

Efeitos neurocognitivos relacionados à COVID-19

Neurocognitive effects related to COVID-19

Efectos neurocognitivos relacionados con el COVID-19

Recebido: 17/08/2022 | Revisado: 24/08/2022 | Aceito: 25/08/2022 | Publicado: 02/09/2022

Maria Eugenia Paula Pires

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4459-3509>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: mariaeugenia@meta.edu.br

Diego de Sousa Sena

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7096-3027>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: diegosena2008@gmail.com

Matheus Antonio Rosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4538-7160>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: matheusantrosa2@gmail.com

Isis Chaves Souza Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3614-284X>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: isis.alves98@gmail.com

Vitória Vieira Costa Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7641-6713>
Centro Universitário do Pará, Brasil
E-mail: vitoria.vieira.c.m@gmail.com

Alessandra da Silva dos Santos Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7765-027X>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: areis0294@gmail.com

Patrick Bruno Cardoso Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8816-4269>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: patrick.crds99@gmail.com

Lucas Oliveira de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0658-7821>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: dsouzalucas@outlook.com

Resumo

Introdução: A literatura tem mostrado evidências crescentes do neurotropismo SARS-CoV-2 e sua capacidade de interagir com neurônios, células gliais e linfócitos presentes no Sistema Nervoso Central (SNC) levando a possíveis alterações funcionais. **Metodologia:** O presente artigo é uma revisão sistemática da literatura, análise descritiva e qualitativa que descreve a relação direta entre COVID-19 e seus impactos na cognição de pacientes infectados. **Resultados E Discussão:** Uma variedade de manifestações neurológicas identificadas após a infecção por SARS-CoV-2 foram observadas, as quais foram descritas até 6 meses após a fase aguda da infecção. Em relação à área afetada, embora o padrão de sintomas neurocognitivos seja heterogêneo, há predomínio de hipoatividade na região frontoparietal e no circuito límbico, estruturas fundamentais nos aspectos cognitivos. Além disso, esses danos neurocognitivos parecem estar associados ao grau de comprometimento durante a infecção aguda, devido à diminuição do aporte de oxigênio ao SNC. Apesar disso, essas alterações cognitivas são frequentemente citadas como consequência direta da hiperativação imunológica, responsável por desencadear um desequilíbrio dos sistemas neuroquímicos e da neurotoxicidade, além da ação direta do vírus sobre as células gliais e neurônios. **Conclusão:** Observamos que existe uma forte relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e as alterações neurocognitivas em pacientes infectados, com envolvimento de estruturas cerebrais intrinsecamente envolvidas nessa função. Apesar dos achados recentes sobre o assunto, novos estudos devem ser realizados para esclarecer a fisiopatologia dessas alterações e propor alternativas terapêuticas e preventivas para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Dano cognitivo; COVID-19; Sistema nervoso central.

Abstract

Introduction: The literature has shown increasing evidence of SARS-CoV-2 neurotropism and its ability to interact with neurons, glial cells and lymphocytes present in the Central Nervous System (CNS) leading to possible functional

changes. *Methodology*: This article is a systematic literature review, descriptive and qualitative analysis that describes the direct relationship between COVID-19 and its impacts on the cognition of infected patients. *Results And Discussion*: A variety of neurological manifestations identified after SARS-CoV-2 infection were observed, which were described up to 6 months after the acute phase of infection. Regarding the affected area, although the pattern of neurocognitive symptoms is heterogeneous, there is a predominance of hypoactivity in the frontoparietal region and in the limbic circuit, fundamental structures in the cognitive aspects. Furthermore, these neurocognitive damages seem to be associated with the degree of impairment during acute infection, due to the decrease in oxygen supply to the CNS. Despite this, these cognitive changes are often cited as a direct consequence of immune hyperactivation, responsible for triggering an imbalance of neurochemical systems and neurotoxicity, in addition to the direct action of the virus on glial cells and neurons. *Conclusion*: We observed that there is a strong relationship between SARS-CoV-2 infection and neurocognitive changes in infected patients, with involvement of brain structures intrinsically involved in this function. Despite recent findings on the subject, further studies should be carried out to clarify the pathophysiology of these changes and propose therapeutic and preventive alternatives to improve the quality of life of these patients.

Keywords: SARS-CoV-2; Cognitive damage; COVID-19; Central nervous system.

