



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM

ALICE DA SILVA DE CASTRO

**REPERCUSSÕES NEUROLÓGICAS APÓS INFECÇÃO POR COVID-19: REVISÃO
DE LITERATURA**

Brasília - DF
2023

ALICE DA SILVA DE CASTRO

**REPERCUSSÕES NEUROLÓGICAS APÓS INFECÇÃO POR COVID-19: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão apresentado como pré-requisito para obtenção do título de Bacharel em Enfermagem, pelo Departamento de Enfermagem da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Andréa Mathes Faustino

Brasília - DF

2023

ALICE DA SILVA DE CASTRO

**REPERCUSSÕES NEUROLÓGICAS APÓS INFECÇÃO POR COVID-19: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Aprovado em: 19 de julho de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Andréa Mathes Faustino

Faculdade de Ciências da Saúde/ Departamento de Enfermagem

Universidade de Brasília – UnB

Orientadora – Presidente da Banca

Prof.^a Dra. Mariana André Honorato Franzoi

Faculdade de Ciências da Saúde/ Departamento de Enfermagem

Universidade de Brasília – UnB

Membro Efetivo da Banca

Prof.^a Dra. Keila Cristianne Trindade da Cruz

Faculdade de Ciências da Saúde/ Departamento de Enfermagem

Universidade de Brasília – UnB

Membro Efetivo da Banca

Prof.^a Dra. Fernanda Leticia Frates Cauduro

Faculdade de Ciências da Saúde/ Departamento de Enfermagem

Universidade de Brasília – UnB

Membro Suplente da Banca

“O correr da vida embrulha tudo. A vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem.”

João Guimarães Rosa

RESUMO

Castro, A.S. Repercussões neurológicas após infecção por covid-19: Revisão de literatura. 2023. Pp. 32. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia). Orientadora: Profa. Dra. Andréa Mathes Faustino. Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília (DF), 2022.

Introdução: Desde o final do ano de 2019 o mundo enfrenta uma emergência de saúde pública causada pelo novo tipo de coronavírus, o SARS-Cov-2. Atualmente conhecido como Covid-19, essa doença constitui-se como uma infecção respiratória aguda potencialmente grave, apresentando manifestações clínicas características de uma síndrome gripal, cujos sintomas variam entre leve, moderado e grave, que pode chegar à fatalidade. Embora seja uma doença respiratória, a covid-19 pode afetar diferentes sistemas, dentre estes, o sistema nervoso devido às suas características de neurotropismo. As manifestações neurológicas na síndrome pós-covid têm recebido cada vez mais atenção, uma vez que se têm aumentado as queixas de comprometimento cognitivo e limitações na funcionalidade em indivíduos já infectados.

Objetivo: Elucidar evidências científicas acerca das repercussões neurológicas oriundas da infecção pelo vírus SARS-CoV-2. **Método:** Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, a partir de uma síntese de diversos estudos publicados, tendo por critérios de inclusão: artigos presentes nas bases de dados PubMed, Scielo, Lilacs e Base de Dados de Enfermagem da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); estudos disponíveis na íntegra pelas bases de dados on-line com publicação no período compreendido entre 2021 e 2023, que apresentassem como população indivíduos já infectados com o vírus SARS-Cov-2 com manifestações neurológicas; publicados nos idiomas de línguas portuguesa, inglesa ou espanhola. **Resultados:** Os sintomas mais comuns na síndrome pós-covid incluem fadiga, dificuldade de concentração, distúrbios do sono, ansiedade, depressão, insônia, cefaleia e distúrbios olfatórios. Estudos de Neuroimagem revelaram redução do volume cerebral, espessura da massa cinzenta e alterações na conectividade funcional em indivíduos já infectados. A neuroinflamação foi correlacionada ao declínio cognitivo após a infecção por covid-19. Além disso, também identificaram-se regiões do cérebro com superexpressão dos genes ACE2 e MPRSS2, relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2. **Conclusão:** As sequelas neurológicas variam amplamente e podem afetar a cognição, o humor, os sentidos e o funcionamento cerebral. Estudos mostram que entre 15% e 59% dos pacientes com covid-19 têm distúrbios neurológicos persistentes, mesmo em casos leves. Alterações estruturais e funcionais no cérebro também foram observadas. Os mecanismos exatos dessas alterações ainda não são totalmente compreendidos, mas estudos sugerem a interação do vírus com receptores neurais e genes associados a funções cognitivas e doenças neurodegenerativas.

Palavras-chaves: Covid Longa; Pós Covid; Síndrome Pós Covid; Sequelas Pós Covid-19; Sequelas Neurológicas; Sintomas Neurológicos e Manifestações Neurológicas.

ABSTRACT

Castro, A.S. Neurological repercussions after covid-19 infection: Literature review. 2023. 32f. Course Completion Paper (Monograph). Advisor: Prof. Dr. Andréa Mathes Faustino. Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Brasília, Brasília (DF), 2023.

Introduction: Since the end of 2019, the world has been facing a public health emergency caused by the new type of coronavirus, SARS-Cov-2. Currently known as Covid-19, this disease constitutes a potentially serious acute respiratory infection, presenting clinical manifestations characteristic of a flu syndrome, whose symptoms vary between mild, moderate and severe, and can reach fatality. Although it is a respiratory disease, covid-19 can affect different systems, including the nervous system due to its neurotropism characteristics. Neurological manifestations in post-covid syndrome have received increasing attention, as complaints of cognitive impairment and limitations in functionality in already infected individuals have increased. **Objective:** To elucidate, through an integrative review, scientific evidence about the neurological repercussions arising from infection with the SARS-CoV-2 virus. **Method:** This is an Integrative Literature Review, based on a synthesis of several published studies, with the following inclusion criteria: being articles present in the PubMed, Scielo, Lilacs and Nursing Database of the Virtual Library in Health (VHL); studies available in full through online databases published in the period between 2021 and 2023, which presented as a population individuals already infected with the SARS-Cov-2 virus with neurological manifestations; and be published in Portuguese, English or Spanish. **Results:** The most common symptoms in post-covid syndrome include fatigue, difficulty concentrating, sleep disturbances, anxiety, depression, insomnia, headache and olfactory disturbances. Neuroimaging studies have revealed reduced brain volume, gray matter thickness and changes in functional connectivity in already infected individuals. Neuroinflammation has been correlated with cognitive decline after COVID-19 infection. In addition, they also identified regions of the brain with overexpression of the ACE2 and MPRSS2 genes, related to SARS-CoV-2 infection. **Conclusion:** Neurological sequelae vary widely and can affect cognition, mood, senses and brain function. Studies show that between 15% and 59% of patients with covid-19 have persistent neurological disorders, even in mild cases. Structural and functional changes in the brain have also been observed. The exact mechanisms of these changes are still not fully understood, but studies suggest the interaction of the virus with neural receptors and genes associated with cognitive functions and neurodegenerative diseases.

