

Alterações cognitivas decorrentes da COVID-19: uma revisão sistemática

*Cognitive impairment following COVID-19:
a systematic review*

*Alteraciones cognitivas derivadas de COVID-19:
una revisión sistemática*

Vitor Martins Guesser¹, Karina Mary de Paiva²,
Vitória Neves de Barros³, Laura Faustino Gonçalves⁴, Patricia Haas⁵

- 1.Fonoaudiólogo, Pós-graduando em Fonoaudiologia na Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Departamento de Fonoaudiologia, Florianópolis-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1594-1711>
- 2.Professora Doutora Adjunta do Curso de Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC. Florianópolis-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7086-534X>
- 3.Graduanda em Fonoaudiologia na Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC. Florianópolis-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9344-9450>
- 4.Fonoaudióloga, Pós-graduanda em Fonoaudiologia na Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Departamento de Fonoaudiologia, Florianópolis-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0043-4349>
- 5.Professora Doutora Adjunta do Curso de Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC. Florianópolis-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9797-7755>

Resumo

Introdução. A COVID-19 demonstrou alto potencial de mortalidade e inflamação multissistêmica e, ao afetar o sistema nervoso, pode acarretar déficits cognitivos em todos os estágios da doença, bem como após a recuperação. **Objetivo.** Verificar as alterações cognitivas em indivíduos diagnosticados com a COVID-19. **Método.** As buscas por artigos científicos ocorreram nas bases de dados eletrônicos MEDLINE (Pubmed), LILACS, SciELO, SCOPUS, WEB OF SCIENCE e BIREME, sem restrições de localização, no período de 2020 a 2022. Os critérios de seleção incluíram estudos sobre a relação entre COVID-19 e alterações cognitivas em adultos e idosos com idade a partir de 18 anos, e, foram excluídas cartas ao editor, diretrizes, revisões de literatura, revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises, resumos, relatos e séries de casos. **Resultados.** Foram 11 estudos incluídos, sendo sete do tipo transversal e quatro do tipo caso-controle. Cinco pesquisas foram realizadas em pacientes hospitalizados e seis em pacientes não hospitalizados e/ou recuperados da doença. Dez apontam para associação positiva entre COVID-19 e déficits cognitivos e um não demonstrou associação. **Conclusão.** A COVID-19 está associada a déficits cognitivos na fase aguda ou após recuperação, independentemente do grau de severidade e do status de hospitalização. As principais funções cognitivas observadas foram alteração de atenção, memória, linguagem, funções executivas e velocidade de processamento.

Unitermos. Disfunção Cognitiva; Cognição; COVID-19; SARS-CoV-2

Abstract

Introduction. COVID-19 has demonstrated high potential for mortality and multisystemic inflammation and by affecting the nervous system it may lead to cognitive deficits at all stages of the disease as well as after recovery. **Objective.** Assess cognitive changes in individuals diagnosed with COVID-19. **Method.** The search for scientific articles occurred in electronic databases MEDLINE (Pubmed), LILACS, SciELO, SCOPUS, WEB OF SCIENCE and BIREME, without locational restrictions, during the period of 2020 to 2022. Selection criteria included studies on the COVID-19 relationship and cognitive changes in adults and elderly people from 18 years and over, published within the last two years, and excluded letters to the editor, guidelines, literature reviews, narrative reviews, systematic reviews, meta-analyses, abstracts, case reports, and case series. **Results.** 11 studies were included, seven of the cross-sectional type and four of the case-control type. Five studies were conducted in hospitalized patients and six in patients not hospitalized and/or recovered from the disease. Ten pointed to a positive association between COVID-19 and cognitive deficits and one showed no

association. **Conclusion.** COVID-19 is significantly associated with cognitive deficits in the acute phase or after recovery, regardless of severity and hospitalization status. The main altered cognitive functions observed were alteration of attention, memory, language, executive functions, and processing speed.

Keywords. Cognitive Dysfunction; Cognition; COVID-19; SARS-CoV-2

RESUMEN

Introducción. La COVID-19 ha demostrado un alto potencial de mortalidad e inflamación multisistémica y, al afectar al sistema nervioso, puede provocar déficits cognitivos en todas las fases de la enfermedad, así como después de la recuperación. **Objetivo.** Evaluar los cambios cognitivos en individuos diagnosticados de COVID-19. **Método.** La búsqueda de artículos científicos ocurrió en las bases de datos electrónicas MEDLINE (Pubmed), LILACS, SciELO, SCOPUS, WEB OF SCIENCE y BIREME, sin restricciones de localización, durante el período de 2020 a 2022. Los criterios de selección incluyeron estudios sobre la relación COVID-19 y los cambios cognitivos en adultos y personas mayores de 18 años y más, publicados en los últimos dos años, y excluyeron las cartas al editor, las directrices, las revisiones de la literatura, las revisiones narrativas, las revisiones sistemáticas, los meta-análisis, los resúmenes, los informes de casos y las series de casos. **Resultados.** Se incluyeron 11 estudios, siete de tipo transversal y cuatro de tipo caso-control. Cinco estudios se realizaron en pacientes hospitalizados y seis en pacientes no hospitalizados y/o recuperados de la enfermedad. Diez señalaron una asociación positiva entre la COVID-19 y los déficits cognitivos y uno no mostró ninguna asociación. **Conclusión.** La COVID-19 se asocia significativamente con los déficits cognitivos en la fase aguda o tras la recuperación, independientemente de la gravedad y del estado de hospitalización. Las principales funciones cognitivas alteradas observadas fueron alteración de la atención, la memoria, el lenguaje, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento.

Palabras clave: Disfunción Cognitiva; Cognición; COVID-19; SARS-CoV-2

Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Florianópolis-SC, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 27/04/2022

Aceito em: 31/08/2022

Endereço para correspondência: Patrícia Haas. E-mail: haaspatricia37@gmail.com

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus (SARS-CoV-2), causador da COVID-19, mostrou impactar não somente o sistema respiratório, como também o sistema cardiovascular, renal e nervoso^{1,2}, este último devido ao seu comportamento neuro invasivo, também observado em outros vírus, como o da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-1), afetando a qualidade de vida (QV) e causando óbitos por todo o mundo². Em relação à COVID-19, observou-se alto potencial de mortalidade da doença, entretanto, as sequelas

multissistêmicas naqueles que sobrevivem ainda continuam em investigação¹.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde houve mais de 481 milhões casos confirmados de COVID-19, incluindo mais de seis milhões de óbitos globalmente³. Tal fato é importante ser avaliado posto que alterações cognitivas provenientes da infecção fossem identificadas independentemente da gravidade inicial da doença⁴. As infecções respiratórias encontram-se relacionadas às alterações cognitivas⁵, que são complicações comuns da COVID-19, considerando fatores como inflamações, eventos neurológicos, ventilação, hipóxia, delirium, entre outros⁶. A inflamação sistêmica da COVID-19 promove o declínio cognitivo, sugerindo que os indivíduos recuperados permaneçam com essa condição por tempo ainda indefinido e que depende do estado de saúde de cada paciente⁷.