Resumen

Introducción: La literatura ha mostrado evidencia creciente del neurotropismo del SARS-CoV-2 y su capacidad de interactuar con neuronas, células gliales y linfocitos presentes en el Sistema Nervioso Central (SNC) dando lugar a posibles cambios funcionales. *Metodología*: Este artículo es una revisión sistemática de la literatura, análisis descriptivo y cualitativo que describe la relación directa entre COVID-19 y sus impactos en la cognición de los pacientes infectados. *Resultados Y Discusión*: Se observaron una variedad de manifestaciones neurológicas identificadas después de la infección por SARS-CoV-2, las cuales fueron descritas hasta 6 meses después de la fase aguda de la infección. En cuanto al área afectada, aunque el patrón de síntomas neurocognitivos es heterogéneo, existe un predominio de hipoactividad en la región frontoparietal y en el circuito límbico, estructuras fundamentales en los aspectos cognitivos. Además, estos daños neurocognitivos parecen estar asociados con el grado de deterioro durante la infección aguda, debido a la disminución del aporte de oxígeno al SNC. A pesar de ello, estos cambios cognitivos suelen citarse como consecuencia directa de la hiperactivación inmunitaria, responsable de desencadenar un desequilibrio de los sistemas neuroquímicos y neurotoxicidad, además de la acción directa del virus sobre las células gliales y las neuronas. *Conclusión*: Observamos que existe una fuerte relación entre la infección por SARS-CoV-2 y los cambios neurocognitivos en los pacientes infectados, con afectación de estructuras cerebrales intrínsecamente involucradas en esta función. A pesar de los hallazgos recientes sobre el tema, se deben realizar más estudios para esclarecer la fisiopatología de estos cambios y proponer alternativas terapéuticas y preventivas para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Daño cognitivo; COVID-19; Sistema nervioso central.

1. Introdução

O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-COV-2) se destaca pela alta infectividade e pela característica peculiar da sua patogenicidade. No atual momento, pelas evidências observadas nos casos que apresentam anormalidades pulmonares, hipertensão e alteração da percepção olfatória como consequência da COVID-19; são citados efeitos da resposta imunológica do organismo como o responsável por atingir elementos teciduais na tentativa de eliminar o agente agressor – principalmente, pela alta concentração de citocinas inflamatórias como a IL-6 (de Albuquerque et al., 2020; Gubernatorova et al., 2020). Mesmo que ainda não se conheça o mecanismo completo do coronavírus no desenvolvimento da tempestade de citocinas relevantes para alterações de funcionalidades ou degenerações teciduais, essa é a teoria mais aceita para justificar os danos causados pela doença no organismo (Campos et al., 2020). Desse modo, o que se discute como um dos problemas iniciais da infecção pelo vírus, é a reação do corpo para se defender do SARS-COV-2 pelas manifestações inflamatórias que posteriormente podem trazer complicações, sejam elas pela modificação do ambiente bioquímico ou pela degradação de elementos que abrem possibilidades para os comprometimentos de funções teciduais (de Moraes et al., 2021).

Além disso, a literatura tem apresentado que o antecessor do vírus precursor da COVID-19 evidencia um neurotropismo característico da família e por isso considera-se que a forma atual também tenha essa habilidade (de Lima et al., 2021). Outra prova disso, é a capacidade de interagir com o receptor de angiotensina 2 em neurônios, células da glia e linfócitos presentes no Sistema Nervoso (SN) que têm sido relatada¹. O vírus então, pelo seu perfil neuroinvasor, associado ao mecanismo imunomediador, permite alterações na produção de substâncias fundamentais para manterem o nível de

consciência (citocinas, serotonina, dopamina, norepinefrina) (de Souza & da Silva Santiago, 2021). Com essas desregulações, podem ser desencadeados sintomas neuropatológicos como cefaleia, redução do nível de consciência, encefalites, mielites, radiculites, polirradiculoneurites, que afetam o nível de cognição, assim como as doenças desmielinizantes do Sistema Nervoso Central ou Periférico e, nos casos mais graves da infecção, há a possibilidade de acometimento cognitivo de forma ainda mais direta pela prostração, depressão, cansaço e até mesmo evoluir alguns quadros de demência, doença de Alzheimer, Parkinson em pacientes idosos que já apresentavam-nos previamente (Brown et al., 2020; Mak et al., 2009; Moldofsky & Patcai, 2011; Lang et al., 2020).

A infecção pelo SARS-COV-2 chama atenção pela persistência dos seus sintomas mesmo após o período da infecção e pela falta de conhecimento da reversibilidade dos danos a longo prazo por ser uma síndrome ainda pouco conhecida e recente. Este artigo faz uma revisão sistemática de publicações que se propõem a identificar a incidência e a gravidade desses efeitos da COVID-19 na cognição de pacientes que foram afetados pelo SARS-COV-2.

2. Metodologia

O presente trabalho é uma revisão sistemática de literatura, de análise descritiva e qualitativa, realizada por meio de busca em bases de dados para a seleção e análise de artigos, buscando analisar os efeitos da COVID-19 na cognição de pacientes afetados.

