Disfunção cognitiva e infecção por SARS-CoV-2: Revisão Integrativa

Cognitive Dysfunction and SARS-CoV-2 Infection: Integrative Review

DOI:10.34117/bjdv7n10-62

Recebimento dos originais: 07/09/2021
Aceitação para publicação: 07/10/2021

Marcio Victor Barreto Lima
Graduando em Medicina pela Universidade do Estado do Pará - UEPA, Campus VIII/Marabá
Instituição: Universidade do Estado do Pará, Campus VIII / Marabá
Endereço: Av. Hiléia, Agrópolis do Incra s/n - Amapá, Marabá - PA, 68502-100
E-mail: mvictorbarreto@gmail.com

Brenno Rhamon Teles da Silva
Graduando em Medicina pela Universidade do Estado do Pará - UEPA, Campus VIII/Marabá
Instituição: Universidade do Estado do Pará, Campus VIII / Marabá
Endereço: Av. Hiléia, Agrópolis do Incra s/n - Amapá, Marabá - PA, 68502-100
E-mail: brennoteles102@gmail.com

Maria Joana da Silva Pinto
Médica pela Universidade Federal do Pará. Neurocirurgiã pelo Hospital Federal de Bonsucesso
Instituição: Universidade do Estado do Pará, Campus VIII/Marabá
Endereço: Av. do Incra s/n -Amapá, Marabá -PA, 68502-100 Hiléia, Agrópolis
E-mail: joanapintoneuro@gmail.com

RESUMO

No final do ano de 2019 observou-se o surgimento de um novo vírus denominado ‘’coronavírus 2’’, da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), em Wuhan, China, que em pouco tempo ocasionou uma pandemia global. A partir da detecção dos casos, o aparecimento de diversas alterações cognitivas começou a ser associado ao processo infeccioso e às suas sequelas, emergindo diversas pesquisas na área. Foi realizada uma revisão integrativa nas bases de dados MEDLINE/PubMed, SciELO, LILACS e WEB OF SCIENCE, obedecendo seis etapas metodológicas, para analisar a relação entre o SARS-CoV-2 e déficit cognitivo em maiores de 18 anos. Após a realização da pesquisa, apenas 11 artigos cumpriram os critérios e foram utilizados para compor a revisão integrativa. Dentre os processos fisiopatológicos envolvidos, a hipóxia e a neuroinflamação aparecem como fatores causais, e a região do hipocampo como umas das principais áreas cerebrais acometidas. No que se refere aos domínios cognitivos afetados, os mais relatados foram: disfunção executiva, velocidade de processamento e memória em geral. A grande maioria das pesquisas analisadas possuem fragilidades metodológicas que impossibilitam a generalização dos resultados com um alto grau de confiabilidade. Os distúrbios relatados estão presentes tanto na fase aguda quanto meses após a infecção, podendo interferir na vida dos indivíduos, sendo recomendado o acompanhamento neurológico e reabilitação cognitiva em pacientes selecionados.

Palavras-chave: Covid-19, Cognição, Memória

ABSTRACT
At the end of 2019, a new virus called "Coronavirus 2", Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (SARS-CoV-2), was observed in Wuhan, China, which in a short time caused a pandemic global. From the detection of cases, the appearance of several cognitive alterations began to be associated with the infectious process and its sequelae, resulting in several researches in the area. An integrative review was carried out in the MEDLINE/PubMed, SciELO, LILACS and WEB OF SCIENCE databases, following six methodological steps, to analyze the relationship between SARS-CoV-2 and cognitive impairment in people over 18 years of age. After conducting the research, only 11 articles met the criteria and were used to compose the integrative review. Among the pathophysiological processes involved, hypoxia and neuroinflammation appear as causal factors, and the hippocampus region as one of the main affected brain areas. With regard to affected cognitive domains, the most reported were: executive dysfunction, processing speed and memory in general. The vast majority of studies analyzed have methodological weaknesses that make it impossible to generalize the results with a high degree of reliability. The reported disorders are present both in the acute phase and months after infection, and may interfere in the lives of individuals, and neurological monitoring and cognitive rehabilitation are recommended for selected patients.

Keywords: Covid-19, Cognition, Memory

1 INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019 observou-se o surgimento de um vírus primeiramente denominado ‘’novo coronavírus de 2019’’ em Wuhan, China, que se espalhou rapidamente pelo mundo, ocasionando uma pandemia global. No início de 2020, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus o denominou como coronavírus 2, da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2)[1]. No mesmo período, a Organização Mundial da Saúde denominou a doença por ele causada de doença do coronavírus 2019 (COVID-19)[2].