A literatura tem relatado que indivíduos diagnosticados com a COVID-19 tendem a apresentar baixo desempenho em avaliações neuropsicológicas e alterações comportamentais, destacando o alto risco para desordens psiquiátricas e neurocognitivas em pacientes hospitalizados e não hospitalizados⁸. Pacientes com a primeira SARS relataram queixas cognitivas como alterações na memória e concentração, insônia, ansiedade e depressão^{8,9}, destacando-se a capacidade da doença de causar alterações neurocognitivas⁹. Mazza *et al.* (2021)⁹ avaliaram as funções cognitivas de pacientes com diagnóstico de depressão e COVID-19 e observaram déficits na fluência verbal,

processamento de informações e funções executivas. Vannorsdall *et al.* (2022)¹⁰ verificaram alterações cognitivas globais em pacientes com e sem internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) que foram diagnosticados com COVID-19, destacando as funções de memória, aprendizado, funções executivas, fluência verbal e processamento oral.

A partir do exposto, a presente pesquisa apresenta como objetivo geral evidenciar as alterações cognitivas em indivíduos diagnosticados com COVID-19, visando responder a seguinte pergunta norteadora de pesquisa: quais as funções cognitivas se encontram alteradas em indivíduos diagnosticados com COVID-19?

MÉTODO

Protocolo e registro

A presente revisão foi conduzida conforme as recomendações *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)*¹¹. As buscas por artigos científicos foram conduzidas por dois pesquisadores independentes nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (Pubmed), LILACS, SciELO, SCOPUS, *WEB OF SCIENCE* e BIREME, sem restrições de localização, no período de 2020 a 2022 e com idiomas para português, inglês, espanhol, alemão e japonês. A pesquisa foi estruturada e organizada na forma PICOS, que representa um acrônimo para **P**opulação alvo, a **I**ntervenção, **C**omparação e "**O**utcomes" (desfechos), "**S**" *studies*. População de interesse ou problema de saúde (P): adultos e idosos; intervenção (I):

COVID-19; comparação (C): indivíduos saudáveis; outcome (O): alterações cognitivas; (S): estudo transversal e estudo de caso-controle.

As características principais das pesquisas selecionadas para este estudo encontram-se descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Descrição dos componentes do PICOS.

Acrônimo	Definição
P	Adultos e idosos
I	COVID-19
C	Indivíduos saudáveis
O	Alterações cognitivas
S	Estudo transversal Estudo de caso-controle

Estratégia de pesquisa

Os descritores foram selecionados a partir dos vocabulários controlados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Heading Terms* (MeSH), haja vista a sua grande utilização pela comunidade científica para a indexação de artigos na base de dados PubMed. Utilizou-se como estratégia de busca a combinação de descritor e operador booleano: *(cognitive processes) and (covid-19)*

and (SARS-CoV-2). A busca ocorreu de forma concentrada em março de 2022. Para complementar e evitar viés de risco foi realizada uma busca por literatura cinza no Google Scholar.

Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos estudos em português, inglês, espanhol, alemão e japonês, com restrição de período, incluindo artigos publicados de 2020 a 2022. A Tabela 2 representa os critérios de inclusão e exclusão desenvolvidos para esta pesquisa. Os estudos foram avaliados pelo protocolo modificado de Pithon *et al.* (2015)¹² e foram incluídos aqueles que obtiveram pontuação mínima 6, sendo classificados de moderada à alta qualidade.

Tabela 2. Síntese dos critérios de inclusão/exclusão.

Critérios de Inclusão	
Delimitação	Estudo transversal Estudo de caso-controle.
Localização	Sem Restrição
Idioma	Português, inglês, espanhol, alemão e japonês
Critérios de Exclusão	
Delimitação	Cartas ao editor Diretrizes Revisões de literatura Revisões sistemáticas Meta-análises Relato de caso Séries de caso
Estudos	Estudos pouco claros Mal descritos ou inadequados
Forma de publicação	Apenas resumo

Risco de viés

A qualidade dos métodos utilizados no estudo incluído foi avaliada pelo revisor de forma independente, de acordo com a recomendação PRISMA¹¹. A avaliação priorizou a descrição clara das informações. Neste ponto, a revisão foi realizada às cegas, mascarando os nomes dos autores e revistas, evitando qualquer viés potencial e conflito de interesses.

Crítérios de Exclusão

Foram excluídos estudos publicados nos formatos de cartas ao editor, diretrizes, revisões de literatura, revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises, resumos, relatos e séries de casos. Estudos indisponíveis na íntegra, mal descritos ou pouco claros, também foram excluídos (Tabela 2).

Análise dos dados

A extração dos dados para o processo de elegibilidade dos estudos foi realizada utilizando-se uma ficha própria para revisão sistemática elaborada por dois pesquisadores em Programa Excel[®], na qual os dados extraídos foram adicionados por um dos pesquisadores e, então, conferidos por outro pesquisador. Inicialmente foram selecionados de acordo com o título; em seguida, os resumos foram analisados e apenas os que fossem potencialmente elegíveis foram selecionados. Com base nos resumos, artigos foram

selecionados para leitura integral, foram admitidos os que atendiam a todos os critérios pré-determinados.

Forma de seleção dos estudos

Inicialmente o revisor de elegibilidade foi calibrado para a realização da revisão sistemática. Após a calibração e esclarecimentos de dúvidas, os títulos e resumos foram examinados pelo revisor de elegibilidade, de forma independente, os quais estavam cegos para o nome dos autores e das revistas. Aqueles que apresentaram um título dentro do âmbito, mas os resumos não estavam disponíveis, também foram obtidos e analisados na íntegra. Foram excluídos estudos fora do âmbito proposto, relatos e séries de caso, cartas ao editor e/ou editorial, revisões de literatura, índices, resumos e revisão sistemática, metanálise. Posteriormente, os estudos elegíveis preliminarmente tiveram o texto completo obtido e avaliado.

Dados Coletados

Após a triagem, o texto do artigo selecionado foi revisado e extraído de forma padronizada por dois revisores sob a supervisão de outro juiz calibrado, identificando-se ano de publicação, local da pesquisa, idioma de publicação, tipo de estudo, amostra, método, resultado e conclusão do estudo.

Resultado clínico

O resultado clínico de interesse consistiu em evidenciar as funções cognitivas alteradas em pacientes adultos e idosos diagnosticados com a COVID-19. Aqueles que não utilizaram a abordagem definida não fizeram parte da amostra da revisão sistemática.

RESULTADOS

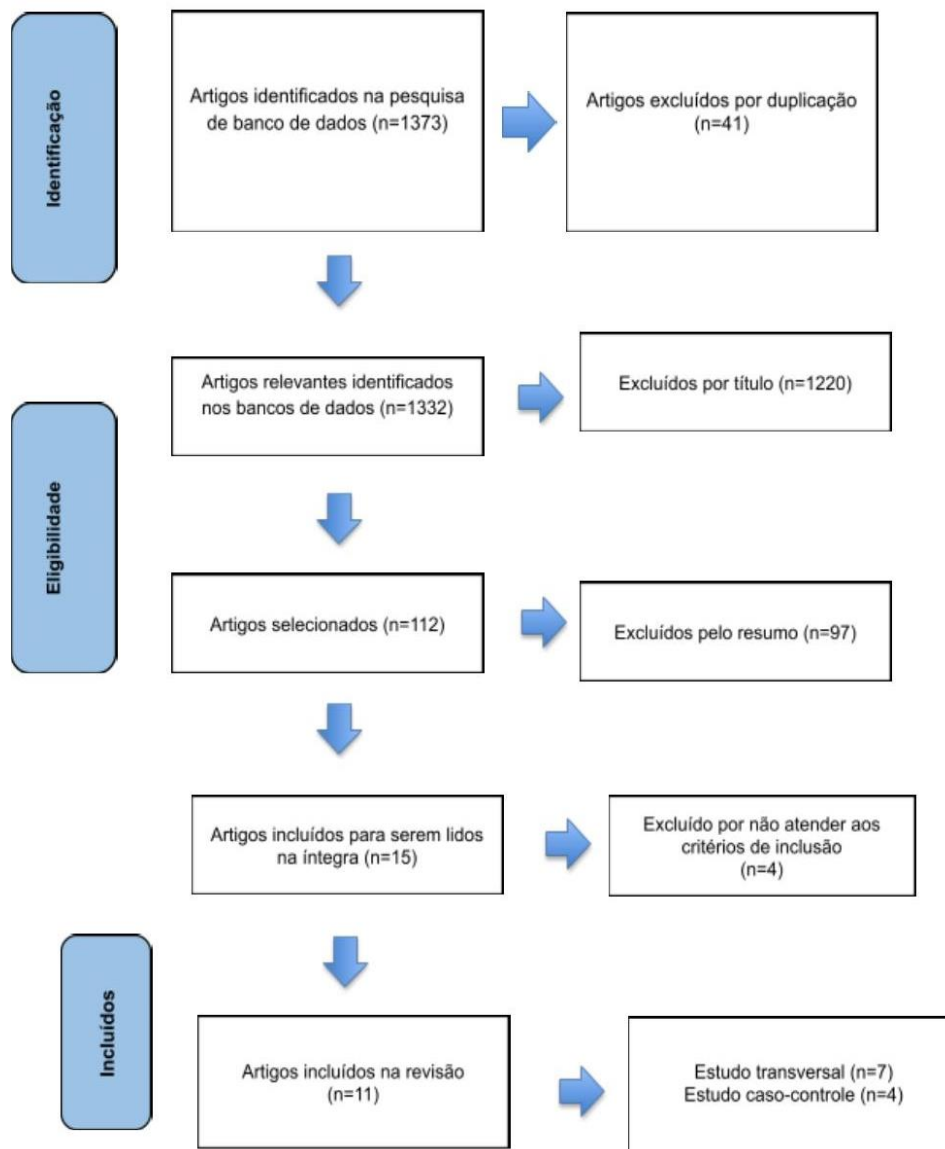
Inicialmente foram selecionados 1.373 artigos, dimensionado para 1.332 após exclusão por repetição; em seguida, os títulos e resumos foram analisados e 1.317 trabalhos foram excluídos, pois não estavam no escopo da proposta da pesquisa. Sendo então admitidos para a análise final 15 artigos, destes, quatro excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, portanto, 11 artigos foram incluídos na presente pesquisa (Figura 1). Os desenhos do estudo selecionado foram do tipo estudo transversal e caso-controle. A média da avaliação de qualidade dos estudos foi 11, ou seja, alta qualidade.

A partir dos descritores eleitos, os bancos de dados foram consultados e foram obtidos os resultados disponibilizados na Tabela 3.

Desenho dos estudos e Principais Achados

Os principais achados da literatura citam a utilização do teste RT-PCR (*Polimerase por Transcriptase Reversa*), testes neuropsicológicos para avaliar os aspectos relacionados à COVID-19 e alterações cognitivas em pacientes

Figura 1. Fluxograma de identificação, elegibilidade e inclusão dos artigos.



por meio de sete estudos do tipo transversal^{4,6,13-17} e quatro do tipo caso-controle^{1,8,18,19}, onde dez^{1,4,6,8,14-19} apontam para associação positiva entre COVID-19 e déficits cognitivos. Do total, cinco^{6,13-16} pesquisas foram realizadas em pacientes hospitalizados e seis^{1,4,8,17-19} em pacientes não hospitalizados e/ou recuperados da doença.

Tabela 3. Classificação das referências obtidas nas bases de dados Pubmed, Scielo, Lilacs, *Web Of Science* e Scopus.

Descritores	Nº total de artigos	Nº de Referências excluídas	Motivo da exclusão	Nº de artigos selecionados	Banco de dados
(<i>cognitive processes</i>) and (<i>covid 19</i>) and (<i>SARS-CoV-2</i>)	4	4	excluídos por título(4);	0	Lilacs
(<i>cognitive processes</i>) and (<i>covid 19</i>) and (<i>SARS-CoV-2</i>)	0	0		0	Scielo
(<i>cognitive processes</i>) and (<i>covid 19</i>) and (<i>SARS-CoV-2</i>)	205	198	excluídos por título(151); repetição(1); excluídos por abstract(46);	7	Pubmed
(<i>cognitive processes</i>) and (<i>covid 19</i>) and (<i>SARS-CoV-2</i>)	42	42	excluídos por título (21); excluídos por repetição (13); excluídos por abstract (8)	0	Web Of Science
(<i>cognitive processes</i>) and (<i>covid 19</i>) and (<i>SARS-CoV-2</i>)	112	112	excluídos por título(74); repetição(25); excluídos por abstract(13)	0	Scopus
(<i>cognitive processes</i>) and (<i>covid 19</i>) and (<i>SARS-CoV-2</i>)	1010	1006	excluídos por título(970); repetição(2); excluídos por abstract (30); excluídos por tipo de estudo (3); excluídos pela avaliação de qualidade (1)	4	Google Scholar
Total	1.373	1.243	excluídos por título (1.220); excluídos por repetição (41); excluídos por abstract (97); excluídos por tipo de estudo (3); excluídos pela avaliação de qualidade (1)	11	Pubmed, Scielo, Lilacs, Web Of Science, Scopus e Google Scholar.