Para responder à pergunta, a busca será realizada nas bases de dados Scielo, PubMed e Lilacs, selecionando artigos primeiro pelos títulos, que então terão resumos e posteriormente o texto completo lidos antes de comporem a revisão, com base nos critérios de inclusão e exclusão. Os descritores utilizados serão “COVID-19”, “Cognição”, “Dano”, bem como seus equivalentes em inglês, combinados em diferentes ordens pelo operador booleano AND em todas as bases de dados.

Serão incluídos todos os artigos de estudos primários publicados que abordem diretamente a relação entre a Covid-19 e seus impactos na cognição de pacientes afetados, publicados em português, inglês e espanhol. Serão excluídos artigos que não se encaixem nos critérios de inclusão, que não abordem suficientemente a relação entre COVID-19 e dano cognitivo e artigos que abordam apenas as consequências do isolamento social em pacientes afetados ou não pela COVID-19. Também serão excluídos artigos que relatam apenas agravamento de condições pré-existentes, não permitindo uma relação direta com a COVID-19.

Após a coleta de dados, os resultados serão organizados em tabelas pelo Microsoft Office Excel 2016 e Microsoft Office Word 2016. Para a redação do trabalho será utilizado o software Microsoft Office Word 2016. Não será utilizado nenhum protocolo de avaliação de qualidade dos estudos selecionados.

3. Resultados e Discussão

Após a busca combinada de descritores e operadores booleanos emergiram 4 variáveis a serem estudadas, sendo elas: infecção aguda e sintomatologia, marcadores inflamatórios e demais achados laboratoriais, padrões radiológicos e domínios neurocognitivos implicados

3.1 Infecção aguda e sintomatologia

De acordo com os estudos avaliados, os domínios neurocognitivos implicados em decorrência do quadro de infecção pelo Sars-CoV-2 podem relacionar-se em gravidade e forma de apresentação com os sintomas e com o grau de acometimento dos pacientes durante a infecção aguda. Em um estudo realizado na Dinamarca com 29 pacientes após cerca de 4 meses da alta hospitalar, foi verificado que mais de 80% destes relataram dificuldades cognitivas severas no dia a dia, sendo tais alterações relacionadas ao maior comprometimento pulmonar durante a infecção aguda e à maior quantidade de dificuldades respiratórias

residuais, potencialmente indicando uma restrição na oferta de oxigênio ao sistema nervoso central (SNC) (Miskowiak et al., 2021). Seguindo a análise da sintomatologia desencadeada pela COVID-19 e os danos cognitivos gerados, o estudo de Pirker-Kees et al. (2021) avaliou uma associação entre hiposmia e a redução de funções cognitivas, estando o número de odores identificados pelos pacientes diretamente relacionado com a performance destes nos testes cognitivos. Apesar disso, tal estudo apresenta o viés da reduzida quantidade de pacientes avaliados – apenas 7 pacientes pós-COVID19 e 7 pacientes controles.

Já o estudo de Woo et al. (2020) analisou apenas pacientes jovens após quadro leve a moderado de COVID-19, demonstrando a presença de déficit cognitivo em 78% dos pacientes avaliados no estudo. Entretanto, tais resultados não mostraram correlação com necessidade ou não de hospitalização durante a infecção aguda, se receberam ou não tratamento, com o estado de viremia ou inflamação aguda apresentada pelos pacientes do estudo. Outro estudo, realizado na Espanha, avaliou as principais sequelas apresentadas pelos pacientes pós-COVID19, com o achado de desordens cognitivas em 63% dos casos. De maneira similar ao estudo citado anteriormente, não houve diferença entre os indivíduos que necessitaram ou não de UTI durante a infecção aguda (Albu et al., 2021).

Ademais, o estudo de Almeida et al. (2021) mostrou associações entre déficits de memória, atenção e funções executivas de forma mais acentuada em pacientes que apresentaram queixas de cefaleia, anosmia, disgeusia, diarreia e naqueles que necessitaram de oxigenoterapia durante o quadro de COVID-19 quando comparados com pacientes assintomáticos. O mesmo estudo também verificou escores mais elevados de depressão e ansiedade em pacientes com queixas de domínios cognitivos. Tal achado também foi encontrado no estudo de Mattioli et al. (2021) que, diferentemente dos demais estudos, não apresentou respostas estatisticamente significantes de desordens cognitivas entre o grupo de pacientes que teve a infecção, com apenas 2/120 pacientes possuindo alterações no exame neurológico. Apesar disso, sintomas relacionados a desordens emocionais – como ansiedade, estresse e depressão – foram maiores em pacientes que tiveram a infecção por COVID-19.

3.2 Marcadores inflamatórios e demais achados laboratoriais

As desordens neurocognitivas decorrentes da infecção por COVID-19 podem ser relacionadas, como demonstrado por diversos estudos, a consequências indiretas de uma hiperativação imunológica e como resultado de uma desregulação imunológica que leva à produção de autoanticorpos (Hellmuth et al., 2021).