Keywords: Long Covid; Post Covid; Post Covid Syndrome; Post Covid-19 Sequelae; Neurological Sequelae; Neurological Symptoms and Neurological Manifestations.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma descrevendo as etapas adotadas na presente revisão. 15

QUADROS

Quadro 1 – Caracterização dos artigos científicos selecionados para o estudo, segundo autor/ano, título, método e resultados. 16

TABELA

Tabela 1 – Manifestações Neurológicas na Síndrome Pós-Covid..... 19

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

OMS - Organização Mundial de Saúde

SARS-CoV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

Medline - Medical Literature Analysis and Retrieval System

Lilacs - Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

ACE 2 - Angiotensin Converting Enzyme

QV - Qualidade de Vida

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS	13
2.1. Objetivo Geral	13
2.2. Objetivos Específicos	13
3. MÉTODO.....	13
4. RESULTADOS	15
5. DISCUSSÃO	21
5.1 Manifestações Cognitivas	22
5.2 Manifestações Neuropsiquiátricas.....	23
5.3 Manifestações Neurossensoriais.....	24
5.4 Alterações Cerebrais Estruturais e Funcionais	24
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

1. INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada sobre um surto de doença respiratória de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, na China. Esses casos foram rapidamente associados a um novo tipo coronavírus, identificado como Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2). Em pouco tempo o vírus SARS-Cov-2 afetou o mundo inteiro, sendo que, em 11 de março de 2020 a OMS declarou a Covid-19, doença causada pelo novo coronavírus, uma pandemia¹.

A Covid-19 constitui-se como uma infecção respiratória aguda potencialmente grave, apresentando manifestações clínicas características de uma síndrome gripal, cujos sintomas variam entre leve, moderado e grave, que pode chegar à fatalidade².

A transmissão do vírus SARS-CoV-2 se dá predominantemente por inalação ou contato com gotículas infectadas e seu período de incubação compreende entre 1 a 14 dias³. A covid-19 se manifesta de forma branda na maioria dos casos, mas cerca de 15% dos casos precisam de hospitalização e 5% desenvolvem um quadro clínico grave. Indivíduos acometidos pela forma grave da doença podem desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo, e possuem maiores chances de internação em terapia intensiva, assim como também podem evoluir para óbito⁴.

O tempo de recuperação da covid-19 é estimado entre 2 a 6 semanas. Entretanto, com o decorrer da pandemia e o avanço nos estudos dessa patologia, as repercussões pós infecção pelo vírus foram ganhando a atenção da população⁵. Com a persistência dos sintomas, houve uma nova classificação da doença, dividida em covid-19 aguda, definida por manifestações que perduram por até 3 semanas; covid-19 pós-aguda ou subaguda, onde as manifestações da doença se estendem por mais de três semanas desde o seu início e covid longa, caracterizada por sintomas que persistem por mais de 12 semanas⁵.

Apesar de apresentar sintomas frequentemente respiratórios, a covid-19 é uma doença multissistêmica que pode acometer até mesmo o sistema nervoso central⁶. Estudos demonstram que a prevalência de manifestações neurológicas na covid aguda e pós-aguda variam até 90% e compreendem diversos distúrbios como, anosmia, aguesia, cefaleia, mialgias, déficit cognitivo, problemas de memória, encefalopatia, delírios, doenças cerebrovasculares, convulsões e neuropatias⁶.

Essas desordens podem ser explicadas por uma infinidade de fatores, incluindo o estado inflamatório, tempestade de citocinas, hipoperfusão e hipóxia cerebral, dentre outros. Desta

forma, até mesmo uma inflamação branda é capaz de romper a barreira hematoencefálica e desencadear a manifestação de sintomas⁷.

O grau de comprometimento neurológico varia de indivíduo para indivíduo, mas em geral costuma ser de leve a moderado em pacientes em idade produtiva. A identificação precoce da disfunção cognitiva é de grande relevância para o tratamento, reabilitação e para reduzir as chances de comprometimentos definitivos. Os testes cognitivos rastreadores, como os usados no diagnóstico de demência, não demonstraram sensibilidade e eficácia adequada para detectar os déficits manifestados na covid longa, sendo necessário uma avaliação neurológica mais abrangente⁸.

As variadas manifestações neurológicas tornaram-se um grande desafio à prática dos profissionais de saúde durante a pandemia. À vista disso, verifica-se a necessidade de investigar os efeitos a longo prazo da covid-19 ao sistema nervoso central, e, assim, nortear a elaboração e implementação de um plano terapêutico eficaz para acompanhamento desses indivíduos.

O presente estudo apresenta como principal objetivo identificar as principais manifestações neurológicas oriundas da infecção pelo vírus SARS-CoV-2..

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Identificar as principais manifestações neurológicas expressadas na síndrome pós-covid;

2.2. Objetivos Específicos

Elucidar evidências científicas acerca das repercussões neurológicas oriundas da infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

3. MÉTODO

Trata-se de uma Revisão Integrativa de Literatura, a partir de uma síntese de estudos científicos publicados a respeito da temática. Este método possibilita sumarizar múltiplos estudos publicados, viabilizando conclusões gerais a respeito de um determinado assunto, além de salientar as lacunas do conhecimento que carecem de novos estudos como suporte à tomada de decisão e ao aperfeiçoamento da assistência prestada⁹.

A revisão integrativa enseja aliar dados de pesquisas teóricas e empíricas, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento acerca do tema explorado. Sua realização deve seguir

uma sucessão de 6 etapas bem definidas, sendo elas: (I) identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; (II) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão da amostragem; (III) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização dos estudos; (IV) avaliação dos estudos incluídos; (V) interpretação dos resultados e (VI) síntese do conhecimento¹⁰.

Seguindo as etapas supracitadas, primeiramente elaborou-se a seguinte questão norteadora da pesquisa: “*Quais os principais tipos de alterações neurológicas ocasionadas pelo vírus SARS-CoV-2 e os principais cuidados de saúde oferecidos a estes pacientes?*”

Na segunda etapa, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão para a seleção dos artigos: estudos publicados a partir de 2022 nos idiomas português, inglês ou espanhol disponíveis na íntegra nas bases de dados on-line e que abordassem a persistência e/ou surgimento de sinais e sintomas neurológicos em pacientes que foram infectados e se recuperaram da Covid-19. Foram excluídos da pesquisa artigos não disponibilizados gratuitamente pelas plataformas on-line, estudos duplicados e aqueles que não abordassem a inter-relação entre a infecção por covid-19 e a manifestações de sintomas neurológicos.

Para extração das informações foram consultadas publicações indexadas nas bases de dados eletrônicas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System (MEDLINE)*, *Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *Base de Dados de Enfermagem (BDENF)* e *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*.

Para direcionar a busca, os seguintes descritores dos vocabulários controlados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) foram adotados: *Long Covid; Post Covid; Post Covid-19 Sequelae* combinado com os termos *Sequelas Neurológicas e Manifestações neurológicas* para o refinamento da amostra. Para cruzar os termos utilizaram-se os operadores lógicos booleanos “AND” e “OR” com o intuito de obter o maior número de artigos que respondessem à questão norteadora.

O levantamento bibliográfico foi realizado no período de fevereiro de 2022 a abril de 2023. Os artigos selecionados foram previamente analisados conforme ano/autor, título, objetivos, metodologia, resultados e conclusão a fim de representar a amostra do estudo e, subsequentemente, os estudos selecionados foram incluídos no software Rayyan para gerenciamento das referências e análise de duplicatas.

