

ACÇÃO DA COVID-19 NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: IMPACTOS NEUROCOGNITIVOS¹

Júlia Nogueira de Oliveira Freitas²

Eliane Ferreira de Carvalho Banhato³

RESUMO:

Objetivou-se realizar uma revisão narrativa de estudos que tratavam dos impactos neurocognitivos da COVID-19. A busca em bases de dados indexadas foi feita a partir da identificação das palavras-chave no título dos artigos. Em seguida, os resumos eram lidos e, aqueles que abordavam a presença de sequelas da infecção a longo prazo foram selecionados e lidos na íntegra. Identificou-se que as alterações cognitivas mais relatadas foram: memória, principalmente a de trabalho, atenção, habilidades visuoespaciais e visuoestrutivas. Os achados apontam para a necessidade de novos estudos que procurem entender melhor os mecanismos de ação do SARS-CoV-2, identificar presença de biomarcadores que detectem o comprometimento da cognição a longo prazo e definir técnicas de intervenção nos casos de prejuízos significativos. Para isso, um trabalho a muitas mãos se faz imprescindível, onde a Psicologia, mais especificamente a Neuropsicologia, tem papel importante no que se refere à identificação das funções afetadas e no desenvolvimento de estratégias de estimulação cognitiva de modo a promover mais funcionalidade e qualidade de vida aos afetados.

Palavras-chave: Sistema Nervoso Central. COVID-19. Alterações Cognitivas. Sequelas.

ABSTRACT:

The objective was to conduct a narrative review of studies dealing with the neurocognitive impacts of COVID-19. The search in indexed databases was made from the identification of keywords in the title of the articles. Then, the abstracts were read and, those that addressed the presence of long-term infection sequelae were selected and read in full. It was identified that the most reported cognitive alterations were: memory, mainly work, attention, visuospatial and visuoconstructive skills. The findings point to the need for new studies that seek to better understand the mechanisms of action of SARS-Cov-2, identify the presence of biomarkers that detect impairment of cognition in the long term and define intervention techniques in cases of significant prejudice. For this, a work with many hands is essential, where Psychology, more specifically Neuropsychology, plays an important role in identifying the affected

¹Artigo de trabalho de conclusão de curso de Graduação em Psicologia do Centro Universitário Academia, na Linha de Pesquisa Neuropsicologia. Recebido em 30/05/2022 e aprovado, após reformulações, em 22/06/2022.

² Discente do curso de graduação em Psicologia do Centro Universitário Academia (UNIACADEMIA) E-mail: julianogueiraof@gmail.com

³ Doutor em Saúde pelo programa de pós-graduação em Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) E-mail: elianebanhato@uniacademia.edu.br

functions and in developing strategies of cognitive stimulation to promote more functionality and quality of life to those affected.

Keywords: Central Nervous System. COVID-19. Cognitive Alterations. Sequelae.

1 INTRODUÇÃO.

Os coronavírus (CoVs) são um grupo de vírus RNA que causam infecções respiratórias e gastrointestinais. Ao longo do tempo, novas manifestações do vírus foram se mostrando mais agressivas e invadindo outros sistemas para além dos pulmonares. Em dezembro de 2019, uma nova forma foi identificada, o SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavírus 2), que rapidamente se espalhou pelo mundo, resultando na pandemia por Covid-19 (MATÍAS-GUIU, 2020).

O SARS-CoV-2, também chamado de novo coronavírus é um betacoronavírus descoberto em amostras obtidas de pacientes com pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. Pertence ao subgênero Sarbecovírus da família Coronaviridae e é o sétimo coronavírus conhecido a infectar os seres humanos (BRASIL, 2021).

Denominada de COVID-19 (Coronavirus disease – 19), a doença causada por esse vírus tem como principais sintomas febre, cansaço e tosse seca. Alguns pacientes podem apresentar congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar ou olfato, erupção cutânea ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés. A maioria das pessoas (cerca de 80%) se recupera da doença sem precisar de tratamento hospitalar. As pessoas idosas e as com outros comprometimentos de saúde como pressão alta, problemas cardíacos e pulmonares, diabetes ou câncer, têm maior risco de desenvolverem quadros mais graves. No entanto, qualquer pessoa pode adquirir a COVID-19 e apresentar uma condição grave.

A gravidade da doença e as repercussões psicossociais dela decorrentes faz com que os estudos venham sendo direcionados para o desenvolvimento de medidas que reduzam as implicações e os riscos por ela ocasionados. Além dos sintomas mais conhecidos na COVID-19, pesquisas vêm demonstrando que para além dos pulmonares, diferentes sistemas podem sofrer comprometimento, dentre eles, o sistema nervoso. Sequelas neurológicas estão presentes em pacientes pós-covid, não

só daqueles afetados pela forma mais grave da doença, mas também em casos moderados e leves (GAMA; CAVALCANTE, 2020).

Mesmo que ainda sejam poucas as comprovações, há evidências de que os mecanismos de ação da infecção podem causar prejuízos mais amplos no organismo humano. As manifestações da COVID-19 no Sistema Nervoso Central têm se apresentado em diferentes aspectos, seja no sistema funcional, na cognição ou na saúde mental, o que leva os estudiosos a se preocuparem com a grande abrangência que o vírus pode atingir no organismo, tanto a curto, quanto a longo prazo. Dessa forma, pacientes que tiveram alta hospitalar, podem apresentar a chamada Síndrome Pós-covid (PROGRAMA RADIS DE COMUNICAÇÃO E SAÚDE). E muitos pesquisadores têm trabalhado na investigação desses aspectos, se baseando nas manifestações e sequelas de outras Síndromes Respiratórias Agudas (BEAUD et al. 2021).

Descobrir a real dimensão do impacto global da COVID-19 e a extensão e prognóstico de suas manifestações neurológicas é tarefa que está na pauta da pesquisa científica mundial a fim de que possam ser amenizados os efeitos futuros. É possível, no entanto, elencar as principais evidências já conhecidas sobre as causas e principais fatores determinantes para essas neuropatologias residuais.

