

# Alterações cognitivas associadas ao Covid-19: uma revisão sistemática

*Cognitive alterations associated with COVID-19:  
a systematic review*

*Cognitive alterciones asociadas al COVID-19:  
una revisión sistemática*

Christiane Vicentini Barbosa Maia<sup>1</sup>, Giovanna Kaori Icoma Manzi<sup>2</sup>,  
Letícia Leiko Botini Almeida Hashimoto<sup>3</sup>, Nathália Fuzari Tozzo<sup>4</sup>,  
Fabiani Honorato de Barros Lourenço<sup>5</sup>

- 1.Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UNISALESIANO); Departamento de Medicina. Araçatuba-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3772-534X>
- 2.Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UNISALESIANO); Departamento de Medicina. Araçatuba-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1575-1977>
- 3.Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UNISALESIANO); Departamento de Medicina. Araçatuba-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2458-005X>
- 4.Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UNISALESIANO); Departamento de Medicina. Araçatuba-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9501-8910>
- 5.Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UNISALESIANO); Departamento de Medicina. Araçatuba-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7226-3182>

## Resumo

**Introdução.** Em 2019 um novo coronavírus denominado SarsCoV-2 potencialmente grave e com elevada transmissibilidade, demonstrou ter capacidade de produzir manifestações neurológicas agudas e tardias à infecção, incluindo alterações cognitivas. **Objetivo.** Apresentar evidências científicas com base em revisão sistemática, respondendo à pergunta norteadora: A COVID-19 constitui um risco para o desenvolvimento de alterações cognitivas a longo prazo? **Método.** Revisão Sistemática, com busca nas bases de dados PUBMED, SCIELO e LILACS, entre o período de janeiro de 2021 e março de 2022. O descritor Cognitive alteration foi combinado utilizando o operador booleano AND com os descritores: *Post Coronavirus e post COVID-19* e seus correspondentes respectivos na língua portuguesa, inglesa e espanhola. **Resultados.** Os sintomas observados nos pacientes com COVID-19 foram: 62% alteração cognitiva, 27% ansiedade e depressão, 32,8% anosmia, 38,3% hiposmia e parosmia, 4,6% cefaleia, 1,4% turvação mental, além de fadiga e função executiva alterada. A maioria dos estudos apontaram alterações cognitivas, pós-COVID-19. **Conclusão.** As alterações cognitivas decorrente da COVID-19 resultam em significativos comprometimentos nas funções executivas da linguagem, memória, alterações do humor, orientação espaço-tempo e função viso-construtiva por múltiplas vias patogênicas, incluindo mecanismos infecciosos e pós-infeccioso. **Unitermos.** COVID-19; Coronavirus; SarsCov-2, Manifestações Cognitivas; pós-Covid-19

## Abstract

**Introduction.** In 2019 a new coronavirus called SarsCoV-2 potentially severe and with high transmissibility, demonstrated to have the ability to produce acute and late neurologic manifestations to infection, including cognitive alterations. **Objective.** Present scientific evidence based on a systematic review, answering the following guide question: Does COVID-19 pose a risk for the development of long-term cognitive alterations? **Method.** Systematic vision, with search in the PUBMED, SCIELO and LILACS databases, between January 2021 and March 2022. The descriptor Cognitive alteration was combined using the boolean operator AND with the descriptors: *Post Coronavirus and post COVID-19* and their respective correspondents in Portuguese, English and Spanish. **Results.** The symptoms observed in patients with COVID-19 were: 62% cognitive impairment, 27% anxiety and depression, 32.8% anosmia, 38.3% hyposmia and parosmia, 4.6% headache, 1.4% mental turbidity, fatigue and altered executive function. Most studies have indicated cognitive alterations, post COVID-19. **Conclusion.**

Cognitive alterations resulting from COVID-19 result in significant impairments in the executive functions of language, memory, mood changes, space-time orientation and viso-constructive function by multiple pathogenic pathways, including infectious and post-infectious mechanisms.

**Keywords.** COVID-19; Coronavirus; SarsCov-2, Cognitive Manifestations; post Covid-19

---

## RESUMEN

**Introducción.** En 2019 un nuevo coronavirus llamado SarsCoV-2 potencialmente grave y con alta transmisibilidad, demostró tener la capacidad de producir manifestaciones neurológicas agudas y tardías a la infección, incluidas alteraciones cognitivas. **Objetivo.** Presentar evidencia científica basada en una revisión sistemática, respondiendo a la siguiente pregunta guía: La COVID-19 supone un riesgo para el desarrollo de alteraciones cognitivas a largo plazo?

**Método.** Revisión sistemática, con búsqueda en las bases de datos PUBMED, SCIELO y LILACS, entre enero de 2021 y marzo de 2022. El descriptor Alteración cognitiva se combinó utilizando el operador booleano Y con los descriptores: *Post Coronavirus* y *post COVID-19* y sus respectivos corresponsales en portugués, inglés y español. **Resultados.** Los síntomas observados en pacientes con COVID-19 fueron: 62% deterioro cognitivo, 27% ansiedad y depresión, 32,8% anosmia, 38,3% hiposmia y parosmia, 4,6% cefalea, 1,4% turbidez mental, fatiga y alteración de la función ejecutiva. Hubo una asociación directa entre COVID-19 y alteraciones cognitivas. La mayoría de los estudios han indicado alteraciones cognitivas, post COVID-19. **Conclusión.** Las alteraciones cognitivas resultantes de COVID-19 resultan en deficiencias significativas en las funciones ejecutivas del lenguaje, la memoria, los cambios de humor, la orientación espacio-temporal y la función visoconstructiva por múltiples vías patogénicas, incluidos los mecanismos infecciosos y postinfecciosos

