2011). HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS* *25*(5), 561–575. [https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2011/03130/hiv\\_1\\_infection\\_and\\_cognitive\\_impairment\\_in\\_the.3.aspx](https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2011/03130/hiv_1_infection_and_cognitive_impairment_in_the.3.aspx)

Tabacof, L., Tosto-Mancuso, J., Wood, J., Cortes, M., Kontorovich, A., McCarthy, D., Rizk, D., Rozanski, G., Breyman, E., Nasr, L., Kellner, C., Herrera, J. E., & Putrino, D. (2022). Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *101*(1), 48–52. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001910>

Tarter, K. D., Simanek, A. M., Dowd, J. B., & Aiello, A. E. (2014). Persistent viral pathogens and cognitive impairment across the life course in the third national health and nutrition examination survey. *The Journal of Infectious Diseases*, *209*(6), 837–844. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit616>

Venkatesan, P. (2021). NICE guideline on long COVID. *The Lancet Respiratory Medicine*, *9*(2), 129. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X)

Wilson, B. A. (2008). Neuropsychological rehabilitation. *Annual Review of Clinical Psychology*, *4*, 141–162. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.4.022007.141212>

World Health Organization. (2020, March 11). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020>

World Health Organization. (2021, December 4). *Coronavirus disease (COVID-19): Variants of SARS-CoV-2*. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-%28COVID-19%29-variants-of-sars-cov-2?gclid=Cj0KCQjw2\\_OWbhdQARIsAAUNTTf4siZKsvbA2ZfvAtEdFFBOE-Gk1aaMWNHof2CxiWU6Dj4H\\_vHFD0aAmNoEALw\\_wcB](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-%28COVID-19%29-variants-of-sars-cov-2?gclid=Cj0KCQjw2_OWbhdQARIsAAUNTTf4siZKsvbA2ZfvAtEdFFBOE-Gk1aaMWNHof2CxiWU6Dj4H_vHFD0aAmNoEALw_wcB)

World Health Organization. (2022, June 17). *Interim statement on the composition of current COVID-19 vaccines*. <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on--the-composition-of-current-COVID-19-vaccines>

World Health Organization. (n.d.). *Coronavirus disease (COVID-19)*. [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)