O presente estudo objetiva identificar e discutir sobre as modificações estruturais e funcionais que o SARS-CoV-2 causa no Sistema Nervoso Central, bem como as possíveis neuropatologias que podem ser desencadeadas a partir dessa infecção. De modo mais específico busca-se identificar o perfil etário mais acometido pelo comprometimento do Sistema Nervoso Central, assim como as diferenças entre os sexos, destacar os principais fatores de risco físicos e psicológicos envolvidos e os que mais sofreram modificações e analisar como a Psicologia pode contribuir frente a essas doenças residuais. Para tanto, optou-se pela realização de uma revisão narrativa das publicações nesse campo de estudos, acreditando que essa estratégia seja adequada para a sistematização de conhecimentos e por oferecer uma atualização abrangente sobre um determinado tema.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo qualitativo de revisão narrativa da literatura sobre a temática das repercussões do novo coronavírus na capacidade cognitiva de indivíduos que contraíram a doença. A revisão narrativa é apropriada para discutir o estado da arte sobre um determinado assunto, a partir de uma análise ampla da literatura. Apesar de não estabelecer critérios explícitos e sistemáticos o método é fundamental para a aquisição e atualização do conhecimento (VOSGERAU; ROMANOWSK, 2014).

Foram recuperados artigos nos idiomas inglês, português e espanhol indexados nas bases de dados da Scielo (Scientific Electronic Library Online); Google Scholar; Elsevier e PubMed. Os descritores utilizados foram Sistema Nervoso Central, COVID-19, Cognição e Sequelas. O critério utilizado para inclusão das publicações era ter as expressões utilizadas nas buscas no título ou nas palavras-chave. Foram excluídos os artigos que não contemplavam o critério de inclusão e os que apareceram em duplicidade em mais de uma base de dados. Nessa busca não foram utilizadas limitações, como tipo de estudo ou ano por se tratar de um tema recente, ainda com poucas pesquisas finalizadas.

Foram lidos 60 textos, dos quais 37 títulos constam nesta revisão e estão listados no quadro a seguir:

Autores	Título da Obra	Fonte	Local	Ano
Araújo, J. M.; Branco, M.; Machado, A.	Defeito Cognitivo e COVID-19	Sinapse	Portugal	2020
Bai, F. et al.	SARS-CoV-2 and the nervous system: review on pathogenesis of nervous system SARS-CoV-2 damage	Neurology of COVID-19	Itália	2021
Beaud, V. et al.	Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19	Journal of Neurology,	Suíça	2021

		Neurosurgery & Psychiatry		
Beghi, E. et al.	COVID-19 Infection and Neurological Complications: Present Findings and Future Predictions	Neuroepidemiology	Itália	2020
Ministério da Saúde, Brasil	O que é a COVID-19?	Governo Federal	Brasil	2020
Costa, A.; Silva-pinto, A	Manifestações Neurológicas e COVID-19.	Revista Científica da Ordem dos Médicos	Portugal	2020
Dasgrupta, A. ; Kalhan, A. ; Kalra, S.	Long term complications and rehabilitation of COVID-19 patients.	J Pak Med Assoc.	India	2020
Dantas, M. C. S. et al.	Complicações neurológicas da COVID-19 em crianças: revisão de escopo	Enfermagem Brasil	Brasil	2022
Del brutto, O. H. et al.	Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort	European Journal of Neurology	Estados Unidos	2021
Dini, M.; Priori, A.; Ferrucci, R.	Cognitive dysfunction and rehabilitation	Neurology of COVID-19	Itália	2021

Ellul, M. A. et al.	Neurological associations of COVID-19	Lancet Neurol	Reino Unido	2020
Ferrucci, R. et al.	Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19	Brain Sciences	Itália	2021
Gama, B. D. S.; Cavalcante K. N.	Pandemia do covid-19: acometimento neurológico e os impactos cerebrais.	Brazilian Journal of Health Review	Brasil	2020
Gomes, A. C. A. et al.	Síndrome Neurológica Pós-Covid.	Especialidades médicas - atualizações sobre COVID-19	Brasil	2021
Graham, E. L. et al.	Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”.	Annals of clinical and translational neurology	Estados Unidos	2021
Hekena, M. T. et al.	Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease.	Alzheimer's Research & Therapy	Estados Unidos	2020
Helms, J. et al.	Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection.	New England Journal of Medicine	Inglaterra	2020
Kim, Y. et al.	Significance and Associated Factors of Long-Term Sequelae in Patients after Acute COVID-19 Infection in Korea	Infection e Chemotherapy	Coreia	2021

Kotfis, K et al.	COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic	Crit Care	Estados Unidos	2020
Leite, S. A.	Reabilitação das funções mentais, cognitivas e psicológicas após quadro de covid-19	Reabilitação do paciente com condições pós-covid. Reabilitação das funções mentais, cognitivas e psicológicas após quadro de covid-19	Brasil	2021
Mao, L. et al.	Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China	JAMA Neurology	China	2020
Matías-guiu, J. et al.	¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARS-CoV-2?	Neurología	Espanha	2020
Mattioli, F. et al.	Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up	Journal of Neurology	Itália	2021
Mazza, Mario Gennaro et al.	Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up.	Brain, behavior, and immunity	Itália	2021
Nascimento, O. J. M.	CoV-2 (COVID-19) no Brasil: organização do	Revista Brasileira de Neurologia	Brasil	2020

	grupo NEUROCOVID-RIO e achados preliminares.			
Nogueira, I. C.; Fontoura, F. F.; Carvalho, C. R. F.	Recomendações para avaliação e reabilitação pós-covid-19.	Assobrafir	Brasil	2021
Rodrigues, F. A. et al.	Perda progressiva de memória em pacientes recuperados da sars-cov-2 / covid-19.	Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação	Brasil	2021
Oxley, T. J. et al.	Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young	New England Journal of Medicinen	Inglaterra	2020
Programa Radis de Comunicação e Saúde	Dias que nunca terminam: sintomas persistentes relacionados à Síndrome Pós-Covid surpreendem pacientes e pesquisadores	RADIS: Comunicação e Saúde	Brasil	2020
Serrano-Castro, P. J. et al	Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada?.	Neurología	Espanha	2020