**Palabras clave:** COVID-19; Coronavirus; SarsCov-2, Manifestaciones cognitivas; Puesto de Covid-19

---

Trabalho realizado no Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UniSALESIANO). Araçatuba-SP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 21/11/2022

Aceito em: 30/03/2023

**Endereço para correspondência:** Fabiani Honorato de Barros Lourenço. R. Tiradentes 829. Vila Mendonça. Araçatuba-SP, Brasil. CEP 16015-020. E-mail: [fabianihblou@gmail.com](mailto:fabianihblou@gmail.com)

---

## INTRODUÇÃO

Em 2019 um novo coronavírus descrito como SARS-CoV-2 potencialmente grave de distribuição global e com elevada transmissibilidade fez com que iniciasse um novo surto de COVID-19 no Brasil em fevereiro de 2020, sendo o primeiro óbito um mês após o início. Em maio desse mesmo ano, o Brasil tornou-se o segundo país com maior número de contaminados pela doença<sup>1</sup>.

A mortalidade pode aumentar em adultos com idade acima de 60 anos, em pessoas com comorbidades como diabetes, imunossupressão, hipertensão arterial sistêmica,

insuficiência cardíaca e renal. Também se estima que em pacientes acima de 80 anos a taxa de mortalidade fica em torno de 14% e em adultos jovens com até 40 anos seja em torno de 0,2%<sup>1</sup>.

As manifestações neurológicas na COVID-19 estão tornando-se cada vez mais frequentes no doente grave ou crítico, manifestando-se entre o primeiro e o décimo quarto dia após o início dos sintomas respiratórios. As queixas neurológicas mais comuns relatadas foram a cefaleia, anosmia e a ageusia. Tontura e redução do nível de consciência podem estar presentes. Manifestações como doença cerebrovascular aguda, infecção do sistema nervoso central, encefalopatia, crises epiléticas e sintomas neuromusculares também foram descritos<sup>2</sup>.

Entende-se como cognição a capacitação para se realizar uma série de atividades mentais em inúmeros âmbitos da vida. Ela exige uma capacidade de integração de vários aspectos como a memória, habilidade de se relacionar socialmente, inteligência, linguagem, comunicação, raciocínio e atenção<sup>3</sup>.

Conseqüentemente, a independência do indivíduo está diretamente relacionada a sua cognição. Quando há uma alteração dessa capacidade, é comum e esperado que o sujeito vivencie dificuldades em uma ou mais áreas de sua vida, trazendo prejuízos para si e seus familiares<sup>4</sup>.

As alterações cognitivas podem se revelar de diferentes maneiras e intensidades. As manifestações mais comuns incluem dificuldade de concentração e

processamento de informações, comprometimento de memória, fluência verbal alterada, entre outros<sup>5</sup>.

O conhecimento sobre os aspectos heterogêneos da infecção pelo SARS-CoV-2 aumenta relatos de manifestações neurológicas e cognitivas relacionadas à COVID-19. Estudos recentes descobriram que meses após a infecção os sintomas remanescentes comuns incluíram problemas cognitivos ou “névoa do cérebro”<sup>6,7</sup>.

As repercussões e sequelas neurológicas foram correlacionadas ao neurotropismo do vírus SARS-CoV-2 causando danos cerebrais por mecanismos distintos: acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) por fenômenos imunológicos que causam encefalite, acidente vascular cerebral e hipóxia<sup>8</sup>.

Entre as principais complicações neurológicas tardias da COVID-19 podem ocorrer problemas cognitivos, comportamentais e psicológico diversos, de impacto sutil ou devastador<sup>9</sup>.

A prevalência e a natureza das sequelas cognitivas da COVID-19 não são claras na literatura, surgindo na comunidade científica a preocupação de esclarecer se esta patologia constitui um risco para o desenvolvimento de sequelas neurológicas e cognitivas a longo prazo e qual o seu mecanismo fisiopatológico<sup>10</sup>.

Desse modo, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática acerca da existência de estudos primários que proponham as complicações cognitivas tardias da COVID-19.

## MÉTODO

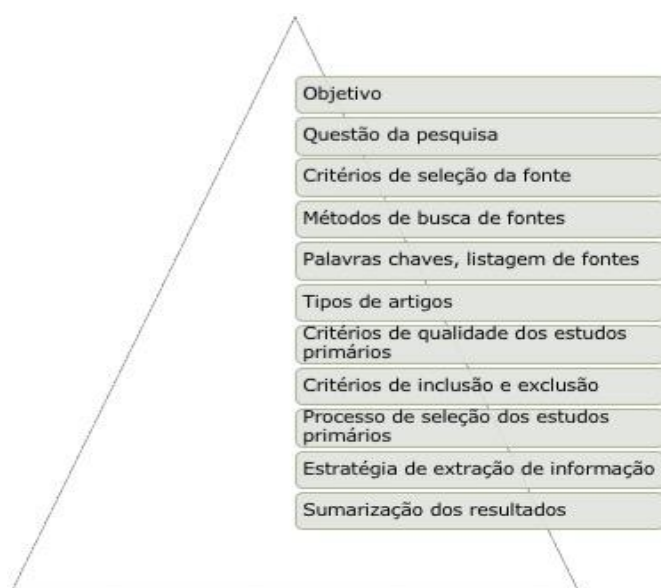
A presente revisão sistemática foi realizada entre os períodos de janeiro de 2021 e março 2022 nas seguintes plataformas de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em ciência da Saúde (LILACS/Bireme), *Science Direct*, *Web of science* e na biblioteca *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO). O descritor Cognitive alteration, foi combinado utilizando o operador booleano AND com os descritores: post Coronavirus, post COVID-19 e seus correspondentes respectivos em português e espanhol.