Posteriormente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para avaliação dos critérios de elegibilidade e pertinência ao tema e questão norteadora. Os estudos pré-selecionados foram lidos na íntegra para definição da amostra de pesquisa e para minimizar possíveis vies, optou-se pela dupla verificação da amostra de forma independente.

4. RESULTADOS

Mediante as buscas nas bases de dados, localizaram-se 404 referências na BVS e 374 no PUBMED, totalizando 778 estudos. Destes, 245 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão e 52 estudos apresentavam duplicidade. Após leitura dos resumos e análise dos artigos quanto à pertinência ao tema, 32 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra e 11 estudos atenderam aos critérios da pesquisa, sendo assim na amostra final.

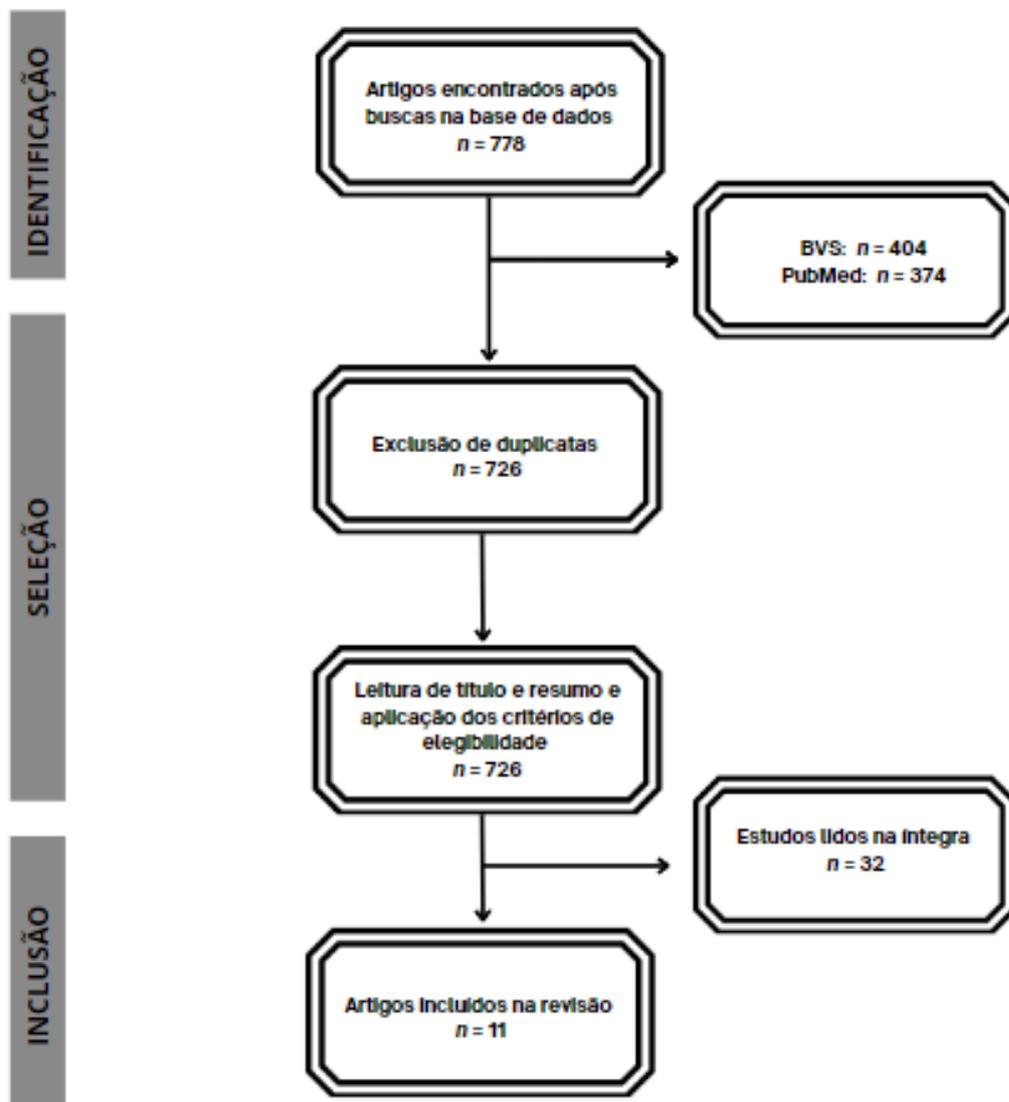


Figura 1 - Fluxograma descrevendo as etapas adotadas na presente revisão.

Os artigos selecionados foram apresentados no Quadro 1 de forma descritiva, abordando autor e ano de publicação, título, objetivo, métodos e resultados.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos científicos selecionados para o estudo, segundo autor / ano, título, objetivo, método e resultados.

Nº	Autor / Ano	Título	Objetivo	Método	Resultados
1	Guiu et al. (2023)	Development of criteria for cognitive dysfunction in post-COVID syndrome: the IC-CoDi-COVID approach	Desenvolver critérios objetivos para disfunção cognitiva associada à síndrome pós-COVID.	Estudo de coorte envolvendo 404 pacientes com síndrome pós-covid, com a realização de testes neuropsicológicos abrangentes.	Segundo os critérios desenvolvidos, 41,2% e 17,3% da amostra apresentaram pelo menos um domínio cognitivo prejudicado. Sendo a atenção/velocidade de processamento o domínio mais frequentemente prejudicado. Além disso, o comprometimento cognitivo foi associado à idade mais jovem e menor escolaridade.
2	Díez-Cirarda et al, 2023.	Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition.	Avaliar as alterações cerebrais funcionais e estruturais em pacientes com síndrome pós-COVID e avaliar se essas alterações cerebrais estavam relacionadas à disfunção cognitiva.	Foi realizada uma avaliação transversal em pacientes com síndrome pós-covid, 11 meses após os primeiros sintomas de SARS-CoV-2. Os pacientes passaram por exames de neuroimagem e avaliação neuropsicológica abrangente, incluindo testes cognitivos. Além disso, foi realizada uma análise da conectividade funcional do cérebro.	Pacientes com síndrome pós-covid apresentaram alterações na conectividade funcional do cérebro, com redução da conexão entre áreas específicas, como as para-hipocampais e orbitofrontais. Além disso, houve redução no volume da substância cinzenta, além de alterações na emissão de substância branca. Essas alterações foram associadas à disfunção cognitiva, mostrando anormalidades resistentes e persistentes no cérebro após 11 meses de infecção por covid-19.
3	Thornberg et al., 2022	Neurocognitive deficits in COVID-19 patients five months after discharge from hospital.	Explorar a frequência e a gravidade dos déficits neurocognitivos objetivos em pacientes com COVID-19 com sintomas persistentes afetando a vida diária cinco meses após a alta hospitalar.	Estudo de coorte observacional.	Déficits nos índices de Atenção e Memória foram os mais comuns, afetando aproximadamente 30% dos pacientes. O desempenho neurocognitivo foi positivamente associado ao tempo de internação, mas não aos indicadores de gravidade da doença. Desta forma, os resultados sustentam a relevância de uma avaliação neuropsicológica abrangente em pacientes com sintomas pós-COVID-19.

