



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - ICS
FACULDADE DE MEDICINA - FAMED

**A AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE DÉFICIT COGNITIVO EM
PACIENTES RECUPERADOS DA COVID-19**

BEATRIZ DE SOUSA KATO

BELÉM

2022

BEATRIZ DE SOUSA KATO

**A AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE DÉFICIT COGNITIVO EM PACIENTES
RECUPERADOS DA COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal do Pará.
Orientador (a): Profa Dra. Rosana Maria Feio
Libonati Bebiano.

BELÉM

2022

BEATRIZ DE SOUSA KATO

**A AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE DÉFICIT COGNITIVO EM
PACIENTES RECUPERADOS DA COVID-19**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO APRESENTADO PARA OBTENÇÃO DO
GRAU EM MEDICINA PELA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ.

Banca Examinadora:

Orientador

Nome/Instituição

Nome/Instituição

Nome/Instituição

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Conceito: _____

RESUMO

Introdução: O desenvolvimento de Déficit Cognitivo pós a infecção de Covid-19 os mecanismos patogênicos envolvidos na fisiopatologia dessa associação, ainda são incertos, mas provavelmente é multifatorial, envolvendo efeito neurotrófico direto do SARS-CoV-2. Para a melhor compreensão dessa fisiopatologia, é necessário estudos que caracterizem melhor o perfil clínico desses pacientes, estabelecendo assim os possíveis fatores de risco envolvidos nessa associação. **Objetivo:** Avaliar o desenvolvimento de déficit cognitivo em pessoas que apresentaram infecção por COVID-19 e caracterizar o perfil clínico dessa população. **Métodos:** Foi realizada a avaliação cognitiva, por meio do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), a avaliação laboratorial e a coleta de dados clínicos- epidemiológicos, incluindo a aplicação dos critérios para Síndrome Metabólica (SM). **Resultados:** O estudo incluiu 112 pacientes e foram subdivididos em grupo caso (alteração no MEEM) e controle (sem alteração no MEEM). O trabalho encontrou uma alta prevalência de pacientes com alteração cognitiva pós- Covid-19 [n=46 (41%)]. A idade foi comparada e demonstrou-se diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$), com a maior prevalência foi da faixa de 51 a 60 anos [n=19 (41%)] no grupo caso. Na avaliação da SM, foi realizada a comparação entre os grupos caso e controle sobre o quantitativo de critérios em pacientes com diagnóstico de SM, através do Teste Mann Whitney ($p < 0,05$). Posteriormente, foi aplicada a Regressão Logística Simples nessa associação, a qual obteve resultado também significativo ($p < 0,05$). Foi realizada a Regressão Logística Múltipla e não foi encontrada a presença de nenhum fator de risco para Déficit Cognitivo de forma independente. Ademais, não foi observada relação da gravidade da Covid-19 e da presença de sintomas olfativos com o declínio cognitivo pós-Covid-19. **Conclusão:** Um conjunto de fatores de risco para SM podem influenciar no desenvolvimento do Déficit Cognitivo, não demonstrando associação de forma isolada desses critérios. Diante disso, são necessários mais estudos que investiguem essa associação.

Palavras chaves: Covid-19, Déficit Cognitivo, Síndrome Metabólica, MEEM.

ABSTRACT

The development of post-Covid-19 Cognitive Deficit infection and the pathogenic mechanisms involved in the pathophysiology of this, are still uncertain, but are probably multifactorial, but likely affect the neurotrophic effect of SARS-CoV-2. For a better understanding of this pathophysiology, studies are needed that better characterize the clinical profile of these patients, thus establishing the possible risk factors involved in this association. The objective of this study is to evaluate the development of cognitive deficits in people who had COVID-19 infection and to characterize the clinical profile of this population. Cognitive assessment was performed using the Mini Mental State Examination (MMSE). Laboratory evaluation and collection of clinical-epidemiological data, including application of the criteria for Metabolic Syndrome (MS) were also performed. The study included 112 patients and were subdivided into a case group (change in MMSE) and control (no change in MMSE). The study found a high prevalence of patients with post-Covid-19 cognitive impairment [n=46 (41%)]. Age was compared and there was a statistical difference between the groups ($p<0.05$), with the highest prevalence being between 51 and 60 years old [n=19 (41%)] in the case group. In the assessment of MS, a comparison was made between the case and control groups on the quantitative criteria in patients diagnosed with MS, using the Mann Whitney Test ($p<0.05$). Subsequently, Simple Logistic Regression was applied to this association, which also obtained a significant result ($p<0.05$). Multiple Logistic Regression was performed and the presence of any risk factor for Cognitive Deficit was not found independently. In addition, there was no relationship between the severity of Covid-19 and the presence of olfactory symptoms with post-Covid-19 cognitive decline. We conclude that a set of risk factors for MS can influence the development of Cognitive Deficit, not showing an association of these criteria in isolation. Therefore, further studies are needed to investigate this association.

Keywords: Covid-19, Cognitive Deficit, Metabolic Syndrome, MMSE.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Distribuição por sexo em pacientes pós-infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022).....	32
Gráfico 2- Faixa etária dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022).....	32
Gráfico 3- Distribuição do nível de escolaridade dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022).....	33
Gráfico 4- Distribuição dos exames de diagnóstico da Covid-19 realizados pelos pacientes pós-infectados (Belém-PA, 2022).....	34
Gráfico 5- Distribuição do quantitativo de testes diagnósticos para Covid-19 realizados pelos pacientes pós-infectados (Belém-PA, 2022).....	34
Gráfico 6- Distribuição do quantitativo de doses da vacina contra Covid-19 nos pacientes pós-infectados (Belém-PA, 2022).....	34
Gráfico 7- Distribuição dos tipos de vacina contra Covid-19 de acordo com a dose nos pacientes pós-infectados (Belém-PA, 2022).....	35
Gráfico 8- Distribuição da apresentação clínica da Covid-19 nos pacientes pós-infectados (Belém-PA, 2022).....	36
Gráfico 9- Distribuição dos Critérios de Síndrome metabólica nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).....	43
Gráfico 10- Diagnóstico de Síndrome metabólica nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).....	44
Gráfico 11- Avaliação Cognitiva de acordo com o MEEM nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).....	45
Gráfico 12- Distribuição dos pacientes pós-infectados por Covid-19 em grupo caso e controle (n=112) (Belém-PA, 2022).....	46
Gráfico 13- Distribuição da faixa etária em anos no grupo caso (n=46) (Belém-PA, 2022).....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos sintomas Inespecíficos na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados (n=116) (Belém-PA, 2022).....	36
Tabela 2. Distribuição dos sintomas Olfativos e do Paladar na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados (n=116) (Belém-PA, 2022).....	37
Tabela 3. Distribuição dos sintomas Respiratórios na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados (n=116) (Belém-PA, 2022).....	37
Tabela 4. Distribuição dos sintomas Neurológicos na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados (n=116) (Belém-PA, 2022).....	38
Tabela 5. Distribuição dos sintomas Gastrointestinais na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados (n=116) (Belém-PA, 2022).....	38
Tabela 6. Distribuição dos sintomas Cardiovasculares na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados (n=116) (Belém-PA, 2022).....	39
Tabela 7. Distribuição dos sintomas Dermatológicos na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados (n=116) (Belém-PA, 2022).....	39
Tabela 8. Distribuição dos Antecedentes Mórbidos Cardiovasculares nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).....	40
Tabela 9. Distribuição dos Antecedentes Mórbidos Endócrino Metabólicos nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).....	40
Tabela 10. Distribuição dos Antecedentes Mórbidos Neurológicos e Psiquiátricos nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).....	41
Tabela 11. Distribuição dos Antecedentes Mórbidos Respiratórios nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).....	41
Tabela 12. Distribuição dos Antecedentes Mórbidos Renais nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).....	41

Tabela 13. Exames Laboratoriais realizados nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).....	43
Tabela 14. Distribuição da pontuação do MEEM nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).....	44
Tabela 15. Análise da queixa cognitiva pós Covid-19 nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).....	45
Tabela 16. Análise da pontuação do MEEM nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=112) (Belém-PA, 2022).....	47
Tabela 17. Formas clínicas na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=112) (Belém-PA, 2022).....	48
Tabela 18. Comparação do quantitativo de sintomas na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=112) (Belém-PA, 2022).....	49
Tabela 19. Distribuição dos antecedentes pessoais dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=112) (Belém-PA, 2022).....	50
Tabela 20. Distribuição do quantitativo de critérios nos pacientes com diagnóstico de SM (Belém-PA, 2022).....	51
Tabela 21. Especificação dos critérios nos pacientes com diagnóstico de SM e pós-infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022).....	52
Tabela 22. Regressão Logística Simples na avaliação dos critérios de Síndrome Metabólica nos pacientes com diagnóstico de SM e pós-infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022).....	52
Tabela 23. Avaliação do Tabagismo dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=112) (Belém-PA, 2022).....	53
Tabela 24. Avaliação do Etilismo dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=112) (Belém-PA, 2022).....	53
Tabela 25. Análise Laboratorial dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=112) (Belém-PA, 2022).....	54

Tabela 26 - Regressão Logística Simples de cada fator de risco separadamente na avaliação dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022).....55

Tabela 27- Regressão Logística Múltipla na avaliação dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022).....56

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. JUSTIFICATIVA.....	14
1.2. OBJETIVOS	15
1.2.1 OBJETIVO GERAL:	15
1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	15
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1. ETIOPATOGENESE	16
2.1.1 O potencial neuroinvasivo do SARS-CoV-2.....	16
2.1.2 Síndrome Respiratória Aguda Grave na COVID-19 e o comprometimento cognitivo	19
2.1.3 Comprometimento mitocondrial neuronal e o desenvolvimento de déficit cognitivo	20
2.1.4 Lesão vascular cerebral e o comprometimento cognitivo	21
2.2. EVOLUÇÃO CLÍNICA.....	21
2.2.1 Fatores de risco na COVID-19	21
2.2.2 Classificação clínica da Covid-19.....	23
2.2.3 Complicações da COVID-19	23
2.3. DIAGNOSTICO	24
2.3.1 Diagnóstico da COVID-19	24
2.3.2 Diagnóstico do Déficit cognitivo	25
2.3.3 Diagnóstico de Síndrome Metabólica	27
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	28
3.1. TIPO DE ESTUDO.....	28
3.2. AMBIENTE DE PESQUISA	28
3.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA	28
3.4. COLETA DE DADOS	29
3.5. ANÁLISE E REPRESENTAÇÃO DE DADOS	30
3.6. CONFLITO DE INTERESSE E FINANCIAMENTO	30

4. ASPECTOS ÉTICOS	31
5. RESULTADOS	32
6. DISCUSSÃO	57
7. CONCLUSÃO	61
8. REFERÊNCIAS	63
APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	69
APÊNDICE B: PROTOCOLO DE PESQUISA	71
ANEXO A: MINI EXAME DO ESTADO MENTAL	74
ANEXO B: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	76

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, vários pacientes foram diagnosticados com pneumonia atípica em Wuhan, China, que rapidamente se espalhou para outras regiões do mundo. Posteriormente, foi identificado o agente etiológico da família Coronaviridae denominado SARS-CoV-2, responsável pela subseqüentemente denominada doença do Coronavírus (COVID-19). Desde então, o número de casos e de mortes começaram a aumentar por todo o mundo e a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou pandemia em 11 de março de 2020 (OMS, 2020). Diante disso, gerou-se um enorme desafio científico para o entendimento do espectro abrangente de manifestações sistêmicas que a COVID-19 pode causar (BAIG; SANDERS, 2020).

Apesar de ser uma doença primariamente respiratória, a COVID-19 demonstrou alta capacidade invasiva a outros órgãos, incluindo o cérebro (MINERS; KEHOE; LOVE 2020). A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), causados também por vírus da família Coronaviridae, podem infectar as células neuronais (GU et al, 2005; DESFORGES et al, 2019). Estudos epidemiológicos demonstraram que pacientes infectados pela SARS-CoV-2 podem apresentar uma ampla gama de manifestações neurológicas, como cefaleia, acidente vascular isquêmico, comprometimento da consciência, tontura, convulsão, ataxia, encefalite e Síndrome de Guillain-Barré (TSAI et al, 2020). Além disso, alterações olfatórias e gustativas como anosmia, hiposmia e agnosia sugerem um envolvimento dos nervos cranianos (DOSSANTOS et al, 2020).

A associação entre a COVID-19 e o desenvolvimento de déficit cognitivo tem sido cada vez mais abordada, devido à relevância epidemiológica da correlação. Em um estudo prospectivo realizado em Chicago, Estados Unidos, de 50 pacientes hospitalizados por COVID-19, que foram internados em uma unidade de neurologia ou apresentaram sintomas neurológicos, 24% apresentaram perda de memória de curto prazo (PINNA et al, 2020). Outro estudo observacional realizado na França, demonstrou evidências preliminares de comprometimento cognitivo após a alta hospitalar. A pesquisa apontou que um terço dos pacientes apresentou comprometimento cognitivo na alta da UTI, especialmente na forma de síndrome disexecutiva, caracterizada por alterações cognitivo-comportamentais causadas por um dano cerebral, apresentando clinicamente desatenção, desorientação e movimentos desordenados em resposta a comandos (HELMS et al, 2020).

Apesar da correlação epidemiológica do desenvolvimento de déficit cognitivo após a infecção por SARS - CoV - 2 ser cada vez mais relevante, os mecanismos envolvidos nessa

relação não são totalmente esclarecidos, porém, provavelmente possuem origem multifatorial. Esses fatores incluem infecção viral direta do sistema nervoso, resposta inflamatória sistêmica ao vírus, isquemia cerebrovascular por disfunção endotelial ou por coagulopatia grave, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) apresentada em casos graves, uso da ventilação mecânica e efeitos da sedação prolongada (ALONSO-LANA et al, 2020).

Recentemente, a literatura tem relatado o desenvolvimento de um quadro nomeado de “síndrome do COVID longo”, o qual o paciente apresenta sintomas persistentes ou novos sintomas que se desenvolvem, em geral, pelo menos quatro a oito semanas após a infecção inicial por COVID-19. Muitos desenvolvem sintomas debilitantes no quadro de COVID longo, apesar de terem desenvolvido um quadro leve de COVID-19 inicialmente (GOËRTZ et al, 2020). Entre os novos sintomas que podem ser apresentados, as alterações neurológicas se destacam. A chamada “névoa cerebral” é um termo usado para caracterizar um conjunto de queixas cognitivas inespecíficas, como dificuldade de raciocínio, confusão mental e prejuízo na atenção, na memória e na concentração. Em um estudo prospectivo realizado em Chicago, com pacientes que não foram hospitalizados por COVID-19, foi constatada a apresentação do quadro proeminente de “névoa cerebral”. Sendo que os pacientes SARS-CoV-2 + tiveram pior desempenho em tarefas cognitivas de atenção e memória em comparação com uma população demográfica dos Estados Unidos (GRAHAM et al, 2021).

Existem vários possíveis mecanismos patogênicos envolvidos na fisiopatologia dessa associação, mas provavelmente é multifatorial, envolvendo efeito neurotrófico direto do SARS-CoV-2, infecção direta do vírus via bulbo olfatório, gravidade clínica da COVID-19, uso de ventilação mecânica e medicamentos sedativos, hipóxia cerebral e inflamação sistêmica (ALONSO-LANA et al, 2020). Para a melhor compressão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento de déficit cognitivo pós-infecção por SARS-CoV-2, é preciso compreender o perfil clínico desses pacientes afetados. No entanto, ainda são escassos os estudos que caracterizam esse perfil.

1.1. JUSTIFICATIVA

Desde os primeiros casos de COVID-19 na China no final de 2019, infecções causadas pelo SARS-CoV-2 se espalharam rapidamente, resultando em uma pandemia global que causou milhões de mortes (OMS, 2020). Com o aumento de pessoas infectadas, houve um aumento do número de pacientes recuperados e com sequelas crônicas, os chamados “long-haulers”. Entre essas sequelas, a disfunção cognitiva tem se destacado (BAKER; SAFAVYNIA; EVERED, 2021). A grande relevância epidemiológica da pandemia por COVID-19 e as consequências crônicas cognitivas que podem ser desencadeadas pós-infecção comprovam a necessidade da compreensão mais detalhada dessa correlação e da análise dos possíveis fatores causais e de risco.

No Brasil, uma pesquisa ainda em andamento realizado pelo Instituto do Coração (InCor) com recuperados de COVID-19 descobriu que 80% dos participantes da pesquisa tiveram sequelas cognitivas, como dificuldade de concentração ou atenção, perda de memória e diminuição da coordenação motora (USP, 2021). Nessa conjuntura, a importância desse tema no âmbito nacional se torna cada vez mais relevante do ponto de vista epidemiológico e a análise do perfil clínico desses pacientes se torna essencial. Além do que a falta de estudos mais aprofundados e detalhados sobre esse tema nacionalmente dificulta a análise da veracidade dessa possível correlação.

As doenças crônicas, como a demência, são uma preocupação particular, não apenas porque estão associadas a taxas mais altas de hospitalização e mortalidade, mas também por causa das limitações das pessoas com deficiência cognitiva pode causar. O déficit cognitivo não ocorre isoladamente e manifesta-se também com a redução da qualidade de vida e com a capacidade prejudicada de realizar as atividades de vida diária (AVDs) e as atividades instrumentais da vida diária (AIVDs) (ALONSO-LANA et al, 2020; MARRA et al, 2007). A possível sequela cognitiva em pacientes pós-COVID e os potenciais efeitos negativos no funcionamento cognitivo e psicossocial e na qualidade de vida dos sobreviventes necessitam ser minimizados o quanto antes. Dessa forma, avaliar essas sequelas cognitivas tem o impacto significativo para o tratamento e o diagnóstico precoce, o que aumentam as possibilidades de melhora clínica e funcional desses pacientes.

1.2. OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GERAL:

- Avaliar o desenvolvimento déficit cognitivo em pessoas que apresentaram infecção por COVID-19.

1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever a prevalência de sintomas de disfunção cognitiva em pacientes pós-infectados por COVID-19 e analisar o significado clínico deste achado;
- Descrever os sintomas na infecção primária de COVID-19 e correlacioná-los com o desenvolvimento de déficit cognitivo;
- Descrever e analisar fatores de risco que estejam associados ao desenvolvimento de déficit cognitivo em pacientes pós-infectados por COVID-19;
- Comparar características demográficas e clínicas em pacientes pós-infectados por COVID-19 que apresentaram sintomas de disfunção cognitiva com os que não apresentaram.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. ETIOPATOGENESE

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, que é um vírus de RNA de fita simples. O SARS-CoV-2 pertence ao gênero *Betacoronavirus*, o qual as espécies de SARS-CoV e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) também fazem parte (NEEDHAM et al, 2020). Esse gênero de coronavírus é conhecido por infectar seres humanos; dentre os que causam sintomas mais graves estão o SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 enquanto HCoV-HKU1, HCoV-OC43, em conjunto com HCoV-NL63 e HCoV-229E do gênero Alphacoronavirus, estão relacionados a sintomas leves (DAS; MUKHERJEE; GHOSH, 2020).

Como muitos outros coronavírus, acredita-se que o SARS-CoV-2 tenha se originado em morcegos, pois compartilha maior proximidade genética com dois coronavírus derivados do morcego, o bat-SL-CoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21 (LU et al, 2020). Os morcegos são os maiores reservatórios naturais de *Betacoronaviruxs*. Presume-se que o SARS-CoV-2 tenha passado dos morcegos para um hospedeiro intermediário, possivelmente um pangolim malaio (ANDERSEN et al, 2020).

Dos coronavírus identificados, pelo menos três: 229E, OC43 e SARS-CoV são neuroinvasivos e neurotrópicos. Tanto o SARS-CoV-2 quanto o SARS-CoV entram nas células humanas por meio do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é um componente importante do sistema renina-angiotensina no cérebro. Portanto, como o SARS-CoV, o SARS-CoV-2 também pode invadir o SNC (PEZZINI; PADOVANI, 2020).