### **Crítérios de elegibilidade**

Foi realizado um protocolo apresentado na Figura 1 que se caracteriza como um documento representado pelos Apêndices A e B ([https://docs.google.com/document/d/1bVd8IN810\\_Zj9jRxQjfpCPpD6h8S-KJB/edit?usp=sharing&ouid=103512771469214965851&rtpof=true&sd=true](https://docs.google.com/document/d/1bVd8IN810_Zj9jRxQjfpCPpD6h8S-KJB/edit?usp=sharing&ouid=103512771469214965851&rtpof=true&sd=true)), através do qual foram registrados os passos a serem transcorridos durante o estudo, como: objetivo, questão da pesquisa, critérios de seleção da fonte, métodos de busca de fontes, palavras chaves, listagem de fontes, tipos de artigos, critérios de qualidade dos estudos primários, critérios de inclusão e exclusão, processo de seleção dos estudos primários, estratégia de extração de informação e sumarização dos resultados.

Os resultados foram apresentados na forma de tabela e quadros, utilizando análise percentual simples por meio dos quais buscou-se responder o seguinte questionamento: A COVID-19 constitui um risco para o desenvolvimento de alterações cognitivas a longo prazo?

Figura1. Elaboração do protocolo de pesquisa.



### **Critérios de seleção**

O processo de seleção dos estudos primários foi realizado com base no protocolo de pesquisa descrito na Figura 1. Os trabalhos recuperados foram lidos e elegidos em duas etapas e apresentadas na Figura 2. O fluxograma da seleção dos estudos nas bases de dados para compor o resultado final está na Figura 3.

Etapa 1: através dos critérios de inclusão e exclusão, demonstrados nos Apêndices: A e B.

Etapa 2: através da pergunta norteadora do estudo, dividida em três itens: I. Leitura do título; II. Leitura dos resumos; III. Leitura dos trabalhos completos, demonstrados nos Apêndices A e B.

Figura 2. Síntese dos critérios de seleção em ETAPAS 1 e 2.

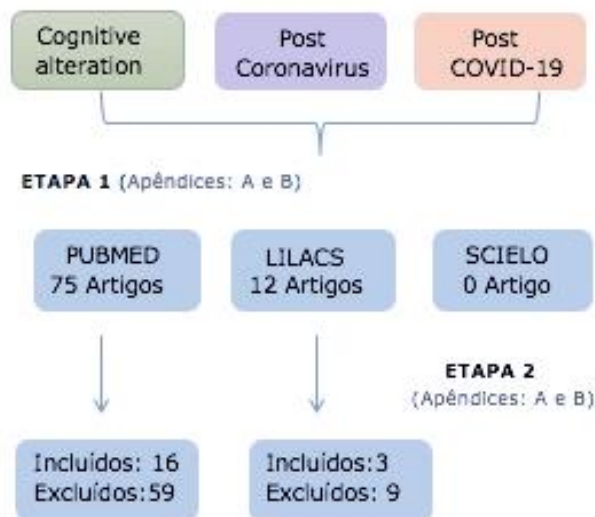
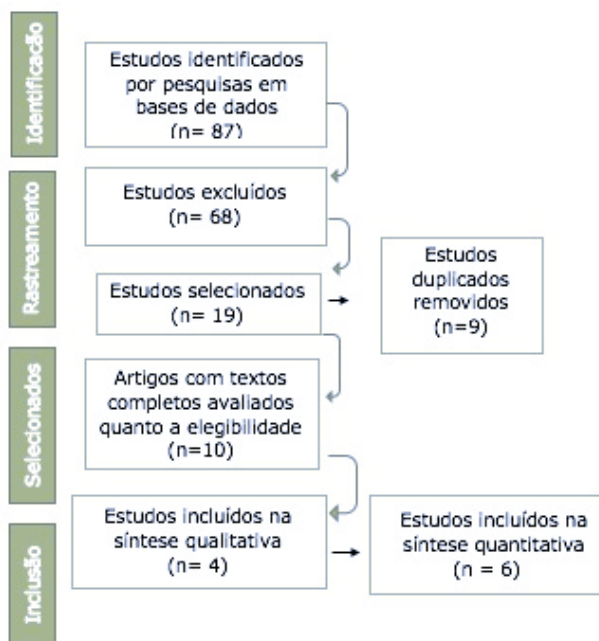


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos nas plataformas PUBMED e LILACS.



Os critérios de inclusão estabelecidos foram: estudos acerca de manifestações cognitivas e manifestações crônicas associadas a COVID-19, trabalhos disponíveis na íntegra nas fontes de dados selecionados, artigos publicados nos idiomas: português, inglês e espanhol.

Foram excluídos desta pesquisa artigos com as limitações metodológicas documentadas ou que diferem da temática do tema, descrição inadequada dos fatores de conclusão e das características da amostra, ausência de análise ajustada para fatores de conclusão: estudos de revisão, resenha e artigos não disponíveis na íntegra, editorial e nota ao editor.

### **Extração de dados**

Os textos selecionados pelos critérios da Etapa 1, foram lidos integralmente e reavaliados rigorosamente pela Etapa 2, sendo incluídos aqueles que respondessem à pergunta norteadora desse estudo. Após examinados, os artigos selecionados para a composição da amostra, tiveram as seguintes variáveis extraídas: autor, ano, tipo de estudo, amostra, resultados.