Nº	Autor / Ano	Título	Objetivo	Método	Resultados
4	Chaumont et al., 2022	Long-term outcomes after NeuroCOVID: A 6-month follow-up study on 60 patients	Avaliar o resultado funcional e identificar os fatores de risco de sequelas neurológicas após COVID-19 associado a manifestações neurológicas (NeuroCOVID).	Estudo observacional multicêntrico seis meses após os sintomas neurológicos agudos em pacientes do registro hospitalar francês neurocovid.	A neurocovid teve um impacto negativo na Qualidade de Vida (QV) de 49% dos pacientes observados, sendo a idade um preditor de comprometimento residual da QV. Após seis meses, 51,7% dos pacientes apresentaram incapacidade residual significativa e 68,9% apresentaram comprometimento cognitivo. As principais manifestações neuropsiquiátricas persistentes foram distúrbio persistente do olfato/paladar em 45% dos pacientes, queixas de memória em 34% dos pacientes, ansiedade ou depressão em 32% dos pacientes.
5	Rass et al., 2022.	Neurological outcomes 1 year after COVID-19 diagnosis: A prospective longitudinal cohort study	Descrever a história natural das manifestações neurológicas ao longo de 1 ano após a COVID-19.	Estudo de coorte prospectivo, multicêntrico e longitudinal em sobreviventes de COVID-19.	Foi observado que 15% dos pacientes desenvolveram distúrbios neurológicos persistentes após 3 meses e esse número foi para 12% após 1 ano. A idade média dos pacientes era de 54 anos e 59% deles era do sexo masculino.
6	Jung et al., 2023.	Neurological and Psychiatric Manifestations of Post-COVID-19 Conditions	Investigar os fatores associados às manifestações neurológicas das condições da doença pós-coronavírus 2019	Coleta de dados retrospectiva. Os participantes foram submetidos à anamnese, questionário sobre sintomas pós-covid e escalas neuropsiquiátricas.	O nevoeiro cerebral foi o sintoma mais comum, observado 38,6% dos pacientes, seguido por dores de cabeça (31,1%), tontura (29%) e comprometimento da memória (23,6%).
7	Xu, Xie e Al-Aly, 2022.	Long-term neurological sequelae of SARS-CoV-2 infection	Abordar de forma abrangente as sequelas neurológicas pós-agudas da infecção por SARS-CoV-2 para obter estimativas dos riscos e ônus desses resultados neurológicos em 1 ano de acompanhamento.	Estudo de coorte. A partir do banco de dados de saúde do Departamento de Assuntos de Veteranos dos EUA, que opera o maior sistema integrado de saúde dos EUA.	Na fase pós-aguda, os pacientes com COVID-19 apresentaram um risco aumentado de desenvolver uma ampla gama de distúrbios nervosos, incluindo distúrbios cerebrovasculares, cognitivos, de memória, do sistema nervoso periférico, entre outros. Em geral, estima-se que esses pacientes tenham um risco 42% maior de desenvolver sequelas neurológicas no ano após infecção, afetando cerca de 7% das pessoas infectadas.

Nº	Autor / Ano	Título	Objetivo	Método	Resultados
8	Saini et al., 2022.	Post-COVID-19 Immune-Mediated Neurological Complications in Children: An Ambispective Study	A manifestação neurológica após uma infecção por coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é variada e, até agora, apenas alguns estudos relataram o mesmo.	Estudo ambispectivo de coorte.	A maioria das crianças avaliadas apresentavam estado de mal epilético ou síndrome de Guillain-Barré. Outras manifestações incluíram acidente vascular encefálico, síndromes desmielinizantes e encefalite autoimune. A maioria das crianças tiveram resultados satisfatórios, mas houve 1 caso de óbito. Foram observadas complicações tardias após a infecção por SARS-CoV-2 em crianças, com uma adaptação temporal entre a infecção e o aumento de casos séricos durante a segunda onda.
9	Rothstein, 2023.	Cortical Grey matter volume depletion links to neurological sequelae in post COVID-19 "long haulers"	Quantificar os volumes do parênquima total e do prosencéfalo, bem como as principais estruturas GM importantes para cognição, memória e outras funções neurológicas em pacientes de "longo curso" após a infecção por COVID-19.	Estudo retrospectivo de centro único.	Os resultados demonstram uma depleção estatisticamente significativa do volume CGM em 24 pacientes infectados com COVID-19. O volume reduzido de CGM provavelmente influencia suas sequelas neurológicas de longo prazo e pode prejudicar a qualidade de vida e a produtividade do paciente pós-COVID-19.
10	Taruffi et al., 2023.	Neurological Manifestations of Long COVID: A Single-Center One-Year Experience	Relatar a experiência de um ano de um centro de referência para manifestações neurológicas de COVID longo.	Estudo observacional retrospectivo. Todos os pacientes foram submetidos a um exame objetivo neurológico geral.	Neste estudo com 103 pacientes, a maioria deles apresentou uma forma leve de covid-19. Os sintomas mais comuns na fase pós-aguda foram fadiga, disfunção do olfato/paladar, dor de cabeça, distúrbios cognitivos, distúrbios do sono, alterações de sensibilidade e disfunção. Alterações nas funções executivas, memória, depressão e ansiedade foram observadas na avaliação neuropsicológica de alguns pacientes. Uma melhora geral foi observada durante o acompanhamento, mas a recuperação completa foi rara.
11	Mesmoudi et al., 2022	Multi-Data Integration Towards a Global	Caracterizar o escopo do potencial impacto complexo	Estudo retrospectivo	Os resultados mostram que os aspectos genéticos e funcionais são consistentes.

Nº	Autor / Ano	Título	Objetivo	Método	Resultados
		Understanding of the Neurological Impact of Human Brain Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection	de uma infecção por SARS-CoV-2 no cérebro.		Foram encontrados genes relacionados à doença de Parkinson, afetando funções de movimentos e recompensa. Também identificamos uma ligação entre funções de memória e clareza mental com processos inflamatórios, imunidade e doenças neurodegenerativas, como Alzheimer. Além disso, foi observado que as entradas sensoriais como visão, olfato e audição são impactadas, devido a presença de receptores olfativos e genes relacionados a distúrbios sensoriais.

A amostra do estudo foi composta por 5 pesquisas de coorte retrospectiva, 1 estudo de avaliação transversal, 1 coorte prospectiva, 3 estudos observacionais, 1 estudo ambispectivo de coorte. Em relação ao ano de publicação, dos 11 estudos analisados, 7 (64%) foram publicados no ano de 2022 e 4 (36%) em 2023. Ademais, as pesquisas selecionadas foram publicadas na língua inglesa, refletindo a escassez de publicações nacionais. Com relação a origem dos estudos, 2 foram realizados na Espanha, 3 nos Estados Unidos, 2 na França, 1 na Áustria, 1 na Coreia, 1 Índia, 1 Itália.

Todos os estudos abordaram as principais sequelas documentadas após o período agudo da infecção por Covid-19, sendo que, dentre os sinais e sintomas mais comuns encontram-se fadiga, dificuldade de concentração, distúrbios do sono, amnésia, ansiedade, depressão, insônia, cefaléia e distúrbios olfatórios. Um estudo de coorte identificou que 41% da amostra teve pelo menos 1 domínio cognitivo prejudicado e comprometimento generalizado em 9% dos casos⁸.