2.1.1 O potencial neuroinvasivo do SARS-CoV-2

Apesar da neuroinvasividade do SARS-CoV-2 ainda não ser definida, as evidências sugerem que o SARS-CoV-2, assim como outros coronavírus humanos, possa entrar no SNC por duas vias distintas: disseminação hematogênica e disseminação neuronal retrógrada. Na disseminação hematogênica, o vírus se espalha por todo o corpo através da corrente sanguínea e, em seguida, entra no cérebro cruzando a barreira hematoencefálica, enquanto a disseminação viral retrógrada para o SNC ocorre quando um vírus infecta neurônios na periferia e usa a maquinaria de transporte dentro dessas células para obter acesso ao SNC (PEZZINI; PADOVANI, 2020).

Uma evidência importante dessa neuroinvasão é a presença do antígeno do SARS-CoV-2 no tecido cerebral em estudos post-mortem em humanos, localizado principalmente na medula e nos nervos cranianos inferiores (MATSCHKE, et al, 2020). Além disso, a detecção do RNA do SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano (LCR) por transcrição reversa seguida de reação em cadeia de polimerase (RT-PCR) em um paciente com encefalite viral e COVID-19 representa outra evidência desse potencial neuroinvasivo viral (MORIGUCHI et al, 2020).

O SARS-CoV-2 tem como células-alvo aquelas que expressam os receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), que são expressos predominantemente por células epiteliais do pulmão, intestino, rim, coração e dos vasos sanguíneos, o pulmão é o principal órgão afetado pela SARS-CoV-2 (BAVINCK; MADDOX; MESSERLI, 2020). Células neuronais também se mostram como um sítio de expressão dos receptores de ECA2, o que pode justificar o neurotropismo do SARS-COV-2 pelo Sistema Nervoso Central (SNC) (BAIG; SANDERS, 2020).

O vírus SARS-CoV-2 entra no cérebro através da proteína Spike (S), que se liga ao receptor da ECA2 e desencadeia alterações conformacionais que desestabilizam a membrana celular, permitindo assim a internalização de SARS-CoV-2, replicação viral e transmissão célula a célula. A distribuição desse receptor em diferentes locais nos tecidos cerebrais de animais e humanos é amplamente expressa em neurônios, astrócitos e oligodendrócitos em todo o cérebro (BOURGONJE et al, 2020). O receptor da ECA2 é expresso no lobo temporal e no hipocampo, regiões do cérebro que estão envolvidas na cognição e na memória e são afetadas na Doença de Alzheimer. Ademais, esse receptor também é altamente expresso em células endoteliais e pericitos, o que torna a disseminação hematogênica outra via possível de entrada do vírus no cérebro (MINERS; KEHOE; LOVE 2020).

Além disso, estudos propõem uma possível via neuroinvasiva ao SNC através do bulbo olfatório, o qual o vírus invade a mucosa olfatória que está conectada ao bulbo olfatório, através da placa cribiforme, que está localizado próximo ao hipocampo, uma área do cérebro envolvida na memória de curto prazo. Diante disso, tal via neuroinvasiva do vírus, pressupõe que essa seja uma das fontes de comprometimento cognitivo observado em pacientes com COVID-19 e pressupõe a ligação dos sintomas olfatórios, como a anosmia, hiposmia, nessa infecção viral com o desenvolvimento de sintomas neurológicos. Sugerindo, também, uma possível causa, ao menos parcial, para um declínio cognitivo acelerado ao longo do tempo em indivíduos suscetíveis (DAS; MUKHERJEE; GHOSH, 2020; DE ERAUSQUIN et al, 2021).

A fossa nasal contém epitélio respiratório e olfativo. O epitélio olfatório está restrito à porção medial superior e à porção superior do septo nasal, enquanto o epitélio respiratório é contínuo com as vias aéreas superiores. Embora grande parte da fossa nasal seja revestida com epitélio respiratório, a detecção sensorial ocorre no epitélio olfatório, onde localiza-se os neurônios sensoriais olfatórios. O epitélio olfatório é um neuroepitélio colunar pseudoestratificado constituído de vários tipos de células: as neuronais sensoriais olfatórias maduras e imaturas, as de sustentação e as basais que são fonte de regeneração. Ademais a lamina própria do epitélio olfatório é rica em vasos, nervos e glândulas ramificadas túbulo-acinosas alveolares (glândulas de Bowman) (JUNQUEIRA, 2008).

A infecção celular do SARS-CoV-2 requer a clivagem da proteína S, pela serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2) da célula hospedeira, embora outras proteases também possam estar envolvidas. As proteínas de entrada ACE2 e TMPRSS2 do vírus podem ter um papel na ligação do SARS-CoV-2 ao bulbo olfatório e as alterações neurológicas. A coexpressão de ACE2 e TMPRSS2 nas células de suporte do epitélio olfatório sugere que essas células possam ser os alvos iniciais da infecção por SARS-CoV-2. A infecção e subsequente inflamação das células de suporte do epitélio olfatório e a associação com a produção local de citocinas sugere alterações na função dos neurônios sensoriais olfatórios. Dessa forma, é possível que o SARS-CoV-2 não infecte diretamente os neurônios sensoriais olfatórios. No entanto, o processo inflamatório local nas células do epitélio olfatório e conseqüentemente, as alterações na função neuronal olfatória da região ainda levanta esse questionamento de entrada viral no SNC por via bulbo olfatório e as conseqüências que a neuroinflamação pode trazer (COOPER et al, 2020).

Diante disso, as lesões virais no bulbo olfatório podem desencadear o fenótipo microglia 1 (M1), que em resposta poderia ativar as citocinas pró-inflamatórias em altos níveis o que poderia desencadear a neuroinflamação e morte celular. Ao entrar no bulbo olfatório o SARS-CoV-2, a replicação viral é iniciada, formando as proteínas ORF3a, ORF8b, proteína de envelope (E) e outras proteínas não estruturais (NSPs). Essas proteínas também podem ativar o fator nuclear kappa (NF-Kb), estimulando o fenótipo M1, seguida por outras citocinas pró-inflamatórias, como TNF - α , IL - 1b e IL-6. Isso ativa a via inflamossoma NLRP3 e resulta em uma tempestade de citocinas. Essa tempestade de citocinas pode desencadear a produção de mediadores de estresse oxidativo, resultando na perda de neurônios de dopamina ou na agregação de formas de fibrilas amilóides, que é a principal patogênese da Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer (MAHALAXMI et al, 2021).

2.1.2 Síndrome Respiratória Aguda Grave na COVID-19 e o comprometimento cognitivo

A apresentação clínica mais frequente da COVID-19 é o desenvolvimento da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (RODRIGUEZ-MORALES et al, 2020). Os sobreviventes dessa síndrome apresentam alta prevalência de comprometimento cognitivo, que podem persistir por meses após a alta hospitalar. Em consonância disso, as evidências fisiopatológicas entre a SRAG e o desenvolvimento do déficit cognitivo corroboram no entendimento dessa associação. Entre os fatores causais, a hipoxemia profunda, que é a principal característica da SRAG, associa-se ao comprometimento cognitivo em longo prazo por causa dos níveis mais baixos de PaO₂. (SASANNEJAD; ELY; LAHIRI, 2019). Dessa forma, a lesão pulmonar e a hipoxemia resultante causada por COVID-19 provavelmente contribuem indiretamente para a lesão neuronal e o declínio cognitivo subsequente (BAKER; SAFAVYNIA; EVERED, 2021).

Outrossim, a SRAG associada a sepse pode expor os pacientes a uma ativação inflamatória sistêmica mais grave. Sepse é um estado inflamatório potencialmente fatal em todo o corpo, causado por infecção grave, que gera uma resposta inflamatória mal-adaptativa como tentativa de eliminar os patógenos, levando a um aumento perigoso e frequentemente fatal na permeabilidade da barreira hematoencefálica (WIDMANN; HENEKA, 2014). A produção de citocinas TNF- α , IL-6, IL-1 α e IL-1 β no estado séptico pode produzir o chamado delírium séptico devido aos efeitos cerebrais das citocinas pró-inflamatórias, compreendendo sintomas como concentração prejudicada, retardo psicomotor e depressão (SASANNEJAD; ELY; LAHIRI, 2019). As citocinas liberadas periféricamente agem no cérebro por meio de uma via de transmissão rápida envolvendo nervos aferentes primários que inervam o local da inflamação corporal e uma via de transmissão lenta envolvendo citocinas originadas do plexo coróide e órgãos circunventriculares e difundindo-se, assim, para o parênquima cerebral (DANTZER, 2001).

Além disso, a ventilação mecânica com pressão expiratória positiva (PEEP) utilizada como tratamento na SRAG, pode prejudicar tanto o fluxo venoso cerebral quanto o retorno venoso sistêmico, resultando em aumento simultâneo da pressão intracraniana e redução cerebral da pressão de perfusão, respectivamente. Com isso, há consequências da PEEP na microcirculação cerebral e, portanto, podem agravar os efeitos de outros mecanismos potenciais de comprometimento cognitivo em pacientes criticamente enfermos com SRAG e lesão cerebral, exacerbando a hipoperfusão cerebral da sepse e o comprometimento da depuração de β -amiloide após fluxo cerebral (SASANNEJAD; ELY; LAHIRI, 2019).

Ademais, cursos prolongados de ventilação mecânica também expõem os pacientes à sedação prolongada, o que está associado ao desenvolvimento de delirium e um maior grau de comprometimento cognitivo após a alta hospitalar em até 12 meses (SASANNEJAD; ELY; LAHIRI, 2019). Entre os tipos sedativos, os benzodiazepínicos apresentam o maior risco de delirium, enquanto a dexmedetomidina foi associada a menor risco de delirium. O delirium ocasionado pelo uso prolongado de sedativos prediz um pior comprometimento cognitivo em longo prazo. Embora exista controvérsia significativa sobre os efeitos adversos da sedação em longo prazo, é preciso salientar que muitos sedativos tem meia vida curta em pacientes saudáveis e em uma doença crítica como a SRAG a liberação desses medicamentos pode ser drasticamente retardada. A sedação pode ser uma causa do comprometimento cognitivo em longo prazo em pacientes criticamente enfermos, no entanto, ainda não está claro essa associação, visto que esses pacientes têm uma serie de agravantes, como sepse e hipoxemia prolongada, que podem agravar o comprometimento cognitivo (GIRARD et al, 2018).

2.1.3 Comprometimento mitocondrial neuronal e o desenvolvimento de déficit cognitivo

Outra hipótese de lesão neuronal que o vírus provoque é o que o SARS-CoV-2 possa prejudicar diretamente o metabolismo energético mitocondrial da célula hospedeira e que isso comprometa a cognição e induza a chamada 'névoa cerebral', caracterizada por alterações mentais e cognitivas graves de longo prazo pós-COVID-19. É possível que em áreas de hipóxia cerebral, o metabolismo da energia das células neuronais possa ficar comprometido após a integração do genoma viral na matriz mitocondrial da célula hospedeira, resultando em disfunção mitocondrial. Dessa forma, o cérebro que é altamente vulnerável a hipóxia, devido ao alto metabolismo constante, sofre consequências diretas. Em condição de hipóxia, os neurônios demandam maior demanda de oxigênio e, conseqüentemente, tornam-se disfuncionais (STEFANO et al, 2021).

Além disso, a hipóxia cerebral pode beneficiar a capacidade reprodutiva do vírus. Com o metabolismo energético comprometido, há prejuízo na resposta imune do hospedeiro e, por conseguinte, serve para aumentar a disseminação do vírus no indivíduo. Dessa forma, a função mitocondrial comprometida também podem ser uma vantagem evolutiva para o SARS-CoV-2 em termos de sua interação com o hospedeiro. Logo, uma alta carga viral em pacientes com COVID-19 associada a uma resposta pró-inflamatória leva à disfunção neuronal, resultando na "névoa cerebral". Portanto, o desenvolvimento de alterações cognitivas em longo prazo pós-

infecção por SARS-CoV-2 pode ser considerado um mecanismo evolutivo e estratégico do vírus que auxilia em sua disseminação e sobrevivência (STEFANO et al, 2021).

2.1.4 Lesão vascular cerebral e o comprometimento cognitivo

A propensão do SARS-CoV-2 de causar lesão vascular cerebral aumenta muito o risco de dano cerebral crônico, não apenas por causa do efeito destrutivo da isquemia cerebral ou hemorragia, mas potencialmente também por meio de complicações crônicas pós-infecciosas, incluindo disfunção do endotélio vascular e da barreira hematoencefálica e supra regulação de citocinas pró-inflamatórias no cérebro (HENEKA, et al; 2020).

Pacientes com COVID-19 tem alto risco de desenvolver Acidente Vascular cerebral (AVC), sendo predominante em idosos e em indivíduos com comorbidades, incluindo hipertensão, diabetes e episódio anterior de AVC. No entanto, a fisiopatologia do AVC na COVID-19 ainda não foi totalmente determinada. Teoriza-se que a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) é um dos principais contribuintes para a maioria dos eventos cardiovasculares agudos na COVID-19 (MINERS; KEHOE; LOVE 2020).

A oclusão tromboembólica dos vasos sanguíneos cerebrais, uma das principais complicações da CIVD, pode causar um amplo espectro de déficits neurológicos, incluindo comprometimento cognitivo leve ou demência. Estima-se que infartos únicos ou múltiplos, como resultado de tromboembolismo que afeta as principais artérias cerebrais, sejam responsáveis por aproximadamente 20% dos casos de demência associados ao AVC (STAEKENBORG et al, 2020).

2.2. EVOLUÇÃO CLÍNICA

2.2.1 Fatores de risco na Covid-19

Fatores de risco para doença grave incluem doença cardiovascular, diabetes mellitus, HAS, doença pulmonar obstrutiva, doença renal crônica e neoplasias. Indivíduos de qualquer faixa etária podem cursar com Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo SARS-CoV-2, embora seja mais comum em adultos de meia idade e idosos. A idade é um fator de risco importante para doença grave e conseqüentemente complicações e óbito (ZHOU et al, 2020).

Os idosos fazem parte de um grupo vulnerável com risco de contrair a COVID-19, apresentando formas mais graves e piores desfechos, incluindo mortalidade. O acometimento dessa população levanta a hipótese de um perfil clínico mais grave da COVID-19 em pacientes

diagnosticados com demência. Um estudo retrospectivo realizado na Itália com pacientes internados com diagnóstico de infecção por Covid-19, demonstrou que 13,1% dos pacientes apresentavam demência e a taxa de mortalidade foi de 62,2% entre os pacientes afetados pelo déficit cognitivo em comparação com 26,2% em indivíduos sem a comorbidade (BIANCHETTI et al, 2020).

Os fatores de risco associados à infecção grave por Covid-19 incluem a idade avançada e a presença de comorbidades associadas, entre elas a hipertensão, diabetes de mellitus, obesidade e tabagismo. (SASANNEJAD; ELY; LAHIRI, 2019). A presença desses fatores está, também, relacionada a um padrão de risco maior ao desenvolvimento de déficit cognitivo, os quais juntos representam uma fragilidade neurocognitiva basal, que pode aumentar a suscetibilidade durante e depois de estados inflamatórios (BAKER; SAFAVYNIA; EVERED, 2021). Dessa forma, indivíduos com algum grau de comprometimento cognitivo prévio, com idade avançada e com a presença comorbidades podem apresentar não somente um pior curso e desfecho clínico por Covid-19, como também, um declínio cognitivo pós- infecção.

A Síndrome Metabólica e a sua relação com a Covid-19 é explicada pela interação do SARS-CoV-2 e a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) que facilita a entrada viral na célula hospedeira. A ACE2 é expressa em ilhotas pancreáticas, endotélio vascular e tecido adiposo. A interação SARS-CoV-2 e ACE2 nesses tecidos, juntamente com outros fatores, governa o espectro e a gravidade das manifestações clínicas entre pacientes com Covid-19 com síndrome metabólica. Além disso, o estado pró-inflamatório observado na Síndrome Metabólica pode contribuir para a desregulação imune observada na Covid-19, estado esse que contribui para hiperinflamação, disfunção microvascular e trombose durante essa infecção viral (BANSAL; GUBBI; MUNIYAPPA, 2020).

Além da suscetibilidade de desenvolver déficit neurocognitivo em pacientes de alto risco que a Covid-19 pode desencadear, os pacientes afetados por essa infecção viral frequentemente cursam com hospitalizações e a necessidade de ventilação mecânica, o que pode contribuir ainda mais para o declínio cognitivo. Visto que, são comuns em pacientes hospitalizados por Covid-19, as alterações agudas do estado mental, como delirium (BAKER; SAFAVYNIA; EVERED, 2021). Sendo que a manifestação de delirium em algum momento da vida é um forte preditor para o desenvolvimento de déficit cognitivo (DAVIS; MUNIZ-TERRERA; KEAGE, 2017). Todavia, a disfunção cognitiva diante de um quadro pós-Covid-19 demonstrou-se em pacientes

que não necessitaram de hospitalização e apresentaram quadros clínicos mais leves (GRAHAM et al, 2021).

2.2.2 Classificação clínica da Covid-19

- **Assintomáticos:** realizaram testes sorológicos que permitem dizer a presença de IgG positivo, indicando contato com o SARS-CoV-2 sem o desenvolvimento de sintomas e sem ter sido devido a imunização vacinal.
- **Doença leve a moderada:** caracterizado por um quadro de síndrome gripal ou pneumonia leve, sem a necessidade de hospitalização e oxigenoterapia. Dependendo da presença de comorbidades e a da faixa etária, aumenta o risco de evolução para doença grave.
- **Doença grave:** caracterizado pela presença de infecção grave, com saturação de oxigênio $< 93\%$ e frequência respiratória ≥ 23 incursões por minuto e que necessita hospitalização.
- **Doença crítica:** apresentado em pacientes com insuficiência respiratória grave e que necessitam de ventilação mecânica e de atendimento em unidade de terapia intensiva (DIAS et al, 2020).

2.2.3 Complicações da Covid-19

O desenvolvimento da SRAG é a complicação mais comum na COVID-19. Outras complicações têm sido descritas, como sepse, choque séptico, arritmias, miocardite aguda e insuficiência renal aguda. Alguns pacientes podem cursar com uma resposta inflamatória intensa e persistirem com febre e elevação de marcadores inflamatórios, esse quadro tem sido associado a quadros graves e fatais da doença (DIAS et al, 2020).

Na sepse o paciente apresenta sinais de disfunção orgânica como alteração do estado mental, insuficiência respiratória e hipóxia, insuficiência renal, hipotensão arterial, evidencia laboratorial de coagulopatia, trombocitopenia, acidose, hiperlactemia e hiperbilirrubinemia. Já no choque séptico apresenta-se um quadro de hipotensão persistente que não responde a ressuscitação volêmica, necessitando do uso de vasopressores (DIAS et al, 2020).

2.3. DIAGNÓSTICO

2.3.1 Diagnóstico da COVID-19

O diagnóstico da COVID-19 é clínico e laboratorial. O quadro clínico da infecção por SARS-CoV-2 é bastante amplo e pode envolver os sistemas respiratório, gastrointestinal e neurológico. Sinais e sintomas inespecíficos como febre, fadiga, adinamia, mialgia, artralgia, cefaleia e anorexia podem estar presentes no início da infecção, representando um comprometimento sistêmico. Os principais sintomas respiratórios relatados são: tosse (com ou sem produção de escarro), dispneia, dor de garganta, congestão nasal e coriza. Embora menos comum na infecção por SARS-CoV-2, sintomas gastrointestinais como diarreia, náuseas e vômitos podem estar presentes (BRASIL, 2020).

Alterações neurológicas podem compreender uma gama de sintomas inespecíficos e específicos e que podem apresentar-se como resultados de uma complicação da infecção sistêmica ou manifestar-se no início da doença. A apresentação de sintomas de comprometimento neuronal é diversa, entre eles os mais incidentes são: tontura, dor de cabeça, alteração do nível de consciência, ataxia e confusão. Alterações gustativas e olfatórias também são comuns e costuma apresentar-se no início do curso da infecção. Anosmia, hiposmia e disgeusia podem representar também como sinais de comprometimento neurológico (PEZZINI; PADOVANI, 2020).

Além disso, exames de imagem como radiografia e tomografia de tórax auxiliam o diagnóstico da COVID-19 e podem apresentar infiltrados bilaterais difusos, padrão de opacidades em vidro fosco ou de focos de consolidações periféricas e/ou subpleurais, geralmente bilaterais, predominando nos lobos inferiores (BRASIL, 2020).