### **Forma de seleção dos estudos**

Na Etapa 1 demonstrada na Figura 2, foi pesquisado artigos listados na plataforma PUBMED com os descritores Cognitive alteration AND post Coronavirus e Cognitive alteration AND post COVID-19. Foram encontrados 29 e 46 artigos descritos no (Apêndice A) na primeira e segunda



forma de busca, respectivamente, nos idiomas português, espanhol e inglês. Todos os 75 trabalhos dessa plataforma, foram avaliados de acordo com o objetivo da pesquisa e 16 foram incluídos e excluídos 59 trabalhos por não se adequarem ao tema da revisão sistemática, bem como, não corresponderem ao objetivo da pesquisa.

Na plataforma LILACS, com os mesmos descritores citados anteriormente, foram encontrados 5 e 7 artigos descritos no (Apêndice B) na primeira e segunda forma de busca, escritos, respectivamente em português, espanhol e inglês. Todos os 12 trabalhos dessa plataforma, foram avaliados de acordo com o objetivo da pesquisa e foram incluídos 3 artigos, sendo 9 excluídos por não se adequarem ao tema da revisão sistemática e não responderem à pergunta da pesquisa.

Na Plataforma SCIELO, com os mesmos descritores especificados acima, não foi encontrado nenhum artigo.

## **Resultado clínico**

Na realização da Etapa 2 (Figura 2): dos 16 artigos selecionados na plataforma PUBMED, 8 responderam ao objetivo da pesquisa por trabalho completo. Na plataforma LILACS, dos 3 artigos selecionados, 2 responderam ao objetivo da pesquisa por trabalho completo totalizando 10 artigos (Quadro 1) para compor o resultado final, sendo 4 artigos (Stefano 2021<sup>10</sup>, Stefano 2021<sup>11</sup>, Robinson-Agramonte 2021<sup>12</sup>, Meyer 2022<sup>13</sup>) para compor a análise qualitativa e 6 artigos para análise quantitativa (Rodrigues

2021<sup>14</sup>, Hosp 2021<sup>15</sup>, Pietro 2021<sup>16</sup>, Stadio 2022<sup>17</sup>, Ortelli 2022<sup>18</sup> e Bonizzato 2022<sup>19</sup>; Quadro 2).

**Quadro 1. Relação dos 10 artigos selecionados para a composição dos resultados.**

Base	Referência
PUBMED	<sup>10</sup> Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H, Martin A, Kream RM. Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce 'Brain Fog' and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. <i>Med Sci Monit</i> 2021;27:e9308861-4. <a href="https://doi.org/10.12659/MSM.930886">https://doi.org/10.12659/MSM.930886</a>
PUBMED	<sup>11</sup> Stefano GB. Historical Insight into Infections and Disorders Associated with Neurological and Psychiatric Sequelae Similar to Long COVID. <i>Med Sci Monit</i> 2021;27:e931447. <a href="https://doi.org/10.12659/MSM.931447">https://doi.org/10.12659/MSM.931447</a>
PUBMED	<sup>12</sup> Robinson-Agramonte MA, Gonçalves CA, Garcia EN, Noris GE, Rivero NP, Brigida AL, <i>et al.</i> Impact of SARS-CoV-2 on neuropsychiatric disorders. <i>World J Psychiatr</i> 2021;11:347-54. <a href="https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.347">https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.347</a>
PUBMED	<sup>13</sup> Meyer PT, Hellwig S, Blazhenets G, Hosp JA. Molecular imaging findings on acute and long-term effects of COVID-19 on the brain: A systematic review. <i>J Nuclear Med</i> 2022;63:971-80. <a href="https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263085">https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263085</a>
LILACS	<sup>14</sup> Rodrigues EM, Gimeno EP, Ângulo AE, Samper JA, Ruiz CS, Alacrón MDL. Postintensive care syndrome in COVID-19. Unicentric pilot study. Calm does not come after the storm. <i>Med Clin (Barc)</i> 2022;159:321-6. <a href="https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.11.014">https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.11.014</a>
PUBMED	<sup>15</sup> Hosp AJ, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, <i>et al.</i> Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. <i>Brain</i> 2021;144:1263-76. <a href="https://doi.org/10.1093/brain/awab009">https://doi.org/10.1093/brain/awab009</a>
PUBMED	<sup>16</sup> Di Pietro DA, Comini L, Gazzi L, Luisa A, Vitacca M. Neuropsychological Pattern in a Series of Post-Acute COVID-19 Patients in a Rehabilitation Unit: Retrospective Analysis and Correlation with Functional Outcomes. <i>Int J Environ Res Public Health</i> 2021;18:5917. <a href="https://doi.org/10.3390/ijerph18115917">https://doi.org/10.3390/ijerph18115917</a>
LILACS	<sup>17</sup> Stadio AD, Brenner MJ, Luca P, Albanese M, D'Ascanio L, Ralli M, <i>et al.</i> Olfactory Dysfunction, Headache, and Mental Clouding in Adults with Long-COVID-19: What Is the Link between Cognition and Olfaction? A Cross-Sectional Study. <i>Brain Sci</i> 2022;12:154. <a href="https://doi.org/10.3390/brainsci12020154">https://doi.org/10.3390/brainsci12020154</a>
PUBMED	<sup>18</sup> Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, Maestri R, Dezi S, Spampinato D, <i>et al.</i> Altered motor cortex physiology and dysexecutive syndrome in patients with fatigue and cognitive difficulties after mild COVID-19. <i>Eur J Neurol</i> 2022;29:1652-62. <a href="https://doi.org/10.1111/ene.15278">https://doi.org/10.1111/ene.15278</a>
PUBMED	<sup>19</sup> Bonizzato S, Ghiggia A, Ferraro F, Galante E. Cognitive, behavioral, and psychological manifestations of COVID-19 in post-acute rehabilitation setting: preliminary data of an observational study. <i>Neurol Sci</i> 2022;43:51-8. <a href="https://doi.org/10.1007/s10072-021-05653-w">https://doi.org/10.1007/s10072-021-05653-w</a>

## RESULTADOS

Os sintomas observados nos pacientes com COVID-19 foram: alteração cognitiva, ansiedade, depressão, TEPT, anosmia, hiposmia, parosmia, cefaleia, turvação mental, fadiga, dificuldade cognitiva, humor alterado, orientação espaço-tempo, função executiva da linguagem, função viso-construtiva, fluência verbal, alucinação, delírio, memória de trabalho, mudança de Set, atenção dividida, velocidade de

processamento, delirium prévio, déficit cognitivo e de atenção<sup>14-16,19</sup>.