Silva, A. A. S.	Revisão sistemática acerca das sequelas da Covid mais leves	Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG	Brasil	2021
Singh, A.K. et al.	Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and neurodegenerative disorders	Dermatologic Therapy	India	2020
Vasques, A. T. D. et al.	Manifestações neurocomportamentais da COVID-19: uma revisão bibliográfica.	Psicologias em Movimento	Brasil	2021
Versace, V. et al.	Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19.	Clinical Neurophysiology	Itália	2021
Yesilkaya, U. H.; Sem, M.; Balcioglu Y. H.	COVID-19-related cognitive dysfunction may be associated with transient disruption in the DLPFC glutamatergic pathway.	Journal of Clinical Neuroscience	Turquia	2021
Zhou, H. et al.	The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients.	Journal of psychiatric research	China	2020
Zubair, A. S. et al.	Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review	JAMA Neurol	Estados Unidos	2020

A análise dos resultados ocorreu a partir da organização e síntese das publicações. Posteriormente, prosseguiu-se com a análise e interpretação dos dados, com a leitura dessas sínteses e o agrupamento dos dados em temas semelhantes.

3 RESULTADOS

Para além de uma síndrome respiratória aguda os estudos mais recentes detectaram complicações multissistêmicas da COVID-19. Dentre elas, cita-se as alterações que o SARS-CoV-2 provoca no Sistema Nervoso Central (SNC), não só de indivíduos que contraíram a forma grave da doença, mas também daqueles com quadros leves a moderados. Aliado a isto, os sintomas podem se prolongar caracterizando o que vem sendo chamado de COVID longa ou síndrome pós-COVID.

Diversos estudos abordam a relação entre a infecção pelo vírus e a ocorrência de prejuízos neurológicos e de funções neuropsicológicas que podem afetar a saúde e a capacidade funcional das pessoas a longo prazo. Procurou-se aqui compilar os conhecimentos adquiridos até o momento, trazendo dados científicos que corroboram com as informações apresentadas. Os temas foram distribuídos nos seguintes eixos temáticos: mecanismos de ação do SARS-CoV no SNC, manifestações neurológicas durante a infecção e alterações cognitivas da COVID-19.

3.1 OS MECANISMOS DE AÇÃO DA COVID-19 NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os coronavírus podem invadir o sistema nervoso tanto direta quanto indiretamente. Na ação direta, é o próprio vírus que alcança o sistema nervoso desencadeando processos inflamatórios e degenerativos. Por ação indireta, os comprometimentos são decorrentes da ativação de mecanismos imunomediados (BAI et al, 2021, p. 1-2). A seguir descreve-se as quatro principais vias de invasão.

A lesão viral imediata é decorrente da habilidade do SARS-CoV-2 atravessar a barreira hematoencefálica. Por ser potencialmente neurotrópico, ele atinge diversas

células cerebrais, como os neurônios e as células gliais (ROJAS; RITTER; PIZZOL, 2021; SINGH et. al, 2020; VASQUES, et al., 2021).

Outro meio de ação é a partir do comprometimento de sistemas orgânicos não relacionados com o Sistema Nervoso Central, particularmente presente na fase grave da doença. Nesse momento ocorreria um estado de falência multiorgânica e um estado inflamatório importante. Em decorrência, ativa-se o sistema imunológico com a produção de citocinas em larga escala, fenômeno conhecido como “tempestade de citocinas”. A reação inflamatória excessiva consiste na ação de um sistema complexo de leucócitos, células endoteliais e plaquetas para combater a agressão do vírus. Em excesso, no entanto, as citocinas podem ter um efeito negativo, como deixar os vasos sanguíneos excessivamente porosos, baixar a pressão arterial, esgotar o oxigênio dos órgãos e mesmo causar a morte. Assim, o processo inflamatório excessivo abre uma brecha na barreira hematoencefálica e permite que o vírus alcance o cérebro causando, por exemplo, uma encefalopatia necrosante aguda (SINGH et. al, 2020; MAO et al. 2020; ZUBAIR et al. 2020).

A ação do vírus pode ocorrer também a partir do sistema nervoso periférico. Nesse caso, a entrada ocorreria por meio do nervo olfatório, da circulação sanguínea ou de vias neuronais, atingindo o bulbo olfatório. E então, o vírus se propagaria, já que esse conjunto de nervos não é protegido pela barreira hematoencefálica (SINGH et. al, 2020; VASQUES, et al., 2021).

Também existem relatos da invasão cerebral pelo coronavírus associado a células gliais. Uma vez nas células gliais, uma série de comprometimentos podem ocorrer. Estudos mostram que o novo coronavírus afeta de forma significativa os astrócitos e micróglia com função importante na sinalização do impulso elétrico para os neurônios e, em consequência, para a realização de diferentes comportamentos, tais como pensamentos, movimentos e aprendizagem (SINGH et. al, 2020; ZUBAIR et al. 2020)

A infecção pelo vírus pode envolver o sistema nervoso tanto no momento do diagnóstico, em que são manifestados sintomas neurológicos durante a fase aguda, quanto por complicações neurológicas que podem surgir após não existir mais manifestação viral no organismo. Bai e colaboradores (2021, p. 3-14) denominaram

essa associação de “Neuro-COVID”. Já se identificou maior prevalência de doenças cerebrovasculares em pacientes acometidos pela COVID-19.

Compreender como a doença pode causar complicações neurológicas pode auxiliar na detecção da presença viral e no tratamento adequado para esses pacientes. (SINGH et. al, 2020). Entender os efeitos que o novo coronavírus pode ter no SNC é essencial para uma melhor assimilação sobre as possíveis consequências da COVID-19.

3.1.1 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DURANTE A INFECÇÃO

Durante a fase aguda da infecção pela COVID-19, aproximadamente 36% dos pacientes apresentam sintomas neurológicos dos quais 25% podem ser atribuídos ao envolvimento direto do sistema nervoso central (HENEKA et al. 2020). Dentre a sintomatologia neurológica que pode ser observada durante o período agudo da doença, as mais comuns são: cefaleia, tontura, alterações de consciência, doença cerebrovascular aguda, ataxia, convulsão, assim como outras manifestações que incluem a anosmia, ageusia, dor nervosa, infecção do sistema nervoso central, encefalopatia, e manifestações neuromusculares (MAO et al. 2020; ZUBAIR et al. 2020).