Alterações laboratoriais inespecíficas apresentam-se também de diferentes modos em pacientes infectados. Achados como linfocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, níveis elevados da proteína C reativa, elevação das transaminases hepáticas, aumento do D- dímero e da CPK podem ser encontrados em pacientes infectados pela SARS-CoV-2 (DIAS et al, 2020).

O diagnóstico laboratorial é feito por meio da técnica de RT-PCR em tempo real, sorologia e teste rápido. A metodologia baseada na reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa com reação de amplificação em tempo real (RT-PCR em tempo real) é a que melhor se aplica para a detecção do vírus SARS-CoV-2. Com essa técnica, é possível a identificação do RNA viral. Esse exame laboratorial é bastante específico, contudo sua

sensibilidade pode variar. O teste RT-PCR apresenta uma sensibilidade em torno de 63%, quando colhido em swab nasal/orofaringe. Dessa forma, quando negativo não é possível afastar definitivamente o diagnóstico de COVID-19. No entanto, apesar das limitações, se as condições de coleta, manuseio, transporte forem corretas o teste RT-PCR é considerado o método padrão-ouro (DIAS et al, 2020).

Testes sorológicos podem auxiliar o diagnóstico da COVID-19, porém tem maior sensibilidade após 7-9 dias de sintomas. Como todas as demais infecções virais, o organismo reage à presença do vírus produzindo anticorpos, inicialmente os das classes imunoglobulina A (IgA), imunoglobulina M (IgM) e, na sequência, os da classe imunoglobulina (IgG). A presença de anticorpos específicos contra determinantes antigênicos do SARS-CoV-2 indica que houve infecção pregressa. Para a produção desses anticorpos, há necessidade de em média 7 a 10 dias após o início dos sintomas para os anticorpos da classe IgM e de 10 dias, ou mais, para os IgG. Evidentemente, esses números indicam o início da possível detecção dos anticorpos e são limítrofes. Com o passar dos dias a sua concentração vai se elevando o que diminui a chance de resultados falsos negativos (DIAS et al, 2020).

Com a necessidade de testagem em massa das populações, a expansão da pandemia e as barreiras atuais à realização de RT-PCR compatível com a demanda, foi necessário a introdução dos “testes rápidos”. Esse exame consiste na pesquisa de anticorpos em sangue total, soro ou plasma por meio de métodos manuais, os quais são realizados de forma rápida, fornecendo resultados em tempos que variam de 10 a 30 minutos. Ainda não existem dados para indicação de utilização dos testes sorológicos para diagnóstico precoce, podendo ser utilizados para diagnóstico tardio em pessoas que tiveram quadro clínico respiratório sem etiologia confirmada (DIAS et al, 2020).

2.3.2 Diagnóstico do Déficit cognitivo

De acordo com o DSM-V, a denominação demência foi substituída pelo termo transtorno neurocognitivo maior e os casos mais leves de prejuízo cognitivo sem interferência funcional, antes diagnosticado como comprometimento cognitivo leve, receberam a denominação de transtorno neurocognitivo leve. Segundo os critérios do DSM-V, os transtornos neurocognitivos são diagnosticados a partir de um declínio cognitivo em relação a um nível de desempenho anterior, reforçado pelo relato do próprio indivíduo, de um informante ou pela observação clínica. Segundo os critérios diagnósticos para o transtorno neurocognitivo maior é preciso observar prejuízo em uma das seguintes áreas: atenção, funcionamento executivo, aprendizado e memória,

linguagem, percepção motora e cognição social, o que pode ser capaz de interferir funcionamento ocupacional e social do indivíduo (APA, 2013).

Além disso, para o diagnóstico do transtorno neurocognitivo é importante a aplicação de um teste neuropsicológico padronizada ou uma avaliação clínica quantificada. Na prática clínica o exame mais utilizado é o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), o qual é um instrumento de rastreamento de deterioração cognitiva, que fornece informações sobre diferentes dimensões cognitivas, tais como orientação, memória, cálculo e linguagem. O MEEM é composto por diversas questões tipicamente agrupadas em sete categorias: orientação para tempo (cinco pontos), orientação para local (cinco pontos), registro de três palavras (três pontos), atenção e cálculo (cinco pontos), lembrança das três palavras (três pontos), linguagem (oito pontos), e capacidade construtiva visual (um ponto) (ALMEIDA, OSVALDO 1998). O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos, sendo considerado um resultado normal um escore acima de 24 (FOLSTEIN, et al, 1975).

O MEEM é recomendado pelo Ministério da Saúde para ser usado nas Unidades Básicas de Saúde, pela facilidade na aplicação e a rapidez. Todavia, o ministério também recomenda a complementação da avaliação cognitiva com Desenho do Relógio, Teste de Fluência Verbal por Categorias Semânticas e o Questionário Pfeffer (QPAF – Questionário Pfeffer de Avaliação Funcional). Entretanto, é importante ressaltar algumas limitações do MEEM, como o fato de ser influenciado pela idade e escolaridade (ALMEIDA, OSVALDO 1998).

Uma estratégia comum para minimizar os efeitos do nível educacional é ajustar os pontos corte do MEEM de acordo com a escolaridade. Ainda não há consenso na literatura quanto ao ponto de corte mais adequado, porém o mais aceitável varia entre 18/19 a 23/24, de acordo com o grau de escolaridade da população do estudo (SOUZA, et al; 2014).

O Estudo com a população brasileira, realizado com 530 indivíduos oriundos de ambiente hospitalar, ambulatorial e sem patologias diagnosticadas, com 15 ou mais anos de idade, analisou o impacto da escolaridade no escore total do MEEM. Para tanto, utilizaram uma versão traduzida e adaptada desse instrumento, a fim de que os itens se tornassem mais apropriados para a população brasileira. Esta foi a primeira versão do MEEM no Brasil a propor análises de base populacional. Ajustaram-se os pontos de corte sugestivos de déficit cognitivo para intervalos determinados com base na educação formal: para analfabetos, 13 pontos; para indivíduos com baixa ou média escolaridade, 18 pontos; e, para aqueles com alto nível de escolarização, 26

pontos. Os autores concluíram que o nível educacional é o principal preditor do desempenho do MEEM e, por isso, não recomendam a adoção de um único escore para sugestão de déficit cognitivo, sendo, portanto, imperativa a estratificação por níveis ou anos de escolaridade, para que se evitem falsos positivos e falsos negativos. (BERTOLUCCI et al, 1994).

Uma Classificação da pontuação do MEEM bastante utilizada na prática é a adotada por Herrera et al, 2002. Essa classificação utiliza a pontuação também é adaptada de acordo com anos de escolaridade. Os pontos de corte são: Analfabetos (19 pontos), 1 a 3 anos de escolaridade (23 pontos), 4 a 7 anos de escolaridade (24 pontos) e mais que 7 anos de escolaridade (28 pontos). Dessa forma, estes pontos de corte definem os valores mínimos de pontuação no exame de acordo com a escolaridade para definição de um MEEM compatível com a normalidade.

2.3.3 Diagnóstico de Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica é uma constelação de fatores de risco cardiovascular que incluem obesidade abdominal, pressão arterial elevada, dislipidemia aterogênica e hiperglicemia. O diagnóstico é clínico e laboratorial, um dos critérios mais aceitos é o do National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) que levam em consideração a presença de três de cinco componentes: circunferência abdominal: >102cm em homens e >88cm em mulheres; triglicérides ≥ 150 mg/dl e/ou HDL <40mg/dl em homens e <50mg/dl em mulheres; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou em tratamento anti-hipertensivo e glicose sérica ≥ 100 mg/dl ou presença de *diabetes mellitus* previamente diagnosticada (GRUNDY, 2005).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDO.

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal, com abordagem analítico-explicativa. Sendo classificado quanto a finalidade como pesquisa aplicada. O procedimento aplicado foi a pesquisa de campo por meio de entrevistas.

3.2. AMBIENTE DE PESQUISA

A pesquisa foi feita na Unidade de Ensino e Assistência em Fisioterapia e Terapia Ocupacional (UEAFTO/CER II), localizada na Universidade do Estado do Pará (UEPA) em Belém, por meio do ambulatório de doenças cardiorrespiratórias da UEAFTO e no Laboratório de Patologia Clínica das Doenças Tropicais (LPCDT), localizada no Núcleo de Medicina Tropical. O estudo foi realizado pelo programa de acompanhamento clínico para pessoas já recuperadas de COVID-19.

3.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população analisada para o estudo são os pacientes maiores de 18 anos de ambos os gêneros, que já foram diagnosticadas e concluíram o ciclo de manifestação do vírus. Os pacientes atendidos no ambulatório os recuperados que confirmaram a doença por meio do diagnóstico laboratorial, a qual pode ter sido feito por meio da técnica de RT-PCR em tempo real, sorologia ou teste rápido, ou diagnóstico clínico comprovado por método de imagem . A amostra foi calculada considerando os achados de Lopez Leon at, 2021, que observaram um déficit de atenção em 27% em seu estudo de metanálise. Assim considerando uma prevalência de 27 %, um intervalo de confiança de 95% e um erro de 5%, a amostra mínima foi calculada em 113 indivíduos.

A amostra será constituída de pessoas com diagnóstico clínico e laboratorial, o qual pode ter sido feito por meio da técnica de RT-PCR em tempo real, sorologia ou teste rápido comprovando infecção prévia por SARS-CoV-2, ou que tenha comprovação clínica por meio do método de imagem de infecção prévia por Covid-19 e que já concluíram o ciclo de manifestação do vírus há no máximo 12 meses. Será uma amostra por conveniência, pois as pessoas serão convidadas a participar da pesquisa.

Serão excluídos da pesquisa os pacientes que não apresentam diagnóstico prévio de COVID-19 confirmado laboratorialmente pelo RT-PCR, sorologia ou teste rápido, que

apresentam a positividade para esses exames há mais de 12 meses ou que não tenha comprovação clínica por meio do método de imagem de infecção prévia por Covid-19.

3.4. COLETA DE DADOS

Foi realizado entrevistas com os participantes da pesquisa que autorizaram a participação no estudo, mediante os riscos e benefícios do mesmo. Foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido e o protocolo de pesquisa.

Foram analisados pacientes atendidos no projeto intitulado de *Acompanhamento clínico de pacientes recuperados de COVID-19* na UEAFTO/UEPA e no projeto intitulado de *Avaliação epidemiológica, clínica e laboratorial de pacientes pós infecção pelo SARS-CoV-2 na região metropolitana de Belém* no serviço ambulatorial no Núcleo de Medicina Tropical.

Por meio do protocolo de pesquisa foram coletados os dados pessoais, os aspectos clínicos da infecção por COVID-19, a persistência de sintomas cognitivos pós-COVID-19, a presença de exame laboratorial que comprove o diagnóstico prévio de COVID-19, a vacinação prévia de Covid-19, a presença de comorbidades secundárias prévias (Metabólicos, Neurológicos, Cardiovasculares, Respiratórios e Renais) e os fatores de risco relacionados ao estilo de vida (fumo e uso de bebida alcoólica). Foram aplicados de acordo com National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) os critérios para Síndrome Metabólica. Os critérios do NCEP-ATP III levam em consideração a presença de três de cinco componentes: circunferência abdominal: >102cm em homens e >88cm em mulheres; triglicérides ≥ 150 mg/dl e/ou HDL <40mg/dl em homens e <50mg/dl em mulheres; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou em tratamento anti-hipertensivo e glicose sérica ≥ 100 mg/dl ou presença de *diabetes mellitus* previamente diagnosticada (GRUNDY, 2005).

Foi realizada a medida da circunferência abdominal e a aferição da Pressão arterial para aplicação dos critérios. Além disso, foi realizada a coleta dos dados laboratoriais obtidos com os resultados de laboratório de admissão no projeto, contidos com os pacientes no momento da entrevista, não sendo necessária a análise de dados por meio de busca de prontuário. Os exames laboratoriais obtidos foram o perfil lipídico [HDL (mg/dL); LDL (mg/dL); VLDL (mg/dL); Colesterol Total (mg/dL) e Triglicérides (mg/dL)], o perfil glicêmico [Glicemia de jejum (mg/dL) e Hemoglobina Glicada (%), na qual foi coletada apenas em 99 pacientes da amostra], a função Renal [Uréia (mg/dL) e Creatinina (mg/dL)] e a função Hepática [TGO (UI/L); TGO (UI/L); Gama-Gt (UI/L) e Fosfatase alcalina (UI/L)].

Foi aplicado ao final da entrevista o Mini Exame do Estado Mental, que conta com a avaliação da orientação (10 pontos), memória imediata (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), memória de evocação (3 pontos) e linguagem (9 pontos) totalizando um total de 30. O ponto de corte de normalidade do MEEM foi utilizado com base na escolaridade do paciente. Os pontos de corte utilizados foram: Analfabetos (19 pontos), 1 a 3 anos de escolaridade (23 pontos), 4 a 7 anos de escolaridade (24 pontos) e mais que 8 anos de escolaridade (28 pontos) (HERRERA et al, 2002).

Na entrevista não foi necessário gravação ou uso de imagem dos participantes da pesquisa e não será necessário acessar prontuários dos mesmos. O protocolo de pesquisa foi utilizado com base somente de informações fornecidas pelos participantes da pesquisa no momento da entrevista.

3.5. ANÁLISE E REPRESENTAÇÃO DE DADOS

Foi estruturado um banco de dados utilizando o software Microsoft Excel 2010. A comparação de dados clínicos foi feita por meio de análises univariada e bivariada, adotando um intervalo de confiança de 95%. As variáveis qualitativas foram associadas Teste G, devido o tamanho das amostras das análises. As variáveis quantitativas foram comparadas pelo Teste t- ou Mann-Whitney, conforme distribuição paramétrica ou não paramétrica e grupos de comparação. Para a avaliação da normalidade dos dados da amostra foi utilizado o teste de normalidade D'Agostinho-Pearson devido o tamanho amostral ($n > 30$). Foi realizada a Regressão Logística Simples de cada fator de risco isoladamente e para o p valor $< 0,1$, foi incluído o fator na Regressão Logística Múltipla para identificação das variáveis que se associam de forma independente ao déficit cognitivo, na qual foi considerado significativo um p-valor $< 0,05$. Os dados foram agrupados e analisados por meio de tabelas, representações gráficas e análises estatísticas. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Bioestat 5.0 e o EpiInfo 7.0.

3.6. CONFLITO DE INTERESSE E FINANCIAMENTO

Este estudo não possui conflito de interesse. Este estudo não recebeu financiamento público ou privado.

4. ASPECTOS ÉTICOS

Todos os sujeitos da pesquisa foram informados sobre o objetivo do estudo e deverão emitir consentimento por escrito para participar da pesquisa, por meio de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) em duas vias, ficando uma com os pesquisadores e outra com a participante. Nesse documento foram explicitados os riscos e benefícios da pesquisa, com descrição detalhada dos procedimentos a serem realizados.

O risco da pesquisa foi de quebra de sigilo de informações dos participantes. Contudo, para minimizar esse risco, os nomes dos participantes foram preservados por meio de codificações alfanuméricas e nenhuma informação que possa levar à identificação pessoal será revelada nos relatórios e publicações derivadas do presente projeto.

Todos os profissionais convidados a participar da pesquisa foram informados por escrito sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa e, após concordarem, tiveram que assinar um TCLE.

5. RESULTADOS

O estudo incluiu 118 pacientes, sendo 94 (80%) do sexo feminino e 24 (20%) do sexo masculino (**Gráfico 1**). A média das idades dos participantes foi de 53, 55 anos com Desvio Padrão de 13,11 anos. Em relação à faixa etária dos participantes da pesquisa, 19 (16,1%) possuem 40 anos ou menos, 26 (22,03%) possuem idade entre 41 e 50 anos, 38 (32,2%) possuem entre 51 e 60 anos, 14 (11,86%) possuem 70 anos ou mais (**Gráfico 2**).

Gráfico 1-Distribuição por sexo em pacientes pós infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022).

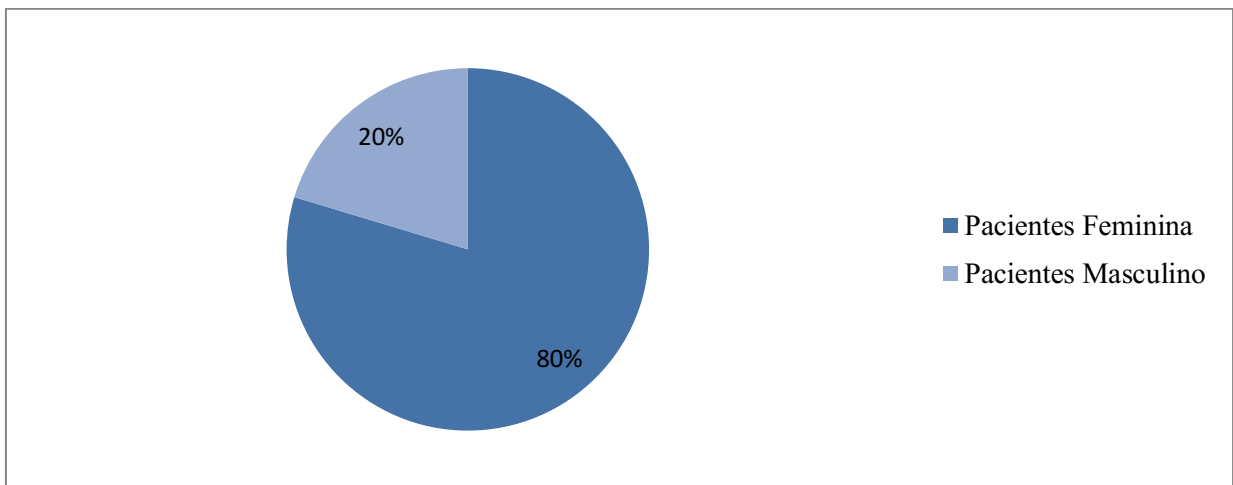
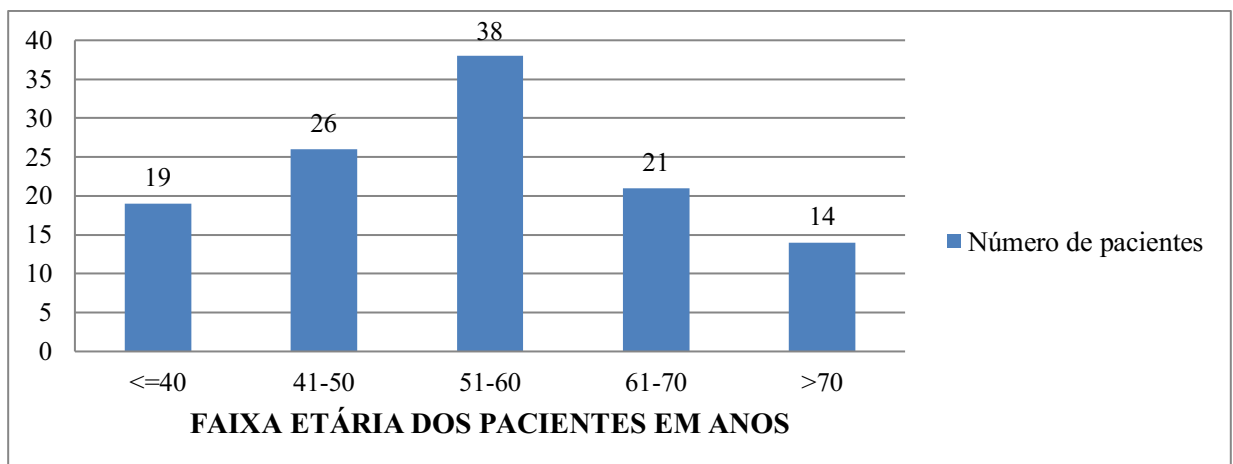
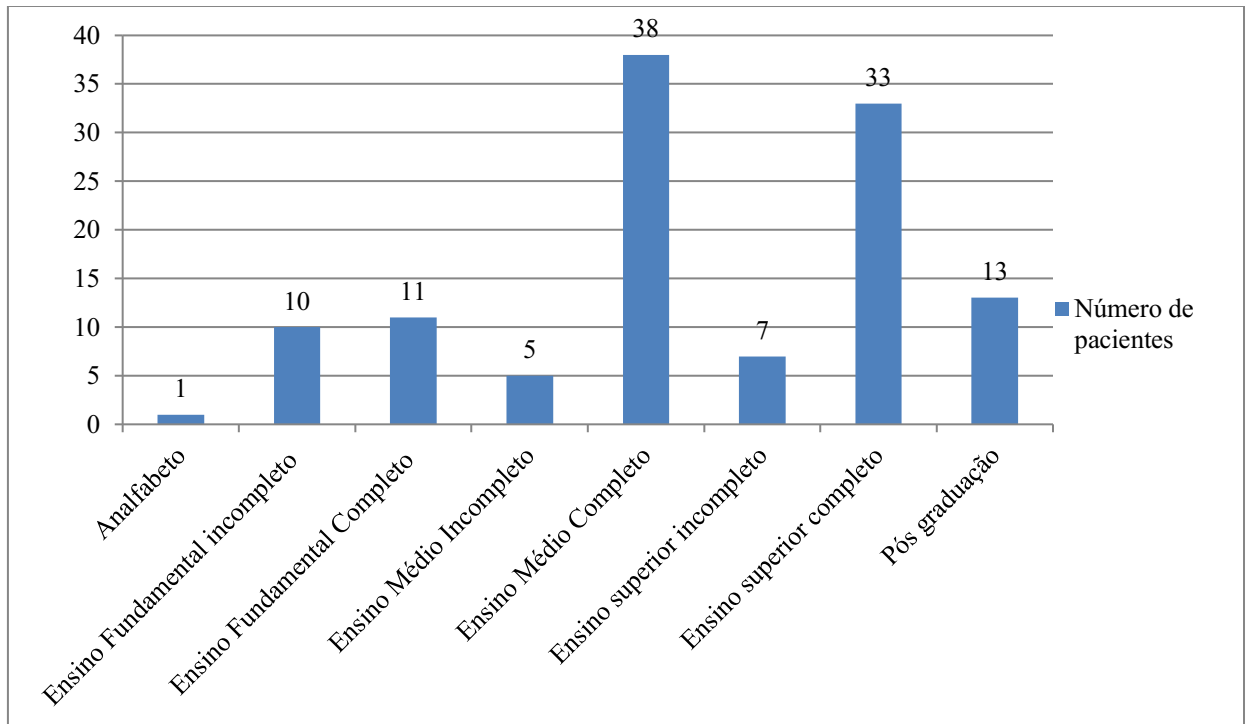


Gráfico 2- Faixa etária dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022).