Os estudos incluídos nessa revisão foram realizados em três diferentes países: Espanha (n=1)<sup>14</sup>, Itália (n=4)<sup>16-19</sup> e Alemanha (n=1)<sup>15</sup>. A maioria abordou diferentes fatores de risco associados a complicações cognitivas pós-COVID-19<sup>14-16,19</sup>.

A diversidade de alterações cognitivas na COVID-19 possibilitou a observação da dimensão das alterações cognitivas a longo prazo dessa doença<sup>10,11,13</sup>.

Um estudo coorte prospectivo realizado em Valência com 29 participantes, mostrou que 62% dos pacientes analisados apresentavam alteração do estado cognitivo (18 pacientes com teste MoCA <26 pontos), ansiedade ou depressão em 27% (oito pacientes), com predomínio de escores de ansiedade), e 20% apresentavam TEPT (seis pacientes)<sup>15</sup>.

O comprometimento cognitivo pós-COVID-19 pode estar relacionado com o tempo de permanência na Unidade de Terapia Avançada, e em idosos mais velhos isolados da família e de seu ambiente doméstico<sup>17</sup>.

Os resultados de outro estudo coorte transversal, realizado na Itália, com 152 participantes trouxe relatos de pacientes com alterações olfativas podendo estas serem isoladas ou terem combinações diferentes (anosmia, hiposmia, parosmia ou hiposmia mais parosmia) persistentes ao longo de 6 meses. Foi realizado teste olfativo e endoscopia nasal e junto com isso esteve presente a cefaleia

e declínio cognitivo. Desses 32,8% apresentaram anosmia, 16,4% hiposmia, 6,6% parosmia cacosmia, 4,6% cefaleia, 1,4% cefaleia e turvação mental<sup>17</sup>.

Sobre a fadiga, dificuldade cognitiva e o humor alterado, um estudo coorte prospectivo realizado na Itália observou que 92,5% relataram dificuldades cognitivas e 46% distúrbio do sono<sup>18</sup>.

Foi observado pelo teste MoCA, em um estudo na Alemanha, 54% dos pacientes com comprometimento cognitivo leve a moderado e 15% com a cognição gravemente prejudicada<sup>15</sup>.

No que se refere a avaliação neuropsicológica para detectar possível comprometimento cognitivo causado pelo COVID-19, um estudo coorte prospectivo na Itália verificou a eficácia da avaliação neuropsicológica para pacientes com COVID-19. Nesse estudo, 58,3% dos pacientes relataram pontuação abaixo do ponto de corte no MMSE e 50% no MoCA. Na escala AD-R, 16% dos pacientes apresentaram depressão e 16,6% dos pacientes, delírio e alucinação na escala NPI<sup>19</sup>.

Consoante a outro estudo, um estudo de caso realizado na Itália, trouxe 294 participantes para serem reavaliados pós-COVID-19. O estudo mostrou que em 57 pacientes os déficits comuns foram na memória de trabalho, mudança de set, atenção dividida e velocidade de processamento. Ainda nesse mesmo estudo, de 12 pacientes, 10 desses foram para reabilitação cognitiva e passaram por avaliação: 2 pacientes avaliados com delirium prévio, 2 com piora de déficit

cognitivo pré-existente, 3 por déficit de atenção ou desinibição e 5 por ansiedade relatada<sup>16</sup>.

A prevalência de dor de cabeça e turvação mental é alta em pacientes com distúrbio olfativo no pós-COVID-19, principalmente em mulheres. Não houve relação entre turvamento mental e o escore do MEEM, provavelmente está relacionado a idade de pacientes jovens em que o comprometimento cognitivo é incomum e quase nunca detectado pelo MEEM<sup>14,15,18,19</sup>.

Durante o estudo foram feitos testes para ver a questão do declínio cognitivo (MEEM e questões clínicas), para testar a turvação mental foram feitas perguntas, na avaliação da função cognitiva o teste *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) e na avaliação mental foi utilizada a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)<sup>14,15,18,19</sup>.

## **DISCUSSÃO**

O potencial neuroinvasivo viral do SARS-CoV-2 e sua concomitante distribuição tissular, desenvolveu a recente síndrome pós-COVID-19 ou Long Covid 19, na qual constata-se comprometimento nos campos das funções executivas e cognitivas tais como: mudança de atenção, concentração, abstração e fluência verbal<sup>20</sup>. As populações de três estudos<sup>14-16</sup> incluíram participantes hospitalizados na UTI em reabilitação neurológica e respiratória em consequência da COVID-19. Já a população de dois estudos<sup>17,18</sup> foram compostas por pacientes recuperados que se apresentaram nos Ambulatórios de olfato e Neuroreabilitação.

Quadro 2. Análise descritiva dos estudos quantitativos analisados.