No que se refere à sua fisiopatologia, o vírus adentra o meio intracelular através da ligação da proteína viral spike à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), expressa principalmente em células pulmonares (pneumócitos tipo II), miocárdicas e renais, dando início sua replicação[3]. Ademais, estudos também demonstraram sua expressão no sistema nervoso central[4].

O SARS-CoV-2 dispõe de vários mecanismos para infectar o tecido nervoso, dentre eles se destacam a via neuronal e a via hematogênica. Por via neuronal atinge o epitélio olfatório, penetra na placa cribriforme e atinge o bulbo olfatório, utilizando transporte axonal. Pela via hematogênica, causa viremia e infecta leucócitos e células

endoteliais que atuam como vetores para uma translocação através da barreira hematoencefálica fragilizada[5]. Essa infecção causa um estado hiperinflamatório, com liberação de citocinas como IL-2, IL-7, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e fator estimulador da colônia de granulócitos (G-CSF), dentre outras, podendo causar a chamada síndrome da tempestade de citocinas[6].

Tendo em vista a capacidade viral de atravessar a barreira hematoencefálica e acometer o sistema nervoso central (SNC) através de outras vias, o aparecimento de diversas alterações cognitivas começou a ser associado ao processo infeccioso e as suas sequelas, suscitando a necessidade da realização de estudos que aprofundassem os conhecimentos nesses aspectos. A partir de então, algumas pesquisas observaram a relação de alteração das funções de memória e atenção pelo acometimento da região do hipocampo, principalmente por ser rica em receptores para IL-1b, estando assim em consonância com a teoria de que a tempestade de citocinas inflamatórias seja uma das vias fisiopatológicas envolvidas no processo de disfunção cognitiva relacionadas à infecção pelo coronavírus[7.] Apesar do déficit de atenção e memória serem bastante relatados, outras alterações como diminuição na velocidade de processamento, dificuldade em aprender novas tarefas e concentração foram sintomas que se fizeram presentes em diversos pacientes[8].

Para fins de definição, a cognição refere-se a faculdade de processamento de informações e abrange diversos domínios dentre eles a capacidade de função executiva, aprendizagem, atenção, memória, linguagem, dentre outros. Quando se fala em déficit cognitivo, denota-se que houve a redução de algum domínio que outrora foi considerado normal e que de alguma forma, essa mudança acaba repercutindo de maneira negativa no cotidiano do indivíduo[9].

Outros aspectos relevantes levantados foram o acometimento do SNC pelos medicamentos utilizados no tratamento[7], atuando em sinergismo para um mal funcionamento das células neuronais, assim como a observação da maior prevalência de déficit cognitivo em pacientes que apresentam maior idade e com doenças cerebrovasculares ou que se apresentavam em um estágio mais grave[8].

A pandemia da COVID-19 representa uma situação nova e única no panorama global, e por isso, uma gama de estudos emerge diariamente em busca de uma maior lucidez sobre a situação. Muitos estudos relacionando os processos cognitivos com a SARS-CoV-2 esbarram em fragilidades metodológicas que impedem a confiabilidade nos resultados ou induzem a interpretações equivocadas. Nesse sentido, faz-se necessário

uma revisão integrativa da literatura, com atenção ao adequado rigor metodológico de seleção assim como maior zelo pela qualidade dos artigos escolhidos. Espera-se com isso disponibilizar uma base de informações útil para pesquisas futuras relacionadas ao impacto da COVID-19 na cognição, tanto na fase aguda quanto na fase de recuperação da doença.

2 METODOLOGIA

Uma revisão integrativa pode ser definida como um sumário da literatura em um conceito específico, onde a pesquisa é resumida, analisada e por fim realiza-se uma conclusão. Esta revisão é realizada em 6 etapas[10]. A primeira corresponde à identificação do tema e seleção da questão da pesquisa. Na segunda etapa se estabelece os critérios de inclusão e exclusão. Na terceira etapa, identifica-se os estudos a partir da leitura do resumo, palavras-chave e título, organizando-os. Na quarta etapa elabora-se uma matriz de síntese e há uma análise dos estudos selecionados. A quinta etapa envolve a interpretação dos resultados e a discussão dos mesmos. A sexta etapa corresponde a apresentação da revisão e a criação de propostas para estudos futuros.

2.1 PROTOCOLOS

Para formulação da questão norteadora da pesquisa, utilizou-se o formato PICOD, descrito na tabela 1, um acrônimo para população, intervenção, comparação, desfechos e desenho do estudo[10]. Dessa forma, formulou-se a seguinte questão: Quais os distúrbios cognitivos apresentados por pacientes diagnosticados com a COVID-19 maiores de 18 anos sem distúrbios prévios conhecidos?