Com relação ao nível de escolaridade da amostra, 1 (1%) paciente era Analfabeto, 10 (8%) pacientes tinham Ensino Fundamental Incompleto, 11 (9%) pacientes tinham Ensino Fundamental Completo, 5 (4%) pacientes tinham Ensino Médio Incompleto, 38 (32%) pacientes tinham Ensino Médio Completo, 7 (6%) pacientes tinham Ensino Superior Incompleto, 33 (28%) pacientes tinham Superior Completo, 13 (11%) pacientes tinham Pós Graduação (**Gráfico 3**).

Gráfico 3- Distribuição do nível de escolaridade dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022).



Em relação ao diagnóstico da Covid-19, 45 pacientes realizaram RT-PCR em tempo real, 16 realizaram a Sorologia, 53 realizaram o teste rápido de antígenos, 15 realizaram o teste rápido de anticorpos e 5 Tomografia de Pulmão (**Gráfico 4**). Da amostra, 101 (86%) participantes realizaram apenas um exame para diagnóstico, 16 (14%) participantes realizaram pelo menos 2 exames e 1 (1%) participante realizou pelo menos 3 exames confirmatórios da infecção da Covid-19 (**Gráfico 5**).

Em relação à vacinação para Covid-19 na amostra, 113 (96%) participantes realizaram pelo menos uma dose da vacina, 5 (4%) participantes não realizaram a vacinação. Quanto a distribuição do quantitativo de doses da população 5 pacientes realizaram somente 1 (4%) dose da vacina, 56 (50%) realizaram 2 doses, 49 (43%) realizaram 3 doses e 3 (3%) pacientes realizaram 4 doses (**Gráfico 6**). Em relação à distribuição do tipo de vacina de acordo com a dose. Em primeira dose realizada pelos pacientes da amostra, 41 pacientes realizaram a vacina Astrazeneca, 27 a Coronavac e 45 a Pfizer. Enquanto que a segunda dose realizada pelos pacientes da amostra, 36 pacientes realizaram a vacina da Astrazeneca, 27 realizaram a Coronavac, 45 realizaram a Pfizer. Quanto a terceira dose realizada pelos pacientes da amostra, 9 realizaram a vacina da Astrazeneca, 4 realizaram a Coronavac, 35 a Pfizer e duas a Jansen. Por

fim, em relação a quarta dose da vacina contra Covid-19 realizada pelos pacientes da amostra, 2 realizaram a vacina da Coronavac e 1 paciente realizou a vacina da Pfizer (**Gráfico 7**).

Gráfico 4- Distribuição dos exames de diagnóstico da Covid-19 realizados pelos pacientes pós-infectados (Belém-PA, 2022).

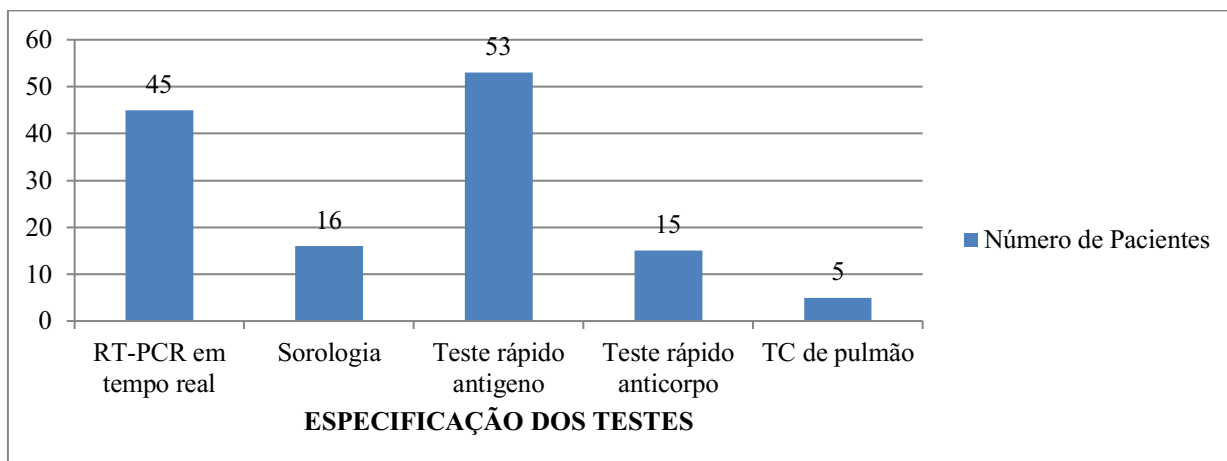


Gráfico 5- Distribuição do quantitativo de testes diagnósticos para Covid-19 realizados pelos pacientes pós-infectados (Belém-PA, 2022)

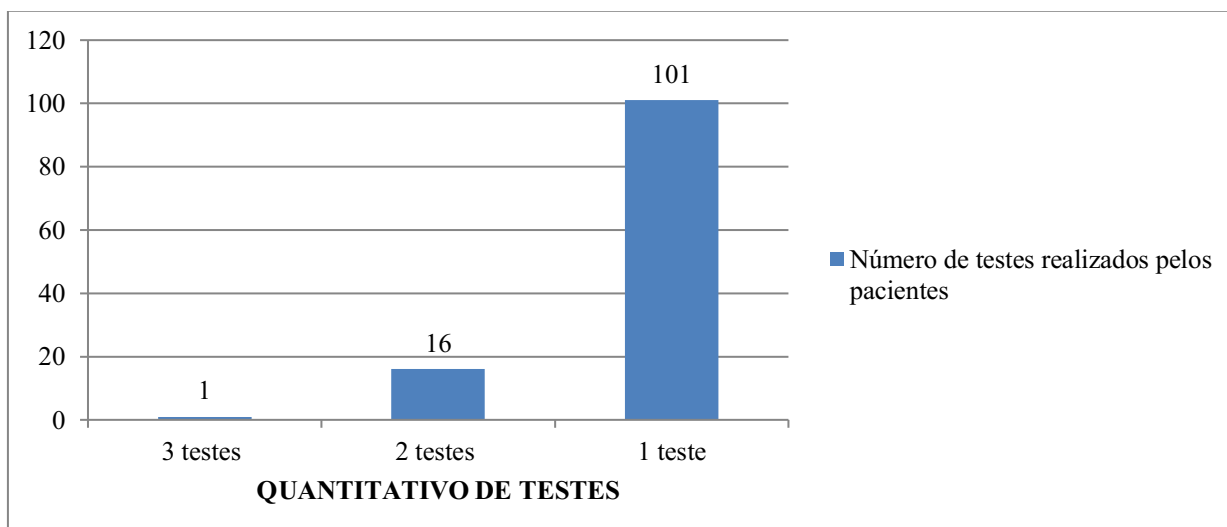


Gráfico 6- Distribuição do quantitativo de doses da vacina contra Covid-19 nos pacientes pós-infectados (Belém-PA, 2022).

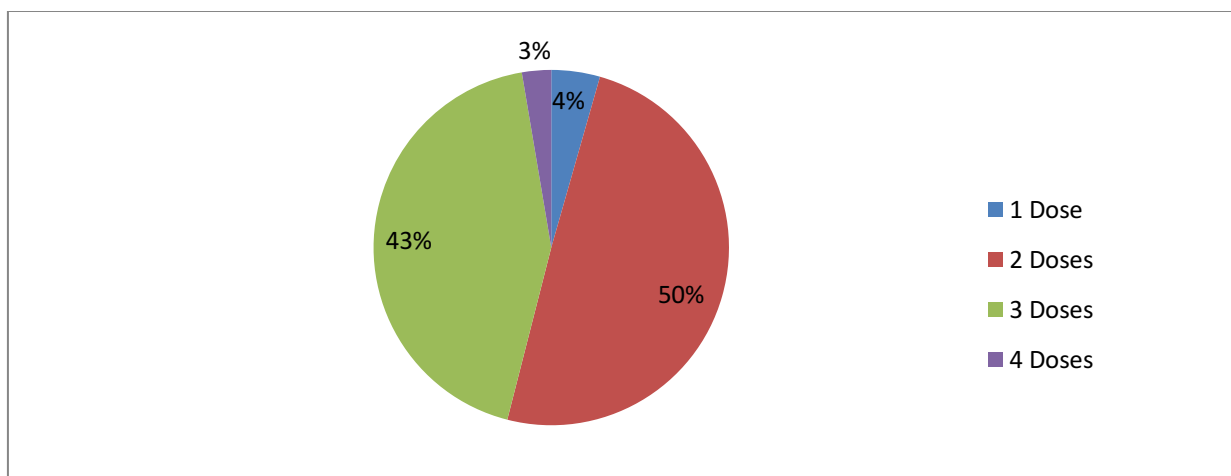
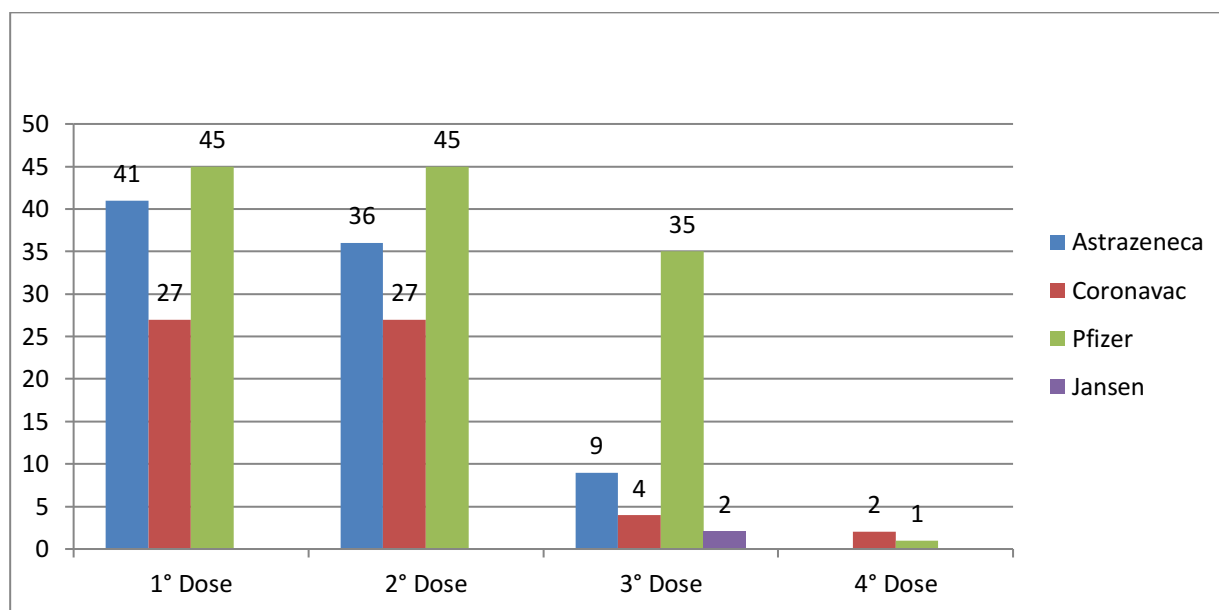
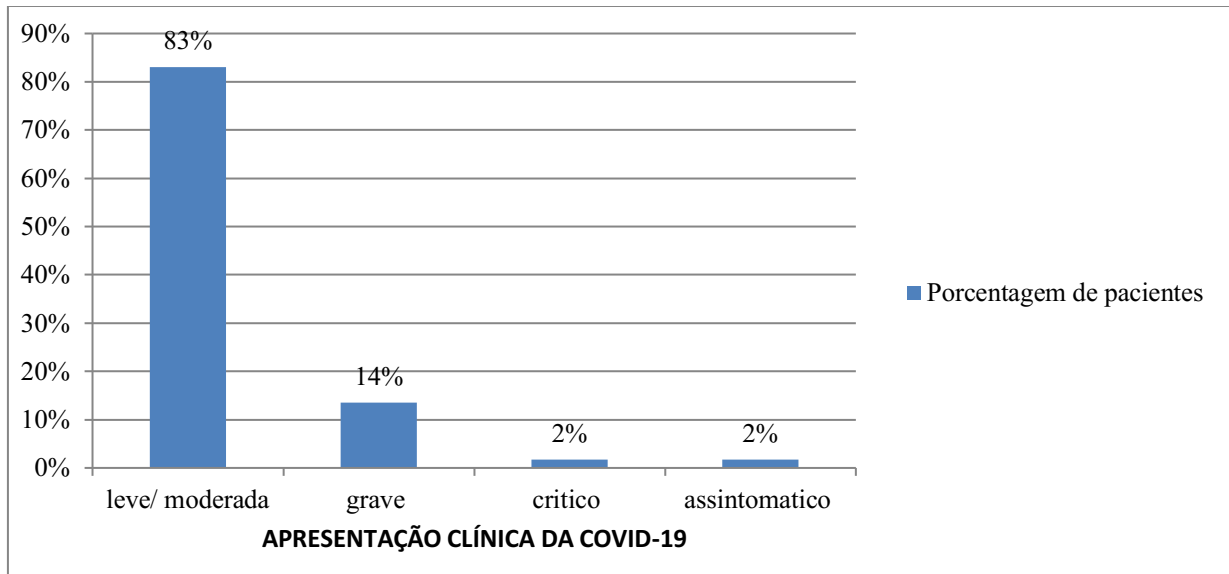


Gráfico 7- Distribuição dos tipos de vacina contra Covid-19 de acordo com a dose nos pacientes pós-infectados (Belém-PA, 2022).



A apresentação clínica da infecção por Covid-19 nesses pacientes foi dividida nos subgrupos de pacientes que tiveram a manifestação clínica leve/moderada, grave, crítica e assintomática. Da amostra, 98 (83%) dos participantes tiveram manifestação clínica leve/moderada, 16 (14%) grave com necessidade de internação, 2 (2%) críticos com necessidade de oxigenação suplementar e 2 (2%) assintomáticos (**Gráfico 8**).

Gráfico 8- Distribuição da apresentação clínica da Covid-19 nos pacientes pós-infectados (Belém-PA, 2022).



A sintomatologia durante a infecção por Covid-19 foi avaliada em sintomas Inespecíficos, Olfativos e de Paladar, Respiratórios, Neurológicos, Gastrointestinais, Cardiovasculares e Dermatológicos. Entre os pacientes que apresentaram sintomatologia durante a infecção por Covid-19 (n=116), os sintomas inespecíficos estiveram presentes em 111 (96%) pacientes, com a fadiga como sintoma mais frequente presente em 98 (84%), seguido de Mialgia em 92 (79%), de Febre em 81 (70%), de Artralgia em 65 (56%) e de Perda de Peso em 55 (47%) (**Tabela 1**).

Tabela 1. Distribuição dos sintomas Inespecíficos na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados (n=116) (Belém-PA, 2022).

Sintomas	Total de pacientes
Inespecíficos	111 (96%)
Fadiga	98 (84%)
Mialgia	92 (79%)
Febre	81 (70%)
Artralgia	65 (56%)
Perda de Peso	55 (47%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Entre os pacientes que apresentaram sintomatologia durante a infecção por Covid-19 (n=116), os sintomas Olfativos e do paladar estiveram presentes em 79 (68%) pacientes, com a Anosmia como sintoma mais frequente presente em 70 (60%) dos pacientes, seguido de

Hiposmia em 19 (16%) e Disgeusia em 78 (67%) pacientes (**Tabela 2**). Foram contabilizados como sintoma de Hiposmia os pacientes que apresentaram a essa alteração e posteriormente a perda completa do olfato, denominado Anosmia (n=14). Os pacientes que apresentaram o apenas Hiposmia como distúrbio olfativo foram contabilizados em 5 pacientes. 56 pacientes apresentaram apenas Anosmia sem Hiposmia prévia.

Tabela 2. Distribuição dos sintomas Olfativos e do Paladar na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados (n=116) (Belém-PA, 2022).

Sintomas	Total de pacientes
Olfativos e do Paladar	79 (68%)
Anosmia	70 (60%)
Hiposmia	19 (16%)
Disgeusia	78 (67%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Entre os pacientes que apresentaram sintomatologia durante a infecção por Covid-19 (n=116), os sintomas Respiratórios estiveram presentes em 104 (90%) pacientes, com a Tosse como sintoma mais frequente presente em 85 (73%) dos pacientes, seguido de Dispneia em 72 (62%), de Dor de Garganta em 62 (53%) e de Coriza em 53 (46%) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Distribuição dos sintomas Respiratórios na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados (n=116) (Belém-PA, 2022).

Sintomas	Total de pacientes
Respiratórios	104 (90%)
Tosse	85 (73%)
Dispneia	72 (62%)
Dor de garganta	62 (53%)
Coriza	53 (46%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Entre os pacientes que apresentaram sintomatologia durante a infecção por Covid-19 (n=116), os sintomas Neurológicos estiveram presentes em 99 (85%) pacientes, com a Dor de Cabeça como sintoma mais frequente presente em 84 (72%) pacientes, seguido de Tontura em 61 (53%), de Confusão Mental em 21 (18%), de Ataxia em 21 (18%), de Alterações de Memória e Concentração em 15 (13%) e de Distúrbios do Sono em 7 (6%) pacientes (**Tabela 4**).

Tabela 4. Distribuição dos sintomas Neurológicos na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados (n=116) (Belém-PA, 2022).

Sintomas	Total de pacientes
Neurológicos	99 (85%)
Dor de Cabeça	84 (72%)
Tontura	61 (53%)
Confusão Mental	21 (18%)
Ataxia	21 (18%)
Alterações de Memória e Concentração	15 (13%)
Distúrbios do Sono	7 (6%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Entre os pacientes que apresentaram sintomatologia durante a infecção por Covid-19 (n=116), os sintomas Gastrointestinais estiveram presentes em 72 (62%) pacientes, com as Náuseas como sintoma mais frequente presente em 45 (39%) pacientes, seguidos de Vômitos em 24 (21%), de Diarreia em 47 (41%) e de Dor Abdominal em 3 (3%) pacientes (**Tabela 5**).