Em um estudo com 214 pacientes, Mao e colaboradores (2020), apontaram sintomas neurológicos em 36,4% dos pacientes sendo identificadas em 3 categorias: (a) no SNC: AVE, vertigem, cefaleia, consciência prejudicada, ataxia, convulsões, encefalopatia, desordens do movimento; (b) no sistema nervoso periférico – comprometimento do paladar, comprometimento do olfato, comprometimento da visão, dor neural, neuropatia de nervos cranianos, síndrome de Guillain-Barré e síndrome de Miller-Fisher; (c) no musculoesquelético. Os sintomas ocorreram de formas mais comuns em pacientes com infecção grave, de acordo com seu estado respiratório, a média de idade era 52,7 anos, e a maioria era do sexo masculino. Os pacientes com infecção grave eram mais velhos – média de 58,2 anos, apresentavam maior número de comorbidades, especialmente hipertensão, e menos sintomas típicos de COVID-19, desencadeando maior índice de manifestações neurológicas.

Costa e Silva-Pinto (2020) verificaram que os pacientes que apresentavam alterações neurológicas também eram, frequentemente, portadores de doenças complexas, múltiplas comorbidades, maior fator de risco vascular, ou ainda os que faziam tratamento com imunossupressores. A maioria era idosa, com quadro anterior de insuficiência respiratória.

Oxley e colaboradores (2020) relataram casos de pacientes com menos de 50 anos de idade que apresentaram sintomas de início de Acidente Vascular Isquêmico de grandes vasos. Helms e colaboradores (2020) observaram que pacientes com sintomas neurológicos associados a COVID-19 apresentavam desde dificuldades cognitivas simples até agitação extrema, confusão mental e delírio.

Quanto às alterações específicas de domínios cognitivos, cabe ressaltar que, frequentemente, não foram bem identificadas, não revelando a real incidência de possíveis alterações cognitivas agudas. Isso porque, o foco principal dos atendimentos naquele momento de crise aguda era gerir as manifestações sintomáticas de maior urgência, o grande afluxo de pacientes em estado de saúde crítico, com quadros infecciosos que demandavam prioridade. Por estas razões, a realização de avaliação neuropsicológica formal nos pacientes da COVID-19 só ocorreu na fase pós-aguda, o que pode ter resultado em uma redução dos recursos à prevenção no domínio dos déficits cognitivos (KOTFIS et al. 2020; DINI; PRIORI; FERRUCCI, 2021).

Frontera e colaboradores (2021) registraram a prevalência e mortalidade associadas a diagnósticos neurológicos em pacientes hospitalizados com COVID-19. Alguma alteração neurológica após 2 dias do início dos sintomas foi encontrada em 13,5% dos doentes. Os diagnósticos mais comuns foram encefalopatia tóxica/metabólica, convulsão, acidente vascular encefálico e lesão hipóxica/isquêmica. Estes pacientes eram, em sua maioria, mais velhos, do sexo biológico masculino, com comorbidades, intubados e com escores mais altos de avaliação sequencial para falência de órgãos. Após o ajustamento desse perfil foi constatado maior risco de mortalidade dentro do hospital (38%) nos pacientes com COVID-19 e distúrbios neurológicos. O estudo concluiu, utilizando critérios metodológicos rígidos, que pacientes neurológicos apresentavam quadros mais graves, tinham os biomarcadores inflamatórios aumentados e, mais frequentemente

iam a óbito hospitalar, uma vez que as taxas de alta nesses pacientes se mostraram menor em relação a paciente sem alterações neurológicas.

Os estudos citados mostraram a presença de sintomas neurológicos no período agudo da doença. No entanto, tal condição pode persistir a longo prazo. Por outro lado, pacientes que apresentaram sintomas leves ou mesmo os assintomáticos podem apresentar comprometimento em seu sistema nervoso. E essas alterações podem permanecer mesmo quando os sintomas respiratórios já tiverem desaparecido (MAO et al. 2020; ZUBAIR et al. 2020).

A persistência de sintomas, de maneira geral, tem se mostrado frequente, e estudiosos de todo o mundo têm voltado sua atenção para esse fator. Atualmente as terminologias COVID-longo e Síndrome pós-COVID são usadas para denominar a duração da sintomatologia por tempo maior que o esperado para a doença. A interpretação das sequelas neurológicas da COVID-19 tem sido feita, com base na fisiopatologia da infecção ou no que se sabe sobre outras doenças infecciosas e síndromes respiratórias agudas.

Dentre os vários domínios que podem ser afetados na fase pós- infecção pela COVID-19, cita-se a cognição, ou seja, a capacidade de processar informações e transformá-las em conhecimento. As alterações cognitivas interferem na interpretação de mundo e na capacidade funcional, comprometendo a qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

3.1.2 ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS PROVOCADAS PELA COVID-19

A disfunção cognitiva é conceituada a partir da presença de déficits que afetam uma ou mais funções cognitivas como memória, linguagem, funções executivas, atenção, habilidades visuoespaciais, entre outras. Suas causas podem ser muitas, podendo se apresentar em manifestação clínica de processos neurodegenerativos subjacentes, hipóxia, hiperinflamação, eventos cerebrovasculares ou lesão traumática. Podem ser classificadas de acordo com a gravidade, tipo de início e curso de doença.

Alguns aspectos que contribuem para a disfunção cognitiva no contexto da COVID-19 são (1) os fatores hospitalares, uma vez que a internação, principalmente

em unidade de terapia intensiva gera o isolamento social, e em casos mais graves a necessidade de ventilação mecânica ou sedação, por esses déficits estarem ligados a dificuldade respiratória prolongada, podendo causar lesão cerebral relacionada (2) a hipóxia, que é fator de risco no âmbito respiratório, juntamente com a angústia respiratória aguda e os quadros de edema pulmonar (3) e também processos vasculares tais como hiperinflamação, hipercoagulabilidade, isquemia e trombose, (4) as comorbidades, como por exemplo a idade avançada, hipertensão, obesidade e diabetes, também são fatores de risco importantes para o desenvolvimento de sequelas cognitivas.