Tabela 1 – Descrição dos componentes PICOD.

P	Pacientes ≥ 18 anos sem distúrbios cognitivos prévios conhecidos
I	Sem intervenções
C	Não houve comparação entre intervenções
O	Distúrbios cognitivos em pacientes diagnosticados com a COVID-19
D	Estudos primários

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos os artigos publicados nas bases de dados pesquisadas, no período de janeiro de 2020 à julho de 2021. Os estudos deveriam ser realizados em pacientes diagnosticados com a COVID-19 através de testes de amplificação de ácido nucleico (incluindo RT-PCR), sorologia (detecção de anticorpos), testes de antígeno através de

swabs nasofaríngeos ou nasais, aliado a alterações na função cognitiva em concordância com os critérios DSM IV/V ou evidenciados através de testes médicos. Foram excluídos estudos secundários, duplicados, os que incluíam pacientes menores de 18 anos, estudos em outras línguas além da portuguesa e inglesa, estudos sem metodologia clara, os que relatavam história de distúrbios cognitivos antes da infecção por SARS-CoV-2 ou associação entre a disfunção cognitiva e a situação social, econômica ou psicológica advinda da pandemia da COVID-19.

2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO

A busca e seleção dos estudos foram realizadas durante o mês de julho de 2021 por dois pesquisadores simultaneamente. Foram utilizados descritores constituintes dos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): COVID-19, coronavírus e SARS-CoV-2. Também foi incluído o conceito de cognição através do termo "cogni" para que fosse truncado e incluísse variações da palavra, como demonstrado na tabela 2. As bases de dados utilizadas foram MEDLINE/PubMed, SciELO, LILACS e WEB OF SCIENCE.

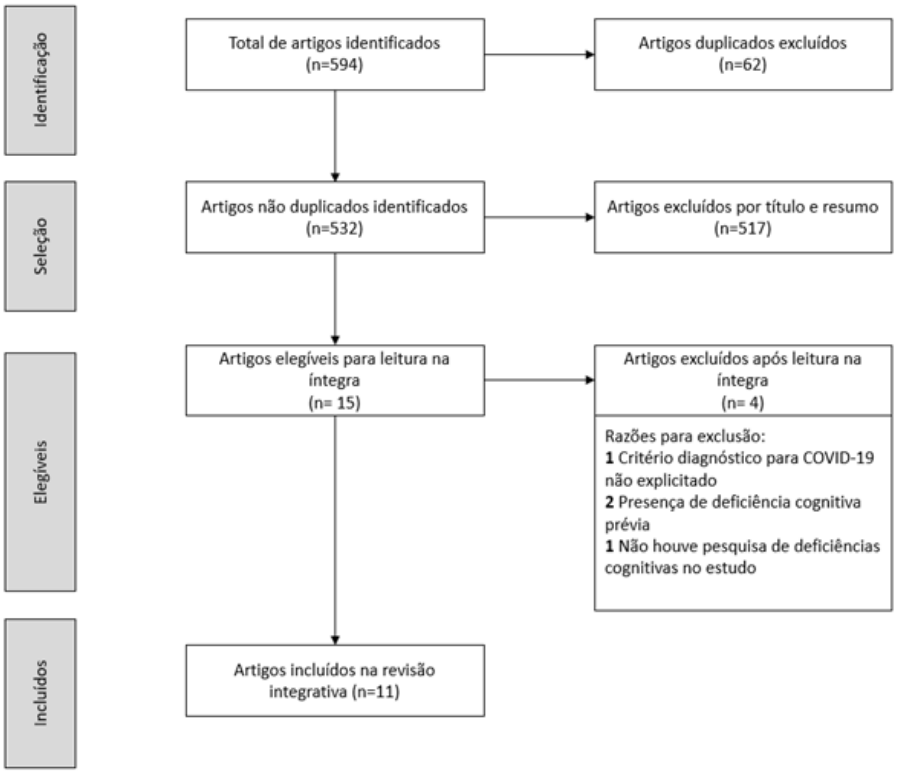
Tabela 2 – Termos De Pesquisa

Base de dados	Termo de pesquisa
MEDLINE/PubMed	(cogni* [tiab]) AND (COVID-19 OR coronavirus OR SARS-CoV-2 [tiab])
SciELO	subject:cogni$ and (covid-19 or SARS-CoV-2 or coronavirus)
LILACS	tw:cogni$ and (covid-19 or SARS-CoV-2 or coronavirus)
WEB OF SCIENCE	(cogni* AND (covid-19 OR SARS-CoV-2 OR coronavirus))

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

3 RESULTADOS

Figura 1 – Fluxograma de pesquisa



Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

A pesquisa utilizando os termos de pesquisa explicitados na tabela 2 resultou em 594 artigos. Estes foram exportados para a plataforma Rayyan[11], aplicativo usado para fins de revisões sistemáticas. Dentre os artigos encontrados, 62 eram duplicados e, portanto, foram excluídos. Em seguida, houve a leitura dos títulos e resumos, sendo excluídos 517 artigos por motivos de não correspondência ao tema e propostas da pesquisa ou se tratarem de estudos secundários como revisões sistemáticas, por exemplo. Dos 15 artigos elegíveis para leitura na íntegra, foram excluídos os que não explicitaram de forma clara em sua metodologia o critério para diagnóstico da COVID-19 utilizado nos pacientes, os que relataram na amostra pacientes com distúrbios cognitivos prévios documentados, bem como os que não realizaram a pesquisa de déficits cognitivos em pacientes infectados por SARS-CoV-2. Por fim, 11 artigos foram incluídos nesta revisão integrativa, descritos na tabela 3 abaixo.

Tabela 3 – Síntese Das Publicações Incluídas

Autor Ano	Metodologia	N	Principais critérios diagnósticos para disfunção cognitiva	Resultado	Conclusão
Beaud et al.[12] 2021	Através de duas baterias de testes padronizados, houve a pesquisa de déficits cognitivos em pacientes no estágio agudo pós crítico da COVID-19 internados em um hospital.	N = 13	MoCA FAB	O teste MoCA relevou déficit cognitivo leve em 4 pacientes, moderado à grave em 5 e normal em 4 indivíduos. No teste FAB, 8 pacientes apresentaram disfunção executiva, sendo a fluência lexical a mais prejudicada.	Os achados de déficits cognitivos no estudo durante a fase aguda estão provavelmente relacionados à doença crítica como parte da SDRA devido a COVID-19.
Versace et al.[13] 2021	Participantes recuperados da COVID-19 foram submetidos a testes de fadiga, avaliação frontal e estimulação magnética transcraniana. Os dados deste último foram comparados com um grupo controle.	N = 12	FAB	Pacientes pós-COVID-19 apresentaram escore patológico no teste FAB.	Os achados apontam para uma redução geral da atividade cortical GABAérgica e em menor grau, da atividade colinégica em pacientes pós-COVID-19. Esta alteração pode estar subjacente à cognição reduzida.
Alemanno et al. [14] 2021	Pacientes internados em um hospital foram divididos em 4 grupos de acordo com a assistência respiratória ofertada na fase aguda e submetidos a testes padronizados. Foi realizado acompanhamento 1 mês após a alta hospitalar.	N = 87	MoCA MMSE	Cerca de 80% dos pacientes apresentavam déficits cognitivos na fase subaguda da doença com déficits mais pronunciados em pacientes mais velhos.	A idade apareceu como um fator de risco para deficiências neuropsicológicas devido a COVID-19. Demonstra-se como pode ser frequente a apresentação de déficits cognitivos em pacientes hospitalizados com tal patologia. Os dados demonstram a necessidade de suporte psicológico de longo prazo e treinamento cognitivo pós-COVID-19.
Mattioli et al. [15] 2021	Uma coorte de 120 profissionais de saúde foi avaliada 4 meses após o diagnóstico da COVID-19 e comparada com um grupo de 30 profissionais de saúde não afetados pela COVID-19 semelhantes quanto à idade e comorbidades.	N = 120	MMSE COWA CVLT TEA TOL	Na população com casos da COVID-19 predominantemente leve a moderado, não foram observados déficits cognitivos, não apoiando o conceito de dano cerebral induzindo por persistência viral.	Na população estudada, o exame neurológico e a cognição não é significativamente pior em comparação ao grupo controle. A principal limitação da pesquisa é a amostra composta apenas por casos leves e moderados e ausência de avaliação cognitiva antes da infecção pela COVID-19 para

					determinação do valor basal.
Hosp et al. [16] **2021**	Estudo de coorte prospectivo onde pacientes hospitalizados foram examinados e selecionados para o estudo. Os indivíduos que apresentavam possível encefalopatia relacionada a COVID-19 foram elegíveis para imagens estruturais e funcionais estendidas além de testes neuropsicológicos.	N = 29	MoCA HVLT-R TMT SCWT DGS SDMT SVF FAS	18 pacientes apresentaram resultados abaixo da pontuação de corte no para o teste MoCA, sendo 14 destes classificados com um comprometimento leve a moderado e 4 com comprometimento severo.	As análises patológicas indicam que ativação da resposta imune inata e a liberação demasiada de citocinas inflamatórias podem explicar a ocorrência de disfunção cortical, ocasionando um hipometabolismo cerebral e comprometimento cognitivo.
Graham et al. [17] **2021**	Estudo prospectivo com 100 pacientes atendidos em uma clínica Neuro-Covid-19, sendo divididos em 2 grupos (50 laboratorialmente positivos para SARS-CoV-2 e 50 negativos).	N = 50	NIH Toolbox	Pacientes com SARS-CoV-2 positivo tiveram maior comprometimento da atenção e memória de trabalho.	A pesquisa aventa a possibilidade de que a fadiga possa contribuir para ocorrência de disfunção cognitiva ou que comorbidades como depressão e ansiedade possam alterar a percepção do paciente sobre sua função cognitiva em casos de SARS-CoV-2 “longhaulers”
Del Brutto et al.[18] **2021**	Estudo prospectivo e longitudinal que realizou comparação de pacientes com dados prévios de ressonância magnética, eletroencefalograma e de desempenho cognitivo do período antes da pandemia e que foram submetidos a reavaliação em setembro de 2020.	N = 93	MoCA	Houve declínio cognitivo em 21% dos indivíduos soropositivos para COVID-19 e em 2% dos soronegativos. O risco de desenvolver declínio cognitivo foi de 18,1 vezes maior entre os indivíduos soropositivos para SARS-CoV-2.	O estudo fornece evidências de declínio cognitivo entre os indivíduos que apresentaram infecção sintomática leve por SARS-CoV-2.
Ferrucci et al.[19] **2021**	Pacientes recrutados na Itália entre fevereiro e abril de 2020. Foram coletadas informações sobre diversas variáveis clinicas e realizado acompanhamento com testes neuropsicológicos por um período de 4-5 meses após alta hospitalar.	N = 38	MoCA BRB-NT	Após 5 meses da alta hospitalar pós COVID-19, 42,1% dos pacientes apresentaram déficits da velocidade de processamento, 26,3% possuíam déficits na memória verbal.	Anormalidades cognitivas podem ser frequentemente encontradas em pacientes com COVID-19.
Pistarini et al.[20] **2021**	Estudo transversal e exploratório composto por dois grupos divididos em: COVID-19 e pós-COVID-19. Estes grupos foram	N = 40	MMSE MoCA	Dentre o grupo COVID e o pós-COVID, 35% do primeiro e 5% do segundo apresentaram déficits neuropsicológicos no	Os achados destacam a gravidade dos sintomas neuropsicológicos que podem ser induzidos

	submetidos a um programa de reabilitação visando melhoria das funções cognitivas, respiratória e outros parâmetros de saúde.			teste MMSE. A maioria de ambos (75-70%) apresentou déficits cognitivos no MoCA total.	pela infecção pela COVID-19.
Yesilkaya et al.[21] 2021	Relato de caso de paciente submetido a testes cognitivos, exames laboratoriais e de imagem como modo de excluir lesões estruturais cerebrais ou outras condições clinicas que pudessem explicar déficits cognitivos não associados à COVID-19.	N = 1	GDS TMT CVLT	O comprometimento das funções cognitivas reguladas pelo córtex pré-frontal dorsolateral pode ser atribuído à infecção por SARS-CoV-2 no paciente estudado.	Os achados sugerem que déficits cognitivos na infeção por SARS-CoV-2 podem ser consequência da disfunção glutamatérgica com diminuição dos níveis de glutamato e N-acetilaspartato no córtex pré-frontal dorsolateral, confirmado por ressonância magnética com espectroscopia.
Miskowiak et al.[22] 2021	Estudo prospectivo que analisou todos os pacientes internados pela COVID-19 em um hospital na Dinamarca, do período de março à junho de 2020, constando dados dos testes cognitivos aplicados entre junho e novembro de 2020 como forma de seguimento pós alta hospitalar.	N = 29	SCIP-D TMT-B CFQ	A porcentagem dos pacientes com comprometimento cognitivo clinicamente significativo variou de 59% a 65%. O aprendizado verbal e as funções executivas foram os mais afetados. As disfunções cognitivas foram associadas com os níveis de D-dímero durante a fase aguda e disfunção pulmonar residual.	Os achados fornecem evidencias para sequelas cognitivas advindas da COVID-19, indicando associação com gravidade do comprometimento pulmonar e oferta de oxigênio cerebral.