Um estudo realizado na China com 29 pacientes após a infecção por COVID-19 mostrou desordens cognitivas associadas ao domínio de atenção sustentada e tempo de reação por meio do Continuous Performance Test (CPT) relacionado ao aumento dos níveis séricos de proteína C-reativa (Zhou et al., 2020). Outro marcador avaliado foi o D-dímero, em que seu aumento pôde ser relacionado com disfunções na memória verbal e redução da velocidade de resposta psicomotora. O estudo sugere que por se tratar de um marcador de trombose ou de distúrbios na coagulação pulmonar, tal achado possa ser sugestivo de consequências vasculares cerebrais decorrentes da COVID-19, como hipóxia de campos cerebrais ou dano direto por microembolismos (Miskowiak et al., 2021).

Por fim, o estudo realizado por Ortelli et al. (2021) foi inovador no sentido de ser o primeiro a demonstrar uma possível associação entre o estado inflamatório em resposta à infecção por Sars-CoV-2 e a redução da ativação de circuitos GABAérgicos corticais como causa para as queixas neurocognitivas. Os pacientes pós-COVID19 apresentaram um estado hiperinflamatório durante a fase aguda da doença, que foi demonstrado pelo aumento sérico de IL-6. Com base nos testes neurofisiológicos realizados pelos pesquisadores, as alterações cognitivas apresentadas pelos pacientes ocorreram principalmente nas funções executivas. Os pesquisadores então sugeriram, baseado nos resultados obtidos, que o estado hiperinflamatório induzido pela IL-6 possa reduzir a densidade de receptores GABA funcionantes e gerar um desbalanceamento entre inibição e excitação sináptica. Com isso, os achados do estudo apontam para uma redução

generalizada da ativação de circuitos GABAérgicos corticais e, em menor grau, de ativação colinérgica em pacientes que apresentaram a COVID-19, o que poderia explicar os achados de déficits cognitivos e as queixas de fadiga apresentadas pelos pacientes que tiveram a infecção, podendo representar um dos mecanismos norteadores da neurotoxicidade induzida pelo Sars-CoV-2.

3.3 Padrões radiológicos

Com intuito de investigar as bases neurobiológicas das alterações cognitivas ocasionadas pela COVID-19, diversos estudos fizeram uso de métodos de imagem para caracterizar esses achados, como a tomografia por emissão de pósitrons (18F-FDG PET). A captação encefálica de 18F-FDG, a qual indica o consumo local de glicose pelo SNC, correlaciona-se diretamente com a atividade sináptica e a transdução de sinal utilizada pelos neurônios e células da glia. Uma gama de evidências demonstra que esse método agrega valor à ressonância magnética e à avaliação diagnóstica de várias doenças neurológicas, sendo de grande valia para a busca de padrões de alterações neurológicas ocasionadas pela COVID-19 (Delorme et al., 2020).

Apesar da manifestação dos sintomas neurocognitivos da infecção pelo SARS CoV-2 ocorrerem de forma heterogênea, podendo estar relacionadas com disfunções cerebelares, convulsões e comprometimento cognitivo, na análise por 18F-FDG PET foi possível observar um padrão de hipometabolismo em estruturas chaves envolvidas na neurocognição, sobretudo da região frontoparietal e circuito límbico (Hosp et al., 2022; Hugon et al., 2022; Blazhenets et al., 2021; Kas et al., 2021; Guedi et al., 2020). Em menor grau, o hipometabolismo da região temporal e o hipermetabolismo do verme cerebelar também foram descritos (Delorme et al., 2020).

No estudo de coorte prospectivo realizado por Hosp et al. (2022), ao correlacionarem os resultados do 18-FDG PET com os sintomas neurológicos e cognitivos em pacientes hospitalizados com COVID-19, observou-se pacientes com declínio cognitivo associado a hipometabolismo frontoparietal predominante devido a infecção subaguda por COVID-19. Esse padrão também é observado no estudo de Hugam et al. (2022) o qual descreveu dois casos de COVID-19 com manifestações neurológicas e resultados anormais de 18FDG PET indicados por regiões hipometabólicas do córtex cingulado, estrutura envolvida na circuitaria límbica.

De modo semelhante, no estudo de Blazhenets et al. (2021), foi observado uma redução do consumo de glicose nas regiões frontoparietais, acompanhadas por declínio cognitivo em pacientes com infecção subaguda pela COVID 19. No entanto, 6 meses após o quadro, os pacientes em fase crônica da infecção ainda apresentaram uma redução da cognição quando comparados a indivíduos controles, com a presença de efeito residual no hipometabolismo cerebral .