Tabela 5. Distribuição dos sintomas Gastrointestinais na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados (n=116) (Belém-PA, 2022).

Sintomas	Total de pacientes
Gastrointestinais	72 (62%)
Náuseas	45 (39%)
Vômitos	24 (21%)
Diarréia	47 (41%)
Dor Abdominal	3 (3%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Entre os pacientes que apresentaram sintomatologia durante a infecção por Covid-19 (n=116), os sintomas Cardiovasculares estiveram presentes em 8 (7%) pacientes, com a Taquicardia como sintoma mais frequente presente em 6 (5%) do pacientes, seguido de Hipertensão Arterial em 1 (1%) e de Hipotensão Arterial em 1 (1%) paciente (**Tabela 6**)

Tabela 6. Distribuição dos sintomas Cardiovasculares na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados (n=116) (Belém-PA, 2022).

Sintomas	Total de pacientes
Cardiovasculares	8 (7%)
Taquicardia	6 (5%)
Hipertensão Arterial	1 (1%)
Hipotensão Arterial	1 (1%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Entre os pacientes que apresentaram sintomatologia durante a infecção por Covid-19 (n=116), os sintomas Dermatológicos estiveram presentes em 9 (8%) pacientes, com a Queda de Cabelo como sintoma mais frequente em 6 (5%) dos pacientes, seguido de Eritema em 2 (2%) pacientes (**Tabela 7**).

Tabela 7. Distribuição dos sintomas Dermatológicos na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados (n=116) (Belém-PA, 2022).

Sintomas	Total de pacientes
Dermatológicos	9 (8%)
Queda de Cabelo	6 (5%)
Eritema	2 (2%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Foram avaliados os antecedentes mórbidos pessoais dos pacientes, a pesquisa incluiu os antecedentes cardiovasculares, endócrinos metabólicos, neurológicos e psiquiátricos, pulmonares e renais. O diagnóstico prévio de patologias do sistema cardiovascular foi apresentado por 51 (43%) dos participantes entrevistados. Sendo que o diagnóstico cardiovascular prévio mais frequente foi de Hipertensão Arterial Sistêmica com 45 (38%) pacientes e em uso de anti-hipertensivos; 8 (7%) tinham histórico de Arritmias; 5 (4%) de Infarto Agudo do Miocárdio. (**Tabela 8**).

O diagnóstico prévio de doenças Endócrino Metabólicas foi apresentado por 98 (83%) dos participantes entrevistados. Sendo que o diagnóstico Endócrino Metabólico prévio mais frequente foi de Dislipidemia com 91 (77%) pacientes. 14 (12%) tinham histórico de Doença Hepática Gordurosa; 12 (19%) de Diabetes Tipo 2 e faziam o uso de antidiabéticos orais; 8 (7%) apresentaram histórico de Hipotireoidismo; 4 (3%) de Hipertireoidismo e 3 (3%) de Síndrome do Ovário Policístico (**Tabela 9**).

Tabela 8. Distribuição dos Antecedentes Mórbitos Cardiovasculares nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).

Diagnóstico Prévio	Total de pacientes
Cardiovascular	53 (45%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	45 (38%)
Arritmias	8 (7%)
Infarto Agudo do Miocárdio	5 (4%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Tabela 9. Distribuição dos Antecedentes Mórbitos Endócrino Metabólicos nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).

Diagnóstico Prévio	Total de pacientes
Endócrino Metabólicos	98 (83%)
Dislipidemia	91 (77%)
Doença Hepática Gordurosa	14 (12%)
Diabetes Tipo 2	12 (10%)
Hipotireoidismo	8 (7%)
Hipertireoidismo	4 (3%)
Síndrome do Ovário Policístico	3 (3%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

O diagnóstico prévio de doenças Neurológicas e Psiquiátricas foi apresentado por 31 (26%) dos participantes entrevistados. Sendo a presença do diagnóstico de Ansiedade prévio [n=19 (16%)] o mais frequente; 15 (13%) tinham o histórico ou diagnóstico atual de Depressão; 7 (6%) de Distúrbios do sono e 4 (3%) tiveram pelo menos um episódio de Acidente Vascular Encefálico (**Tabela 10**).

O diagnóstico prévio de doenças que acometem o trato respiratório foi apresentado por 20 (16%) dos participantes entrevistados. Sendo que o diagnóstico de Asma foi o mais frequente e esteve presente em 11 (9%) pacientes; 10 (8%) de Rinite Alérgica e 2 (2%) pacientes já tiveram diagnóstico de Bronquite Crônica (**Tabela 11**).

Tabela 10. Distribuição dos Antecedentes Mórbitos Neurológicos e Psiquiátricos nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).

Diagnóstico Prévio	Total de pacientes
---------------------------	---------------------------

Neurológico e Psiquiátrico	31 (26%)
Ansiedade	19 (16%)
Depressão	15 (13%)
Distúrbios do sono	7 (6%)
Acidente Vascular Encefálico	4 (3%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Tabela 11. Distribuição dos Antecedentes Mórbitos Respiratórios nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).

Diagnóstico Prévio	Total de pacientes
Doenças Respiratórias	20 (16%)
Asma	11 (9%)
Rinite Alérgica	10 (8%)
Bronquite Crônica	2 (2%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

O diagnóstico prévio de doenças Renais foi apresentado por 3 (3%) dos participantes entrevistados. Sendo que o diagnóstico de Doença Renal Crônica foi o mais frequente e este ve presente em 2 (2%) pacientes e 1 (1%) teve pelo menos um episódio de Insuficiência Renal Aguda (**Tabela 12**).

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Tabela 12. Distribuição dos Antecedentes Mórbitos Renais nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).

Diagnóstico Prévio	Total de pacientes
Doenças Renais e Urológicas	3 (3%)
Doença Renal Crônica	2 (2%)
Insuficiência Renal Aguda	1 (1%)

Os pacientes (n=118) foram questionados quanto ao histórico de tabagismo. Dentre os pacientes, 4 (3%) relataram tabagismo atual, o tempo médio de uso foi de 5.7 anos \pm 5.5 anos (DP; variação total de 1 a 37 anos), a média de carga tabágica foi de 0,38 maços-ano \pm 0,23 (DP; variação total de 0.2 a 0.7 maços-ano). Quanto ao ex-tabagismo, 30 (25%) pacientes relataram ter tido consumo tabágico prévio, sendo que o tempo médio de uso foi de 22.3 anos \pm 14 (DP; variação total de 2 a 58 anos) e a média de carga tabágica foi de 7.46 maço-ano \pm 18.10 (DP; variação total de 0.1 a 98 maços-ano).

Em relação ao etilismo, os pacientes (n=118) foram questionados sobre o etilismo e 35 (30%) pacientes apresentaram etilismo prévio ou atual. Quanto ao etilismo atual (n=17), o tempo de uso do álcool foi em média 24 anos \pm 13,18 (DP; variação total de 2 a 48 anos). O consumo foi relatado como semanalmente (n=11) ou mensalmente (n=5). O etilismo prévio foi relatado por 18 pacientes, o período de uso em média foi de 20.5 anos \pm 14,4 (DP; variação total de 2 a 58 anos), o tempo médio que cessou o etilismo em média de 16 anos \pm 13.3 (DP; variação total de 2 meses a 50 anos). O consumo relatado pelo ex-etilistas como semanalmente (n=16) ou mensalmente (n=2).

Quanto aos exames realizados pela população (n=118), foram avaliados os exames laboratoriais realizados pelos pacientes, que eram coletados durante a entrevista. Os exames laboratoriais analisados foram o perfil lipídico [HDL (mg/dL); LDL (mg/dL); VLDL (mg/dL); Colesterol Total (mg/dL) e Triglicerídeos (mg/dL)], o perfil glicêmico [Glicemia de jejum (mg/dL) e Hemoglobina Glicada (%), na qual foi coletada apenas em 99 pacientes da amostra], a função Renal [Uréia (mg/dL) e Creatinina (mg/dL)] e a função Hepática [TGO (UI/L); TGO (UI/L); Gama-Gt (UI/L) e Fosfatase alcalina (UI/L)] (**Tabela 13**).

A Distribuição do quantitativo dos critérios para Síndrome Metabólica utilizados pelo NCEP-ATP III na amostra foi demonstrado no gráfico abaixo (**Gráfico 9**) A população se subdividiu em 60 (51%) pacientes com diagnóstico de Síndrome Metabólica e 58 (49%) pacientes sem o Diagnóstico (**Gráfico 10**).

Tabela 13. Exames Laboratoriais realizados nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).

Exames	Valores
Perfil Lipídico	(média \pm DP)
HDL (mg/dL)	50.24 \pm 12.03
LDL (mg/dL)	135.36 \pm 50.28
VLDL (mg/dL)	29.68 \pm 16.08

Colesterol Total (mg/dL)	216.62 ± 52.95
Trigilcerídeos (mg/dL)	150.47 ± 81.06
Perfil Glicêmico	
Glicemia de Jejum (mg/dL)	110.55 ± 34.7
Hemoglobina Glicada (%)	6.11 ± 2.84*
Função Renal	
Uréia (mg/dL)	33.01 ± 10.03
Creatinina (mg/dL)	1.06 ± 0.13
Função Hepática	
TGO (UI/L)	28.44 ± 22.24
TGP (UI/L)	27.91 ± 21.48
Gama GT (UI/L)	41.16 ± 27.22
Fosfatase Alcalina (UI/L)	202.1 ± 71.43

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

*Valor obtido com base no (n=99) pacientes da amostra, nos quais tinham o valor da Hemoglobina Glicada durante a entrevista

Gráfico 9- Distribuição dos Critérios de Síndrome metabólica nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).

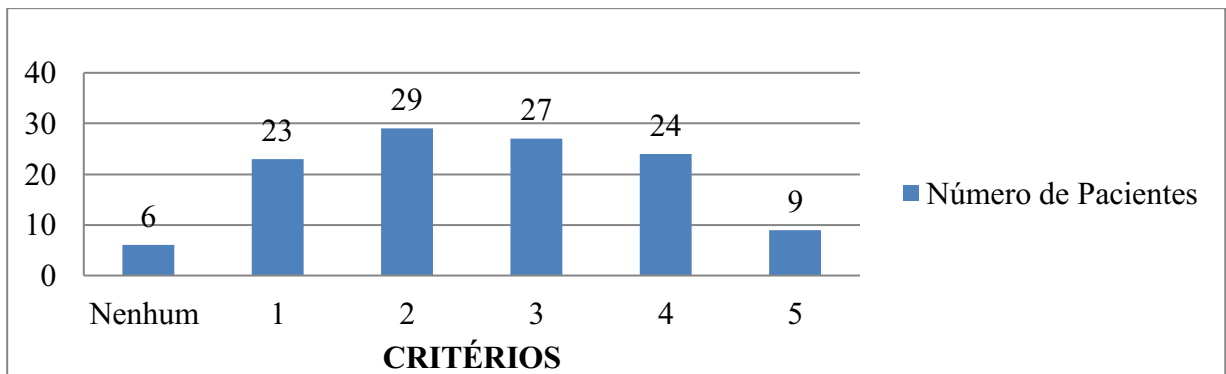
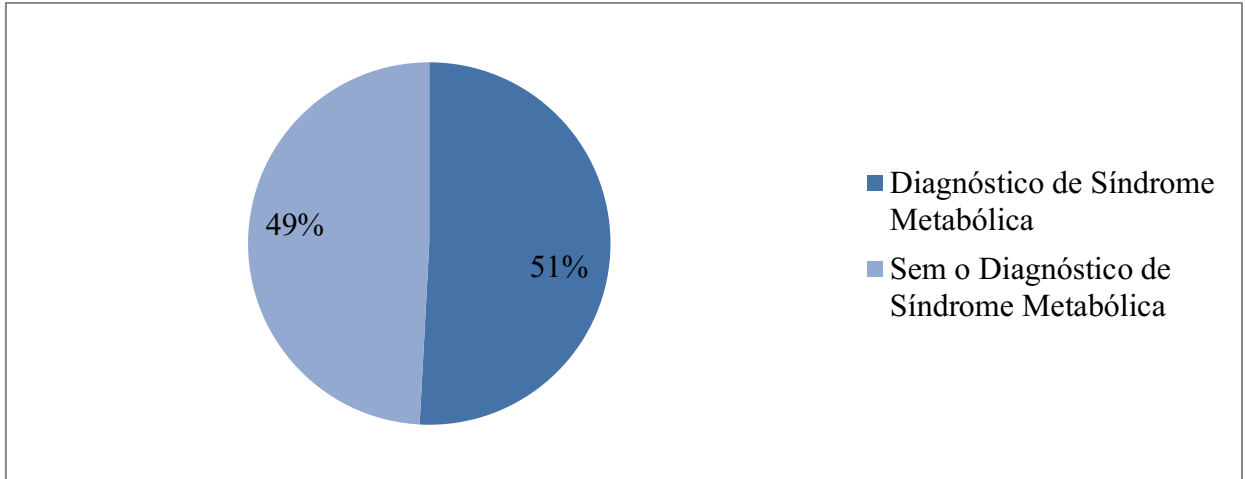


Gráfico 10- Diagnóstico de Síndrome metabólica nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).



A avaliação cognitiva foi realizada através do Mini exame do estado Mental (MEEM). A média do MEEM na amostra foi de 26.8 ± 2.62 (média±DP), quanto a avaliação da orientação foi de 9.4 ± 1.1 (média±DP), a da memória imediata foi de 2.97 ± 0.15 (média±DP), a da de atenção e cálculo foi de 3.74 ± 1.52 (média±DP), a de memória de evocação foi de 1.98 ± 0.98 (média±DP) e a de linguagem foi de 8.7 ± 0.56 (média±DP) (**Tabela 14**).

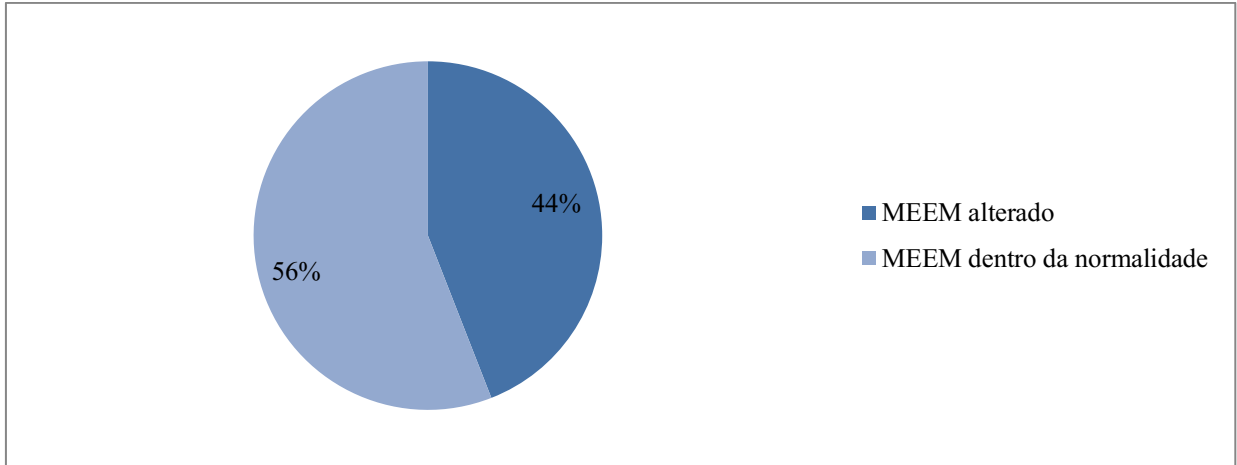
Tabela 14. Distribuição da pontuação do MEEM nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).

Especificação do teste	Valores (média ± DP)
MEEM pontuação total	25± 2.75
Orientação	10 ± 2
Memória imediata	3 ± 0
Atenção e Cálculo	2 ± 2.75
Memória de Evocação	2 ± 1.75
Linguagem	9 ± 1

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Ponto de corte do MEEM para avaliação de alteração no exame foi utilizado com base na escolaridade do paciente segundo Herrera et al, 2002. Com base nisso, a amostra foi subdividida em MEEM alterado [n=52(44%)] e MEEM dentro da normalidade [n=66(56%)] (**Gráfico 11**).

Gráfico 11- Avaliação Cognitiva de acordo com o MEEM nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).



Na entrevista de avaliação cognitiva foi avaliado se houve início ou piora na dificuldade de memória, concentração e atenção pós-infecção por Covid-19 pela percepção do paciente. Na amostra, 80 (68%) pacientes relataram essa queixa, entre esses, 60 (51%) pacientes relataram piora progressiva dos sintomas cognitivos e 59 (50%) pacientes relataram interferência da alteração cognitiva nas atividades diárias. Nessa avaliação, dos pacientes com queixa cognitiva pós-infecção por Covid-19, 40 (34%) pacientes apresentaram MEEM alterado, 9 (8%) pacientes apresentaram a queixa de piora da queixa cognitiva prévia, sendo que 2 (2%) desses pacientes apresentaram MEEM alterado (**Tabela 15**).

Tabela 15. Análise da queixa cognitiva pós Covid-19 nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=118) (Belém-PA, 2022).

	Número de pacientes e percentual
Queixa cognitiva Pós Covid-19	80 (68%)
Piora progressiva dos sintomas cognitivos	60 (51%)
Interferência nas atividades diárias	59 (50%)
MEEM alterado	2 (2%)
Piora da queixa cognitiva prévia	9 (8%)
Piora da queixa cognitiva prévia e MEEM alterado	2 (2%)

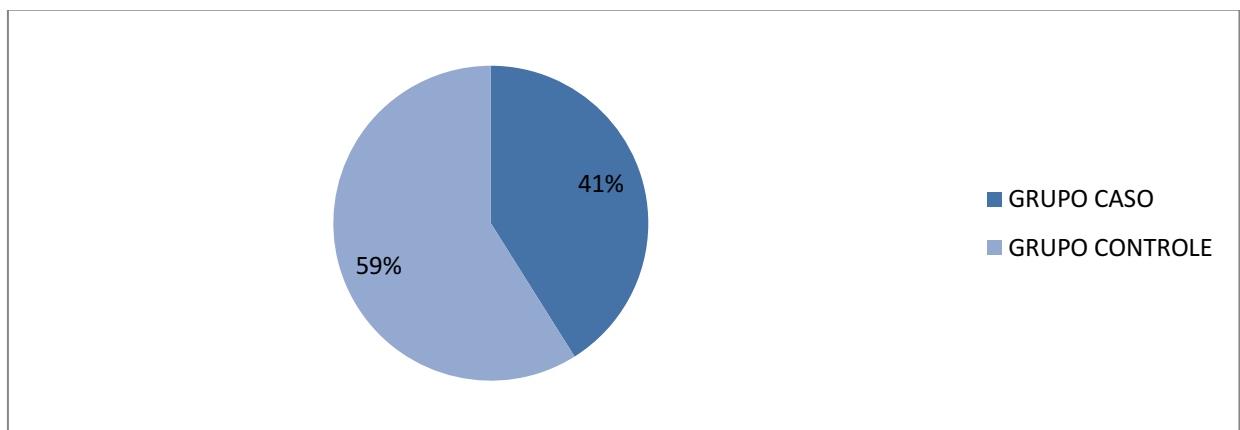
Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Foi questionado aos pacientes quanto a queixa anterior a infecção por Covid-19 de dificuldade de memória, atenção e concentração, na qual foram relatados como queixa positiva no quantitativo de 20 (17%) pacientes da amostra (n=118) (**Tabela 10**). Entre os pacientes que

tinham a queixa cognitiva prévia (n=20), 8 pacientes obtiveram o MEEM alterado. Entre os pacientes com MEEM alterado e queixa cognitiva prévia (n=8), 2 relataram uma piora do esquecimento pós infecção por Covid-19. Dessa forma, 6 pacientes tiveram MEEM alterado e não relataram piora do sintoma pós infecção da Covid-19.