BRB-NT: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests; CFQ: Cognitive Failures Questionnaire; COWA: Controlled Oral Word Association by categories; CVLT: California Verbal Learning Test; DGS: Digit Span; FAB: The Frontal Assessment Battery; FAS: Phonemic Fluency Test; GDS: Global Deterioration Scale; HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test-Revised; MMSE: Mini Mental State Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; NIH: National Institutes of Health; SCIP-D: Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry Danish Version; SCWT: The Stroop Color and Word Test; SDMT: Symbol Digits Modalities Test;
SVF: Semantic Verbal Fluency; TEA: Test of Everyday Attention; TMT-B: Trail Making Test-Part B; TMT: Trail Making Test; TOL: Tower of London test;
Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

4 DISCUSSÃO

4.1 FISIOPATOLOGIA

Ao observar a associação entre déficit cognitivo e infecção por SARS-Cov-2 muitos pesquisadores iniciaram as buscas para compreender os mecanismos envolvidos que pudessem explicar a disfunção da cognição. Nesse sentido, várias vias de acometimento foram hipotetizadas e atualmente, percebe-se que se trata de uma condição multifatorial. Apesar de não ser consenso entre os estudos, a hipóxia cerebral foi

destacada como um fator causal em outra pesquisa[12]. Por conseguinte, após observar aumento do corno temporal bilateral na tomografia computadorizada de 15 pacientes pós-SDRA, também foi hipotetizado que a redução na memória, principalmente de consolidação, esteja associada a hipóxia cerebral em paciente com a COVID-19[19], devido maior sensibilidade à hipóxia do lobo temporal medial, uma das áreas envolvidas nesta função. Evidenciou-se também que a PaO2 baixa pode ter relação com prejuízos cognitivos de longo prazo, principalmente nas funções executivas e psicomotoras[14].

Outra situação aventada refere-se ao neurotropismo viral e consequente neuroinflamação envolvidas na patogênese, como observado em alguns estudos[18,19] de tal modo que, ao se analisar mais profundamente, um grupo de pesquisadores[13] observou uma redução na atividade de neurotransmissão gabaérgica correlacionada ao distúrbio cognitivo, consequente à neuroinflamação. Em se tratando de neurotransmissor, um relato de caso sugere também que os déficits cognitivos podem ser consequentes à diminuição dos níveis de glutamato, relatando inclusive que os sintomas cognitivos podem ser aliviados com a utilização de glutationa e N-acetilcisteína[21].

No que se refere as áreas cerebrais acometidas, o hipocampo parece ser uma região chave que quando afetada pode contribuir para o déficit cognitivo, assim como as estruturas dos gânglios da base e cerebelo[12.] Além de ser uma região que parece estar mais vulnerável ao processo de infecção pelo SARS-CoV-2[20], o hipocampo também é um local que pode ser acometido por hipóxia com uma maior facilidade[22]. Portanto, diante de algum processo que comprometa a sua integridade, podem ser evidenciadas consequências como dificuldades na memória e aprendizado. Não obstante, um estudo[18] sugere que áreas como o córtex frontal, orbito-frontal, giro do cíngulo, tálamo e estruturas límbicas também podem apresentar neurotropismo viral, verificado pela identificação de hipometabolismo pela tomografia computadorizada por emissão de pósitron.

Um ponto interessante a ser citado é que não foi observado correlação entre disfunção cognitiva, tempo de ventilação mecânica e unidade de terapia intensiva em paciente com a COVID-19 grave[12]. Corroborando com a ideia, outra pesquisa também não verifica relação entre déficits cognitivos com gravidade da COVID-19 e tempo de hospitalização ou necessidade de suplementação de oxigênio[22]. Indo mais além, verificou-se também que, pacientes que foram submetidos a sedação e ventilação mecânica e pacientes em estado de saúde mais grave, tiveram menos sintomas de disfunção cognitiva[14].

Em contrapartida, foi destacado que pacientes que tiveram SDRA durante a internação por COVID-19 tiveram pior desfecho nos testes que analisaram a função da memória verbal[19].