Efeito esse também foi observado no estudo de Kas et al. (2021) onde seis meses após o início da infecção pela COVID-19, a maioria dos pacientes melhorou clinicamente, porém os distúrbios cognitivos e emocionais de gravidade variável permaneceram, assim como as anormalidades pré-frontais, insulares e subcorticais rastreadas pelo 18F-FDG-PET / CT. Esses dados sugerem que apesar da melhora progressiva das manifestações neurocognitivas ocasionadas pela infecção, essa ainda pode ocasionar um efeito residual duradouro, no qual ainda são necessários mais estudos para confirmar essa hipótese.

Além disso, os resultados preliminares de Guedi et al. (2020), ao utilizar esse método de imagem, relataram um hipometabolismo das regiões envolvidas com o olfato como o giro olfatório e o giro reto, fortalecendo a hipótese do neurotropismo do SARSCoV-2 através do bulbo olfatório e a possível propagação desse comprometimento para outras estruturas encefálicas. Ademais, hipometabolismos adicionais foram também descritos em demais estruturas, como no córtex cingulado, amígdala, hipocampo, tálamo, hipotálamo, cerebelo, tronco encefálico e medula espinhal.

Um amplo espectro de síndromes neuronais, incluindo encefalopatias, síndromes encefálicas, têm sido associadas ao COVID-19. Essa variedade de manifestações aponta para diferentes mecanismos fisiopatológicos subjacentes induzidos pela

infecção por SARS-CoV-2. Nas encefalites, o hipometabolismo cortical pode ser consequência de diversos mecanismos neuropatológicos, como o bloqueio direto de receptores ou canais iônicos por anticorpos, dano celular direto devido a agentes patogênicos ou mecanismo inflamatórios, enquanto que a captação aumentada de glicose pode refletir mecanismos compensatórios que aumentem a renovação de energia das células acometidas (Delorme et al., 2020).

O estudo de Yesilkaya et al. (2021), ao utilizar a espectrometria de ressonância magnética revelou níveis reduzidos de N-acetilaspártato (NAA), glutamato e da relação glutamato/ glutamina em um paciente com défices de atenção e memória após a infecção pelo SARS-CoV-2, sugerindo uma disfunção glutamatérgica. O glutamato é um neurotransmissor diretamente envolvido nas funções cognitivas organizadas pelo hipocampo e córtex frontal, desse modo alterações nos níveis dessa molécula afeta diretamente processos como memória e atenção.

Por outro lado, com o intuito de investigar os mecanismos subjacentes dos danos cognitivos ocasionados pela COVID-19, Zhou et al. (2021) realizaram um estudo baseado na comparação de redes genômicas multimodais com as manifestações neurológicas da COVID-19, além de realizarem o perfil transcriptômico de genes marcadores da doença de Alzheimer (DA) em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Os autores relataram mecanismos semelhantes entre infecção pela Covid-19 e a DA, doença essa a qual possui um caráter inflamatório bem definido, sugerindo o envolvimento da neuroinflamação na patogênese das alterações cognitivas nesses pacientes. Por outro lado, aspectos de lesão microvascular também foram apontadas nesse estudo, caracterizados pela expressão de genes de defesa antiviral e fatores do hospedeiro para a COVID-19 em células endoteliais cerebrais. Esses dados sugerem que ambos os eventos participam dos mecanismos patológicos de lesão cognitivas pelo SARS-CoV-2.

3.4 Domínios cognitivos implicados

Desde que foram identificadas as diversas sequelas oriundas da Covid-19, um número crescente de estudos vêm sugerindo um espectro diversificado de manifestações neurológicas em pacientes. Na maioria dos casos relatados, os sintomas foram monitorados na fase aguda da doença, e predominantemente em pacientes com manifestações mais graves e que tiveram a necessidade de internação. No entanto, apesar da suposta maior ocorrência em casos graves, a presença de danos neurocognitivos em quadros moderados e leves também é possível (Yesilkaya et al., 2021; Borsche et al., 2021).

De acordo com pesquisa realizada por Ermis et al. (2021) com pacientes hospitalizados devido à Covid-19 na Alemanha, 61,5% dos 59 indivíduos analisados apresentaram comprometimento cognitivo após serem avaliados por meio da Avaliação Cognitiva Montreal (MoCA), apresentando déficits principalmente na função executiva, atenção, linguagem e recordação tardia. Embora essa seja uma descoberta relevante, é importante levar em conta que os pacientes realizaram o teste de MoCA ainda na fase aguda da doença.