Sintomas Mais Comuns

Fadiga

Hiposmia e Anosmia

Sintomas Menos Comuns

Delírio

Convulsões

<i>Sintomas Mais Comuns</i>	<i>Sintomas Menos Comuns</i>
<i>Dificuldade de Concentração</i>	<i>Encefalite Aguda</i>
<i>Comprometimento da Memória</i>	<i>Síndrome de Guillain Barré</i>
<i>Disfunção Cognitiva</i>	<i>Acidente Vascular Encefálico</i>
<i>Cefaléia</i>	
<i>Ansiedade</i>	
<i>Depressão</i>	
<i>Distúrbios do Sono</i>	
<i>Transtorno de Estresse Pós-Traumático</i>	

Tabela 1 - Manifestações Neurológicas na Síndrome Pós-Covid.

Em relação aos fatores sociodemográficos, um estudo observacional multicêntrico refere que a idade é um fator que prediz a alteração a longo prazo da qualidade de vida após o Neurocovid, destacando a necessidade de mais atenção e cuidados aos pacientes mais velhos¹². Além disso, o comprometimento cognitivo atingiu maior frequência em indivíduos mais jovens e menos escolarizados⁸. Apesar de não haver diferenças significativas no comprometimento cognitivo em relação ao sexo, algumas pesquisas revelam que a incidência de sinais e sintomas neurológicos no sexo feminino são mais elevadas⁸.

Um achado marcante dessa revisão é que estudos de neuroimagem que compararam indivíduos meses após infecção por SARS-CoV-2 e indivíduos antes da infecção, demonstraram uma redução no volume cerebral e na espessura da massa cinzenta^{14,22}. A conectividade funcional também apresentou alterações em relação aos grupos controles, mostrando-se reduzida em algumas regiões, por exemplo, entre o giro parahipocampal esquerdo e direito, do vermis cerebelar para o córtex orbital superior frontal esquerdo e direito nos indivíduos com síndrome pós covid¹⁶. Além de alterações estruturais e na conectividade funcional, os pacientes também apresentaram valores médios cerebrais reduzidos em anisotropia fracionada, difusividade média, difusividade radial e difusividade axial¹⁶.

As pesquisas também sugerem uma correlação entre a neuroinflamação e o declínio cognitivo e neurodegeneração após covid-19, uma vez que a elevação nos níveis de marcadores

inflamatórios (como a ferritina,, interleucina-6 e proteína C-reativa) foi um denominador comum em exames de pacientes com sintomas neurológicos após covid-19^{22,17}.

Um estudo observacional multicêntrico que acompanhou pacientes que apresentaram sintomas neurológicos durante a fase aguda e após a infecção por covid-19, demonstrou que dos 60 pacientes avaliados, 31% apresentavam incapacidade residual, sendo 16,6% com incapacidade residual grave, demandando auxílio para execução de atividades habituais¹².

Não foram encontradas diferenças significativas na análise entre pacientes hospitalizados e não hospitalizados, no entanto os pacientes hospitalizados apresentaram maior déficit cognitivo nos domínios atenção, memória, velocidade de processamento e capacidade visuoespacial e linguagem¹³.

Os indivíduos hospitalizados também apresentaram maior redução da conectividade funcional e da massa cinzenta, bem como aumento da difusividade média da substância branca¹³. Também foram realizadas análises quanto ao estado de vacinação, onde não foram encontradas diferenças significativas, exceto em um conjunto de testes que avaliam a percepção visuoespaciais, denominado Visual Object Space Perception (VOSP), onde os pacientes vacinados apresentaram melhor desempenho¹³.

Um estudo com o objetivo de caracterizar o impacto do vírus SARS-CoV-2 no cérebro mapeou regiões onde os genes ACE2 e MPRSS2 apresentam superexpressão, correlacionando-os com ativação cerebral específica da região e funções cognitivas ou superexpressão de outros genes¹⁸. Foram identificadas regiões específicas com expressão elevada desses genes, localizadas no tronco encefálico, subcórtex e outras regiões, sugerindo que a covid-19 pode levar a complicações nas áreas onde esses genes foram superexpressos¹⁸. Também foram identificados genes co-expressos com ACE2 que podem ser infectados pelo SARS-CoV-2¹⁸. Entre esses genes. foram encontrados receptores olfativos, além de genes relacionados a funções cognitivas e doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson¹⁸.

5. DISCUSSÃO

A pandemia de covid-19 tem sido um desafio global de saúde, que afetou milhões de pessoas em todo o mundo. Embora inicialmente reconhecida como uma doença respiratória aguda, cada vez mais evidências científicas têm demonstrado a ocorrência de sequelas neurológicas em pacientes que se recuperaram da infecção por SARS-CoV-2¹⁴. Essas sequelas neurológicas têm despertado preocupação e interesse entre os pesquisadores e profissionais da saúde, pois refletem em impactos significativos na qualidade de vida e funcionalidade dos indivíduos afetados^{14,12}.

Nesta revisão analisamos as principais sequelas neurológicas documentadas após a infecção por covid-19 e investigamos os fatores associados a essas manifestações. Distúrbios neurológicos novos e persistentes foram encontrados em 15% a 59% dos pacientes avaliados em diferentes estudos, dentre eles, os mais comuns são fadiga, disfunção do olfato/paladar, cefaleia, declínio cognitivo, distúrbios do sono, alterações de sensibilidade e tontura¹⁹. Essas manifestações foram observadas mesmo em pacientes que apresentaram formas mais leves da doença e persistem até vários meses após a infecção aguda¹⁹.

A partir da análise dos estudos da amostra, foram identificadas 4 classes prevalentes de manifestações neurológicas na síndrome pós-covid, sendo essas categorizadas, para efeitos de discussão em: (1) manifestações cognitivas, (2) manifestações neuropsiquiátricas, (3) manifestações neurossensoriais e (4) alterações cerebrais estruturais e funcionais.

5.1 Manifestações Cognitivas

Em diferentes estudos foi observado que uma porcentagem significativa de pacientes com síndrome pós-covid apresenta comprometimento cognitivo, sendo a atenção e velocidade de processamento o domínio mais frequentemente afetado. Os critérios utilizados variaram, mas em média, cerca de 40% dos pacientes foram classificados como tendo pelo menos um domínio cognitivo prejudicado^{8,20}. Já a pontuação média de cognição foi baixa (83,4), e déficits nos índices de atenção e memória foram comuns em aproximadamente 30% dos pacientes²⁰. Além disso, a idade mais jovem e menor escolaridade foram associadas a um maior risco de comprometimento cognitivo^{8,20}.

Alguns autores sugerem que a infecção sistêmica e a neuroinflamação seja a origem desse declínio cognitivo, relacionando os achados comuns entre os marcadores inflamatórios destes pacientes e pacientes com sepse grave, que também apresentam atrofia em regiões cerebrais¹⁹.

Não houve uma limitação entre o período de manifestação desses sintomas, mas estudos demonstram que cerca de 60% dos pacientes acompanhados apresentavam distúrbios cognitivos após 7 meses, mesmo em casos leves de covid-19¹⁵.