4.2 TESTES COGNITIVOS

A maioria dos estudos incluídos utilizou o teste cognitivo *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) pelo menos como teste inicial, ao invés do teste *Mini Mental State Exmination* (MMEE), o que é um aspecto considerado positivo. Ambos são considerados testes com tempo de avaliação moderado[23], entretanto, de acordo com estudos[14], o teste MMSE possui baixa sensibilidade na detecção de transtornos cognitivos após a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), além de demonstrar baixa eficácia na detecção de disfunções executivas e ser menos sensível na detecção de comprometimento cognitivo leve[20]. Deve-se atentar, no entanto, que o uso destes testes isolados pode acarretar em pesquisas menos fidedignas à realidade, pois não são considerados totalmente suficientes para estabelecer um diagnóstico cognitivo[23], sendo dessa forma recomendado conjuntamente, testes com tempo de avaliação mais longos e específicos para diferentes domínios cognitivos, bem como testes neuropsicológicos quando adequados, aumentando assim a sensibilidade de detecção nas futuras pesquisas.

4.3 DOMÍNIOS COGNITIVOS AFETADOS

No que se refere aos domínios cognitivos afetados, os mais relatados foram disfunção executiva[12,13,14,16,20,21,22], velocidade de processamento[12,19,] e memória em geral[12,16,21], incluindo memória de curto[17] e longo prazo[14,20], de trabalho[17,22], verbal e espacial[19]. Esses achados são semelhantes aos encontrados em pacientes após SDRA por outras etiologias, onde se sugere que os danos cognitivos sejam resultado da hipóxia, atingindo áreas cerebrais sensíveis e responsáveis por tais funções como o lobo medial temporal[19] e hipocampo[22] e da elevada liberação de citocinas inflamatórias, causando danos neuronais. A linguagem foi citada em 3 estudos[12,14,16], sendo que 2 destes a consideraram na faixa de indivíduos saudáveis[16] ou relativamente preservada[12]. Outras disfunções relatadas foram a visuoespacial[12,20] e atenção[12,21].

Tais alterações foram documentadas na fase aguda da doença, bem como até cerca de cinco[19] a seis meses após[18]. É de acordo entre alguns estudos[12,16,19,20,22] que seja recomendado considerar um acompanhamento a longo prazo, implementando tratamentos específicos de reabilitação cognitiva, por exemplo, sendo interessante

também a realização de novas pesquisas que avaliem o impacto desse tratamento na regressão dos sintomas.

Apenas um estudo[15] teve como resultado a ausência de distúrbio cognitivo significativamente relevante. Este foi conduzido em uma amostra de profissionais da saúde 4 meses após o diagnóstico da COVID-19 que foram comparados com um grupo controle. A média de idade dos pacientes COVID-19 positivos foi de 47,86, que é relativamente baixa se comparada à maioria dos demais estudos incluídos, corroborando a hipótese[14] de que a idade avançada possa ser um fator agravante. A falta de um valor de base em testes cognitivos previamente à infecção foi uma limitação deste estudo.

4.4 LIMITAÇÕES EXPOSTAS NOS ESTUDOS

A grande maioria das pesquisas realizadas possuem fragilidades metodológicas ou mesmo características inerentes ao próprio modelo de estudo aplicado, que dificultam as comparações entre grupo de pessoas ou mesmo a impossibilitam a generalização dos resultados com um alto grau de confiabilidade.

A utilização de uma amostra reduzida de pacientes apresenta-se como uma dessas características limitadoras e que esteve presente em diversos trabalhos científicos [13,17,18,20,21,22.] Além da quantidade reduzida do número de pessoas avaliadas, a dificuldade em selecionar o grupo controle e promover a sua padronização foi pertinente em algumas pesquisas[12,13,14,16,20,23], dessa forma, reduzindo a possibilidade de extrapolação dos resultados para outras populações.

Não obstante, a limitação na utilização de exames laboratoriais e de imagem em alguns estudos, seja por questões de custo financeiro ou disponibilidade, impossibilitou um maior conhecimento das relações entre a disfunção cognitiva e exames que analisam parâmetros de inflamação[11,13] (seja a nível sérico ou no líquido cefalorraquidiano), assim como as áreas cerebrais mais acometidas.

Outro aspecto limitador relatado[15,19,21] foi o desconhecimento do status prévio das funções cognitivas analisadas objetivamente, ou seja, a aplicação dos mesmos testes da função cognitiva antes, durante e pós-COVID-19. A presença dessas informações poderia evidenciar de maneira mais exata o grau de acometimento da cognição. Nesse sentido, as pesquisas desenhadas como estudo transversal também encontram esse entrave, perdendo os parâmetros para comparação com outra fase da doença. Dessa forma, o acompanhamento longitudinal dos pacientes permitiria ter bons parâmetros da evolução dos sintomas e evidenciar possíveis correlações.