Diante disso, para o estudo do caso controle foram retirados da amostra os pacientes tiveram MEEM alterado e não relataram piora do sintoma pós-infecção da Covid-19 (n=6). Totalizando o n amostral de 112 pacientes para o estudo do caso controle. O grupo caso (n=46) foi constituído por pacientes com MEEM alterado e os pacientes com MEEM alterado associado a piora da queixa cognitiva prévia. O grupo controle (n=66) foi constituído por pacientes sem alteração no MEEM (**Gráfico 12**).

Gráfico 12- Distribuição dos pacientes pós-infectados por Covid-19 em grupo caso e controle (n=112) (Belém-PA, 2022).



A média da pontuação total do MEEM no grupo caso foi de 25; 2.75 (mediana; desvio interquartílico), enquanto que a avaliação da orientação foi de 10; 2 (mediana; desvio interquartílico), a da memória imediata foi de 3; 0 (mediana; desvio interquartílico), a da atenção e cálculo foi de 2; 2.75 (mediana; desvio interquartílico), a de memória de evocação foi de 2; 1.75 (mediana; desvio interquartílico) e a de linguagem foi de 9; 1 (mediana; desvio interquartílico) (**Tabela 16**).

A média da pontuação total do MEEM no grupo controle foi de 29;1 (mediana; desvio interquartílico), e as pontuações por categorias foram representadas na **Tabela 16**. A orientação foi de 10; 2 (mediana; desvio interquartílico), da memória imediata foi de 3; 0 (mediana; desvio interquartílico), atenção e cálculo 5; 1 (mediana; desvio interquartílico), memória tardia 2,5; 1 (mediana; desvio interquartílico) e linguagem 9; 0 (mediana; desvio interquartílico) na amostra.

Na avaliação do grupo caso e controle, foi avaliada a idade dos pacientes. A amostra seguiu uma distribuição não paramétrica dos dados e, dessa forma, foi realizado o teste de Mann Whitney para a comparação. Demonstrou-se diferença estatística ($p < 0,05$) entre o grupo caso e o grupo controle quanto à variável idade. No grupo caso a idade foi comparativamente maior com 57 anos \pm 16 (mediana \pm desvio interquartilico) em relação ao grupo controle, com 51 \pm 19.5 (mediana \pm desvio interquartilico).

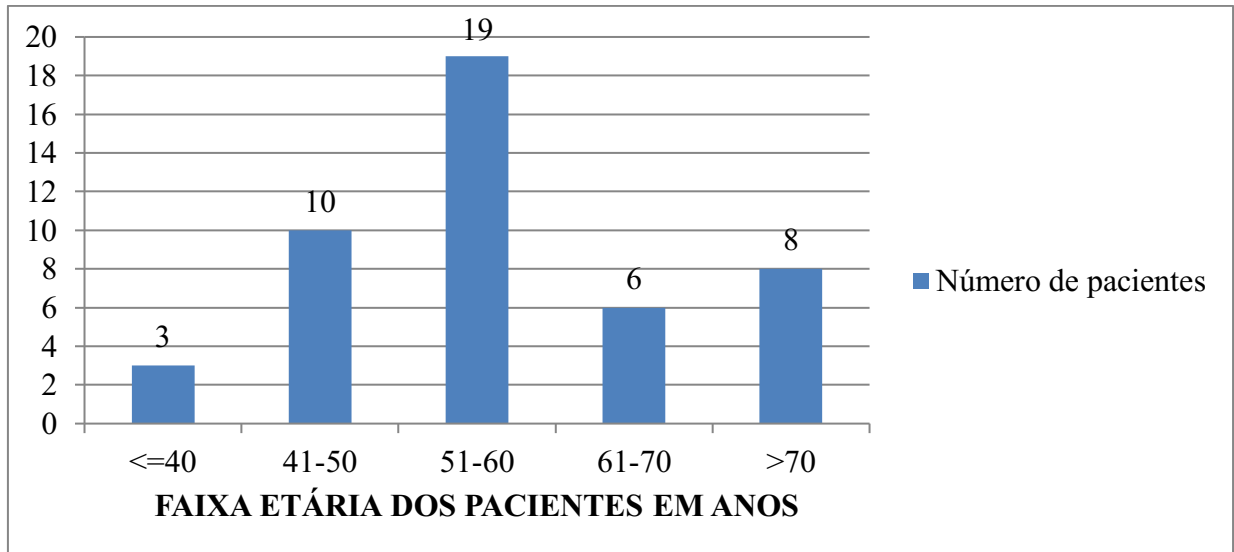
Tabela 16. Análise da pontuação do MEEM nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=112) (Belém-PA, 2022).

	Grupo caso (mediana; desvio interquartilico)	Grupo controle (mediana; desvio interquartilico)
MEEM pontuação total	25; 2.75	29; 1
Orientação	10; 2	10; 0
Memória imediata	3; 0	3; 0
Atenção e Cálculo	2; 2.75	5; 1
Memória de Evocação	2; 1.75	2,5; 1
Linguagem	9; 1	9; 0

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Quanto a distribuição de acordo com a faixa etária no grupo caso (n=46), a maior prevalência foi da faixa de 51 a 60 anos [n=19 (41%)] seguida de 41 a 50 anos [n=10 (22%)], acima ou igual a 70 anos [n=8 (17%)], de 61 a 70 [n= 6 (13%)] e menores ou igual a 40 anos [n= 3 (7%)] (**Gráfico 13**).

Gráfico 13- Distribuição da faixa etária em anos no grupo caso (n=46) (Belém-PA, 2022).



Em relação ao gênero a maior prevalência no grupo caso foi do sexo Feminino [n=36 (78%)] e o sexo Masculino foi [n=10 (22%)]. A comparação da pontuação total do MEEM foi realizada através do teste de Mann Whitney devido à distribuição não paramétrica dos dados. Não houve diferença estatística ($p>0,05$) da pontuação do MEEM entre os sexos na amostra do grupo caso.

As formas de apresentação clínica na infecção por Covid-19 entre os grupos caso e controle foi avaliada por meio do teste G, na qual se obteve $p>0,05$, observando-se então que não houve diferença estatística nessa casuística. Dessa forma, não houve relação entre a forma clínica na infecção por Covid-19 com as alterações do MEEM na amostra. A distribuição da apresentação clínica e suas prevalências nos grupos caso e controle foram representadas na **Tabela 17**.

Tabela 17. Formas clínicas na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=112) (Belém-PA, 2022).

	Grupo caso (n=46)	Grupo controle (n=66)
Leve/Moderada	36 (78%)	56 (85%)
Grave	8 (17%)	8 (12%)
Crítico	1 (2%)	1 (2%)
Assintomático	1 (2%)	1 (2%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Teste G: $p= 0,8806$

A comparação dos sintomas apresentados durante a infecção por Covid-19 entre os grupos caso e controle foi avaliada separadamente de acordo com a alteração dos sistemas orgânicos, subdivididos em sintomas: inespecíficos, olfativos e do paladar, respiratórios, neurológicos, gastrointestinais, cardiovasculares e dermatológicos. O teste de normalidade de D'Agostinho-Pearson foi aplicado em todas as amostras comparativas de caso controle e para os dados de distribuição não paramétrica foram aplicados o Teste de Mann Whitney para comparação entre o quantitativo de sintomas entre o grupo caso e controle. Quando a distribuição dos dados mostrou-se paramétrica aplicou-se o Teste T-*Student* para a comparação dos grupos. Em todas essas análises não houve diferença estatística ($p>0,05$) entre os grupos caso e controle (**Tabela 18**).

Os antecedentes pessoais também foram avaliados, levando em consideração os fatores de risco de desenvolvimento para as formas mais graves na infecção da Covid-19. Com a maior prevalência [$n=24$ (52%)] de doenças prévias do sistema cardiovascular no grupo caso, seguida de antecedentes neurológicos, metabólicos, respiratórios e renais. No entanto, na análise de prevalências de cada antecedente no grupo caso e controle, observa-se um maior percentual de doenças metabólicas e neurológicas no grupo controle. Para a comparação dos antecedentes pessoais dos grupos caso e controle foi realizado o teste G, na qual se obteve $p>0,05$, observando-se então que não houve diferença estatística nessa casuística (**Tabela 19**).

Tabela 18. Comparação do quantitativo de sintomas na infecção por Covid-19 nos pacientes pós-infectados por Covid-19 ($n=112$) (Belém-PA, 2022).

Sintomas	Grupo caso (n=46)	Grupo controle (n=66)	P-valor
Inespecíficos*	4; 2	3,5; 1,75	0.051
Olfativos e do Paladar*	2; 2	2; 2	0.5945
Respiratórios *	3; 2	2; 2,75	0.2288
Neurológicos*	2; 2	2; 2	0.5682
Gastrointestinais**	1,06 ± 1,1	0,9 ± 0,97	0.4308
Cardiovasculares**	0,08 ± 0,28	0,04 ± 0,2	0.4026
Dermatológicos **	0,06 ± 0,32	0,09 ± 0,28	0.6622

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

*Dados são apresentados como (mediana; desvio interquartilico). Teste de Mann-Whitney.

** Dados são apresentados como (média ± desvio padrão). Teste T *Student*.

Tabela 19. Distribuição dos antecedentes pessoais dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=112) (Belém-PA, 2022).

Antecedente Pessoal	Grupo caso (n=46)	Grupo controle (n=66)
Cardiovascular*	24 (52%)	27 (41%)
HAS	23 (50%)	21 (32%)
Arritmias	4 (9%)	4 (6%)
IAM	2 (4%)	3 (5%)
Metabólico*	36 (78%)	56 (85%)
Dislipidemia	37 (80%)	49 (74%)
DM-2	4 (9%)	4 (6%)
Hipotireoidismo	1 (2%)	7 (11%)
Hipertireoidismo	1 (2%)	3 (5%)
Diagnóstico de SM	26 (57%)	32 (48%)
SOP	1 (2%)	2 (3%)
Neurológico*	14 (30%)	24 (36%)
Ansiedade	8 (17%)	11 (17%)
AVE	1 (2%)	3 (5%)
Depressão	10 (22%)	3 (5%)
Distúrbio do sono	3 (7%)	2 (3%)
Respiratório*	9 (20%)	10 (15%)
Asma	5 (11%)	6 (9%)
Rinite Alérgica	4 (9%)	6 (9%)
Bronquite crônica	1 (2%)	1 (2%)
Renal *	2 (4%)	1 (2%)
DRC	2 (4%)	0
IRA	0	1 (2%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

* Variáveis utilizadas o Teste G: p= 0,549

A avaliação dos critérios de Síndrome Metabólica foi aplicada, sendo que no grupo caso 26 pacientes apresentaram pelo menos 3 critérios e o grupo controle foi totalizado 32 pacientes. O quantitativo de critérios para Síndrome Metabólica foi avaliado entre os pacientes com diagnóstico de Síndrome Metabólica nos grupos caso [n=26 (56%)] e controle [n=32 (48%)], os dados demonstraram distribuição não paramétrica. Dessa forma, para a análise comparativa foi realizado o Teste Mann Whitney para amostras independentes, na qual foi observada diferença estatística entre os grupos caso e controle ($p=0,0229$). A Média \pm DP do grupo caso ($3,96\pm 0,72$) e a Média \pm DP do grupo controle ($3,5\pm 0,67$) (**Tabela 20**).

Tabela 20. Distribuição do quantitativo de critérios nos pacientes com diagnóstico de SM (Belém-PA, 2022).

	Grupo caso (n=26)	Grupo controle (n=32)
3 Critérios	7 (27%)	19 (59%)
4 Critérios	13 (50%)	10 (31%)
5 Critérios	6 (23%)	3 (9%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Teste T *Student*: $p= 0,0229$

Média \pm DP do grupo caso ($3,96\pm 0,72$). Média \pm DP do grupo controle ($3,5\pm 0,67$).

Na especificação dos critérios entre os pacientes com diagnóstico de Síndrome Metabólica nos grupos caso [n=26 (56%)] e controle [n=32 (48%)], a prevalência foi maior em todos os critérios no grupo caso, sendo que a maior prevalência foi da obesidade central [n=24 (92%)], seguida de HAS prévia ou PA $>$ ou igual 135x85 mmHg [n=22 (85%)], DM 2 ou glicemia ≥ 100 mg/dl [n=20 (77%)], HDL baixo [n=19 (73%)] e Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl [n=18 (69%)]. (**Tabela 21**).

Foi elaborado um modelo de Regressão Logística Simples para análise dessa diferença estatística em relação aos critérios de Síndrome Metabólica nos pacientes com diagnóstico da mesma entre os grupos caso [n=26 (56%)] e controle [n=32 (48%)] ($p=0,0193$, OR=2,5725, IC 95%=1,1658-5,6766). Demonstrando-se assim que os critérios para a SM demonstraram-se como fator de risco no desenvolvimento de Déficit Cognitivo pós Covid-19 (**Tabela 22**).

Tabela 21. Especificação dos critérios nos pacientes com diagnóstico de SM e pós-infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022).

	Grupo caso (n=26)	Grupo controle (n=32)
Obesidade Central	24 (92%)	26 (81%)
HAS prévia ou PA > ou igual 135x85 mmHg	22 (85%)	25 (78%)
DM 2 ou glicemia \geq 100 mg/dl	20 (77%)	24 (75%)
Triglicerídeos \geq 150 mg/dl	18 (69%)	17 (53%)
HDL < 40 mg/dL para o sexo masculino ou < 50 mg/dL para o sexo feminino	19 (73%)	19 (59%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Tabela 22. Regressão Logística Simples na avaliação dos critérios de Síndrome Metabólica nos pacientes com diagnóstico de SM e pós-infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022).

Variáveis	P-valor	OR	IC (95%)
Critérios de Síndrome Metabólica	0.0193	2.5725	1,1658-5,6766

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Os critérios de SM demonstraram diferença estatística significativa entre os grupos caso e controle. Estabelecendo assim, que a alteração no MEEM tem interação com um maior número de critérios para síndrome metabólica na amostra, com a maior prevalência para a obesidade central [n=26 (56%)] no grupo caso para os pacientes com diagnóstico de SM. Dessa forma, a obesidade central teve uma correlação significativa com alteração do MEEM e consequentemente com possível desenvolvimento de déficit cognitivo pós Covid-19.

Na análise do Tabagismo, o tabagismo atual não foi relatado no grupo caso e teve uma prevalência de [n=4 (6%)], no grupo controle. Em relação ao tabagismo prévio, a prevalência foi maior no grupo caso [n=30 (65%)] que no controle [n=14 (21%)], no entanto, com diferenças significativas na carga tabágica [grupo caso ($2,27 \pm 3,27$) e grupo controle ($13,4 \pm 25,45$)]. O

tabagismo passivo também teve diferenças entre os grupos [grupo caso, n=5 (11%) e grupo controle, n=1 (2%)] (**Tabela 23**).

Tabela 23. Avaliação do Tabagismo dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=112) (Belém-PA, 2022).

	Grupo caso (n=46)	Grupo controle (n=66)
Tabagismo Atual (n)	0	4 (6%)
Carga Tabágica (anos/maço)	0	0,38 ± 0,23
Ex-Tabagismo (n)	30 (65%)	14 (21%)
Carga Tabágica (anos/maço)	2,27 ± 3,27	13,4 ± 25,45
Tabagismo Passivo (n)	5 (11%)	1 (2%)

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Em relação ao etilismo atual, os grupos tiveram prevalências semelhantes [grupo caso, n=8 (17%) e grupo controle, n=9 (14%)], o tempo médio de uso do álcool atualmente no grupo caso (28,3 ± 13,08) e no controle (21 ± 9,5). Quanto ao consumo de álcool prévio, a prevalência foi maior para o grupo caso [n=6 (13%)] que no controle [n=3 (5%)], com a média de tempo de uso em anos no grupo caso (17,83 ± 14,82) e controle (20,8 ± 14,43) (**Tabela 24**).

Tabela 24. Avaliação do Etilismo dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=112) (Belém-PA, 2022).

	Grupo caso (n=46)	Grupo controle (n=66)
Etilismo Atual (n)	8 (17%)	9 (14%)
Tempo de Uso em anos	28,3 ± 13,08	21 ± 9,5
Ex-Etilismo (n)	6 (13%)	3 (5%)
Tempo de Uso em anos	17,83 ± 14,82	20,8 ± 14,43

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Quanto aos exames realizados pela população (n=118), foram avaliados os exames laboratoriais realizados pelos pacientes, que eram coletados durante a entrevista. Os exames laboratoriais analisados foram o perfil lipídico [HDL (mg/dL); LDL (mg/dL); VLDL (mg/dL); Colesterol Total (mg/dL) e Triglicerídeos (mg/dL)], o perfil glicêmico [Glicemia de jejum (mg/dL) e Hemoglobina Glicada (%), na qual foi coletada apenas em 99 pacientes da amostra], a função Renal [Uréia (mg/dL) e Creatinina (mg/dL)] e a função Hepática [TGO (UI/L); TGO

(UI/L); Gama-Gt (UI/L) e Fosfatase alcalina (UI/L)]. O teste de normalidade D'Agostinho-Pearson foi aplicado em todas as amostras comparativas de caso controle e os dados tiveram distribuição não paramétrica, diante disso, foi aplicado o Teste de Mann Whitney para comparação dos dados laboratoriais entre o grupo caso e controle. Em todas essas análises não houve diferença estatística ($p>0,05$) entre os grupos caso e controle (**Tabela 25**).

Tabela 25. Análise Laboratorial dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (n=112) (Belém-PA, 2022).

Exames	Grupo caso (n=46) (mediana; desvio interquartilico)	Grupo controle	P- valor
		(n=66) (mediana; desvio interquartilico)	
Perfil Lipídico			
HDL (mg/dL)	48; 18.2	49; 12.5	0.7833
LDL (mg/dL)	137; 53.2	125.5; 55.5	0.2288
VLDL (mg/dL)	29.5; 16	24.3; 18.3	0.401
Colesterol Total (mg/dL)	215; 65.5	208; 61.2	0.3048
Trigilcerídeos (mg/dL)	155; 88	122; 92.2	0.341
Perfil Glicêmico			
Glicemia de Jejum (mg/dL)	105.5; 27.2	99; 21,7	0.6832
Hemoglobina Glicada (%)*	5.4; 0.7*	5.6; 0.8*	0.1578*
Função Renal			
Uréia (mg/dL)	32; 12	32; 10.7	0.435
Creatinina (mg/dL)	0.78±0.24	0.85±0.25	0.1672
Função Hepática			
TGO (UI/L)	22; 15	22; 12	0.9552
TGP (UI/L)	22.5; 12.7	24.5; 18.5	0.8291
Gama GT (UI/L)	34; 19.7	33.5; 25.7	0.6552
Fosfatase Alcalina (UI/L)	195; 92.5	190; 82.2	0.6595

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Dados são apresentados como (mediana; desvio interquartilico). Teste de Mann-Whitney.

Dados são apresentados como (média; desvio padrão). Teste *T Student*.

*Valor obtido com base no (n=99), grupo caso (n=41) e controle (n=54), pacientes da amostra, nos quais tinham o valor da Hemoglobina Glicada durante a entrevista.

Foi realizada a análise bivariada de cada fator de risco para o desenvolvimento do Déficit cognitivo pós Covid-19, por meio da Regressão Logística Simples, com o objetivo de determinar do Odds Ratio. Quando os valores obtidos foram $p < 0,1$, foi incluído o fator de risco na Regressão a Logística Múltipla dos dados (**Tabela 26**).