As funções cognitivas com alteração foram a atenção^{4,6,8,15,16,18}, concentração¹⁵, memória^{4,14-18}, linguagem, funções executivas^{1,6,16,19} e velocidade de processamento^{6,14}. Apenas um estudo¹³ demonstrou não haver relação entre exposição e desfecho de acordo com os

resultados obtidos nas avaliações, entretanto, destacou-se as queixas dos participantes referentes à orientação, atenção, memória verbal de longo prazo, memória de trabalho e funções executivas.

Ferrucci 2021¹⁴ realizou um estudo do tipo transversal com n=38 pacientes (27 homens e 11 mulheres), com idade entre 22 e 74 anos, hospitalizados devido a COVID-19. O estudo demonstrou que 60,5% dos pacientes obtiveram escores abaixo do esperado para a população Italiana em pelo menos uma tarefa do protocolo *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-NT)*. Indivíduos hospitalizados com COVID-19 apresentaram anormalidades cognitivas, sendo elas o déficit na velocidade de processamento cognitivo, disfunções de memória verbal e visual de longo prazo, memória visual de curto prazo, fluência verbal semântica.

Jaywant 2021⁶ realizou um estudo do tipo transversal com n=57 pacientes (43 homens e 14 mulheres), média de idade de 64 anos diagnosticados com COVID-19. A avaliação cognitiva ocorreu no leito em uma média de seis dias após os pacientes serem encaminhados para a unidade de reabilitação. A maioria dos pacientes (81%) foi avaliada por neuropsicólogos como tendo pelo menos algum grau de déficit cognitivo, sendo a atenção, funções executivas, recordação imediata (memória de trabalho) e velocidade de processamento as mais afetadas. A memória tardia e a memória de reconhecimento raramente se encontram alteradas.

O estudo de Pazmiño 2022¹⁵ foi realizado por meio de um estudo do tipo transversal, n=30 adultos diagnosticados com COVID-19 (19 homens e 11 mulheres) com faixa etária de 18 a 65 anos, em tratamento no Hospital Básico Moderno em Riobamba. Observaram alteração na atenção e concentração com 18,7% sendo evidente nos dígitos no subteste de regressão (3%) e detecção visual (11,2%), memória de curto prazo com 11,7% de memória visível verbal espontânea onde se obteve pontuação de 1,9%, enquanto na memória de longo prazo com 17,5% mostrou deficiências especificamente na memória áudio-verbal (3,9%) e reconhecimento (4,4%), por fim a leitura é encontrada com 1,5% existente falta de compreensão do texto. Por fim, evidencia-se que os níveis de síndrome respiratória pela COVID-19 em pacientes infectados pela doença estão diretamente ligados ao grau de alteração nas funções cognitivas, pois o vírus entra diretamente no sistema nervoso central (SNC).

Voruz 2021¹⁶ realizou um estudo do tipo transversal com n=45 participantes (26 homens e 19 mulheres), faixa etária de 18 a 79 anos; admitidos para cuidados intensivos durante a fase aguda da COVID-19 (severo; hospitalizados por 37 dias em média); ou hospitalizados, mas sem cuidados intensivos (moderado; hospitalizados por 9 dias em média); ou testaram positivo, mas não foram hospitalizados. A avaliação cognitiva foi realizada de seis a nove meses após o diagnóstico de COVID-19. Déficits cognitivos comuns a todos os três grupos foram observados como a memória

episódica de longo prazo nas modalidades verbal e visual, funções executivas (inibição e flexibilidade mental), atenção sustentada, atenção dividida e linguagem (correspondência semântica e nomenclatura). Todos os três grupos exibiram anosognosia para disfunção executiva.

Aiello 2022¹⁷ realizaram um estudo do tipo transversal n=50 pacientes (33 homens e 14 mulheres), faixa etária de 66 a 69 anos, recuperados da COVID-19, divididos em dois grupos: RCD+ (*risk for cognitive decline*), sendo RCD+ com maior risco para declínio cognitivo) e RCD- menor risco para declínio cognitivo. O estudo utilizou os protocolos *Mini Mental State Examination (MMSE)*, *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* e *Babcock Memory Test (BMT)*. O grupo RCD+ apresentou escores baixos nos testes *Mini Mental State Examination (MMSE)* e *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* quando comparados com o grupo RCD. Déficits na memória de longo prazo foram detectados em grau leve a moderado em ambos os grupos. Nenhuma associação foi encontrada entre *MoCA*, *Babcock Memory Test (BMT)*, duração da doença e tempo de início. Houve associação significativa entre os escores do BMT e severidade da doença no grupo RCD+, enquanto no grupo RCD - não houve associação entre a severidade da doença e os escores do BMT e *MoCA*.

Bungenberg 2022⁴ realizou estudo do tipo transversal e comparou sintomas autorrelatados em pacientes inicialmente hospitalizados e não hospitalizados após infecção pelo corona vírus aplicando protocolos

padronizados. Os indivíduos apresentaram pontuações menores no *Moca*, comparados aos não hospitalizados. Em contrapartida, independentemente dos status da hospitalização, houve baixo desempenho nas tarefas de atenção, memória e velocidade psicomotora. Tendo isso em vista, conclui-se que independentemente da gravidade inicial da COVID-19, a saúde mental e física de um indivíduo pode ser gravemente prejudicada em longo prazo.

Albu 2021¹³ realizou um estudo do tipo transversal com 19 homens e 11 mulheres, totalizando 30 pacientes com média de idade de 54 anos que apresentavam sintomas persistentes e/ou sequelas da COVID-19 e foram encaminhados pela atenção primária. Os participantes relataram dificuldade de atenção, concentração e memória de curto prazo, entretanto, os relatos não foram congruentes com os resultados dos testes. Adicionalmente, não houve associação significativa entre paciente internado previamente em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e baixos escores em orientação, atenção, memória verbal de longo prazo, memória de trabalho e funções executivas.