Não foram encontradas diferenças significativas na análise entre pacientes hospitalizados e não hospitalizados, no entanto os pacientes hospitalizados apresentaram maior déficit cognitivos nos domínios atenção, memória, velocidade de processamento e capacidade visuoespacial e linguagem^{13,21}. Os indivíduos com infecção grave também apresentaram maior redução da conectividade funcional e da massa cinzenta, além do aumento da difusividade média da substância branca^{13,21}. Dessa forma, indivíduos que manifestaram a forma mais grave

da doença apresentaram maiores déficits da função cognitiva e maior declínio cognitivo progressivo^{13,21}.

5.2 Manifestações Neuropsiquiátricas

Dentre as manifestações neuropsiquiátricas, as mais prevalentes foram a ansiedade, insônia e depressão^{20,1,19}. Em um estudo observacional multicêntrico 32% dos 60 pacientes avaliados apresentaram depressão e/ou ansiedade¹⁴. As pesquisas indicam que indivíduos com síndrome pós-covid possuem mais risco de apresentarem transtornos de humor e ansiedade até seis meses após a infecção por Covid-19^{20,14}. Nenhum fator de risco foi identificado, no entanto, a gravidade da doença foi identificada como um fator de risco para o desenvolvimento de transtornos de ansiedade¹⁴.

Outros distúrbios neuropsiquiátricos também se fizeram presentes em indivíduos como síndrome pós-covid, como humor deprimido, transtorno de estresse pós-traumático, insônia^{20,19}. Não houve registro de melhora significativa desses sintomas neuropsiquiátricos ao longo do período pós-infecção, demonstrando a necessidade de um acompanhamento mais próximo desses pacientes^{20,19}.

Além dos impactos e mecanismos já previstos como característicos da doença, as restrições na vida cotidiana resultante do período pandêmico e o declínio da saúde mental global podem estar relacionados ao surgimento desses sintomas¹⁹. Sabe-se que sintomas neuropsiquiátricos são comuns em pacientes que vivenciam uma doença grave, desta forma o curso mais grave da doença resulta em maior probabilidade de queixas crônicas, limitando a recuperação total e desencadeando doenças físicas e mentais¹⁹.

Um estudo com pacientes sobreviventes de Covid-19 em Wuhan, China, analisou o volume e funcionalidade da estrutura cerebral e observou-se que estes pacientes apresentavam níveis variados de transtorno de estresse pós-traumático, além disso, identificaram-se aumentos significativos no hipocampo bilateral e na amígdala, associando esses achados à compensação funcional ao lidar com o estresse persistente da infecção pelo vírus SARS-CoV-2²².

Manifestações mais raras também foram observadas, como no estudo de Taruffi et al [17], onde um dos pacientes da amostra apresentou sintomas de delírios. No entanto, esse paciente desenvolveu encefalopatia após a infecção por covid-19, desta forma, piores prognósticos cognitivos e delírio foram correlacionados à uma manifestação típica de pacientes mais graves e/ou hospitalizados^{22,17}.

5.3 Manifestações Neurossensoriais

A hiposmia e a anosmia foram as principais manifestações neurossensoriais encontradas, estando presente desde a fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2¹². O neuroepitélio olfatório mostrou-se como um importante local de infecção pelo vírus SARS-CoV-2, e sugere-se que a perda prolongada do olfato esteja associada a esse processo inflamatório¹².

A idade avançada foi tida como um fator prévio de hiposmia, uma vez que independente da covid-19, a função olfativa diminui com a idade¹⁹. Além disso, os pacientes com sintomas neurológicos e psiquiátricos apresentaram uma taxa maior de hiposmia ou hipogeusia que os demais indivíduos²¹.

A hiposmia tem sido associada à redução da difusividade axial e média no uncinado esquerdo e na substância branca adjacente ao sulco olfativo, no córtex orbitofrontal e no córtex entorrinal¹³. O mesmo estudo, indica que apesar da região olfativa ser enfatizada como um potencial porta de entrada do vírus ao sistema nervoso central, essa não seria a única hipótese sobre a origem dos sintomas, uma vez que os pacientes com síndrome pós-covid apresentam alterações em regiões que estão ligadas diretamente ou indiretamente ao sistema olfativo, como a região orbitofrontal e giro parahipocampal¹³.

5.4 Alterações Cerebrais Estruturais e Funcionais

Os pacientes com síndrome pós-covid apresentaram alterações estruturais e funcionais no cérebro, incluindo hipoconectividade entre áreas cerebrais, redução do volume da substância cinzenta em áreas corticais, límbicas e cerebelares, além de alterações na difusão axial e média da substância branca¹³.

Os estudos demonstram que houve uma redução no volume de massa cinzenta em indivíduos com síndrome pós-covid, essas reduções foram observadas principalmente no giro para-hipocampal, giro frontal, cerebelo anterior, lobo occipital, lobo bilateral e lobo temporal superior^{16,21,23}. Essa perda de volume da substância cinzenta mostrou associações significativas com a disfunção cognitiva, sobretudo nos domínios de capacidade de concentração, memória e função executiva^{13,22}.

A redução da conectividade funcional foi observada entre as áreas orbitofrontal bilateral, área do vermis cerebelar e áreas hipocampais esquerda e direita e estão associadas principalmente com déficits de memória de aprendizagem e de recordação¹⁶.

As difusões axial e média da substância branca têm sido interpretadas como um marcador de lesões axonais, desta forma, as alterações encontradas na substância branca não

refletem uma doença neurodegenerativas, mas sim uma consequência de danos axonais, de uma redução na perfusão cerebral (isquemia) ou ainda de uma neuroinflamação^{16,22}.

Uma vez que o vírus alcance a circulação sistêmica, ele pode acometer o tecido neural por neurotropismo com auxílio da interação dos receptores conversores de angiotensina 2 ligados à membrana (ACE2) no endotélio vascular. Astrócitos envolvidos na formação da barreira hematoencefálica e células endoteliais microvasculares expressam receptores ACE2 que possibilitam que o vírus SARS-CoV-2 se ligue e aumente a permeabilidade da barreira hematoencefálica e à neuroinflamação²².

Um estudo com o objetivo de caracterizar o impacto do vírus SARS-CoV-2 no cérebro mapeou regiões onde os genes ACE2 e MPRSS2, envolvidos na entrada do vírus nas células, apresentam superexpressão¹⁸. Em seguida, analisou a transição entre a superexpressão desses genes e ativação cerebral específica da região, funções cognitivas e sensório-motoras específicas ou superexpressão de outros genes. Foram identificadas regiões específicas com expressão elevada desses genes, localizadas no tronco encefálico, regiões subcorticais, sugerindo que a covid-19 pode levar a complicações nas áreas onde esses genes foram superexpressos. Também foram identificados genes co-expressos com ACE2 que podem ser infectados pelo SARS-CoV-2. Entre esses genes, foram encontrados receptores olfativos, além de genes relacionados a funções cognitivas e doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson¹⁸.