Tabela 26 - Regressão Logística Simples na avaliação dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022)

Variáveis	P-valor	OR	IC (95%)
Idade	0.0563*	1.0299	0.9992-1.0616
Sexo	0.7925	0.883	0.3496-2.2306
Antecedentes Neurológicos			
Ansiedade	0.9199	1.0526	0.3872-2.8618
AVE	0.515	0.4667	0.047-4.6294
Depressão	0.1722	0.3907	0.1014-1.5059
Distúrbio do sono	0.3898	2.2326	0.358-13.9238
Antecedentes Endócrino Metabólico			
Dislipidemia	0.4463	1.4263	0.57-3.56
DM-2	0.5658	0.6905	0.2-2.44
Hipotireoidismo	0.1234	0.1873	0.02-1.58
Hipertireoidismo	0.5152	0.4667	0.05-4.63
Diagnóstico de SM	0.4029	1.3813	0.65-2.94
SOP	0.7834	0.7111	0.06-8.08
Antecedentes Cardiovasculares			
HAS	<u>0.0543*</u>	<u>2.1429</u>	<u>0.99-4.66</u>
Arritmias	0.5961	1.4762	0.35-6.23
IAM	0.9303	0.9545	0.15-5.95

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Tabela 26 - Regressão Logística Simples de cada fator de risco na avaliação dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022)

Asma	0.756	1.2195	0.35-4.26
Rinite Alérgica	0.9425	0.9524	0.25-3.58
Bronquite crônica	0.7967	1.4444	0.09-23.70
Antecedentes Renais			
DRC	0.9204	110011.29	0-Infinito
IRA	0.9473	0	0-Infinito
Tabagismo atual ou prévio	0.5866	1.261	0.55-2.91
Etilismo atual ou prévio	0.6654	1.1969	0.53-2.70

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

Um modelo de Regressão Logística Múltipla foi performada para avaliação do grupo caso e controle quanto as variáveis de risco que obtiveram $p < 0,1$ na Regressão Logística Simples. Dessa forma, foram analisados seguintes fatores de risco de desenvolver déficit cognitivo pós-infecção por Covid-19: Idade e Hipertensão Arterial Sistêmica. Na análise foi observado que nenhuma variável demonstrou risco para desenvolver Déficit Cognitivo de forma independente (**Tabela 27**).

Tabela 27- Regressão Logística Múltipla na avaliação dos pacientes pós-infectados por Covid-19 (Belém-PA, 2022).

Variáveis	P-valor	OR	IC (95%)
Idade	0.1486	1.0236	0.9917-1.0564
HAS	0.1511	1.8105	0.8052-4.0709

Fonte: Autora da pesquisa, 2022.

6. DISCUSSÃO

A relação da infecção de Covid-19 e o desenvolvimento de Déficit Cognitivo foi avaliada no trabalho, na qual observou uma alta prevalência das alterações cognitivas pós-Covid-19 [n=46 (41%)]. Um estudo transversal com pós-infectados por Covid-19 em Bangladesh também demonstrou que queixas de memória são prevalentes em um quinto dos pacientes dentro de um ano do período de recuperação pós-COVID-19 (AHMED; et al, 2022). Dessa forma, a disfunção cognitiva é uma manifestação reconhecida na COVID longa (HUGON; et al, 2021).

Na avaliação do grupo caso (n=46) e controle (n=66) foi avaliada a idade dos pacientes e demonstrou-se diferença estatística ($p < 0,05$) entre os grupos. No grupo caso, a idade foi comparativamente maior (57 anos; 16) (mediana; desvio interquartilico) comparado ao grupo controle, com (51 anos; 19.5). Esse resultado é esperado pela própria epidemiologia do déficit cognitivo, em que as idades avançadas estão associadas a mudanças nas habilidades cognitivas (VIEIRA; KOENIG, 2002).

Apesar disso, quando analisado a distribuição de acordo com a faixa etária no grupo caso (n=46), a maior prevalência foi da faixa de 51 a 60 anos [n=19 (41%)] seguida de 41 a 50 anos [n=10 (22%)], acima ou igual a 70 anos [n=8 (17%)], de 61 a 70 [n= 6 (13%)] e menores ou igual a 40 anos [n= 3 (7%)]. Diferentemente da epidemiologia dos distúrbios cognitivos, na qual se espera a prevalência maior de idades acima de 60 anos, como por exemplo, na Demência, em que a prevalência é de 5% entre aqueles com mais de 60 anos e 20% naqueles com mais de 80 anos (ALMEIDA, 1998).

Em relação ao gênero a maior prevalência no grupo caso foi do sexo Feminino [n=36 (78%)] e o sexo Masculino foi [n=10 (22%)]. Não houve diferença estatística ($p > 0,05$) da pontuação do MEEM entre os sexos na amostra do grupo caso. A maior prevalência do grupo caso pode ser explicada pelo predomínio do sexo feminino no estudo (n=118), sendo 94 (80%) do sexo feminino e 24 (20%) do sexo masculino. Essa desproporção pode ser explicada pela maior procura pelos serviços de acompanhamento clínico de sintomas pós-Covid pelo sexo feminino.

Na avaliação da pontuação total do MEEM no grupo caso teve a mediana de 25 e 2.75 de desvio interquartilico. Enquanto que o grupo controle que não tinham alteração no MEEM, tiveram a mediana de 29 e 1 de desvio interquartilico. No que se referem aos domínios cognitivos afetados, os mais relatados nos pacientes com quadro sugestivo de déficit cognitivo pós-Covid-

19 foram a função executiva, memória, atenção, mas orientação e linguagem relativamente preservadas (BEAUD et al; 2021). Dessa forma, como observado na amostra, na qual a orientação (10; 2) (mediana; desvio interquartilico) e a linguagem demonstraram-se preservadas (9; 1) (mediana; desvio interquartilico), havendo uma perda de pontuação mais significativa na atenção e cálculo (2; 2.75) (mediana; desvio interquartilico) e memória tardia (2; 1.75) (mediana; desvio interquartilico) na amostra.

Não houve relação entre a forma clínica na infecção por Covid-19 com as alterações do MEEM na amostra. A avaliação entre os grupos caso e controle foi realizada por meio do teste G, na qual se obteve $p > 0,05$. Alguns estudos demonstraram correlação entre comprometimento cognitivo em longo prazo por causa dos níveis mais baixos de PaO_2 , associado a quadros mais graves de hipoxemia e a necessidade de cuidados intensivos como ventilação mecânica (SASANNEJAD; ELY; LAHIRI, 2019) e sedação prolongada (GIRARD et al, 2018).. No entanto, não foi observada correlação entre disfunção cognitiva, tempo de ventilação mecânica e unidade de terapia intensiva em paciente com a COVID-19 grave em um estudo que descreveu os padrões dos déficits cognitivos dos pacientes internados durante o estágio agudo da infecção de Covid-19 (BEAUD et al; 2021). Além disso, a sequelas cognitivas pós-infecção aguda de SARS-CoV-2 podem ocorrer mais usualmente após COVID-19 leve, além de estarem relacionados a fatores de risco cognitivos pré-existentes (APPLE et al; 2021; HUGON et al, 2021). Corroborando com a ideia, que não verifica relação entre déficits cognitivos e a gravidade da Covid-19.

Na comparação dos sintomas na infecção por Covid-19 e o desenvolvimento de risco para desenvolvimento para déficit cognitivo existem divergências quanto à correlação da gravidade da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e o déficit cognitivo. No entanto, a análise mais descritiva da sintomatologia com a relação da alteração cognitiva pós Covid-19 não foi muito bem estabelecida na literatura. Alguns estudos mencionam o potencial neuroinvasivo da sintomatologia (PEZZINI; PADOVANI, 2020), e uma invasão ao SNC através do bulbo olfatório, e pressupondo a ligação dos sintomas olfatórios, como a anosmia, e hiposmia,, nessa infecção viral com o desenvolvimento de sintomas neurológicos. Apesar disso, no presente estudo não houve diferença estatística na amostra quanto à comparação de sintomas olfativos e do paladar entre o grupo caso e controle ($p=0.5945$).

Os critérios de Síndrome Metabólica demonstraram diferença estatística significativa entre os grupos caso e controle. Estabelecendo assim, que a alteração no MEEM tem interação com

um maior número de critérios para síndrome metabólica na amostra. Foi realizada a regressão Logística simples para avaliação dessa interação e confirmou-se que o quantitativo de critérios para a SM demonstraram-se como fator de risco no desenvolvimento de Déficit Cognitivo pós Covid-19 ($p < 0,05$).

Ademais, na análise específica dos critérios para SM, houve uma maior prevalência para a obesidade central [$n=22$ (96%)] no grupo caso para os pacientes com diagnóstico de SM. Dessa forma, a obesidade central teve uma correlação significativa com alteração do MEEM e consequentemente com possível desenvolvimento de déficit cognitivo pós Covid-19.

Estudos apontam que o coronavírus é capaz de se internalizar nas células-alvo através da ligação de proteínas de superfície da partícula viral à enzima conversora de angiotensinogênio tipo II (ACE2). Dessa forma, a expressão aumentada desta enzima, como no caso tecido adiposo visceral que tem maior expressão de ACE2, torna este particular território em potencial reservatório do novo coronavírus (KRUGLIKOV; SCHERER, 2020). A síndrome Metabólica inclui fatores de risco cardiovasculares e metabólicos, além de especificamente ter como critério a obesidade central e consequentemente o acúmulo de tecido adiposo visceral que está relacionado à maior expressão de ACE2, o qual também é amplamente expresso nas células endoteliais dos microvasos sanguíneos do cérebro. Dessa maneira, o possível envolvimento neurológico na Covid-19 é a base potencial para a ocorrência de sequelas neurológicas de longo prazo (WANG; KREAM; STEFANO, 2020).

Acredita-se que o potencial neuroinvasivo do vírus SARS-CoV-2 e a sua relação com o desenvolvimento do Déficit Cognitivo tenha relação com a resposta inflamatória sistêmica ao cérebro (HENEKA, et al; 2020), o que é apoiado pelo fato de que nenhuma das amostras de líquido cefalorraquidiano investigadas no estudo de Helms et al. encontraram evidências de uma presença direta de SARS-CoV-2 no líquido (HELMS et al, 2020). Com base nisso, outro estudo comparou o perfil inflamatório dos pacientes que tiveram Covid-19 e as concentrações de IL-6 e atividade dos linfócitos CD70 estavam aumentadas nos grupos com comprometimento cognitivo moderado a grave, quando comparadas ao grupo com comprometimento cognitivo leve, sugerindo assim a possível neuroinflamação contribuindo para o comprometimento cognitivo, pois o aumento da atividade dos linfócitos CD70 foi implicado na inflamação no SNC (PHOSP-COVID COLLABORATIVE GROUP, 2022 ;DHAEZE et al, 2019).

Ademais, no mesmo estudo que analisou esse perfil clínico e neuronflamatório na Covid longa, encontrou que a obesidade foi um dos principais fatores de risco para o paciente não se sentir totalmente recuperado em 1 ano (PHOSP-COVID COLLABORATIVE GROUP, 2022). Dessa forma, a obesidade pode demonstrar um fator de risco importante para o desenvolvimento da Síndrome pós-Covid 19 e, conseqüentemente, estar associado ao declínio cognitivo.

No entanto, na análise da regressão Logística Múltipla não foi observado variáveis que demonstraram risco para desenvolver Déficit Cognitivo de forma independente. O diagnóstico de Síndrome Metabólica não demonstrou. Apesar disso, houve a diferença estatística em relação ao quantitativo de critérios de Síndrome Metabólica quando avaliados os pacientes que tinham o diagnóstico de Síndrome Metabólica concomitante com alteração no MEEM. Esse resultado demonstra que é possível que um conjunto de fatores metabólicos concomitantes possa estar associado ao maior risco de desenvolver alterações cognitivas pós-infecção por Covid-19, demonstrando que não necessariamente a necessidade de 3 critérios, que estabelece o diagnóstico de Síndrome Metabólica, esteja relacionado a essa associação.

Além disso, os critérios para a Síndrome Metabólica são diversos é possível que alguns critérios específicos que esteja mais relacionado como fator de risco dessa condição. Como discutido anteriormente, acredita-se que devido aos mecanismos fisiopatológicos da Covid-19 e a ação dos receptores ACE-2, a obesidade tenha relação com o potencial neuroinvasivo desse vírus (WANG; KREAM; STEFANO, 2020). Essa hipótese aliada ao perfil neuroinflamatório nos déficits cognitivos mais avançados e obesidade como fator de risco na síndrome pós- Covid-19 (PHOSP-COVID COLLABORATIVE GROUP, 2022), fortalece essa possível hipótese.

Ademais, é necessário destacar a limitação do MEEM para avaliação do declínio cognitivo. O MEEM é amplamente utilizado como exame de rastreio para o déficit cognitivo, devido a sua facilidade e rapidez para sua aplicação (MELO; BARBOSA, 2015). Apesar disso, a avaliação cognitiva de Montreal (MoCA) demonstrou-se superior ao MEEM na discriminação entre indivíduos com comprometimento cognitivo leve (PINTO et al, 2018).

Dessa forma, essa limitação do MEEM para a avaliação de comprometimento cognitivo leve pode ter prejudicado a inclusão no estudo os pacientes com disfunções cognitivas leves pós a infecção de Covid-19. Tal fato pode ser analisado pela entrevista de avaliação cognitiva que foi aplicada antes do MEEM. Foi questionado se houve início ou piora na dificuldade de memória, concentração e atenção pós-infecção por Covid-19 pela percepção do paciente. Houve uma alta

taxa de pacientes relataram essa queixa [n=80 (68%)]. Dessa maneira, é necessária uma investigação mais aprofundada sobre o tema, além da necessidade de rastreio desses pacientes que possam estar e desenvolvimento de um comprometimento cognitivo leve.

7. CONCLUSÃO

O trabalho encontrou uma alta prevalência de pacientes com alteração cognitiva pós-Covid-19 [n=46 (41%)]. Ademais, foi observado que a alteração no MEEM tem interação com

um maior número de critérios para SM nos pacientes com diagnóstico da mesma, em especial o critério de obesidade central que demonstrou-se altamente prevalente nessa análise. Além disso, demonstrou-se diferença estatística em relação a idade entre os grupos caso e controle, quando analisado a população com alteração no MEEM de acordo com a faixa etária, a prevalência foi maior de pacientes com idade abaixo de 60 anos, diferentemente do encontrado na epidemiologia dos distúrbios cognitivo. A aplicação da Regressão Logística Múltipla não demonstrou a presença de nenhum fator de risco para Déficit Cognitivo de forma independente. Dessa maneira, entende-se que um conjunto de fatores de risco para SM podem influenciar no desenvolvimento do Déficit Cognitivo, não demonstrando associação de forma isolada desses critérios. Diante disso, são necessários mais estudos que investiguem essa associação.

8. REFERÊNCIAS

- AHMED, M; ROY, S; IKTIDAR, M.A; CHOWDHURY, S; AKHTER, S; KHAIRUL ISLAM, A.M; HAWLADER, M.D.H. Post-COVID-19 Memory Complaints: Prevalence and Associated Factors. **Neurologia**. Apr 20, 2022. doi: 10.1016/j.nrl.2022.03.007
- ALONSO-LANA, S; MARQUIÉ, M; RUIZ, A; BOADA, M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. **Front Aging Neurosci.**; v.12:588872. 26 Outubro, 2020. doi: 10.3389/fnagi.2020.588872.
- ALMEIDA, P.O. Mini-Exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 56, n. 3-B, p. 605-612, set. 1998.
- ANDERSEN, K.G; RAMBAUT, A; LIPKIN, W.I; HOLMES, E.C; GARRY, R.F. The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nat. Med.** v. 4, p.450–452. 2020
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 2013.
- APPLE, A.C; ODDI, A; PELUSO, M.J; ASKEN, B.M, HENRICH, T.J; KELLY J.D; PLEASURE, S.J; DEEKS, S.G; ALLEN, I.E; MARTIN, J.N; NDHLOVU, L.C; MILLER, B.L; STEPHENS, M.L; HELLMUTH, J. Risk factors and abnormal cerebrospinal fluid associate with cognitive symptoms after mild COVID-19. **Ann Clin Transl Neurol.** v 9 ed.2. p.221-226. Feb, 2022. doi: 10.1002/acn3.51498. Epub 2022 Jan 19.
- BAIG, A.M; SANDERS, E.C. Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). **J Med Virol.** v. 92. e.10. p.1845-1857. Outubro, 2020. doi: 10.1002/jmv.26105.
- BANSAL, R; GUBBI, S; MUNIYAPPA, R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. **Endocrinology.** v.1. ed.10. pag 16. Oct, 2020. doi: 10.1210/endocr/bqaa112.
- BAVISHI, C; MADDOX, T.M; MESSERLI, F.H. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection and renin angiotensin system blockers. **JAMA Cardiol.** V.5. p. 745-7. 2020.
- BAKER, H.A; SAFAVYNIA, S.A; EVERED, L.A. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. **Br J Anaesth.** v.126. e.1. p.44-47. Janeiro, 2021. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.045.

BEAUD V, CROTTAZ-HERBETTE S, DUNET V, VAUCHER J, BERNARD-VALNET R, PASQUIER RD. ET AL. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. **J of Neurol, Neuros. & Psych.**, v 92 e.5. p 567-568. 2021. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325173>.

BERTOLUCCI PHF, BRUCKI SMD, CAMPACCI SR, JULIANO Y. O miniexame do estado mental em uma população geral. Impacto da escolaridade. **Arq Neuropsiquiatr** v.52. e.1. p 1-7. 1994.

BIANCHETTI, A; ROZZINI, R; GUERINI, F; BOFFELLI, S; RANIERI, P; MINELLI, G; et al. Clinical presentation of COVID19 in Dementia patients.. **J. Nutr. Health Aging** . v.24. p.560–562. 2020. Doi:10.1007/s12603-020-1389-1.

BOURGONJE, A.R; ABDULLE, A.E; TIMENS, W; HILLEBRANDS, J.L; NAVIS, G.J; GORDIJN, S.J; BOLLING, M.C; DIJKSTRA, G; VOORS, A.A; OSTERHAUS, A.D; VAN DER VOORT, P.H; MULDER, D.J; VAN GOOR, H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **J Pathol.** V.251, e.3, p. 228-248. Jul, 2020. doi: 10.1002/path.5471.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. **Protocolo de Manejo Clínico da Covid-19 na Atenção especializada** Brasília: MS, 2020. p. 8-11.

CARAMELLI, P.; HERRERA, E.; NITRINI, R. The mini-mental state examination in a cohort of illiterate elderly patients. **Ann Neurol.** e.44. p 495.1998.

COOPER, K.W; et al. A. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. **Neuron.** V.22, e.107, n.2, p.219-233. Jul, 2020. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.032.

DANTZER, R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. **Ann N Y Acad Sci.** v.933, e.222, p.34. Mar, 2001. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb05827.x.

DAS, G; MUKHERJEE, N; GHOSH, S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. **ACS Chem Neurosci.** v.11 e.9 p.1206-1209. 6 Maio, 2020 doi: 10.1021/acchemneuro.0c00201.

DAVIS, D.H; MUNIZ-TERRERA, G; KEAGE, H.A. Associação de delirium com declínio cognitivo na vida adulta: um estudo neuropatológico de 3 estudos de coorte de base populacional. **JAMA Psychiatry.** v.74. p. 244–251. 2017.

DE ERAUSQUIN, G.A; SNYDER, H; CARRILLO, M; et al. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimer's Dement.* p.1– 9. 2021. <https://doi.org/10.1002/alz.12255>.

DESFORGES, M; LE COUPANEC, A; DUBEAU, P; BOURGOUIN, A; LAJOIE, L; DUBÉ, M; TALBOT, P.J. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses.* v.12. e.1. p.14. 20 Dezembro, 2019. doi: 10.3390/v12010014.

DE SANTIS, G. SARS-CoV-2: A new virus but a familiar inflammation brain pattern. *Brain, Behavior, and Immunity* , v. 87. P.95-96. Julho, 2020.

DIAS, V; CARNEIRO, M; VIDAL, C; CORRADI, M; BRANDÃO, D; CUNHA, C; CHEBABO, A; et al. *Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com covid-19* . **j. Infect. Control.**; v.9, n.2, p- xx-xx. Abr-Jun, 2020

DOSSANTOS, M.F; DEVALLE, S; ARAN, V; CAPRA, D; ROQUE, N.R; COELHO-AGUIAR, J.M; SPOHR, T.C.L.S.E; SUBILHAGA, J.G; PEREIRA, C.M; D'ANDREA MEIRA, I; FILHO P.N.S; MOURA-NETO, V. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review. *Front Neuroanat.*v.14. p.37. 16 Junho, 2020. doi: 10.3389/fnana.2020.00037.

DHAEZE, T; TREMBLAY, L; LACHANCE, C; et al. CD70 define um subconjunto de linfócitos TH 1/ TH 17 pró-inflamatórios e patogênicos do SNC e é superexpresso na esclerose múltipla. *Cell Mol Immunol.* n.16 . p. 652-665. 2019.