Triana 2020¹⁸ realizou uma pesquisa do tipo caso-controle, sendo 42 pacientes, 22 mulheres e 20 homens, com idade entre 18 e 75 anos que haviam sido internados devido à COVID-19 pertencentes ao grupo caso e 100 controles. Observou-se pior desempenho no grupo caso quando comparado ao grupo controle em relação às habilidades de memória, atenção, abstração, recordação tardia e pontuação total do teste *MoCA*.

Zhou 2020⁸ realizou um estudo do tipo caso-controle com 29 pacientes, 18 homens e 11 mulheres, com idade entre 30 e 64 anos diagnosticados com COVID-19 e 29 controles. Para a realização da pesquisa foram utilizados o *Trail Making Test* (TMT), *Sign Coding Test* (SCT), *Continuous Performance Test* (CPT) e *Digital Span Test* (DST) como instrumentos. O grupo caso, infectado com SARS-CoV-2, apresentou baixa pontuação no teste *Continuous Performance Test* (CPT) (avalia atenção e impulsividade), em comparação com os controles. Observou-se diferença significativa no tempo de reação do CPT, contudo não houve diferença entre os dois grupos avaliados com o *Trail Making Test* (TMT) (velocidade de processamento), *Sign Coding Test* (SCT) (memória e percepção visual) e/ou *Digital Span Test* (DST) (concentração e memória instantânea), observando-se o desfecho de disfunção na atenção em pacientes com COVID-19.

Lamontagne 2021¹⁹ avaliou 100 pacientes que residiam nos Estados Unidos, sendo 35 homens, 64 mulheres e um não-binário, totalizando 50 diagnosticados previamente com COVID-19 e 50 controles, através de um estudo do tipo caso-controle, no período de janeiro a março de 2021. Os indivíduos com diagnóstico prévio de COVID-19 não diferiram dos controles nos escores totais da Escala de Controle de Atenção (ACS) bem como de qualquer subescala (foco de atenção e atenção dividida), sugerindo que a doença não altera o controle atencional. Não houve diferença entre os grupos para as funções de alerta ou de orientação,

contudo, o grupo de pacientes apresentou tempos de reação mais altos para conflito em comparação com controles, implicando eficiência reduzida das funções executivas.

Raman 2021¹ realizou um estudo do tipo caso-controle com 58 adultos, sendo 34 homens e 24 mulheres para identificar e analisar em médio prazo a COVID-19 na saúde dos órgãos, capacidade de exercício, cognição, QV e saúde mental pós alta hospitalar. O grupo caso apresentou alterações cognitivas referentes aos domínios executivos e visuoespaciais em comparação aos controles. Portanto, há um grande potencial entre a relação da COVID-19 e um possível risco de declínio cognitivo por parte dos infectados.

As descrições dos resultados dos artigos selecionados, caracterizados por objetivo, métodos e conclusão, estão demonstrados na Tabela 4.

DISCUSSÃO

Déficits cognitivos comuns a todas as pesquisas foram observadas como a atenção, a memória, a linguagem, as funções executivas e a velocidade de processamento. As populações de cinco^{4,13-15,17} estudos transversais incluíram participantes recuperados da COVID-19 e em dois^{6,16} estudos foram incluídos participantes hospitalizados. Já as populações de quatro^{1,8,18,19} estudos de caso-controle foram compostas por pacientes recuperados da COVID-19.

Tabela 4. Síntese dos artigos incluídos.

Autor/Ano/Local de publicação	Objetivo	Amostra	Método	Resultados	Conclusão
Triana 2020 ¹⁸ Havana, Cuba	Avaliar o desempenho cognitivo em pacientes recuperados da COVID-19.	n = 42 pacientes (22 mulheres e 20 homens) com idade entre 18 e 75 anos, convalescentes com COVID-19, que estiveram internados até reintegração e n = 100 controles.	Tipo de estudo: Caso-controle. Instrumentos: <i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i> ; teste de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR).	Diferenças significantes foram encontradas na memória, atenção, abstração, recordação tardia e pontuação total do teste MoCA, observando-se pior desempenho no grupo caso quando comparado ao grupo controle.	Houve uma diminuição no desempenho cognitivo em pessoas convalescentes de COVID-19, especificamente na capacidade de memória, atenção e pensamento abstrato. Como o comprometimento cognitivo é multifatorial, é importante levar em consideração conta que a resposta cognitiva pode ser influenciada por outros fatores que não foram avaliados neste estudo e que, sem dúvida, afetam esses pacientes, como o impacto emocional que a COVID-19 causa nos indivíduos.
Zhou 2020 ⁸ Hangzhou, China	Avaliar as funções cognitivas em pacientes recuperados da COVID-19 e investigar a potencial relação dos níveis de fatores inflamatórios e PCR com as funções cognitivas.	n = 29 pacientes (18 homens e 11 mulheres) pacientes com idade entre 30 e 64 anos diagnosticados com COVID-19 e n = 29 controles	Tipo de estudo: Caso-controle. Instrumentos: <i>Trail Making Test (TMT)</i> , <i>Sign Coding Test (SCT)</i> , <i>Continuous Performance Test (CPT)</i> e <i>Digital Span Test (DST)</i> .	O grupo de pacientes apresentou baixa pontuação no subteste "número correto" do teste CPT (avalia atenção seletiva e impulsividade) em comparação com o grupo controles, além de apresentarem maior "ausência de números". Observou-se diferença significativa no tempo de reação do CPT, contudo não houve diferença significativa entre os dois grupos em TMT (velocidade de processamento visual e escaneamento visual), SCT (percepção visual, escaneamento visual, movimento ocular e memória) ou DST (concentração e memória instantânea).	Os achados indicam uma potencial disfunção cognitiva em pacientes com COVID-19.
Albu 2021 ¹³ Barcelona, Espanha	Caracterizar as sequelas pós COVID-19 e os sintomas persistentes em pacientes de um programa de reabilitação ambulatorial.	n = 30 pacientes (19 homens e 11 mulheres) com média de idade de 54 anos, que apresentam sintomas persistentes e/ou sequelas da COVID-19 encaminhados por um serviço de atenção primária.	Tipo de estudo: Transversal. Instrumentos: Teste de Barcelona, <i>Wechsler Adult Intelligence Scale III</i> , <i>Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)</i> ; <i>PMR task</i> (versão espanhola do teste de fluência FAS).	Os participantes relataram dificuldade de atenção, concentração e memória de curto prazo, entretanto, os relatos não foram congruentes com os resultados dos testes. Deste modo, não houve associação significativa entre paciente internado previamente em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e baixos scores em orientação, atenção, memória verbal de longo prazo, memória de trabalho e controle executivo.	Pacientes pós COVID-19 podem apresentar múltiplos sintomas físicos, neuropsicológicos e sequelas respiratórias, bem como sintomas persistentes meses após a infecção aguda.