O primeiro estudo prospectivo a investigar sequelas psiquiátricas e neurocognitivas a médio prazo em sobreviventes do COVID-19 foi realizado por Mazza e colaboradores (2021). Investigando 226 pacientes em um período de um a três meses após alta hospitalar, constataram, por meio de uma série de testes envolvendo avaliação psicopatológica e cognitiva, que tanto a existência de psicopatologias anteriores, quanto a inflamação sistêmica, geraram efeitos negativos sobre a capacidade neurocognitiva dos pacientes estudados. O principal achado desse estudo foi a presença de sintomatologia depressiva persistente isolada, o que também pode afetar a cognição, presente em sua maioria em pacientes do sexo feminino. Associados a isso, observou-se uma alta taxa de déficits cognitivos em sobreviventes do COVID-19 independentemente da gravidade médica da doença. As funções executivas e coordenação psicomotora foram as que demonstraram maior prejuízo e o processamento de informações, a fluência verbal e a memória de trabalho foram prejudicadas em cerca de 30% da amostra. Apesar das limitações vigentes no estudo, ele apresenta dados importantes, principalmente acerca da relação entre cognição, inflamação e a saúde mental na avaliação das sequelas pós-COVID-19.

A associação entre inflamação sistêmica e o surgimento de disfunção cognitiva é corroborada por análises de marcadores inflamatórios. O aumento da concentração sérica da Proteína C-Reativa (PCR) demonstra a existência de relevante correlação entre níveis séricos de PCR e disfunção cognitiva na atenção contínua, uma vez que existe participação do processo inflamatório sistêmico associado ao comprometimento cognitivo de modo geral (SHEN et al., 2019; ZHOU et al., 2020).

Estudos de relatos de pacientes revelam alterações no padrão cognitivo e comprometimento nas funções executivas, memória, atenção, e habilidades visuoespaciais e visuoespaciais com orientação e linguagem relativamente preservadas. Também se verificam disfunção executiva em alguns dos pacientes, com predominância de declínio na fluência léxica. E foram constatados sintomas como anosmia, fadiga, dor de cabeça, ageusia, dispneia, dor articular e muscular, insônia, queda de cabelo, arritmia, perda auditiva, tremores, tonturas e dor radicular (BEAUD et al. 2020; MATTIOLI et al. 2021).

Outros casos manifestaram, meses após a infecção, sintomas graves de desorientação, perda de memória e quadros neurológicos críticos, nos quais alguns chegaram à óbito ou sofreram danos irreversíveis, o que revela que o impacto do vírus no sistema nervoso talvez seja mais devastador do que o impacto nos pulmões (GOMES et al. 2021).

Estes perfis cognitivos, juntamente com distúrbios de humor e ansiedade, também estão associados aos casos relatados de outras Síndromes de Angústia Respiratória Aguda (ARDS) nos quais foram descritos déficits cognitivos apresentados pelos pacientes. Igualmente, os danos estruturais, como lesões isquêmicas ou hipoxia do hipocampo, lesões de núcleos da base ou do cerebelo, bem como atrofia cerebral ou interrupção da conectividade funcional, que ocorrem frequentemente em pessoas que tiveram a Síndrome (ARDS), podem contribuir para a compreensão os prejuízos neurocognitivos em decorrência do coronavírus (HOPKINS et al. 2005; HOPKINS; GALE; WEAVER, 2006).

Existe ainda a possibilidade de outras áreas serem afetadas como o córtex frontal, orbitofrontal, giro cingulado, tálamo e estruturas límbicas, pois estas também podem apresentar neurotropismo viral (DELL BRUTTO et al. 2021). Ferrucci e colaboradores (2021) apontam para uma desaceleração na velocidade do processamento cerebral como resultado de alterações cerebrais diretamente relacionadas ao neurotropismo viral não sendo um efeito da hipoxemia generalizada ou de outras consequências sistêmicas do COVID-19.

Há relatos também de casos de disfunções de memória verbal e espacial de longo prazo estando relacionados a fatores hipóxicos, como resultado de neuroinflamação mediada por citocinas (VERSACE et al. 2021). Estudos

especulatórios apontam que os déficits cognitivos tenham relação com um neurotropismo voltado para a interrupção transitória das vias gabaérgica e glutamatérgica (YESILKAYA; SEN; BALCIOGLU, 2021).

De acordo com Heneka e colaboradores (2020), evidências sugerem que casos de sobreviventes da COVID-19 têm alto risco para o desenvolvimento posterior de doenças neurológicas e, em particular, a facilidade para o desenvolvimento de doença de Alzheimer. Deve-se então estar em alerta para um eventual aumento em tais casos em pessoas que já foram infectadas pelo SARS-CoV-2 (HENEKA et al., 2021).

O estudo desenvolvido pelo grupo “NeuroCovid-Rio”, com o objetivo de pesquisar o surgimento de manifestações neurológicas pós-infecciosas, onde se incluem os distúrbios cognitivos e do movimento, como a doença de Parkinson, apontam a piora cognitiva em pacientes idosos que já apresentam comprometimento cognitivo leve, doenças desmielinizantes centrais, por exemplo, a esclerose múltipla, e/ ou periféricas, como as polirradiculoneuropatias desmielinizantes inflamatórias (NASCIMENTO, 2020).

Apesar do surgimento de sintomas neurológicos associados à infecção por COVID-19 e a gravidade da doença poderem ser fatores determinantes para desencadear sequelas cognitivas, hoje já existem estudos que apontam para sintomas cognitivos de médio e longo prazo em pacientes com sintomas leves ou assintomáticos.

3.1.3 COMPROMETIMENTO COGNITIVO EM PACIENTES COM COVID 19 LEVE OU ASSINTOMÁTICOS

O reconhecimento de doenças neurológicas associadas ao SARS-CoV-2 em pacientes cuja infecção respiratória é leve ou assintomática pode ser desafiador. A identificação da ligação entre infecções e doenças neurológicas, provavelmente permanecerá pequena. No entanto, esses pacientes podem ficar com sequelas neurológicas graves (ELLUL, et al. 2020).