Ainda analisando pacientes hospitalizados, outro estudo tomou como base os dados de um registro monocêntrico de neuro-COVID-19, que incluía pacientes internados no Departamento de Medicina Interna do Hospital Universitário de Freiburg, cuja infecção tenha sido confirmada por RT-PCR e que apresentassem novos sintomas neurológicos. Dessa maneira, 26 pacientes tiveram sua cognição avaliada por meio de uma versão alemã do teste de MoCA, e 69% deles apresentaram algum prejuízo. As pontuações de domínio do MoCA revelaram comprometimento particular nos domínios das habilidades executivas, visuoconstrução, memória e atenção; não foram encontrados danos na linguagem e orientação. O Teste de aprendizagem Verbal Hopkins também foi aplicado em 15 pacientes, onde indicou a memória e as habilidades executivas como os domínios mais afetados (Hosp et al., 2021).

Neste cenário, Jaywant et al. (2021) buscaram dados de avaliações neuropsicológicas realizadas em uma coorte de pacientes em recuperação de hospitalização prolongada por COVID-19 e que precisaram de reabilitação intensiva antes de receberem alta. Os pesquisadores procuraram avaliar a frequência, gravidade e o perfil de déficits cognitivos na recuperação

desses pacientes, juntamente com associações com o uso da ventilação mecânica, conhecida por estar ligada a déficits de longo prazo após uma doença crítica. Desse modo, foi constatado que 81% dos pacientes apresentaram algum grau de déficit cognitivo, e embora o comprometimento leve tenha sido mais comum, prejuízos moderados e severos foram identificados em alguns pacientes, sendo os mais comuns envolvendo as áreas relacionadas à atenção e funções executivas, incluindo memória de trabalho e atenção dividida. Não foi possível encontrar correlação entre pacientes com danos cognitivos e histórico de doenças cardiometabólicas ou psiquiátricas; assim como o tempo de intubação não se mostrou associado com os danos na cognição.

Por outro lado, em outro estudo foi possível identificar déficits de funcionamento executivo tanto em jovens quanto em adultos mais velhos que nunca foram hospitalizados durante a fase aguda de COVID-19. Os dados sugerem que os sintomas cognitivos podem ser comuns em pacientes em recuperação de COVID-19, com possibilidade de durar meses. Uma pesquisa realizada em Chicago, IL, analisou pacientes com esse perfil, e constatou que 85% desses indivíduos apresentaram quatro ou mais sintomas neurológicos em pelo menos 6 semanas do início dos sintomas da infecção. Os sintomas mais encontrados foram fadiga e a chamada “névoa cerebral”, termo utilizado para descrever as dificuldades cognitivas persistentes. Aproximadamente metade dos pacientes analisados apresentaram exames neurológicos anormais, tendo proeminência os déficits na memória de curto prazo e nas funções de atenção (Graham et al., 2021).

Além disso, trazendo uma nova abordagem, pesquisa indiana comparou as pontuações de uma avaliação cognitiva entre indivíduos assintomáticos infectados com SARSCoV-2 e indivíduos controles para detectar um possível comprometimento cognitivo. Descobriu-se que pacientes assintomáticos tinham deficiências em certos domínios cognitivos, apresentando pontuações mais baixas no MoCA em comparação com os controles, incluindo visuopercepção, nomeação e fluência. Do mesmo modo, indivíduos mais velhos testados positivo para COVID-19 pontuaram mais baixo no MoCA quando comparado com os mais jovens. Essa pesquisa mostra que mesmo na forma assintomática, a infecção pelo COVID-19 acarreta déficits cognitivos de certos subdomínios e sugere a necessidade de uma avaliação psicométrica detalhada, em especial na população idosa (Amalakanti et al., 2021). Por fim, desordens cognitivas geradas por complicações neurológicas da COVID-19, como a decorrente de encefalite necrosante hemorrágica aguda (AHNE), em que foi constatado um extenso comprometimento do cerebelo relacionado ao surgimento de deficiência cognitiva e comportamental (Cicolac et al., 2021; Ghosh et al., 2020).

4. Considerações Finais

Tendo em vista os aspectos observados, compreende-se que a infecção por Sars-Cov-2 pode implicar em sequelas neurológicas, sendo a área cognitiva uma das mais afetadas. As sequelas costumam ocorrer geralmente em pacientes mais velhos e que tiveram a forma grave da infecção, mas não se restringe apenas a esse perfil, podendo surgir desde em indivíduos jovens, hospitalizados e até em assintomáticos. Dessa forma, constatou-se que as áreas que costumam apresentar mais danos são: memória, funções executivas e área da atenção. Déficit na linguagem e na visuoconstrução/visuopercepção também surgiram, embora com menor frequência.