Tabela 4 (cont.). Síntese dos artigos incluídos.

Autor/Ano/ Local de publicação	Objetivo	Amostra	Método	Resultados	Conclusão
Ferrucci R 2021 ¹⁴ Milão, Itália	Estudar a ocorrência de alterações cognitivas nos meses seguintes à alta hospitalar.	n = 38 pacientes (27 homens e 11 mulheres) com idade entre 22 a 74 anos, hospitalizados por infecção por SARS-CoV-2 em várias unidades não intensivas de COVID-19.	Tipo de estudo: Transversal. Instrumentos: <i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i> ; <i>Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-NT)</i> .	Mais da metade dos pacientes (60,5%) obtiveram escores abaixo do esperado em pelo menos uma tarefa do protocolo BRB-NT. Indivíduos hospitalizados com COVID-19 apresentaram anormalidades cognitivas, sendo elas: déficit na velocidade de processamento cognitivo, disfunções de memória verbal e visual de longo prazo, memória visual de curto prazo, fluência verbal semântica.	Alterações cognitivas podem ser encontradas com frequência meses após a alta hospitalar em pacientes que tiveram COVID-19. A velocidade de processamento cognitivo mais lenta e o comprometimento da memória podem interferir no funcionamento diário dos pacientes e na capacidade de retornar ao trabalho.
Jaywant 2021 ⁶ Nova Iorque, Estados Unidos	Avaliar a frequência, gravidade e perfil de déficits cognitivos de pacientes hospitalizados com COVID-19 em recuperação, juntamente com associações com ventilação mecânica, conhecida por estar ligada a déficits de longo prazo após doença crítica.	n = 57 pacientes (43 homens e 14 mulheres) com média de idade de 64 anos, com COVID -19.	Tipo de estudo: Transversal. Instrumentos: <i>Brief Memory and Executive Test (BMET)</i> ; <i>Oral Trail Making Test-B</i> ; <i>Color Trails Test</i> .	Mais da metade dos pacientes (81%) apresentaram declínio cognitivo, sendo a atenção dividida, funções executivas, recordação imediata (memória de trabalho) e velocidade de processamento foram mais afetadas. A memória tardia e a memória de reconhecimento raramente se encontram alteradas.	Pacientes internados, clinicamente estáveis com recuperação gradual de uma hospitalização prolongada por COVID-19 e em reabilitação antes da alta hospitalar, geralmente apresentam déficits na atenção e funções executivas, incluindo memória de trabalho, atenção dividida e mudança de cenário.
Lamontagne 2021 ¹⁹ Massachusetts Estados Unidos	Investigar o humor e o funcionamento cognitivo em indivíduos recuperados da infecção por COVID-19.	n = 100 participantes (64 mulheres, 35 homens, um não-binário), sendo 50 com diagnóstico prévio de COVID-19, com idade entre 18 e 60 anos e n = 50 controles.	Tipo de estudo: Caso-controle. Instrumentos: Escala de Controle de Atenção (ACS); Teste de Rede de Atenção (ANT); questionário sobre a experiência enquanto estava com COVID-19.	Não houve diferença nas funções de alerta ou de orientação entre o grupo caso e controle; os escores do protocolo ACS não apresentaram diferença entre os grupos, sugerindo não haver alteração no controle atencional autorrelatado. O grupo caso apresentou eficiência reduzida das funções executivas em comparação aos controles.	As alterações cognitivas foram mais proeminentes na fase de sequelas da COVID-19 pós agudas, implicando na patologia induzida por COVID-19 que persiste além da infecção viral aguda. As sequelas da COVID-19 pós-aguda foram exclusivamente associadas a um prejuízo no funcionamento executivo, sem alterações em outras funções.

Tabela 4 (cont.). Síntese dos artigos incluídos.

Autor/Ano/ Local de publicação	Objetivo	Amostra	Método	Resultados	Conclusão
Pazmiño, 2022 ¹⁵ Riobamba, Equador	Analisar as funções cognitivas em pacientes pós-síndrome respiratória por COVID-19 no Hospital Básico Moderno.	n = 30 participantes (19 homens e 11 mulheres) pacientes adultos diagnosticados com covid-19 em tratamento psicológico no Hospital Básico Moderno, Riobamba com idade entre 18 e 65 anos	Tipo de estudo: Transversal. Instrumentos: NEUROPSI (Avaliação Neuropsicológica Breve em Espanhol); ficha de observação para verificar o nível de síndrome respiratória.	Houve associação significativa entre síndrome respiratória por covid-19 e alterações em funções cognitivas. Encontram-se afetadas as seguintes funções: atenção e concentração, memória de curto e longo prazo e leitura. A orientação, linguagem, escrita e funções executivas encontraram-se dentro dos parâmetros de normalidade.	Os níveis de síndrome respiratória por COVID-19 em pacientes que sofreram a doença estão diretamente relacionados ao grau de alterações nas funções cognitivas.
Raman 2021 ¹ Oxford, Reino Unido	Os efeitos de médio prazo da doença de Coronavírus (COVID-19) na saúde dos órgãos, capacidade de exercício, cognição, qualidade de vida e saúde mental	n = 58 participantes (34 homens e 24 mulheres) com média de idade de 55 anos, pós alta hospitalar por COVID-19 de grau moderado a grave e n = 30 controles.	Tipo de estudo: Caso-controle. Instrumentos: <i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i> .	O grupo caso apresentou alterações nos escores totais e nos domínios visuoespaciais e executivos quando comparados aos controles.	Há uma potencial relação entre COVID-19 e futuro risco de declínio cognitivo.
Voruz 2021 ¹⁶ Geneva, Suíça	Investigar se o vírus da SARS-COV-2 causa déficits neuropsicológicos a longo prazo (6-9 meses após a fase aguda); identificar a natureza dos domínios cognitivos e psiquiátricos afetados; e determinar seu impacto na qualidade de vida.	n = 45 participantes (26 homens e 19 mulheres) com idade entre 18 e 79 anos, que foram (1) admitidos para cuidados intensivos durante a fase aguda da COVID-19 (severo); (2) hospitalizados mas sem cuidados intensivos; (3) testaram positivo mas não foram hospitalizados.	Tipo de estudo: Transversal. Instrumentos: <i>Stroop task; Trail Making Test; bateria GREFEX; Corsi test; Test for Attentional Performance (TAP); Rappel libre/Rappel indicé à 16 items (16-item Free and Cued Recall; RL/RI-16); Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF); bateria BECLA; Visual Object and Space Perception battery (VOSP); Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition (WAIS-4); Cognitive Complaints Questionnaire (QPC); Behavior Rating Inventory of Executive Function-adult Version (BRIEF-A)</i> .	Déficits cognitivos comuns a todos os três grupos foram observados nos domínios a seguir: memória episódica de longo prazo nas modalidades verbal e visual, funções executivas (inibição e flexibilidade mental), atenção sustentada e dividida e linguagem (correspondência semântica e nomenclatura). Todos os três grupos exibiram anosognosia para disfunção executiva.	Observou-se a presença de alterações neuropsicológicas como sequelas após infecção por SARS-CoV-2, independentemente da gravidade do quadro respiratório da doença na fase aguda. Alguns dos déficits cognitivos podem ser explicados pelas variáveis de problemas psiquiátricos, enfatizando a importância de considerar uma ampla gama desses sintomas.