A pesquisa realizada por Graham e colaboradores (2021), com pacientes que apresentaram apenas sintomas respiratórios leves e transitórios, e nunca desenvolveram quadro que necessitasse de internação, demonstra a presença de

sintomas neurológicos como dificuldade cognitiva, conhecida como “névoa cerebral”, tendo alterações na memória de curto prazo e funções de atenção, o que gera certa piora na qualidade de vida significativamente nas áreas de cognição, fadiga e memória de trabalho.

Mattioli e colaboradores (2021) corroboram essa possibilidade ao avaliarem 120 profissionais de saúde que tiveram COVID-19 leve a moderada e 30 controles saudáveis, a fim de avaliar a disfunção cognitiva, quatro meses a partir do diagnóstico. Descobriram que 30% dos pacientes com COVID-19 tinham pelo menos um déficit cognitivo em comparação com as pessoas do grupo controle (23%). Isso demonstra que os acometimentos neurocognitivos têm se manifestado de maneira independente à gravidade da doença.

É crescente o número de estudos que buscam demonstrar que o organismo de qualquer pessoa que tenha sido infectada pela COVID-19 é passível de desenvolver ou de engatilhar déficits em algum domínio neurológico.

Uma pesquisa realizada na Coreia, com 900 entrevistados que tiveram COVID-19, dos quais 3,2% foram assintomáticas e 84,8% tiveram sintomas leves, descobriram que vários tipos de sequelas de longo prazo poderiam estar presentes mesmo em pacientes jovens com sintomas leves, embora o número total de sequelas diminua ao longo do tempo. As sequelas predominantes nesse grupo de baixa gravidade da doença eram fadiga, dificuldade de concentração, amnésia e disfunção cognitiva (KIM, et al. 2021).

Ainda que evidências iniciais demonstrem a existência da COVID longa em pessoas com sintomas leves ou assintomáticos, é difícil afirmar ao certo a prevalência, incidência ou a relação da causa entre a doença COVID-19 e as sequelas a longo prazo dos casos amenos (SILVA, 2021). Faz-se necessário que os profissionais da área da saúde estejam atentos para intervirem na recuperação e minimização das sequelas apresentadas pelos pacientes na fase pós-covid.

3.3 TRATAMENTO DA SÍNDROME PÓS-COVID: O PAPEL DO PSICÓLOGO

A partir do entendimento de que muitas sequelas físicas, cognitivas e psicológicas podem estar presentes no indivíduo que apresentou COVID-19, é preciso

refletir sobre o papel do psicólogo como membro de uma equipe multidisciplinar voltada para o acompanhamento desses pacientes. Além disso, não se pode deixar de pensar que esse profissional deve estar atento também aos familiares dos que tiveram a doença, bem como a toda a equipe profissional, de modo a reduzir o impacto emocional de todos os envolvidos. Especificamente no atendimento ao comprometimento cognitivo dos pacientes, a Neuropsicologia, especialidade da psicologia, pode auxiliar, tanto na investigação das funções comprometidas, quanto na intervenção com vistas à reabilitação dessas funções.

A avaliação cognitiva deve incluir medidas neuropsicológicas e comportamentais para identificar vantagens e declínios cognitivos, definir as dificuldades de vida diária decorrentes e desenvolver áreas básicas das funções cognitivas como atenção, linguagem, memória, capacidade visuoespacial e associação de ideias (KRASNER, 1971). A partir dessa identificação poderá desenvolver estratégias individualizadas de estimulação cognitiva, centrada na abordagem de planejamento de metas, que visem recuperar da melhor maneira possível o comprometimento adquirido pelo paciente e ainda, manter preservadas as funções conservadas (LEITE, 2021). Ainda segundo esse autor, outra estratégia é a reorganização de áreas cerebrais preservadas que, por meio do treino cognitivo, são selecionadas para desenvolver mecanismos de adaptação para exercer as funções que foram perdidas em outras áreas (LEITE, 2021).

No cenário da COVID-19, uma possibilidade de avaliação desenvolvida, e recentemente traduzida para o português, é a Escala do estado funcional Pós-COVID-19 (Post-COVID-19 Functional Status Scale – PCFS) que funciona como uma estratégia para avaliar limitações após infecção por SARS-CoV-2. Esta escala abrange toda a extensão dos desfechos funcionais, por estar focada nas limitações das atividades de vida diárias, nas quais as disfunções cognitivas podem ter influência direta (NOGUEIRA; FONTOURA; CARVALHO, 2021).

O psicólogo, portanto, é indispensável dentro de uma equipe interdisciplinar por ser o responsável por esse processo avaliativo da cognição, podendo contribuir, a partir desta escala ou de outro instrumento, para avaliação, interpretação e manejo das possibilidades de estimulação diante dos resultados obtidos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As alterações neurocognitivas têm se mostrado cada vez mais evidentes no decorrer da COVID-19, principalmente no período após a infecção. É de extrema importância que pacientes recuperados da Sars-Cov-2, que apresentem alterações cognitivas, realizem uma avaliação neuropsicológica completa (RODRIGUES et. al, 2021) com o objetivo de identificar possíveis sequelas advindas da infecção viral o mais cedo possível, de forma a existir maiores possibilidades de reabilitação. Da mesma forma, é enfatizada a importância dos programas de neuroreabilitação em que o atendimento interdisciplinar se faz presente.

Novas pesquisas que apontem para uma possível neuroplasticidade nos casos de COVID-19, através de estimulação cognitiva, que é a base da reabilitação e melhora nestas funções são importantes. A junção das intervenções de saúde de diferentes áreas é essencial em todo esse acompanhamento aos pacientes para uma melhor compreensão do prognóstico de casos futuros (LARSON, 2020; RODRIGUES et. al, 2021).

A observação do impacto de longo prazo que as infecções pelos coronavírus anteriores tiveram nas manifestações neurológicas, sejam elas físicas ou dos domínios psicológicos e na saúde global, pode ser uma ferramenta útil no planejamento da reabilitação de COVID-19, além de enfatizar a necessidade de reforçar os sistemas de saúde, assegurando que a investigação e os esforços de desenvolvimento sejam adaptados às necessidades atuais (BEGHI ET. AL.; DASGUPTA; KALHAN; KALRA, 2020).