Quanto à causa em si dos prejuízos neurológicos, evidências levam a crer que tudo ocorre devido a um processo de hiperativação imunológica e produção de autoanticorpos, ambos decorrentes da infecção por Covid-19. Ademais, também pode-se fazer uma relação com o aumento sérico de proteína C-reativa e do D-dímero, cuja presença sugere a possibilidade de consequências vasculares cerebrais. Além disso, outra possível associação foi constatada entre o estado inflamatório durante a fase aguda da doença e a redução da ativação de circuitos GABAérgicos corticais. Por fim, houve estudos cujos resultados apontaram também para a presença de uma disfunção glutamatérgica. Alguns autores chegam a cogitar inclusive a possibilidade desses fatores agirem em conjunto para desencadear danos nas funções cognitivas.

Nesse contexto, a utilização de exames de imagem apresenta-se como uma importante ferramenta na investigação das bases neurológicas desses casos, sendo o 18F-FDG PET bastante utilizado. Esse exame agrega tanto na ressonância quanto na construção do diagnóstico e avaliação do estado cerebral, contribuindo para o melhor entendimento dos mecanismos que ali ocorrem.

Em vista dos argumentos apresentados, é possível afirmar que as sequelas neurocognitivas de Covid-19 podem causar danos e prejudicar consideravelmente a qualidade de vida daqueles indivíduos afetados. E apesar de várias descobertas já terem sido feitas no decorrer dos últimos meses, ainda existem muitas informações obscuras e questões a serem respondidas. Portanto, fica evidente a necessidade de mais estudos acerca desse tópico, pois apenas dessa forma será possível formar o conhecimento ideal para auxiliar na saúde dos que estão sofrendo.

Referências

- Albu, S., Zozaya, N. R., Murillo, N., García-Molina, A., Chacón, C. A. F., & Kumru, H. (2021). What's going on following acute covid-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program. *NeuroRehabilitation*, 48(4), 469-480.
- Almeria, M., Cejudo, J. C., Sotoca, J., Deus, J., & Krupinski, J. (2020). Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, behavior, & immunity-health*, 9, 100163.
- Amalakanti, S., Arepalli, K. V. R., & Jillella, J. P. (2021). Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *Virusdisease*, 32(1), 146-149.
- Blazhenets, G., Schröter, N., Bormann, T., Thurow, J., Wagner, D., Frings, L., & Hosp, J. A. (2021). Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *Journal of Nuclear Medicine*, 62(7), 910-915.
- Borsche, M., Reichel, D., Fellbrich, A., Lixenfeld, A. S., Rahmöller, J., Vollstedt, E. J., & Moser, A. (2021). Persistent cognitive impairment associated with cerebrospinal fluid anti-SARS-CoV-2 antibodies six months after mild COVID-19. *Neurological research and practice*, 3(1), 1-3.
- Brown, E. E., Kumar, S., Rajji, T. K., Pollock, B. G., & Mulsant, B. H. (2020). Anticipating and mitigating the impact of the COVID-19 pandemic on Alzheimer's disease and related dementias. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(7), 712-721.
- Campos, L. R., Cardoso, T. M., Martinez, J. C. D. F. F., de-Almeida, R. G., Silva, R. M., Fonseca, A. R., & Sztajn bok, F. R. (2020). Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporalmente associado ao COVID-19. *Residência Pediátrica*, 10(2), 348-353.
- Ciolac, D., Crivoricuca, I., Zota, E., Gorincioi, N., Efremova, D., Manea, D., & Groppa, S. A. (2021). Extensive cerebellar involvement and cognitive impairment in COVID-19-associated acute necrotizing encephalopathy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 14, 1756286420985175.
- de Albuquerque Britto, D. B. L., Rocha, M. F. B., de Britto Costa, L. F. S., de Britto Costa Filho, C. F., Tenorio, B. M., Maia, C. S., & Tenorio, F. D. C. A. M. (2020). Achados neurológicos, alterações sensoriais da função olfativa, gustativa e auditiva em pacientes com Covid-19: uma revisão literária. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, (46), e4174-e4174.
- de Lima, N. S., da Costa, C. C. P., da Silva Reis, A. A., & da Silva Santos, R. (2021). Neurotropismo de SARS-CoV-2: Possíveis impactos da COVID-19 em portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica. *Research, Society and Development*, 10(7), e28310716441-e28310716441.
- de Moraes, L. R., Silva, J. F., Fonseca, L. N., Vieira, M. H. G., de Resende, S. F. R., Simões, S. C., & Rodrigues, V. D. S. S. (2021). COVID-19 e o trato gastrointestinal: fisiopatologia e evolução clínica dos pacientes. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 4556-4569.
- de Souza, M. M. S., & da Silva Santiago, M. D. (2021). Covid-19, distúrbios psiquiátricos e disfunções bioquímicas no encéfalo. *Avanços em Medicina*, 84-84.
- Delorme, C., Paccoud, O., Kas, A., Hesters, A., Bombois, S., Shambrook, P., & Girault, N. (2020). COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. *European journal of neurology*, 27(12), 2651-2657.
- Ermis, U., Rust, M. I., Bungenberg, J., Costa, A., Dreher, M., Balfanz, P., & Schulz, J. B. (2021). Neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional monocentric study of hospitalized patients. *Neurological research and practice*, 3(1), 1-12.
- Ghosh, R., Dubey, S., Finsterer, J., Chatterjee, S., & Ray, B. K. (2020). SARS-CoV-2-associated acute hemorrhagic, necrotizing encephalitis (AHNE) presenting with cognitive impairment in a 44-year-old woman without comorbidities: a case report. *The American journal of case reports*, 21, e925641-1.
- Graham, E. L., Clark, J. R., Orban, Z. S., Lim, P. H., Szymanski, A. L., Taylor, C., & Koralnik, I. J. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Annals of clinical and translational neurology*, 8(5), 1073-1085.
- Gubernatorova, E. O., Gorshkova, E. A., Polinova, A. I., & Drutskaya, M. S. (2020). IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine & growth factor reviews*, 53, 13-24.
- Guedj, E., Million, M., Dudouet, P., Tissot-Dupont, H., Bregeon, F., Camilleri, S., & Raoult, D. (2020). 18F-FDG brain PET metabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders?.
- Hellmuth, J., Barnett, T. A., Asken, B. M., Kelly, J. D., Torres, L., Stephens, M. L., & Peluso, M. J. (2021). Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *Journal of neurovirology*, 27(1), 191-195.