<b>Autor/Ano/ Local de publicação</b>	<b>Amostra</b>	<b>Método</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusão</b>
Rodrigues 2021 <sup>14</sup> Valência, Espanha	n=29 pacientes, 55,2% masculino, sobrepeso (IMC=28) e HAS Idade média 63 anos Internados na UTI por COVID-19. Solteiros 14% Estudos básico 52% Universitário: 35%	Coorte prospectivo  Instrumentos: MoCA HADS	Analisar a prevalência de SPCI deterioração física, cognitiva ou psiquiátrica em pacientes COVID-19 internados na (UTI) pós alta hospitalar	62% Alteração do estado cognitivo (18 pacientes com teste MoCA <26 pontos), 27%, ansiedade ou depressão em escores de ansiedade) 20% TEPT	Pacientes supervisionados na UTI, tiveram pelo menos uma alteração de SPCI, sendo dois ou mais pacientes com TEPT
Hosp 2021 <sup>15</sup> Alemanha	n=29 pacientes Internados com COVID-19. Idade média 65,2 anos Escolaridade média 13,2 anos; 62% sexo masculino 38% sexo feminino	Coorte prospectivo  Instrumentos Histórico médico, Exame psicológico, Testes para distúrbios de olfato e gustação, (MoCA) 18 FDG PET=18 flurodexaglicose RNM	Investigar as sequelas neurológicas e cognitivas da COVID-19 e seus correlatos neuronais	Comprometimentos gustativo em todos os pacientes 29/29 olfato em 25/29 15 pacientes com hiposmia 10 pacientes anosmia. 18/26 desempenhos prejudicado no MoCA	Destaca a disfunção neocortical como uma sequela neurológica do COVID-19, identificando o declínio cognitivo em pacientes internados com COVID-19 no estágio subagudo, usando testes neuropsicológicos e imagens autônomas com 18 FDG PET
Di Pietro 2021 <sup>16</sup> Brescia, Itália	n=294 pacientes Internados em reabilitação neurológica e respiratória por COVID-19. n=12 pacientes Em avaliação neuropsicológica Idade >18 anos Idade média 64,0 anos Escolaridade média 13,7 anos	Estudo de caso  Instrumentos FIM BARTHEL MMSE  Teste de fluência verbal, Extensão de dígitos, Teste de memória de prosa, Bateria de Avaliação Frontal, teste de desenho de relógio, figura complexa de Rey-Osterrieth, Torre de teste de Londres	Reavaliar o padrão neuropsicológico: Delirium, insônia, ansiedade e distúrbios frontais/disexecutivos descritos na UTI após a infecção por COVID-19	50% apresentaram alterações disexecutivas mesmo na presença de função cognitiva global normal	Alterações cognitivas subclínicas estiveram presentes em 4% dos pacientes que se recuperaram da pneumonia por COVID-19. A possível correlação entre a memória verbal e as funções frontais, e o grau de comprometimento funcional na admissão e sua melhora subsequente, ressalta a importância de uma adequada avaliação e reabilitação cognitiva.
Stadio 2022 <sup>17</sup> Itália	n=152 pacientes 102 mulheres e 50 homens Idade média 41,2 anos, Ambulatoriais apresentaram em um dos três Centros de Distúrbio do Olfato COVID-19	Coorte transversal  Instrumentos: Olfatometria, Endoscopia nasal, Escala de cefaléia MEEM e medidas autorrelatadas	Associação entre disfunção olfativa, dor de cabeça e turvação mental e Cognição em adultos com COVID-19 longo	38,2% hiposmia e parosmia 32,8% Anosmia 16,4% Hiposmia 4,6% Cefaleia 6,6% Parosmia e cacosmia	Indivíduos com confusão mental, dor de cabeça ou ambos, relataram uma disfunção olfativa mais grave em comparação com paciente sem queixas neurológicas

Quadro 2 (cont.). Análise descritiva dos estudos quantitativos analisados.

Autor/Ano/Local de publicação	Amostra	Método	Objetivo	Resultados	Conclusão
Ortelli 2022 <sup>18</sup> Itália	n=67 pacientes Ambulatório do departamento Neurorabilitação Idade média 49,7 anos Escolaridade média 14 anos 74,5% sexo feminino 97% destros. n=22 controles Idade média 46,4 anos, Escolaridade média 14 anos; 50% sexo feminino 95,4% destros	Caso Controle  Instrumentos: Julgamento de 16 itens, estimulação magnética transcraniana do córtex motor 1º M1, teste de triagem e tarefas computadorizadas	Associação entre fisiologia alterada do córtex motor com fadiga e alteração cognitiva em pacientes pós-covid-19	Pacientes pós-COVID-19 relataram sintomas persistentes, altos níveis de fadiga, esforço, dificuldades cognitivas, baixos níveis de bem-estar e redução do bem-estar mental.  Controles limiares motores de repouso mais elevados, amplitudes dos motores evocados mais baixas e períodos de silêncio cortical mais longos, concordando com a redução da excitabilidade do M1	Pacientes com fadiga e dificuldades cognitivas após COVID-19 apresentam excitabilidade e neurotransmissão alteradas em M1 e déficits nas funções executivas e atenção
Bonizzato 2022 <sup>19</sup> Itália	n=12 pacientes. Após Internação c/ COVID-19 na unidade de reabilitação Idade média 71,33 anos Escolaridade média 10,08 anos; 41,7% sexo feminino	Coorte prospectivo  Instrumentos: MEEM MoCA AD-R ansiedade e depressão NPI	Verificar a eficácia de um modelo de avaliação para pacientes em recuperação de COVID-19, no momento da entrada e alta do hospital de reabilitação (T0 e T1) e após 3 meses (T2).	T0 (entrada) 58,3% desempenho abaixo no MEEM 50% no MoCA. 33,3% escores críticos na AD-R ansiedade 16,6% AD-R de depressão. 41,66% relataram pontuações anormais ao NPI.  T1 (alta, após 1 mês) 33,3% escores abaixo no MMSE 50% no MoCA. 25% alto nível de ansiedade 16,66% sintomas comportamentais por meio do NPI.  T2 (após 3 meses) 25% desempenho ruim no MEEM, 50% no MoCA 8,3% sintomas depressivos 25% escores comportamentais críticos no NPI	É fundamental uma avaliação global de forma a planejar o programa de recuperação; entretanto, as avaliações na alta e na consulta de seguimento são relevantes para conhecer as possíveis consequências neuropsicológicas e psicológicas a longo prazo da COVID-19, sendo obrigatórias para decidir o cenário pós-hospitalização e organizar as necessidades de apoio e assistências adicionais