Tabela 4 (cont.). Síntese dos artigos incluídos.

Autor/Ano/ Local de publicação	Objetivo	Amostra	Método	Resultados	Conclusão
Aiello 2022 ¹⁷ Monza, Itália	Avaliar o funcionamento da memória de longo prazo (MLP) em pacientes pós-infectados por SARS-CoV-2, levando em consideração fatores de confusão pré-mórbidos e relacionados à doença; e explorar sua etiologia cognitiva.	n = 50 pacientes (33 homens e 14 mulheres) com média de idade entre 66-69 anos, recuperados da COVID-19.	Tipo de estudo: Transversal. Instrumentos: <i>MiniMental State Examination (MMSE)</i> ; <i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i> ; <i>Babcock Memory Test (BMT)</i> .	O grupo com maior risco para declínio cognitivo (RCD+) apresentou escores baixos nos testes MMSE e MoCA quando comparados com o grupo com menor risco para declínio cognitivo (RCD-). Déficit na MLP foram detectados em grau leve a moderado em ambos os grupos. Nenhuma associação foi encontrada entre MoCA, BMT e a duração da doença, tempo de início. Houve associação significativa entre os escores do BMT e severidade da doença no grupo RCD+, enquanto no grupo RCD - não houve associação entre a severidade da doença e os escores do BMT e MoCA.	Indivíduos recuperados da COVID-19 podem apresentar déficits de MLP de etiologia diversa, especialmente aqueles que tiveram COVID-19 de grau moderado e aqueles já em risco de declínio cognitivo.
Bungenber 2022 ⁴ Aachen, Alemanha	Comparar sintomas autorrelatados persistentes em pacientes que inicialmente foram hospitalizados ou não após infecção pelo coronavírus/síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) aplicando medidas clínicas padronizadas.	n = 50 pacientes (22 homens e 28 mulheres) com idade entre 22-84 anos, que foram hospitalizados ou não durante a fase aguda da COVID-19.	Tipo de estudo: Transversal. Instrumental: <i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i> ; <i>Test of Attentional Performance (TAP)</i> ; <i>Trail Making Test (TMT)</i> ; bateria <i>CERAD-Plus</i> ; <i>Regensburger Wortflüssigkeit-Test (RWT)</i> ; <i>Farbe-Wort-Interferenztest</i> (variação); <i>Auditory Verbal Memory Test (VLMT)</i> ; <i>Rey-Osterrieth complex figure test (ROCFT)</i> ; intervalo de dígitos para frente e para trás.	Pacientes que foram hospitalizados apresentaram pontuações piores no MoCA, raciocínio lógico e memória verbal comparados aos não hospitalizados. Independentemente dos status da hospitalização, houve baixo desempenho nas tarefas de atenção e memória.	Independentemente da gravidade inicial do COVID-19, a saúde mental e física de um indivíduo pode ser gravemente prejudicada a longo prazo, objetivamente limitada pelo diagnóstico clínico padrão com anormalidades encontradas principalmente em pacientes hospitalizados.

Nos estudos de caso-controle^{1,8,18,19}, um estudo evidencia alteração na memória, atenção e pensamento abstrato¹⁸; um na atenção seletiva e impulsividade⁸; um nas funções executivas¹⁹; e um nas visuoespaciais e executivos¹.

Verifica-se nos estudos transversais^{4,6,13-17} que dois apresentaram déficit na velocidade de processamento

cognitivo^{6,14}; sete na memória^{6,14-18} (três na memória de curto prazo^{6,14,15} e quatro na memória de longo prazo¹⁴⁻¹⁷ e um não especificado¹⁸); um na fluência verbal semântica¹⁴; dois nas funções executivas^{6,16}; cinco na atenção^{6,13,15,16,18} (dois na atenção sustentada^{15,16} e três na atenção dividida^{6,15,16} e dois não especificados^{13,18}); um na concentração e linguagem¹⁵; e um no raciocínio lógico⁴. Um estudo não apontou relação entre exposição e desfecho¹³, contudo, as queixas dos participantes mantinham-se pertinentes às alterações cognitivas.

Historicamente, em surtos virais como Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-1), pelo menos 15% dos indivíduos apresentaram alterações de memória^{8,9} (atenção, concentração e velocidade de processamento⁹. Nem todos os pacientes tiveram as funções cognitivas restabelecidas²⁰.

A síndrome da tempestade de citocinas devido à COVID-19 pode levar a complicações neurocognitivas, afetando as habilidades de memória^{20,21}, atenção e velocidade de processamento, propondo-se reabilitação neurológica objetivando reduzir os as consequências dessas alterações, bem como o risco de declínio cognitivo relacionado à idade, semelhante às pesquisas que foram analisadas nos estudos da presente pesquisa, realizados com pacientes que estavam em reabilitação e incluíam pessoas idosas^{6,13}.

Bungenberg 2022⁴ evidencia déficits cognitivos em pacientes diagnosticados com COVID-19, independentemente da fase da doença e do status de hospitalização. A literatura mostra que até 20% dos pacientes são admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) devido a alterações neurológicas decorrentes da COVID-19²⁰. Em pacientes que necessitaram de intubação devido a síndrome do desconforto respiratório agudo, observou-se incapacidade cognitiva funcional leve a grave em cerca de 60% dos sobreviventes 4 meses após a alta da UTI²².