- Hosp, J. A., Dressing, A., Blazhenets, G., Bormann, T., Rau, A., Schwabenland, M., & Meyer, P. T. (2021). Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*, *144*(4), 1263-1276.
- Hugon, J., Msika, E. F., Queneau, M., Farid, K., & Paquet, C. (2022). Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *Journal of Neurology*, *269*(1), 44-46.
- Jaywant, A., Vanderlind, W. M., Alexopoulos, G. S., Fridman, C. B., Perlis, R. H., & Gunning, F. M. (2021). Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*, *46*(13), 2235-2240.
- Kas, A., Soret, M., Pyatigorskaya, N., Habert, M. O., Hesters, A., Le Guennec, L., & Delorme, C. (2021). The cerebral network of COVID-19-related encephalopathy: a longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *48*(8), 2543-2557.
- Lang, M., Buch, K., Li, M. D., Mehan, W. A., Lang, A. L., Leslie-Mazwi, T. M., & Rincon, S. P. (2020). Leukoencephalopathy associated with severe COVID-19 infection: sequela of hypoxemia?. *American Journal of Neuroradiology*, *41*(9), 1641-1645.
- Mak, I. W. C., Chu, C. M., Pan, P. C., Yiu, M. G. C., & Chan, V. L. (2009). Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *General hospital psychiatry*, *31*(4), 318-326.
- Mattioli, F., Stampatori, C., Righetti, F., Sala, E., Tomasi, C., & De Palma, G. (2021). Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *Journal of neurology*, *268*(12), 4422-4428.
- Miskowiak, K. W., Johnsen, S., Sattler, S. M., Nielsen, S., Kunalan, K., Rungby, J., & Porsberg, C. M. (2021). Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology*, *46*, 39-48.
- Moldofsky, H., & Patcai, J. (2011). Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC neurology*, *11*(1), 1-7.
- Ortelli, P., Ferrazzoli, D., Sebastianelli, L., Engl, M., Romanello, R., Nardone, R., & Versace, V. (2021). Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *Journal of the neurological sciences*, *420*, 117271.
- Pirker-Kees, A., Platho-Elwischger, K., Hafner, S., Redlich, K., & Baumgartner, C. (2021). Hyposmia is associated with reduced cognitive function in COVID-19: first preliminary results. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *50*(1), 68-73.
- Woo, M. S., Malsy, J., Pöttgen, J., Seddiq Zai, S., Ufer, F., Hadjilaou, A., & Friese, M. A. (2020). Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain communications*, *2*(2), fcaa205.
- Yesilkaya, U. H., Sen, M., & Balcioglu, Y. H. (2021). COVID-19-related cognitive dysfunction may be associated with transient disruption in the DLPFC glutamatergic pathway. *Journal of Clinical Neuroscience*, *87*, 153-155.
- Zhou, H., Lu, S., Chen, J., Wei, N., Wang, D., Lyu, H., & Hu, S. (2020). The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *Journal of psychiatric research*, *129*, 98-102.
- Zhou, Y., Xu, J., Hou, Y., Leverenz, J. B., Kallianpur, A., Mehra, R., & Cheng, F. (2021). Network medicine links SARS-CoV-2/COVID-19 infection to brain microvascular injury and neuroinflammation in dementia-like cognitive impairment. *Alzheimer's research & therapy*, *13*(1), 1-19.