**MEEM** = Miniexame do estado mental, teste de triagem para rastreamento de demência, abrange domínios de orientação temporal e espacial, atenção, memória linguagem e habilidades viso-espaciais; **MoCA** = Avaliação Cognitiva de Montreal, para detectar comprometimento das funções executivas, com sub testes de mudança de atenção, concentração, abstração, fluência fonêmica; Escala curta de ansiedade e depressão, **AD-R** - para investigar possíveis sintomas comportamentais e psicológicos. AD-R para ansiedade é crítico quando está acima do percentil 80 e a AD-R para depressão é considerada crítica quando acima do percentil 90; Inventário de Neuropsiquiatria - **NPI**; **BI**= avalia as atividades da vida diária e mede a independência funcional no cuidado pessoal, mobilidade, locomoção e eliminações. No artigo, avaliou a incapacidade dos pacientes na entrada e na alta. O escore varia de 0 - nível máximo de dependência a 100 - autonomia completa; **FIM**= avaliou o grau de independência e a necessidade de assistência na realização de atividades da vida diária básicas, na entrada e na alta. A escala ordinal possui 18 itens com 7 níveis que vão de 1 - dependência total a 7 - independência total; No artigo também avaliou a diferença entre os escores de **BI** e **FIM** na admissão e após o programa de reabilitação - **DELTA FIM** e **DELTA BI**; **FAB**= Bateria de avaliação frontal, teste neuropsicológico para avaliar disfunção executiva global; Teste de **HOPKIN - HVLT-R**: avalia a memória episódica verbal e a memória episódica viso espacial, ambas respectivamente, incluído a memória imediata, tardia e reconhecimento.

Observou-se agravos significantes no COVID-19 em casos de ansiedade, depressão e estresse<sup>21</sup>. A SPCI (síndrome pós-cuidados intensivos), caracterizada pela

deterioração física, cognitiva e/ou psiquiátrica que aparece após uma doença crítica e persiste após ingresso hospitalar, parece ser significativamente pior entre indivíduos do sexo masculino, com sobrepeso, hipertenso e idade média 65 anos, internados com COVID-19 de 4 a 6 semanas na UTI, apontou o estudo coorte realizado em Valência<sup>14</sup>.

Segundo o estudo coorte transversal realizado na Itália<sup>17</sup>, o comprometimento do olfato pela população predominante feminina, não hospitalizada por SARS-CoV-2, com idade média de 41 anos, esteve presente meses após um Swab negativo para SARS-CoV-2. Especulou-se que as alterações olfativas são atribuídas à neuroinflamação do bulbo olfatório e as mulheres, talvez mais predispostas à (neuro) inflamação, já apresentam uma maior taxa basal de atrofia dos bulbos olfatórios com o envelhecimento em comparação com os homens na mesma faixa etária.

Os desdobramentos da infecção pelo COVID-19 e seus diversos impactos nas funções diárias corroboram para danos psicológicos e estressores permanentes, contribuindo para o declínio da qualidade de vida dos pacientes com o processo infeccioso ativo ou associados a síndrome Long Covid 19<sup>22</sup>. Um estudo caso controle<sup>3</sup> no Ambulatório de Neuroreabilitação na Itália, com pacientes em idade média 65 anos, associa a fisiologia alterado do córtex motor com fadiga e alteração cognitiva em pacientes do sexo feminino, pós-COVID-19.

Na Itália, outro estudo<sup>19</sup> coorte prospectivo avalia pacientes recuperados por COVID-19, na unidade de



reabilitação com queixas neuropsicológicas em diversos testes que revelam acometimento cognitivo após cerca de duas a quatro semanas após a doença viral aguda. Os pacientes idosos, com idade média de 71 anos, escolaridade média de 10 anos, apresentaram maior tendência de déficits de atenção e queixaram-se de uma síndrome semelhante à demência com impacto nas funções executivas<sup>23</sup>.

Além de fatores externos que influenciam o curso da doença viral, considera-se uma ampla gama de fatores associados ao grau de disfuncionalidade, tais como: a idade entre 42 a 63 anos, sexo masculino, presença de comorbidades, maior tempo de internação e a magnitude da manifestação da infecção que são preditores de disfunções neurológicas no desfecho do *Long Covid* 19<sup>24</sup>. A vulnerabilidade pré-mórbida e a gravidade da doença por COVID-19 repercutem na prevalência e impacto das alterações neurocognitivas a longo prazo<sup>25</sup>.

Dessa forma, é crucial novos estudos clínicos para consolidar o entendimento multidimensional das inúmeras consequências que acometem o funcionamento do SNC decorrente da infecção pelo COVID-19 a fim de ser incorporado no conhecimento clínico para suporte neuro-reabilitador adicional e fomentar estratégias para prevenção

## **CONCLUSÃO**

As alterações cognitivas decorrente da COVID-19, independentemente do grau de severidade e do status de hospitalização resultam em significativos comprometimentos

nas funções executivas da linguagem, memória, alterações do humor, orientação espaço-tempo e função visuo-construtiva por múltiplas vias patogênicas, incluindo mecanismos infecciosos e pós-infecciosos. As repercussões relacionadas à saúde mental e habilidades neurocognitivas interligadas à infecção vigente e também apresentadas na *Long Covid-19* impactam de modo significativo o bem-estar e autonomia das pessoas acometidas.