Após a alta hospitalar, podem permanecer com sequelas cognitivas a longo prazo^{20,21,23}. Além disso, cerca de 30-80% dos pacientes recuperados da COVID-19 desenvolvem a síndrome pós-COVID, apresentando alterações cognitivas após o período de 1 a 6 meses, contudo, o acometimento cerebral pode acontecer nas fases iniciais da doença²³. Teoricamente, a SARS-CoV-2 pode infiltrar-se nos neurônios, interrompendo a produção de proteínas e mitocôndrias, levando a degeneração cerebral meses ou anos após a infecção²⁰. O vírus infecta as células através do receptor chamado Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ECA2), o qual é encontrado principalmente no córtex cerebral, amígdala e tronco cerebral, podendo explicar os déficits nas funções cognitivas verificadas nas pesquisas, como a atenção que é regulada pelo tronco cerebral²³.

Algumas infecções virais podem gerar atrofia do hipocampo, resultando em alterações cognitivas, perda da memória e desregulação emocional, deste modo, as alterações neuropatológicas da SARS-CoV-2 podem estar relacionadas a anormalidades hipocampais²¹. A SARS-CoV-2 contribui para a permanência dos sintomas cognitivos e de humor devido a mecanismos biológicos e psicológicos⁹, tendo a capacidade de afetar diversas esferas da vida dos indivíduos, impactando na QV, pois devido aos déficits cognitivos e efeitos emocionais da doença, acarreta em barreiras no funcionamento diário e na retomada à jornada de trabalho^{14,16,18}.

CONCLUSÃO

Ao analisar a neuropatologia da doença, percebe-se que é capaz de resultar em déficits cognitivos na fase aguda ou após recuperação, independentemente do grau de severidade e do status de hospitalização. As principais funções cognitivas alteradas em indivíduos diagnosticados com COVID-19 consistiram na atenção (seletiva e dividida), memória (curto prazo, verbal de longo prazo, episódica de longo prazo e visual de curto e longo prazo), linguagem (semântica, nomenclatura e escrita), funções executivas (inibição e flexibilidade mental), pensamento abstrato, raciocínio lógico e velocidade de processamento. Portanto, impacta diretamente na qualidade de vida do indivíduo, o qual deve ser acompanhado por profissionais de saúde

durante e após o período de infecção, objetivando amenizar os sintomas e possíveis sequelas da doença.

REFERÊNCIAS

- 1.Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, *et al.* Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *Clin Med* 2021;31:100683. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100683>
- 2.Kumar S, Veldhuis A, Malhotra T. Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19. *Front Psychol* 2021;12:577529. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.577529>
- 3.World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard (endereço na Internet). 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
- 4.Bungenberg J, Humkamp K, Hohenfeld C, Rust MI, Ermis U, Dreher M, *et al.* Long COVID-19: Objectifying most self-reported neurological symptoms. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9:141–54. <https://doi.org/10.1002/acn3.51496>
- 5.Batty GD, Deary IJ, Gale CR. Pre-pandemic cognitive function and COVID-19 mortality: prospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 2021;36:559–64. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00743-7>
- 6.Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacol* 2021;46:2235–40. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00978-8>
- 7.Poletti S, Palladini M, Mazza MG, De Lorenzo R, Furlan R, Ciceri F, *et al.* Long-term consequences of COVID-19 on cognitive functioning up to 6 months after discharge: role of depression and impact on quality of life. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021;272:773–82. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01346-9>
- 8.Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, *et al.* The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res* 2020;129:98–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.022>
- 9.Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Magnaghi C, Poletti S, Furlan R, *et al.* Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun* 2021;94:138–47. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.021>
- 10.Vannorsdall TD, Brigham E, Fawzy A, Raju S, Gorgone A, Pletnikova A, *et al.* Cognitive Dysfunction, Psychiatric Distress, and Functional Decline After COVID-19. *J Acad Consult Psychiatry* 2022;63:133–43. <https://doi.org/10.1016/j.jaclp.2021.10.006>
- 11.Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1.

<https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>

12. Pithon MM, Sant'Anna LIDA, Baião FCS, dos Santos RL, Coqueiro R da S, Maia LC. Assessment of the effectiveness of mouthwashes in reducing cariogenic biofilm in orthodontic patients: a systematic review. *J Dent* 2015;43:297–308.

<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.12.010>

13. Albu S, Zozaya NR, Murillo N, García-Molina A, Chacón CAF, Kumru H. What's going on following acute covid-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program. *NeuroRehabilitation* 2021;48:469–80. <https://doi.org/10.3233/NRE-210025>

14. Ferrucci R, Dini M, Groppo E, Rosci C, Reitano MR, Bai F, *et al.* Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. *Brain Sci* 2021;11:235. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020235>

15. Pazmiño D, Pilatuña R. Funciones cognitivas en pacientes post síndrome respiratorio por COVID-19. Hospital Básico Moderno. Riobamba, 2021 (Tese). Riobamba: Universidad Nacional de Chimborazo; 2022. <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/8552>

16. Voruz P, Allali G, Benzakour L, Nuber A, Thomasson M, Jacot De Alcantara IH, *et al.* Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *Clin Transl Neurosci* 2022;6:9. <https://doi.org/10.3390/ctn6020009>

17. Aiello EN, Fiabane E, Manera MR, Radici A, Grossi F, Ottonello M, *et al.* Episodic long-term memory in post-infectious SARS-CoV-2 patients. *Neurol Sci* 2022;43:785–8. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05752-8>

18. Triana RM, Almeida TM, Vaillant TZ, Barreto YR. Rendimiento cognitivo en pacientes convalecientes de COVID-19. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* 2020;36:e1329.

<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1329>

19. Lamontagne SJ, Winters MF, Pizzagalli DA, Olmstead MC. Post-acute sequelae of COVID-19: evidence of mood & cognitive impairment. *Brain Behav Immunity-Health* 2021;17:100347.

<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100347>

20. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis* 2020;76:3–19. <https://doi.org/10.3233/JAD-200581>

21. Radhakrishnan RK, Kandasamy M. SARS-CoV-2-Mediated Neuropathogenesis, Deterioration of Hippocampal Neurogenesis and Dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2022;37:15333175221078418.

<https://doi.org/10.1177/15333175221078418>

22. Jaquet P, Legouy C, Le Fevre L, Grinea A, Sinnah F, Franchineau G, *et al.* Neurologic Outcomes of Survivors of COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome Requiring Intubation. *Crit Care Med* 2022;50:e674-82. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005500>

23. Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci* 2021;12:573–80. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00793>