Quanto às limitações encontradas nos estudos aqui discutidos, Dini, Priori e Ferrucci (2021) apontam para a variabilidade considerável do tamanho da amostra nas diferentes pesquisas, sendo a maioria caracterizada por pequenas amostras. Também foi notado que grande parte dos estudos apresentou relação desequilibrada na identificação sobre a predominância dos déficits cognitivos no sexo biológico, uma vez que, em geral, o sexo masculino representa a maioria da amostra. Essencialmente, vários estudos diferiram em termos de as características clínicas dos pacientes, alguns foram focados em pacientes que tinham recuperado de COVID-19 grave, enquanto outros se concentraram em pacientes com um quadro mais brando

da doença, assim como também as diferenças entre os tipos de baterias de avaliação psicológica, o que dificulta uma generalização e especificidade.

Outra limitação que se detectou foi a natureza observacional da maioria dos estudos. A ausência de grupo controle não permite uma conclusão definitiva sobre o papel da COVID-19 na disfunção cognitiva que se é observada. Além disso, os dados normativos coletados em diferentes nacionalidades, língua e etnias, influem na heterogeneidade dos resultados.

Sugere-se o desenvolvimento de protocolos terapêuticos focados em um estabelecimento sistematizado para a pesquisa e reabilitação dos sintomas pós-COVID, com a possibilidade que as funções sejam restauradas pelo menos em parte. É necessário que os estudos sobre a temática continuem e se aprofundem, de modo a levantar questionamentos sobre o quanto o vírus pode impactar diferentes áreas a curto e longo prazo, fazendo-se relevante a análise e melhor compreensão destes impactos, a fim de que se possam ser amenizados os efeitos futuros no SNC.

Os sistemas de saúde e os profissionais das diversas áreas têm um grande desafio pela frente para reconhecer e estudar a doença, sua evolução e os efeitos prolongados, para que esses esforços resultem em acolher e atender possíveis demandas de casos futuros que exijam, eventualmente, mais atenção no que se refere a tratamentos psiquiátricos, acompanhamentos de alterações cognitivas, além do socorro aos pacientes que demonstrarem sintomas eminentemente neurológicos.

Espera-se que o presente estudo possa contribuir para fomentar a discussão acerca da COVID-19 e suas influências neuropsicológicas, somando-se à literatura já existente, principalmente nacional.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, J. M.; BRANCO, M.; MACHADO, A. Defeito Cognitivo e COVID-19. **Sinapse**, v. 20, n. 2, p. 17-22, Portugal, abr-jun 2020. Disponível em: <http://www.sinapse.pt/section.php?id=61>. Acesso em: 12 nov 2021.

BAI, F. et al. SARS-CoV-2 and the nervous system: review on pathogenesis of nervous system SARS-CoV-2 damage. *In*. PRIORI, Alberto. **Neurology of COVID-19**. Milano University Press, p. 1-2, 2021.

BEAUD, V. et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, Switzerland, v. 92, n. 5, p. 567-568, abr

2021. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/92/5/567>. Acesso em: 29 nov. 2021. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325173>.

BEGHI, E. et al. COVID-19 Infection and Neurological Complications: Present Findings and Future Predictions. **Neuroepidemiology**, v.54, n. 5, p. 364-369, 2020. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/508991#>. Acesso em: 23 mar 2022. doi: 10.1159/000508991.

BRASIL. Ministério da Saúde. **O que é a COVID-19?** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/o-que-e-o-coronavirus>. Acesso em: 30 out 2021.

COSTA, A.; SILVA-PINTO, A. Manifestações Neurológicas e COVID-19. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**, v. 33, n. 12, p. 787-788, 2020. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/14504/6162>. Acesso em: 29 out 2021

DASGRUPTA, A. ; KALHAN, A. ; KALRA, S. Long term complications and rehabilitation of COVID-19 patients. **J Pak Med Assoc**. v. 70, n. 5, p. 131-135, 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-609383>. Acesso em: 29 mar 2022.

DANTAS, M. C. S. et al. Complicações neurológicas da COVID-19 em crianças: revisão de escopo. **Enfermagem Brasil**, v. 21, n. 2, 2022. Disponível em: <https://portalatlanticaeditora.com.br/index.php/enfermagembrasil/article/view/4861>. Acesso em: 14 mai 2022.

DEL BRUTTO, O. H. et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. **European Journal of Neurology**, v. 28, n. 10, p. 3245-3253, 11 fev 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.14775>. Acesso em: 30 out. 2021.

DINI, M.; PRIORI, A.; FERRUCCI, R. Cognitive dysfunction and rehabilitation. *In*: PRIORI, A. **Neurology of COVID-19**. Milano University Press, p.177-193, 2021.

ELLUL, M. A. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. v. 19, n. 9, p. 767-783, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332267/>. Acesso em: 19 mai 2022.

FERRUCCI, R. et al. Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19. **Brain Sciences**, v. 11, n. 2, p. 235-246, 13 fev 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/2/235>. Acesso em: 30 out 2021.

GAMA, B. D. S.; CAVALCANTE K. N. Pandemia do covid-19: acometimento neurológico e os impactos cerebrais. **Brazilian Journal of health Review**, v. 3, n. 6, 2020. Disponível em:

<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/21815>. Acesso em: 05 nov 2021.

GOMES, A. C. A. et al. Síndrome Neurológica Pós-Covid. *In: Diretório Acadêmico Dr. Eloy Henrique Dutra Câmara (Org.). Especialidades médicas - atualizações sobre COVID-19*. Ponta Grossa: Atena, 2021. p. 37-44. Disponível em: <https://www.atenaeditora.com.br/post-ebook/4394>. Acesso em: 01 nov 2021.

GRAHAM, E. L. et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. **Annals of clinical and translational neurology**, v. 8, n. 5, p. 1073-1085, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33755344/>. Acesso em: 22 abr 2022.

HEKENA, M. T. et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 12, n. 69, 2020. Disponível em: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-020-00640-3#citeas>. Acesso em: 15 mai 2022.

HELMS, J. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. **New England Journal Of Medicine**, v. 382, n. 23, p. 2268-2270, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294339/>. Acesso em: 20 out 2021.

HOPKINS, R. O.; GALE, S. D.; WEAVER, L. K. Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome. **Brain Injury**, v. 20, p. 263–271, 2006. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02699050500488199?journalCode=ibij> 20 Acesso em: 30 out 2021.