Além dos achados supracitados, um estudo de coorte retrospectiva realizado na Índia, analisou o espectro de manifestações neurológicas pós-covid-19 em crianças²³. Diferente do que acreditava-se inicialmente, que as crianças eram menos afetadas ou apresentavam sintomas mais leves que adultos, observou-se que as crianças apresentaram condições imunomediadas pós-infecciosas, afetando o cérebro, medula espinhal, nervos e raízes nervosas. Essas complicações incluíram Síndrome de Guillain Barré (5 de 18 crianças), Encefalite Autoimune (1 de 18 crianças), Acidente Vascular Cerebral (2 de 18 crianças), condições desmielinizantes (1 de 18 crianças) e convulsões (6 das 18 crianças). Portanto, pode supor que a covid-19 provoque um fenômeno autoimune, principalmente em crianças, resultando em manifestações neurológicas variáveis²³.

A expressão genética também apresentou correlação com a função cognitiva e sensório-motora, demonstrando uma associação positiva entre déficits de atenção e níveis inflamatórios, entre alterações no movimento e recompensa e a conexão de certos genes com a doença de Parkinson e a co-expressão de receptores com ACE2 e manifestações

neurossensoriais¹⁸. As funções de memória e lucidez mostraram-se diretamente relacionadas com o processo inflamatório, imunidade e doenças neurodegenerativas¹⁸.

Mediante as informações expostas, a reabilitação é essencial para recuperação dos déficits cognitivos, emocionais, comportamentais, psicossociais e físicos causados por alterações no funcionamento do sistema nervoso central. O processo reabilitativo deve ser realizado por equipe multidisciplinar capacitada e o plano terapêutico deve ser personalizado levando em consideração as necessidades, o quadro clínico e o comprometimento de cada paciente¹⁵. A reabilitação neuropsicológica deve ser realizada em conjunto com o binômio paciente e família e deve centrar-se em uma abordagem de planejamento e alcance de metas, visando superar o comprometimento cognitivo e recuperar as habilidades funcionais comprometidas¹¹.

O manejo das sequelas neuropsiquiátricas ainda é muito discutido, não havendo protocolo sistematizado. Pouco se sabe sobre os efeitos e sequelas da covid-19 a longo prazo, nem mesmo se a eficácia da reabilitação será permanente. Diante dessas incertezas, a melhor estratégia corresponde a prevenção da infecção por covid-19 e, nos casos de manifestações neuropsicológicas, o início imediato do processo de reabilitação¹¹.

Recentemente a Escala do estado funcional Pós-covid-19 (Post-Covid-19 Functional Status Scale - PCFS) foi traduzida para o português e tem se mostrado como uma boa ferramenta para avaliar o comprometimento após infecção pelo vírus SARS-CoV-2. A escala aborda as limitações presentes em atividades comuns da rotina diária e mudanças no estilo de vida, abrangendo os diversos desfechos funcionais²⁴.

Os resultados desse estudo destacam a complexidade do impacto do SARS-CoV-2 no sistema nervoso central e fornecem insights sobre as regiões e funções associadas. Essas descobertas podem contribuir para uma melhor compreensão dos efeitos induzidos da infecção por COVID-19, além de orientar a conduta terapêutica e futuras pesquisas nessa área.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão demonstra que, apesar do vírus SARS-CoV-2 apresentar predileção pelo sistema respiratório, são crescentes as evidências que apontam a associação do vírus e as complicações e sequelas neurológicas em indivíduos já infectados. A diversidade de mecanismos envolvidos na fisiopatologia da covid-19 pode explicar a ampla gama de complicações e sequelas neurológicas, que incluem manifestações cognitivas, neuropsiquiátricas, neurossensoriais, além de alterações estruturais e funcionais, capazes de comprometer significativamente a qualidade de vida do paciente a longo prazo.

Estudos demonstram que entre 15% e 59% dos pacientes avaliados apresentam distúrbios neurológicos persistentes após a infecção por covid-19, mesmo em casos leves da doença. Em relação ao domínio cognitivo, o comprometimento mais comum foi na atenção e velocidade de processamento. A idade mais jovem e a menor escolaridade foram associadas a um maior risco de comprometimento cognitivo. Além disso, pacientes que manifestam formas mais graves da doença apresentam maior déficit cognitivo em vários domínios.

No que diz respeito às manifestações neuropsiquiátricas, a ansiedade, a insônia e a depressão são as mais prevalentes. Pacientes com síndrome pós-covid têm maior risco de desenvolver transtornos de humor e ansiedade até seis meses após a infecção, e a gravidade da doença está associada a um maior risco de transtornos de ansiedade. Outros distúrbios como humor deprimido, transtorno de estresse pós-traumático e delírio também foram observados em casos mais graves.

No âmbito das manifestações neurossensoriais, a hiposmia e a anosmia são as mais comuns, estando presente desde a fase aguda da infecção. A idade avançada foi considerada um fator de risco para hiposmia, mas também foi observada em pacientes com sintomas neurológicos e psiquiátricos. Alterações estruturais e funcionais no cérebro também têm sido relatadas, incluindo hipoconectividade entre áreas cerebrais, redução do volume da substância cinzenta e alterações na difusão axial e média da substância branca. Essas alterações resultam de danos axonais, redução na perfusão cerebral e o processo de neuroinflamação característico da patologia.

Ainda não há compreensão sobre os mecanismos exatos que levam a essas sequelas neurológicas, no entanto existem evidências de que o vírus SARS-CoV-2 pode atingir o tecido neural por meio da interação com receptores presentes no endotélio vascular e células astrocíticas. Além disso, estudos genéticos têm identificado genes associados à entrada do vírus nas células que também estão associadas a funções cognitivas e doenças neurodegenerativas.

Diante das diversas repercussões neurológicas, o processo de reabilitação demonstra-se essencial para recuperação dos déficits causados pelas sequelas neurológicas da covid-19. A abordagem terapêutica deve ser multidisciplinar, personalizada e levar em consideração as necessidades individuais de cada paciente. É importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para compreender de forma mais abrangente as manifestações neurológicas da covid-19 e seus mecanismos subjacentes, bem como estudos longitudinais de longo prazo são necessários para avaliar a progressão e a resolução dessas manifestações ao longo do tempo.

Esse estudo possui potencialidade para orientar profissionais de saúde quanto às repercussões neurológicas oriundas da covid-19, uma vez que demonstra como o vírus pode afetar o tecido nervoso, servindo como subsídio para demais pesquisas na área e até mesmo para a conduta clínica desses profissionais, a partir da compreensão sobre a fisiopatologia e perfil desses pacientes.

A quantidade limitada de estudos relativos ao tema, por tratar-se de um tema novo, foi uma grande limitação para a realização da pesquisa, uma vez que a muitas pesquisas seguem em fase de andamento. Além disso, a falta de categorização por variante do vírus e a escassez de estudos que orientam os cuidados e intervenções de saúde, bem como a atuação do enfermeiro no manejo desses pacientes também foram fatores limitantes para elaboração da pesquisa. Dessa forma, sugere-se que mais estudos sejam realizados abordando a temática e seus desdobramentos, além dos cuidados necessários e principais intervenções de saúde para melhor prognóstico desses pacientes.