## REFERÊNCIAS

1. Budson AE. The hidden long-term cognitive effects of COVID-19. Harvard Health Publishing (endereço na internet). 2021 (acessado em: 17/05/22). Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/blog/the-hidden-long-term-cognitive-effects-of-covid-2020100821133>
2. Brazão ML, Nóbrega S. Complicações/Sequelas Pós-Infeção por SARS-CoV-2: Revisão da Literatura. *Med Interna* 2021;28:184-94. <https://doi.org/10.24950/R/MLBrazao/SNobrega/2/2021>
3. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. Retracted: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
4. Mello BH, Lenardt MH, Moraes DC, Setoguchi LS, Seima MD, Betioli SE. Comprometimento cognitivo e fragilidade física em idosos na atenção secundária à saúde. *Rev Esc Enferm USP* 2021;55:e03687. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2019029803687>
5. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzh Res Ther* 2020;12:170. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00744-w>
6. Monteiro CM, Louzã M. Alterações Cognitivas na esquizofrenia: consequências funcionais e abordagens terapêuticas. *Arq Clinic Psychiatry* 2007;34(suppl2):179-83. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832007000800006>
7. Nunes MJM, Silva JCS, Oliveira LC, Marcos GVTM, Fernandes ACL, Santos WLS, et al. Alterações Neurológicas Na Covid-19: Uma Revisão Sistemática. *Rev Neurocienc* 2020;28:1-22. <https://doi.org/10.34024/rnc.2020.v28.10949>
8. Pereira MD, Pereira MD, Costa CFT, Santos CKA, Dantas EHM. Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da COVID-19. *J Health Biol Sci* 2020;8:1-8. <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.3297.p1-8.2020>

9. Silva FSCA, Bucur A, Rosado SN, Balhana SS, Meneses-Oliveira CM. Disfunção neurológica associada à COVID-19. *Rev Bras Ter Inten* 2021;33:325. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20210042>
10. Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H, Martin A, Kream RM. Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce 'Brain Fog' and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. *Med Sci Monit* 2021;27:e9308861-4. <https://doi.org/10.12659/msm.930886>
11. Stefano GB. Historical Insight into Infections and Disorders Associated with Neurological and Psychiatric Sequelae Similar to Long COVID. *Med Sci Monit* 2021;27:e931447. <https://doi.org/10.12659/MSM.931447>
12. Robinson-Agramonte MA, Gonçalves CA, Noris-García E, Préndes Rivero N, Brigida AL, Schultz S, et al. Impact of SARS-CoV-2 on neuropsychiatric disorders. *World J Psychiatr* 2021;11:347-54. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.347>
13. Meyer PT, Hellwig S, Blazhenets G, Hosp JA. Molecular imaging findings on acute and long-term effects of COVID-19 on the brain: A systematic review. *J Nuclear Med* 2022;63:971-80. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263085>
14. Rodrigues EM, Gimeno EP, Ângulo AE, Samper JA, Ruiz CS, Alacrón MDL. Postintensive care syndrome in COVID-19. Unicentric pilot study. *Med Clin (Barc)* 2022;159:321-6. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.11.014>
15. Hosp AJ, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain* 2021;144:1263-76. <https://doi.org/10.1093/brain/awab009>
16. Di Pietro DA, Comini L, Gazzi L, Luisa A, Vitacca M. Neuropsychological Pattern in a Series of Post-Acute COVID-19 Patients in a Rehabilitation Unit: Retrospective Analysis and Correlation with Functional Outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:5917. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115917>
17. Stadio AD, Brenner MJ, Luca P, Albanese M, D'Ascanio L, Ralli M, et al. Olfactory Dysfunction, Headache, and Mental Clouding in Adults with Long-COVID-19: What Is the Link between Cognition and Olfaction? A Cross-Sectional Study. *Brain Sci* 2022;12:154. <https://doi.org/10.3390/brainsci12020154>
18. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, Maestri R, Dezi S, Spampinato D, et al. Altered motor cortex physiology and dysexecutive syndrome in patients with fatigue and cognitive difficulties after mild COVID-19. *Eur J Neurol* 2022;29:1652-62. <https://doi.org/10.1111/ene.15278>
19. Bonizzato S, Ghiggia A, Ferraro F, Galante E. Cognitive, behavioral, and psychological manifestations of COVID-19 in post-acute rehabilitation setting: preliminary data of an observational study. *Neurol Sci* 2022;43:51-8. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05653-w>

20. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;92:552-5. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
21. Damiano RF, Guedes BF, Guedes BF, Rocca CC, Serafim SP, Castro LH, *et al.* Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2022;272:139-54. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01286-4>
22. Mattioli F, Stampatori C, Righetti F, Sala E, Tomasi C, Palma G. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *J Neurol* 2021;268:4422-8. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10579-6>
23. Manera MR, Fiabane E, Fiabane E, Dor D, Aiello EM, Radici A, *et al.* Clinical features and cognitive sequelae in COVID-19: a retrospective study on N=152 patients. *Neurol Sci* 2022;43:45-50. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05744-8>
24. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Ling S, Lui LMW, Lee W, *et al.* Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2022;101:93-135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
25. Pilotto A, Cristillo V, Cristillo V, Piccinelli CS, Zoppi N, Bonzi G, *et al.* Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. *Neurol Sci* 2021;42:4903-7. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05586-4>