HOPKINS, R. O. et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 171, n. 4, p. 340-347, 15 fev 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15542793/>. Acesso em: 12 nov 2021.

KIM, Y. et al. Significance and Associated Factors of Long-Term Sequelae in Patients after Acute COVID-19 Infection in Korea. **Infection e Chemotherapy**. v. 53, n. 3, p. 463-476, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34405592/>. Acesso em: 20 mai 2022

KOTFIS, K et al. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. **Crit Care**. v. 24, n. 1, p. 176. Disponível em: COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic - PubMed (nih.gov). Acesso em: 30 abr 2022

KRASNER L. Terapia comportamental. **Annu Rev Psychol**, ed. 22, p.483-532, 1971. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4929233/>. Acesso em: 23 mai 2022.

LARSON, E. **COVID-19: Impact on the Brain and Psyche**. 06 mai 2020. Entrevistador: Kim Katerman. Entrevista concedida a Northwestern Medicina, 2020. Disponível em: <https://www.nm.org/about-us/northwestern-medicine-newsroom/nm-news-blog/covid-19-impact-on-brain-and-psyche>. Acesso em: 29 mar 2022.

LEITE, Samuel Araújo. 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. Reabilitação das funções mentais, cognitivas e psicológicas após quadro de covid-19**. São Luís, 2021. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/24264/1/PDF%20-%20Reabilita%20das%20fun%20cognitivas%20e%20psicol%20ap%20quadro%20de%20covid-19.pdf>. Acesso em: 23 mai 2021.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, p. 683-690, 1 jun 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>. Acesso em: 20 out 2021.

MATÍAS-GUIU, J. et al. ¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARS-CoV-2? **Neurología**, v. 35, n. 3, p. 170–175, Barcelona, abr 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136883/>. Acesso em: 24 out 2021.

MATTIOLI, F. et al. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. **Journal of Neurology**, v. 268, p. 4422–4428, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-021-10579-6>. Acesso em: 01 nov 2021. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10579-6>.

MAZZA, Mario Gennaro et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. **Brain, behavior, and immunity**, v. 94, p. 138-147, 2021. Disponível em: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-1103720>. Acesso em: 22 abr 2022

NASCIMENTO, O. J. M. CoV-2 (COVID-19) no Brasil: organização do grupo NEUROCOVID-RIO e achados preliminares. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 56, n. 2, p. 5-9, abr-jun 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1102903>. Acesso em: 05 nov 2021.

NOGUEIRA, I. C.; FONTOURA, F. F.; CARVALHO, C. R. F. **Recomendações para avaliação e reabilitação pós-covid-19**. Assobrafir, 2021. Disponível em: <https://assobrafir.com.br/wp-content/uploads/2021/07/Reab-COVID-19-Assobrafir-Final.pdf>. Acesso em: 25 mai 2022.

RODRIGUES, F. A. et al. Perda progressiva de memória em pacientes recuperados da sars-cov-2 / covid-19. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**. v. 7, n. 10, p. 1857–1873, 2021. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2715>. Acesso em: 29 mar. 2022.

ROJAS, H.; RITTER, C.; PIZZOL, F. D. Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteínas de matriz. **Rev. bras. ter. intensiva**, v. 23, n. 2, p. 222- 227, São Paulo, jun. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/fvs8zJc64hvpYgn9BzHBqtP/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 10 nov 2021.

OXLEY, T. J. et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. **New England Journal Of Medicinen**, New York, 28 abr 2020. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2009787#article_citing_articles. Acesso em: 30 out 2021

PROGRAMA RADIS DE COMUNICAÇÃO E SAÚDE. Dias que nunca terminam: sintomas persistentes relacionados à Síndrome Pós-Covid surpreendem pacientes e pesquisadores. **RADIS: Comunicação e Saúde**, n. 218, p. 26-31, nov. 2020.

SERRANO-CASTRO, P. J. et al. Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada?. **Neurología**, v. 35, n. 4, p. 245-251, mai 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485320300670?via%3Dihub>. Acesso em: 02 nov 2021.

SHEN X.N et al. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis and systematic review of 170 studies. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.** n.90, p. 590–598, 2019. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Inflammatory-markers-in-Alzheimer's-disease-and-A-Shen-Niu/58513e7841515d4dca0186c9cb6668c273c0a233>. Acesso em: 22 abr 2022.

SILVA, Ariana Aparecida Santos. **Revisão Sistemática acerca das sequelas da Covid mais leves**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)-Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG, Iguatama, 2021. Disponível em: <http://repositorio.fevasf.edu.br/handle/FEVASF/62>. Acesso em: 21 mai 2022.

SINGH, A.K. et al. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and neurodegenerative disorders. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 4, jul 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13591>. Acesso em: 19 out 2021.

VASQUES, A. T. D. et al. Manifestações neurocomportamentais da COVID-19: uma revisão bibliográfica. **Psicologias em Movimento**, v.1, n.1, p. 190-209, jul-dez 2021. Disponível em:

<https://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaISEPsicologias/article/view/798>.
Acesso em: 05 nov. 2021.

VERSACE, V. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. **Clinical Neurophysiology**, v. 32, n. 5, p. 1138-1143, mai. 2021. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245721000808?via%3Dihub>.
Acesso em: 29 nov. 2021.

VOSGERAU, D. S. A. R.; ROMANOWSKI, J. P. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. **Revista de Diálogo Educacional**, v. 41, n. 14, p. 165-189, 2014.

YESILKAYA, U. H.; SEM, M.; BALCIOGLU Y. H. COVID-19-related cognitive dysfunction may be associated with transient disruption in the DLPFC glutamatergic pathway. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 87, p. 153-155, mai. 2021.
Disponível em: [https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868\(21\)00117-X/fulltext](https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868(21)00117-X/fulltext).
Acesso em: 29 nov. 2021.

ZHOU, Hetong et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. **Journal of psychiatric research**, v. 129, p. 98-102, 2020. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32912598/>. Acesso em: 22 abr 2022.

ZUBAIR, A. S. et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. **JAMA Neurol.** v. 77, n. 8 p. 1018–1027, 2020. Disponível em:
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2766766>. Acesso em: 30 out 2021