Por fim, a pandemia de covid-19 tem apresentado desafios significativos para a saúde global, e as sequelas neurológicas em pacientes recuperados da infecção têm despertado preocupação, uma vez que esses sintomas podem afetar negativamente a qualidade de vida e a funcionalidade dos indivíduos. Desta forma, o reconhecimento precoce, a avaliação abrangente e o tratamento multidisciplinar são essenciais para garantir uma recuperação adequada e uma melhor qualidade de vida aos indivíduos afetados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Wallia A, Prince G, Touma E, El Muayed M, Seley JJ. Caring for Hospitalized Patients with Diabetes Mellitus, Hyperglycemia, and COVID-19: Bridging the Remaining Knowledge Gaps. *Curr Diab Rep*. 2020;20(12):77. Published 2020 Nov 26. doi:10.1007/s11892-020-01366-0
- [2] Paula A da S, Hammerschmidt KS de A, Lenardt MH, Fugaça NPA, Souza AO de, Lachouski L. Clinical outcomes of elderly hospitalized with COVID-19. *RSD [Internet]*. 2022 Jan. 24 [cited 2023Jul.20];11(2):e24811225622. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25622>
- [3] Estevão, Amélia. Artigo de Opinião: COVID-19. *ARP [Internet]*. 2020 Jan-Apr. Saúde [about 2 pages]. Available from: <https://revistas.rcaap.pt/actaradiologica/article/view/19800>
- [4] Silva Álef LD de A, Matias LDM, Freitas JM da S, Oliveira JCN de, DE ANDRADE LL.. Medidas de prevenção da COVID-19 em pessoas que vivem com diabetes mellitus. *Rev. Enferm. Atual In Derme [Internet]*. 17º de agosto de 2020 [citado 20º de julho de 2023];93:e020004. Disponível em: <https://revistaenfermagematual.com.br/index.php/revista/article/view/808>
- [5] Sadat Larijani, M., Ashrafiyan, F., Bagheri Amiri, F., Banifazl, M., Bavand, A., Karami, A. et al. Characterization of long COVID-19 manifestations and its associated factors: A prospective cohort study from Iran. *Microb Pathog*. 2022;169:105618. doi:10.1016/j.micpath.2022.105618
- [6] Honorato MM, Lima da Silva FL, Vieira dos Santos AC, Ferreira da Silva J, de Carvalho Cremaschi RM, Santos Coelho FM. A importância do conhecimento dos médicos sobre os sintomas neurológicos na covid-19. *REMS [Internet]*. 7º de fevereiro de 2022 [citado 21º de julho de 2023];3(1). Disponível em: <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/remas/article/view/3110>
- [7] Ercegovic, M., Asanin, M., Savic-Radojevic, A., Ranin, J., Matic, M., Djukic, T. et al. Antioxidant Genetic Profile Modifies Probability of Developing Neurological Sequelae in Long-COVID. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(5):954. Published 2022 May 12. doi:10.3390/antiox11050954
- [8] Matias-Guiu JA, Herrera E, González-Nosti M, et al. Development of criteria for cognitive dysfunction in post-COVID syndrome: the IC-CoDi-COVID approach. *Psychiatry Res*. 2023;319:115006. doi:10.1016/j.psychres.2022.115006
- [9] Oliveira AAV de, Trigueiro DRSG, Fernandes M das GM, Silva AO. Maus-tratos a idosos: revisão integrativa da literatura. *Rev Bras Enferm [Internet]*. 2013Jan;66(1):128–33. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0034-71672013000100020>
- [10] Ercole, FF, Alcoforado, LS, Constant, CLG. Revisão integrativa versus revisão sistemática. *REME rev. min. enferm;[Internet]* 18 (1): 09-11, jan.-mar. 2014. Available from: http://www.revenf.bvs.br/pdf/remef/v18n1/en_v18n1a01.pdf

- [11] Leite, SA. Reabilitação das funções mentais, cognitivas e psicológicas após quadro de covid-19. UFMA: UNA-SUS; 2021. Available from: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/24264/1/PDF%20-%20Reabilita%C3%A7%C3%A3o%20das%20fun%C3%A7%C3%B5es%20mentais%20cognitivas%20e%20psicol%C3%B3gicas%20ap%C3%B3s%20quadro%20de%20covid-19.pdf>
- [12] Chaumont H, Meppiel E, Roze E, et al. Long-term outcomes after NeuroCOVID: A 6-month follow-up study on 60 patients. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(1-2):137-143. doi:10.1016/j.neurol.2021.12.008
- [13] Díez-Cirarda M, Yus M, Gómez-Ruiz N, et al. Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition. *Brain*. 2023;146(5):2142-2152. doi:10.1093/brain/awac384.
- [14] Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(11):2406-2415. doi:10.1038/s41591-022-02001-z.
- [15] Nogueira TL, da Silva SDA, da Silva LH, Leite MVS, da Rocha JFA, Andreza RS. Pós covid-19: as sequelas deixadas pelo Sars-Cov-2 e o impacto na vida das pessoas acometidas. *Arch. Health [Internet]*. 2021 Jun. 20 [cited 2023 Jul. 21];2(3):457-71. Available from: <https://ojs.latinamericanpublicacoes.com.br/ojs/index.php/ah/article/view/373>.
- [16] Díez-Cirarda M, Yus M, Gómez-Ruiz N, et al. Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition. *Brain*. 2023;146(5):2142-2152. doi:10.1093/brain/awac384.
- [17] Taruffi L, Muccioli L, Mitolo M, et al. Neurological Manifestations of Long COVID: A Single-Center One-Year Experience. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:311-319. Published 2023 Feb 3. doi:10.2147/NDT.S387501.
- [18] Mesmoudi S, Lapina C, Rodic M, Peschanski D. Multi-Data Integration Towards a Global Understanding of the Neurological Impact of Human Brain Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Front Integr Neurosci*. 2022;16:756604. Published 2022 Jul 13. doi:10.3389/fnint.2022.756604.
- [19] Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, et al. Neurological outcomes 1 year after COVID-19 diagnosis: A prospective longitudinal cohort study. *Eur J Neurol*. 2022;29(6):1685-1696. doi:10.1111/ene.15307
- [20] Birberg Thornberg U, Andersson A, Lindh M, Hellgren L, Divanoglou A, Levi R. Neurocognitive deficits in COVID-19 patients five months after discharge from hospital [published online ahead of print, 2022 Oct 14]. *Neuropsychol Rehabil*. 2022;1-25. doi:10.1080/09602011.2022.2125020

[21] Jung YH, Ha EH, Park J, Choe KW, Lee WJ, Jo DH. Neurological and Psychiatric Manifestations of Post-COVID-19 Conditions. *J Korean Med Sci.* 2023;38(11):e83. Published 2023 Mar 20. doi:10.3346/jkms.2023.38.e83

[22] Rothstein TL. Cortical Grey matter volume depletion links to neurological sequelae in post COVID-19 "long haulers". *BMC Neurol.* 2023;23(1):22. Published 2023 Jan 17. doi:10.1186/s12883-023-03049-1.

[23] Saini L, Krishna D, Tiwari S, et al. Post-COVID-19 Immune-Mediated Neurological Complications in Children: An Ambispective Study. *Pediatr Neurol.* 2022;136:20-27. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2022.06.010.

[24] Nogueira, IC, Fontoura FF, Carvalho, CRF. Recomendações para avaliação e reabilitação pós-covid-19. ASSOBRAFIR. [internet]. 2021 jul. [citado 21° de julho de 2023]. Available from: <https://assobrafir.com.br/wp-content/uploads/2021/07/Reab-COVID-19-Assobrafir-Final.pdf>.