5 CONCLUSÕES

É cada mais vez mais comum o relato na literatura da associação entre distúrbios cognitivos e infecção por SARS-CoV-2. Nos estudos selecionados, os déficits mais encontrados foram na função executiva, memória e velocidade de processamento, mesmo em indivíduos sem patologias neurológicas ou psiquiátricas prévias, acometendo principalmente idosos e, portanto, tendo a idade como fator de risco. A fisiopatologia dessa associação ainda não é completamente elucidada, tendo como hipóteses relevantes a neuroinflamação, seus processos patológicos subsequentes e distúrbios de neurotransmissão gabaérgicos e glutamatérgicos. Ademais, vale ressaltar que também pode ser parte de um espectro ocasionado pela síndrome do desconforto respiratório agudo. Essas alterações foram relatadas tanto na fase aguda quanto meses após, sendo potencialmente prejudiciais na vida dos indivíduos acometidos, e por isso recomendado o acompanhamento neurológico e reabilitação cognitiva em pacientes selecionados. Por fim, no período de publicação deste artigo, a pandemia de COVID-19, embora já com controle avançado em alguns países, ainda faz milhares de vítimas diárias, sendo papel de todos seguir as recomendações sanitárias de cada país.

REFERÊNCIAS

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ, Drosten C, Anastasia AG. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. bioRxiv 2020. [Acesso em: 24 ago 2021] Disponível em: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1

2. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Published 2020. [Acesso em: 24 ago 2021] Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it

3. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie E. et al. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol, 2020; 17:259–60. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5

4. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. FEBS Lett. 2002; 532(1-2):107-10. https://doi.org/10.1016/s0014-5793(02)03640-2

5. Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M. "Update on neurological manifestations of COVID-19", Life sciences, 2020:118063-71. [Acesso em 24 ago 2021] Disponível em https:// www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320520308146?via%3Dihub

6. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 395(10229):1033-4. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0

7. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y. et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. Front Psychiatry, 2021; 11:621773. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.621773

8. Gonçalves LF, Haas P. Cognitive disorders in patients infected with Covid-19: A narrative review. Rev Cientí Mult. 2021; 2(5) e25335. https://doi.org/10.47820/recima21.v2i5.335

9. Larson EB. Evaluation of cognitive impairment and dementia. Waltham, MA: UpToDate Inc. [Acesso em: 23 ago. 2021] Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-cognitive-impairment-and-dementia

10. Moreira LR. Manual de revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências. Belo Horizonte: Anima Educação, 2014.

11. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz, Z, Elmagarmid A. Rayyan - um aplicativo da web e móvel para revisões sistemáticas. Rev sistem., 2016; 5(1):1-10. https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4

12. 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., 2021; 92(5):567-8. https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325173

13. Versace V, Sebastianelli L, Ferrazzoli D, Romanello R, Ortelli P, Saltuari L. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome

after COVID-19. Clin Neurop., 2021; 132(5):1138-43. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.001

14. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A. et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. Plos one, 2021; 16(2):e0246590. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590

15. Mattioli F, Stampatori C, Righetti, F, Sala E, Tomasi C, De Palma G. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. J of Neurol., 2021:1-7. https://doi.org/10.1007/s00415-021-10579-6

16. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M. et al. "Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19." Brain: a j of neurol., 2021; 144(4):1263-76. https://doi.org/10.1093/brain/awab009

17. Graham EL, Jeffrey RC, Zachary SO, Patrick HL, April LS, Carolyn T. et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". An of clin and transl neurol., 2021; 8(5):1073-85. https://doi.org/10.1002/acn3.51350

18. Del Brutto OH, Wu S, Mera RR, Costa AF, Recalde BY, Issaet NP. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. Europ J of Neurol, 2021. https://doi.org/10.1111/ene.14775

19. Ferrucci R, Dini M, Groppo E, Rosci C, Reitano MR, Bai F. et al. Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19. B Sci., 2021; 11(2):235. https://doi.org/10.3390/brainsci11020235

20. Pistarini C, Fiabane E, Houdayer E, Vassallo C, Manera MR, Alemanno F. Cognitive and emotional disturbances due to COVID-19: an exploratory study in the rehabilitation setting. Frontiers in Neurology, 2021; 12. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.643646

21. Yesilkaya UH, Sen M, Balcioglu YH. COVID-19-related cognitive dysfunction may be associated with transient disruption in the DLPFC glutamatergic pathway. J of Clin Neuros., 2021; 87:153-5. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.03.007

22. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. Eur Neuropsychopharm., 2021; 46:39-48. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019

23. Mendes MF. Mental status scales to evaluate cognition. Waltham, MA: UpToDate Inc. [Acesso em: 23 ago 2021] Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/mental-status-scales-to-evaluate-cognition?search=mental-status-scales-to-evaluate-&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1