ESTUDO do Incor sobre sequelas cognitivas deixadas pela covid-19 pode virar referência da OMS. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/estudo-do-incor-sobre-sequelas-cognitivas-deixadas-pela-covid-19-pode- virar-referencia-da-oms/>. Acesso em: 03 maio 2021.

FOLSTEIN M, FOLSTEIN S, MCHUGH P. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr.* v.12, n.3, p.189-198. 1975.

GIRARD, T.D; THOMPSON, J.L; PANDHARIPANDE, P.P; BRUMMEL, N.E; JACKSON, J.C; PATEL, M.B; et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* v.6, n.3, p.213–222. 2018. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30062-6.

GOËRTZ, Y.M.J; VAN HERCK, M; DELBRESSINE, J.M; et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?. **ERJ Open Res** . v.6. e.4. p.542. 2020;

GRAHAM, E.L; CLARK, J.R; ORBAN, Z.S; LIM, P.H; SZYMANSKI, A.L; TAYLOR, C; DIBIASE, R.M; JIA, D.T; BALABANOV, R; HO, SU; BATRA, A; LIOTTA, E.M; KORALNIK, I.J. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". **Ann Clin Transl Neurol**. 23 Março, 2021. doi: 10.1002/acn3.51350.

GRUNDY, S.M; et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**. n.112. e.17. p 2735-52. 2005; erratum in 2005. n.112.e 17. p.285-290.

GU, J; GONG, E; ZHANG, B; ZHENG, J; GAO, Z; ZHONG, Y; ZOU, W; ZHAN, J; WANG, S; XIE, Z; ZHUANG, H; WU, B; ZHONG, H; SHAO, H; FANG, W; GAO, D; PEI, F; LI, X; He, Z; XU, D; SHI, X; ANDERSON, V.M; LEONG, A.S. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. **J Exp Med**. v.202. e.3. p.415-24. 1 Agosto, 2005. doi: 10.1084/jem.20050828.

HELMS, J; KREMER, S; MERDJI, H; CLERE-JEHL, R; SCHENCK, M; KUMMERLEN, C; et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med*. v.382. p. 2268–2270. 2020. doi: 10.1056/nejmc2008597.

HENEKA, M.T; et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. **Alzheimers Res Ther**. V.12. e.1. p.69. 2020. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3.

HERRERA, E; CARAMELLI, P; SILVEIRA, A.S.B; NITIRNI, R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Dis Assoc Disord**. n.16. p.103-108, 2002.

HUGON, J; MSIKA, E.F; QUENEAU, M; FARID, K; PAQUET, C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. **J Neurol**. n 269. e.1. p. 44-46. Jan, 2022. doi: 10.1007/s00415-021-10655-x.

SOUZA, J.G.S; SOARES, L.A; SOUZA, T.C.S; PEREIRA, A; SOUZA, A.G.S. Minimal state examination: psychometric capacity and forms of assessment **Rev. APS**. V.17, n.1, p.101 – 105, Jan/Mar, 2014.

JUNQUEIRA, L.C.U & CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 11ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 524p.

LOPEZ-LEON, S; et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**. 2021 Jan 30. V. 11. E. 1. P-16144 .doi: 10.1038 / s41598-021-95565-8

KRUGLIKOV, I.L; SCHERER, P.E. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. **Obesity**. 27 Apr, 2020. doi: 10.1002 /oby.22856.

LU, R; et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**, v.395, n.10224, p.565-574, 2020.

MAHALAXMI, I; KAAVYA, J; MOHANA DEVI, S; BALACHANDAR, V. COVID-19 and olfactory dysfunction: A possible associative approach towards neurodegenerative diseases. **J Cell Physiol**. V. 236, e. 2. p.763-770. Fevereiro, 2021; doi: 10.1002/jcp.29937.

MARRA, T.A; et al . Avaliação das atividades de vida diária de idosos com diferentes níveis de demência. **Rev. bras. fisioter.**, São Carlos , v. 11, n. 4, p. 267-273, Aug. 2007. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552007000400005>.

MATSCHKE, J; et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. **Lancet Neurol**. v.19, e.11, p.919–929. 2020; doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2.

MELO, D.M; BARBOSA, A.J.G. O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva.**, v. 20, n. 12. 2015 [Acessado 1 Agosto 2022] , pp. 3865-3876. ISSN 1678-4561. <https://doi.org/10.1590/1413-812320152012.06032015>.

MINERS, S; KEHOE, P.G; LOVE, S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. **Alzheimers Res Ther**; v.12. e.1. p-170. 30 Dezembro, 2020. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w.

MORIGUCHI, T; et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. **Int J Infect Dis**. v. 94, p.55-58. 2020 May. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.

NEEDHAM, E.J; CHOU, S.H.Y; COLES, A.J; MENON, D.K. Neurological Implications of COVID-19 Infections. **Neurocritical Care**. V.32, p.667-71. 2020 <http://doi.org/10.1007/s12028-020-00978-4>.

PEZZINI, A; PADOVANI, A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. **Nat Rev Neurol.** v.16, e.11, p.636-644. Nov, 2020. doi: 10.1038/s41582-020-0398-3.

PHOSP-COVID COLLABORATIVE GROUP. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. **Lancet Respir Med.** n.10. e .8. p.761-775. Aug, 2022. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8. Epub 2022 Apr 23. Erratum in: **Lancet Respir Med.** Jul 2 ,2022.

PINNA, P; GREWAL, P; HALL, J.P; TAVAREZ, T; DAFER, R.M; GARG, R; OSTERAAS, N.D; PELLACK, D.R, ASTHANA, A; FEGAN, K; PATEL, V; CONNERS, J.J; JOHN, S; SILVA, I.D. Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. **J Neurol Sci.** v.415:116969. 15 Agosto, 2020. doi: 10.1016/j.jns.2020.116969.

PINTO, T.C.C; MACHADO, L; BULGACOV, T.M; RODRIGUES-JÚNIOR, A.L; COSTA, M.L.G; XIMENES, R.C.C; SOUGEY, E.B. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? **Int Psychogeriatr.**n. 31. e.4. p.491-504. Apr , 2019. doi: 10.1017/S1041610218001370. Epub 2018 Nov 14.

RODRIGUEZ-MORALES, A.J; CARDONA-OSPINA, J.A; GUTIÉRREZ-OCAMPO, E; VILLAMIZAR-PEÑA, R; HOLGUIN-RIVERA, Y; ESCALERA-ANTEZANA, J.P; ALVARADO-ARNEZ, L.E; BONILLA-ALDANA, D.K; FRANCO-PAREDES, C; HENAO-MARTINEZ, A.F; PANIZ-MONDOLFI, A; LAGOS-GRISALES, G.J; RAMÍREZ-VALLEJO, E; SUÁREZ J.A; ZAMBRANO, L.I; VILLAMIL-GÓMEZ, W.E; BALBIN-RAMON, G.J; RABAAN, A.A; HARAPAN, H; DHAMA, K; NISHIURA, H; KATAOKA, H; AHMAD, T; SAH, R. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel Med Infect Dis.** V. 34:101623. Mar-Apr, 2020; doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.

SASANNEJAD, C; ELY, E.W; LAHIRI, S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. **Crit Care.** V.23. e.1. p.352. 2019 Nov 12. doi: 10.1186/s13054-019-2626-z.

STAEKENBORG, S.S; et al. Small vessel versus large vessel vascular dementia: risk factors and MRI findings. **J Neurol.** v.255 e.11. p.1644–1651. 2008; doi: 10.1007/s00415-008-0944-1.

STEFANO, G.B; PTACEK, R; PTACKOVA, H; MARTIN, A; KREAM, R.M. 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.** V.27, e.930886, 25 Jan, 2021 doi: 10.12659/MSM.930886.

TSAI, S.T; LU, M.K; SAN, S; TSAI, C.H. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. **Front Neurol.** v.1. p.498. 19 Maio, 2020. doi: 10.3389/fneur.2020.00498.

WANG, F; KREAM, R.M; STEFANO, G.B. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. **Med Sci Monit.;** v.26. e. 928996. 1 Novembro, 2020. doi: 10.12659/MSM.928996.

WIDMANN, C.N; HENEKA, M.T. Long-term cerebral consequences of sepsis. **Lancet Neurol.** v.13, n.6, e. 630, p.6. Jun, 2014. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70017-1. PMID: 24849863.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report-190.* 2020. Available online at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200928-weekly-epi> (acessado em 13/05/2021).

ZHOU, F; YU, T; DU, R; FAN, G; LIU, Y; LIU, Z; XIANG, J; WANG, Y; SONG, B; GU, X; GUAN, L; WEI, Y; LI, H; WU, X; XU, J; TU, S; ZHANG, Y; CHEN, H; CAO, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet.** V.395 n.10229. p.1054-1062. 2020 Mar 28 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“A AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE DÉFICIT COGNITIVO EM PACIENTES RECUPERADOS DA COVID-19 ”

O QUE É A PESQUISA:

A pesquisa “A AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE DÉFICIT COGNITIVO EM PACIENTES RECUPERADOS DA COVID-19” tem como objetivo compreender o desenvolvimento de déficit cognitivo em pacientes que superaram a infecção primária de COVID-19. Para isso, será realizada entrevista com o paciente, que será submetido ao protocolo de pesquisa. O consentimento será obtido por meio da assinatura deste documento (Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido) assinado pelo sujeito da pesquisa antes da entrevista e entregue a um dos pesquisadores.

O QUE SERÁ FEITO COM O MATERIAL RECOLHIDO (OU INFORMAÇÕES) DO SUJEITO PESQUISADO

As informações obtidas serão utilizadas somente para a presente pesquisa e serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada qualquer informação que possa levar a sua identificação. Os dados coletados em protocolos serão anexados aos respectivos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido e serão armazenados em pastas e guardados durante cinco anos. Após esse período, caso não haja qualquer intercorrência legal, serão incinerados.

RISCOS, PREVENÇÃO E BENEFÍCIOS PARA O SUJEITO DA PESQUISA

A presente pesquisa poderá apresentar riscos ao sujeito da pesquisa caso não seja garantido o sigilo, privacidade e confidencialidade das informações coletadas. Para minimizar estes riscos, as entrevistas serão realizadas em local reservado, a fim de manter o sigilo e evitar constrangimentos durante a realização da mesma. Além disso, as informações coletadas serão de uso exclusivamente científico. Também não serão coletadas informações que possam identificar o sujeito, como iniciais do nome ou registro do hospital. Assim, os protocolos serão identificados numericamente seguindo a ordem cronológica da realização de entrevistas. A pesquisa trará benefícios aos sujeitos da pesquisa principalmente em relação ao manejo de pacientes que desenvolvem déficit cognitivo após a infecção da Covid-19, a fim de auxiliar conduta médica na determinação da terapêutica nesta enfermidade.

GARANTIAS E INDENIZAÇÕES

É garantida aos sujeitos da pesquisa a liberdade de deixar de participar do estudo, sem que haja qualquer prejuízo ao seguimento de seu tratamento. Em caso de dano pessoal, diretamente provocado pelos procedimentos propostos pelos pesquisadores, os participantes terão direito as indenizações legalmente estabelecidas. Os pacientes têm direito a informações a respeito dos resultados parciais da pesquisa. Para isto, a qualquer momento do estudo, os sujeitos da pesquisa terão acesso aos pesquisadores responsáveis pela pesquisa, para esclarecimento de dúvidas.

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS

O principal investigador é a Prof^a. Dr^a. Rosana Maria Feio Libonati, que pode ser encontrada na Avenida Conselheiro Furtado, Edifício Rio de La Plata, número 1571, apto. 1701 ou contactada pelo celular (91) 981233532.

FINANCIAMENTOS

Este trabalho será realizado com provenientes da rotina normal de atendimento e realização de exames dos pacientes participantes do projeto intitulado de *Acompanhamento clínica de pacientes recuperados de COVID-19* no serviço multidisciplinar na UEAFTO/UEPA, por um período de 3 meses e no projeto intitulado de *Avaliação epidemiológica, clínica e laboratorial de pacientes pós infecção pelo SARS-CoV-2 na região metropolitana de Belém* no serviço ambulatorial no Núcleo de Medicina Tropical. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não haverá nenhum pagamento por sua participação.

DECLARAÇÃO

Declaro que li e entendi este formulário de consentimento e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e que sou voluntário a tomar parte deste estudo.

Belém, ____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito da pesquisa

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste sujeito da pesquisa ou representante legal para participação neste estudo.

Pesquisador

APÊNDICE B: PROTOCOLO DE PESQUISA

“A AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE DÉFICIT COGNITIVO EM PACIENTES RECUPERADOS DA COVID-19”

DADOS PESSOAIS	
Nome: _____	Data: __/__/____
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino	Prontuário: _____ Idade: _____
de nascimento: __/__/____	Região onde reside: _____
Escolaridade: <input type="checkbox"/> Analfabeto <input type="checkbox"/> Ensino fundamental incompleto <input type="checkbox"/> Ensino fundamental completo <input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto (2ª grau) <input type="checkbox"/> Ensino médio completo <input type="checkbox"/> Ensino Superior incompleto <input type="checkbox"/> Ensino Superior completo <input type="checkbox"/> Pós Graduação	
AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL	

Sintomatologia da Covid-19:**Data da sintomatologia de covid-19:** _____

- **Inespecíficos:** fadiga/ mialgia/ artralgia/ perda de peso/ febre
- **Alterações olfativas e de paladar:** anosmia/ hiposmia / disgeusia
- **Sintomas respiratórios:** dispneia/ tosse / coriza/ congestão nasal/ dor de garganta
- **Sintomas neurológicos:** dor de cabeça/ confusão mental/ tontura/ ataxia (equilíbrio e coordenação motora prejudicados)
- **Sintomas gastrointestinais:** náuseas/ vômitos / diarréia
- **Outros:** _____

Apresentação clínica da Covid-19:

- Leve/ moderada
- Grave (necessidade e hospitalização)
- Crítico (Necessidade de ventilação mecânica/ UTI)

Laboratório de confirmação da Covid-19:

- RT-PCR em tempo real
- Sorologia
- Teste rápido

Imunização para covid**Vacinou ?** sim não **quantas doses e a vacina ?** _____**Antecedentes mórbidos pessoais:****Fatores de Síndrome metabólica**

- Obesidade Central: (> 88cm mulher; 102 cm homens) não / sim _____
- Hipertensão Arterial: não / sim PA: _____
- Diabetes: não / sim
- Dislipidemia: não / sim
 - Triglicerídeos elevados (> 150mg/dl)
 - HDL baixo (< 50 mg/dl mulheres; < 40mg/dl homens)

Doença renal crônica: não / sim**Doenças respiratórias prévias:** não / sim

- Pneumonia/ Tuberculose/ Asma/ Embolia pulmonar/ Bronquite crônica/
- Enfisema/ Nódulo pulmonar/ Sinusite de repetição/
- Outras doenças respiratórias: _____

Doenças cardiovasculares prévias: não / sim

Hipertensão Arterial Sistêmica/ Angina/ Infarto/ Doenças valvares/ Insuficiência cardíaca / Aneurisma/ Arritmias cardíacas/ Varizes de MMII/ Trombose venosa profunda/ Tromboflebite/ Úlceras em membros inferiores/ Doença de Chagas.

Outras doenças cardíacas: _____

Doenças metabólicas prévias: não / sim

Hipotireoidismo/ Hipertireoidismo/ Diabetes/ Dislipidemia/ Hiperuricemia/ Outros: _____

Doenças do sistema nervoso central prévias: não / sim

Déficit de memória/ AVC/ Doença de Parkinson/ Confusões mentais agudas (durante doenças, internações ou por uso de medicamentos)/ Convulsões.

Depressão/ Distúrbios do sono/ ansiedade

Outros distúrbios psiquiátricos: _____

Outras doenças do SNC: _____

Tabagismo atual ou prévio : não / sim

Atual: Período de uso (anos): _____ Número de cigarros/dia: _____

Ex-tabagismo: Período que fez uso do cigarro/ ano: _____

Tempo que cessou o tabagismo: _____ Número de cigarros /dia: _____

Tabagismo passivo: Período de exposição ____ (anos)

Etilismo atual ou prévio: não / sim

Atual: Tempo de uso: ____ (anos) Freqüência do uso: _____

Ex-etilismo: Período de uso ____ (anos) Tempo que parou de beber ____ (anos)

Histórico de neoplasias: não / sim**LABORATÓRIO**

Perfil Lipídico: HDL: ____ LDL: ____ VLDL: ____ Colesterol total: ____ Triglicerídeos: ____

Função Renal: Ureia: ____ Creatinina: ____

Endócrino: Glicemia de jejum : ____ HBA1c: ____ T4 ____ TSH: ____

AVALIAÇÃO COGNITIVA

(do paciente marcar x, do acompanhante pintar)

Queixas de esquecimento: não / sim

–O esquecimento vem piorando progressivamente? não / sim

–O esquecimento interfere nas atividades do dia-a-dia? não / sim

Alterações da atenção/ concentração: não / sim**Estado Mental**

Orientado e obedece a instruções simples;

Desorientado, mas pode obedecer a instruções simples

Desorientado, não obedece a instruções simples;

Não mantém contato

Mini exame do estado mental (MEEM):

- Orientação: ____
- Memória imediata: ____
- Atenção e cálculo: ____
- Evocação: ____
- Linguagem: ____

ANEXO A: MINI EXAME DO ESTADO MENTAL**ORIENTAÇÃO**

- Temporal: Ano/ Mês/ Dia do Mês/ Dia da semana/ hora aproximada (5 pontos)..()
- Espacial: Estado/ Cidade/ Bairro ou rua próxima/ local geral (que local é esse?)/ local específico (exemplo consultório, sala) (5 pontos).....()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas (exemplo: GELO, LEÃO E PLANTA ou CARRO, VASO, TIJOLO). Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê um ponto para cada resposta correta (3 pontos).....()

Depois repita e certifique-se que o paciente aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

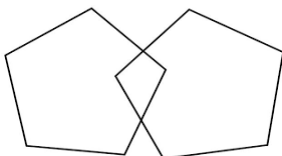
- $100-7=93$; $93-7=86$; $86-7=79$; $79-7=72$; $72-7=65$. De um ponto para cada cálculo correto (5 pontos).....()
- Ou, peça para soletrar a palavra MUNDO de trás para frente (ODNUM).....()

EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras mencionadas anteriormente.(1 ponto por palavra).....()

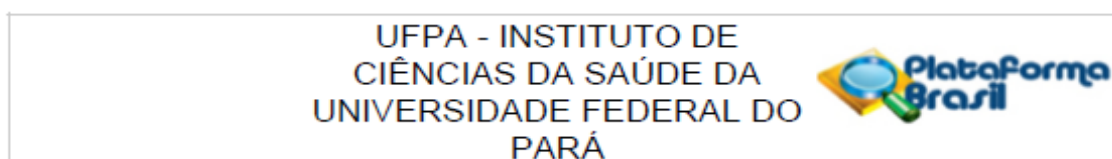
LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (0 a 2 pontos).....()
- Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto).....()
- Comando: “pegue este papel com a mão dominante, dobre ao meio e coloque no chão” (3 pontos).....()
- Ler e obedecer: “feche os olhos” (1 ponto).....()
- Escrever uma frase completa (1 ponto).....()
- Copiar um desenho (1 ponto).....()



Score (____/ 30 pontos)

ANEXO B: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A avaliação do desenvolvimento de Déficit cognitivo em pacientes recuperados da Covid-19

Pesquisador: Rosana Maria Feio Libonati Bebiano

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 57997522.4.0000.0018

Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.495.767

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1818897.pdf	26/05/2022 14:53:04		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	pre_projeto.pdf	26/05/2022 14:51:38	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	26/05/2022 14:51:07	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito
Outros	declaracao_de_isencao_onus_financeiro.pdf	19/04/2022 11:59:23	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito
Outros	encaminhamento_ao_cep.pdf	19/04/2022 11:58:29	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito
Declaração de concordância	termo_de_aceite_do_orientador.pdf	19/04/2022 11:56:31	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	03/04/2022 21:07:20	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_compromisso_orientador.pdf	03/04/2022 20:55:22	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ACEITE_nmt.pdf	03/04/2022 20:54:18	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	aceite_uepa.pdf	03/04/2022 20:53:23	Rosana Maria Feio Libonati Bebiano	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado