

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Medicina Molecular

Lucas Gomes da Silva

**EFEITO PROTETOR DA VACINAÇÃO PRÉVIA CONTRA A COVID-19: Análise do
desfecho cognitivo em pacientes vacinados e não vacinados**

Belo Horizonte

2025

Lucas Gomes da Silva

EFEITO PROTETOR DA VACINAÇÃO PRÉVIA CONTRA A COVID-19: Análise do desfecho cognitivo em pacientes vacinados e não vacinados

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Molecular.

Orientador: Prof. Dr. Jonas Jardim de Paula

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Danielle de Souza Costa

Belo Horizonte

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Lucas Gomes da.
SI586e Efeito Protetor da vacinação contra a Covid-19 [recurso eletrônico]: análise do desfecho cognitivo em pacientes vacinados e não vacinados. / Lucas Gomes da Silva. - - Belo Horizonte: 2025.
58f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Jonas Jardim de Paula.
Coorientador (a): Danielle de Souza Costa.
Área de concentração: Medicina Molecular.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neuropsicologia. 2. Cognição. 3. COVID-19. 4. Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda. 5. Vacinação. 6. Dissertação Acadêmica. I. Paula, Jonas Jardim de. II. Costa, Danielle de Souza. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WA 115

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

FOLHA DE APROVAÇÃO

27/02/2025, 08:45

SEI/UFMG - 3966605 - Ata de defesa de Dissertação/Tese



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às oito horas e trinta minutos do dia vinte e quatro de fevereiro de dois mil e vinte e cinco, através de Videoconferência, sala 526 - Faculdade de Medicina, realizou-se a sessão pública para a defesa de Dissertação de LUCAS GOMES DA SILVA, inscrição 2023656472. A presidência da sessão coube ao Prof. Jonas Jardim de Paula (UFMG), orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Prof. Alexandre Luiz de Oliveira Serpa (Meta Cognitiv Tecnologia), Profa. Danielle de Souza Costa (FUMEC) e Prof. Rodrigo Nicolato (UFMG). Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: "EFEITO PROTETOR DA VACINAÇÃO CONTRA COVID-19: ANÁLISE DO DEFECHO COGNITIVO EM PACIENTES VACINADOS E NÃO VACINADOS". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar aprovado a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 24 de fevereiro de 2025.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Nicolato, Professor do Magistério Superior**, em 25/02/2025, às 15:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jonas Jardim de Paula, Servidor(a)**, em 25/02/2025, às 15:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Danielle de Souza Costa, Usuário Externo**, em 26/02/2025, às 08:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Luiz de Oliveira Serpa, Usuário Externo**, em 26/02/2025, às 10:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orcao_acesso_externo=0, informando o código verificador 3966605 e o código CRC C4C10823.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Magnífica Reitora

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Professora Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitora de Pesquisa

Professora Jacqueline Aparecida Takahashi

Diretora da Faculdade de Medicina

Professora Alamanda Kfoury Pereira

Coordenadora do Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina

Professora Ana Cristina Simões e Silva

Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Molecular

Professor Luiz Armando Cunha De Marco

Membros do colegiado do Curso de Pós-Graduação em Medicina Molecular

Professora Carolina Cavaliéri Gomes

Professora Débora Marques de Miranda

Professor Luiz Armando Cunha de Marco

Professor Marco Aurélio Romano Silva

Professora Maria Aparecida Camargos Bicalho

DEDICATÓRIA

Aos mais de sete milhões de vítimas fatais da COVID-19 e aos milhões que convivem com sequelas persistentes da infecção, muitas vezes desacreditados e descredibilizados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que estiveram ao meu lado ao longo desses dois anos de mestrado e que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

Minha gratidão a Deus, pela força nos momentos difíceis.

À minha família, ao meu namorado e aos meus amigos, agradeço pelo suporte ao longo desse período, pela compreensão nos momentos de distância e pela paciência quando não pude estar presente.

Aos meus orientadores, Jonas Jardim de Paula e Danielle de Souza Costa, sou profundamente grato pelos ensinamentos, pelo apoio constante e pelas ideias valiosas. Obrigado por serem uma fonte de inspiração.

Ao Laboratório de Ensino e Pesquisa em Neuropsicologia (Labep_Neuro), minha gratidão a Aline, Bruna Fulgêncio, Jordano, Rachel e a todos os alunos de iniciação científica que contribuíram para a execução desta pesquisa. Um agradecimento especial à minha amiga e companheira de pesquisa Bruna Di Fini, que tornou essa jornada acadêmica mais leve e agradável.

Agradeço também à equipe do Centro de Tecnologia em Medicina Molecular, especialmente aos professores Marco Aurélio Romano-Silva e Débora Marques de Miranda, pela idealização da pesquisa e por todas as oportunidades que me foram proporcionadas. Meus sinceros agradecimentos à Daniela Valadão, Luciana Dias, Jamille Andrade e Ana Caroline pelo apoio, companheirismo nos dias no laboratório e ensinamentos que levarei para a vida toda.

Minha gratidão à Fiocruz Minas e, em particular, ao Laboratório Data, pela oportunidade, pelos ensinamentos, insights e pela flexibilidade que permitiram a execução da minha pesquisa de mestrado.

Por fim, e mais importante, agradeço aos participantes da pesquisa, que, mesmo em tempos de medo e incerteza, aceitaram colaborar com o estudo, tornando possível a geração e análise dos dados apresentados nesta dissertação.

Todo o conteúdo deste trabalho é fruto da participação, apoio, ensinamentos e compreensão de cada um de vocês.

A ciência é o grande antídoto do veneno do entusiasmo e da superstição.

Adam Smith

RESUMO

Introdução: A infecção por COVID-19 tem sido associada a déficits cognitivos persistentes, impactando a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Embora a vacinação tenha demonstrado eficácia na redução da gravidade da doença e de suas sequelas, o papel da vacinação na prevenção dos déficits cognitivos pós-infecção ainda não está totalmente esclarecido, com uma quantidade limitada de estudos disponíveis. É essencial compreender se a vacinação pode atenuar os sintomas cognitivos pós-infecção, e esta dissertação investiga essa relação por meio de uma revisão sistemática e uma análise empírica comparativa do desempenho cognitivo de indivíduos vacinados e não vacinados. **Métodos:** A dissertação foi estruturada em dois estudos. O primeiro consistiu em uma revisão sistemática da literatura seguindo as diretrizes PRISMA e registrada no PROSPERO. Foram incluídos artigos que utilizaram medidas objetivas de cognição e compararam indivíduos vacinados e não vacinados no momento da infecção. O segundo estudo foi uma análise empírica com 237 indivíduos previamente infectados por COVID-19 e 105 controles, avaliados por meio de testes neuropsicológicos. **Resultados:** A revisão sistemática identificou 1796 artigos, dos quais apenas cinco atenderam aos critérios de inclusão. A maioria dos estudos não encontrou associação significativa entre a vacinação prévia e a cognição pós-COVID, mas um estudo com amostra substancialmente maior apontou uma leve vantagem cognitiva em indivíduos com pelo menos duas doses da vacina. Na análise empírica, observou-se que indivíduos vacinados com duas doses apresentaram melhor desempenho nos testes de cópia da Figura Complexa de Rey-Osterrieth e no Teste de Trilhas A quando comparados a indivíduos não vacinados, sugerindo um possível efeito protetor da vacinação contra déficits cognitivos relacionados ao processamento visuoespacial, atenção e velocidade de processamento. **Conclusões:** A vacinação pode ter um papel na mitigação de déficits cognitivos pós-COVID, mas as evidências ainda são limitadas e inconclusivas. As inconsistências metodológicas entre os estudos e a variabilidade na definição do status vacinal dificultam a comparação dos resultados. Os achados do estudo empírico contribuem para a literatura emergente sobre o tema, mas ainda são necessários estudos com maior padronização metodológica e análises mais detalhadas dos domínios cognitivos afetados para compreender melhor o impacto neuroprotetor da imunização contra a COVID-19.

Palavras chaves: Avaliação Neuropsicológica; Cognição; Condições pós-COVID; COVID-19; Vacinação.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 infection has been associated with persistent cognitive deficits, impacting the quality of life of affected individuals. Although vaccination has demonstrated efficacy in reducing disease severity and its sequelae, the role of vaccination in preventing post-infection cognitive deficits is still not fully understood, with a limited number of studies available. It is essential to understand whether vaccination can attenuate post-infection cognitive symptoms, and this dissertation investigates this relationship through a systematic review and an empirical comparative analysis of the cognitive performance of vaccinated and unvaccinated individuals. **Methods:** The dissertation was structured into two studies. The first consisted of a systematic literature review following PRISMA guidelines and registered in PROSPERO. Articles that used objective cognitive measures and compared vaccinated and unvaccinated individuals at the time of infection were included. The second study was an empirical analysis with 237 individuals previously infected with COVID-19 and 105 controls, evaluated through neuropsychological tests. **Results:** The systematic review identified 1,796 articles, of which only five met the inclusion criteria. Most studies found no significant association between prior vaccination and post-COVID cognition, but one study with a substantially larger sample pointed to a slight cognitive advantage in individuals with at least two doses of the vaccine. In the empirical analysis, it was observed that individuals vaccinated with two doses performed better on the Rey-Osterrieth Complex Figure Copy test and the Trail Making Test A compared to unvaccinated individuals, suggesting a possible protective effect of vaccination against cognitive deficits related to visuospatial processing, attention, and processing speed. **Conclusions:** Vaccination may play a role in mitigating post-COVID cognitive deficits, but the evidence remains limited and inconclusive. Methodological inconsistencies between studies and variability in the definition of vaccination status hinder the comparison of results. The findings of the empirical study contribute to the emerging literature on the subject, but further studies with greater methodological standardization and more detailed analyses of affected cognitive domains are needed to better understand the neuroprotective impact of COVID-19 immunization.

Keyword: Neuropsychological Assessment; Cognition; Post-COVID Conditions; COVID-19; Vaccination.

Sumário

INTRODUÇÃO.....	11
O CONTEXTO DA PANDEMIA DE COVID-19	11
VACINAÇÃO: PAPEL NA MITIGAÇÃO DA PANDEMIA.....	11
IMPACTOS COGNITIVOS DA COVID-19 E CONDIÇÕES PÓS-COVID	12
EFEITO DA VACINAÇÃO NOS DÉFICITS COGNITIVOS DA COVID-19	13
OBJETIVOS.....	14
OBJETIVO GERAL.....	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
MÉTODOS.....	15
ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO.....	15
REVISÃO SISTEMÁTICA.....	15
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	16
DESENHO DO ESTUDO E LOCAL DA PESQUISA.....	17
AMOSTRA / PARTICIPANTES.....	17
AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA.....	18
MODELAGEM DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
RESULTADOS	21
EFEITOS DA VACINAÇÃO PRÉVIA NA REDUÇÃO DOS DÉFICITS COGNITIVOS ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	22
<i>Abstract.....</i>	23
<i>Resumo.....</i>	24
<i>Introdução.....</i>	25
<i>Método.....</i>	25
<i>Resultados.....</i>	26
<i>Discussão.....</i>	33
<i>Conclusão.....</i>	36
<i>Conflitos de interesse.....</i>	36
<i>Financiamento.....</i>	36
<i>Referências.....</i>	36
EFEITO PROTETOR DA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19 NOS DÉFICITS COGNITIVOS PÓS-INFECÇÃO.....	37
<i>ABSTRACT.....</i>	38
<i>RESUMO.....</i>	39
<i>Introdução.....</i>	40
<i>Método.....</i>	40
<i>Resultados.....</i>	43
<i>Discussão.....</i>	47
<i>Conclusão.....</i>	49
<i>Conflitos de Interesse.....</i>	49
<i>Financiamento.....</i>	49
<i>Referências.....</i>	49
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
REFERÊNCIAS	51

INTRODUÇÃO

O Contexto da Pandemia de COVID-19

Os primeiros casos do novo coronavírus (SARS-CoV-2) surgiram em Wuhan, na China, no final de 2019. Rapidamente, o vírus se espalhou, levando a um aumento no número de casos e fazendo com que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarasse uma pandemia global já em março de 2020 (OMS, 2020). A COVID-19 foi inicialmente associada a sintomas como febre, tosse e fadiga respiratória, mas logo foram registradas complicações graves, incluindo síndrome respiratória aguda e aumento da taxa de mortalidade (Huang et al., 2020).

Para combater a disseminação do vírus, vários países implementaram medidas sanitárias, como o uso de máscaras, a higienização frequente das mãos e o distanciamento social (Ferguson et al., 2020). Mesmo com essas iniciativas, a pandemia afetou de modo significativo a saúde pública em todo o mundo, com mais de 777 milhões de infectados e mais de 7 milhões de mortes registradas globalmente (OMS, 2025). Com um total de mais de 37 milhões de infectados em todo o território nacional, o Brasil foi responsável por 10% das mortes globais por COVID-19 (702 mil óbitos), classificando o país como o segundo com mais número de mortes e o sexto com o maior número de casos no mundo (OMS, 2025).

Apesar do fim da pandemia ter sido decretado em maio de 2023, (OPAS, 2023), os impactos da COVID-19 ainda são percebidos por muitas pessoas, com efeitos que permanecem afetando a saúde de muitos indivíduos (Crook et al., 2021; Davis et al., 2023).

Vacinação: Papel na Mitigação da Pandemia

A vacinação contra a COVID-19 foi fundamental para o controle da pandemia, principalmente por reduzir as taxas de hospitalizações e óbitos. Diversos países iniciaram suas campanhas de imunização em dezembro de 2020, enquanto o Brasil começou sua campanha em janeiro de 2021. Até janeiro de 2025, 81% da população brasileira havia se vacinado com a série primária completa (duas doses) contra a COVID-19, mas apenas 52% da população recebeu a terceira dose, reforçando a necessidade de ampliar a cobertura vacinal com pelo menos uma dose de reforço, à época da redação deste texto (Ministério da Saúde, 2025; WHO, 2025).

No Brasil, as principais vacinas distribuídas foram a Coronavac, AstraZeneca, Pfizer e Janssen, com fabricantes e tecnologias distintas, mas todas aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) após rigorosos estudos que comprovaram sua segurança e eficácia (Ministério da Saúde, 2021). A Coronavac (Sinovac) foi desenvolvida pela Sinovac e produzida no Brasil em parceria com o Instituto Butantan, e utiliza o vírus inativado para estimular o sistema imunológico para resposta à infecção (Hitchings et al., 2021; Tanriover et al., 2021). A AstraZeneca foi desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a AstraZeneca e produzida no Brasil pela Fiocruz, utiliza a tecnologia de vetor viral, utilizando um adenovírus de chimpanzé modificado como vetor para entregar a informação genética da proteína spike do SARS-CoV-2, gerando uma resposta imune (Voysey et al., 2021). A vacina da Pfizer, por sua vez, utiliza tecnologia de mRNA, introduzindo um RNA mensageiro que codifica a proteína spike do SARS-CoV-2, treinando o sistema imune para reconhecer e combater o vírus durante o contato (Polack et al., 2020). Por último, a vacina da Janssen, da Johnson & Johnson, também usa um adenovírus, mas humano, modificado como vetor para geração de resposta imune através da produção da proteína spike (Sadoff et al., 2021)

Apesar das diferentes tecnologias empregadas, todas essas vacinas demonstraram eficácia significativa na proteção contra formas graves da COVID-19, contribuindo para a redução de hospitalizações e óbitos (Ministério da Saúde, 2021).

Impactos Cognitivos da COVID-19 e Condições Pós-COVID

A resposta imunológica ao SARS-CoV-2 é essencial para combater a infecção, mas pode gerar efeitos colaterais deletérios, como danos a tecidos saudáveis. Durante a resposta imunológica, a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL1- β , TNF α e IL-6 (Rothan & Byrareddy, 2020; Wang & Perlman, 2022), pode trazer complicações ao Sistema Nervoso Central (Najjar et al., 2020). Esse mecanismo neuroinflamatório está associado a uma variedade de sintomas cognitivos que persistem meses após a infecção (Riester et al., 2020; Thomson et al., 2014).

As condições pós-COVID são definidas como sintomas que persistem por pelo menos três meses após a infecção, impactam o funcionamento diário do indivíduo e não são mais bem explicadas por outros diagnósticos (WHO, 2021). Estudos relatam uma ampla variabilidade nos sintomas, com mais de cinquenta manifestações diferentes documentadas (Lopez-Leon et al.,

2021), que independem da gravidade da infecção, afetando até mesmo indivíduos com quadros leves de COVID-19 (Bell et al., 2021; Graham et al., 2021).

Os sintomas cognitivos estão entre os mais frequentemente relatados por pacientes com condições pós-COVID (Ziauddeen et al., 2022), englobando dificuldades de atenção (Graham et al., 2021), memória (Becker et al., 2021), fadiga cognitiva (Zhao et al., 2022), linguagem (Cipolli, 2023, Scardua-Silva et al., 2024), processamento visuoespacial (de Paula et al., 2023; de Pádua-Serafim et al., 2024), funções executivas (Al-Aly et al., 2021; Baseler et al., 2022; Becker et al., 2021), além do afeto e saúde mental (Taquet et al., 2021).

A extensão dos déficits cognitivos ainda é incerta. A maioria das pessoas parecem apresentar remissão dos sintomas em até um ano após a infecção (Ballouz et al., 2023, Sugiyama et al., 2024). Entretanto, estudos recentes têm mostrado uma persistência dos déficits cognitivos mesmo após dois anos da infecção (Cheetam et al., 2023, Taquet et al., 2024).

Efeito da Vacinação nos Déficits Cognitivos da COVID-19

Estudos sugerem que a vacinação contra a COVID-19 pode mitigar os impactos cognitivos associados à infecção. Pessoas vacinadas apresentam menor incidência de sintomas pós-COVID, incluindo queixas cognitivas, em comparação com indivíduos não vacinados (Al-Aly, Bowe & Xie, 2022; Ayoubkhani et al., 2022; Notarte et al., 2022). Contudo, diversas pesquisas disponíveis utilizam medidas subjetivas, como questionários de autoavaliação, que podem ser influenciadas por vieses de autorrelato (Zhao et al., 2023, Winter & Braw, 2022). Além do risco de superestimar a frequência dos déficits, existe a possibilidade de as alterações cognitivas existirem mesmo sem a percepção do paciente, sendo mais bem documentadas por medidas objetivas do que subjetivas (Ceban et al., 2022).

Medidas objetivas de avaliação, como testes neuropsicológicos padronizados, são cruciais para quantificar com precisão os impactos cognitivos da infecção. Esses instrumentos eliminam parte das influências subjetivas e fornecem dados mais robustos para compreender melhor o efeito protetor das vacinas. A ausência de tais métodos na maioria dos estudos publicados representa uma lacuna importante na literatura (Zhao et al., 2023), reforçando a justificativa do presente estudo, que busca oferecer uma análise quantitativa da relação entre a vacinação e a proteção contra os déficits cognitivos relacionados à COVID-19.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Comparar os déficits cognitivos em indivíduos infectados por COVID-19 antes da vacinação com indivíduos infectados após já estarem vacinados.

Objetivos específicos

1) Revisar a literatura científica sobre papel da vacinação na redução de déficits cognitivos associados à infecção pelo SARS-CoV-2.

Hipótese: O grupo vacinado apresenta menos déficits cognitivos pós-infecção quando comparados ao grupo não vacinado.

2) Avaliar o impacto da vacinação no desempenho cognitivo.

Hipótese: A vacinação exerce um efeito protetor sobre os déficits cognitivos decorrentes da infecção por COVID-19.

3) Analisar diferenças entre grupos clínicos e controle.

Hipótese: O grupo controle apresenta melhor desempenho cognitivo em comparação aos grupos clínicos, mas seu desempenho é mais próximo ao grupo vacinado do que ao grupo não vacinado.

MÉTODOS

Estrutura da dissertação

Esta dissertação foi organizada com base em dois estudos independentes sobre o tema. O primeiro é uma revisão sistemática da literatura sobre o efeito da vacinação prévia no desempenho cognitivo de pacientes com COVID-19. O segundo é um estudo empírico que compara o desempenho em testes neuropsicológicos de participantes infectados por COVID-19 avaliados antes da vacinação com aqueles avaliados após a vacinação, além de um grupo controle avaliado antes da pandemia. Elaboramos uma lista única de referências para a dissertação de forma a facilitar sua organização. As considerações metodológicas desses estudos são apresentadas a seguir.

Revisão Sistemática

O protocolo da revisão sistemática foi previamente cadastrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (ID CRD42025636772). Além disso, os dados foram coletados seguindo o guia estabelecido pelo Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2015).

A busca sistemática de artigos foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Scopus em 25 de janeiro de 2025, sem restrição de idiomas. Não foram inseridos filtros durante a seleção, sendo aceitos artigos de qualquer data, idioma e desenho de estudo.

A estratégia de busca utilizada foi: ("*cognit**" OR "*neuropsych**" OR "*neurocognit**") AND ("*vaccin**" OR "*immunizat**") AND ("*COVID-19*" OR "*SARS-COV-2*" OR "*long COVID*" OR "*post-COVID condition*").

Dois revisores independentes avaliaram os títulos e resumos dos estudos identificados. O grau de concordância entre os revisores foi calculado por meio do coeficiente Kappa de Cohen, com $K = 0,648$ ($EP = 0,082$, $p < 0,001$), indicando uma boa concordância entre os avaliadores (Landis & Kock, 1977). As divergências foram discutidas entre os dois autores. Após o screening, os artigos pré-selecionados passaram por uma análise de elegibilidade, para saber se seriam ou não incluídos no resultado, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Foram excluídos todos os artigos de revisão, congressos, conferências, protocolos de pesquisa e comentários. Artigos completamente fora do escopo da pesquisa, como investigações sobre intenção e hesitação vacinal também foram excluídos. Artigos somente com pesquisa *in vitro* ou com modelos animais foram excluídos. Artigos que não abordaram a vacinação, ou que não abordaram a cognição foram excluídos. Artigos que coletaram dados sobre cognição somente com autorrelato/sintomas subjetivos, também foram excluídos da revisão sistemática.

Como o objetivo da revisão é de entender o papel da vacinação na prevenção dos déficits cognitivos que acontecem após a infecção por COVID-19, foram excluídos os artigos que consideraram como vacinados aqueles infectados antes da vacinação, e que se vacinaram posteriormente. Os artigos incluídos deveriam apresentar um grupo de indivíduos não vacinados (ou seja, sem nenhuma dose da vacina no momento da primeira infecção) e outro grupo de indivíduos vacinados (ou seja, com pelo menos duas doses da vacina no momento da primeira infecção).

Foram incluídos artigos que abordaram a vacinação contra a COVID-19 e a cognição, medida através de testes objetivos. Foram incluídos artigos que especificavam o momento da vacinação (antes ou depois da infecção), como forma de possibilitar o entendimento do papel da vacinação na prevenção ao déficit. O fluxograma desta revisão sistemática encontra-se no primeiro artigo dessa dissertação.

Considerações éticas

Todos os participantes do estudo forneceram consentimento livre e esclarecido (TCLE), tanto em formato digital quanto impresso. Este estudo faz parte de um projeto maior intitulado *Manifestações e Sequelas Neuropsiquiátricas da COVID-19: Aspectos Clínicos e Moleculares*, coordenado pelo Prof. Dr. Marco Aurélio Romano-Silva, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 33768820.1.0000.5149). Os participantes do grupo controle foram recrutados em um segundo projeto, intitulado “*Preditores Multidimensionais de Falhas Cognitivas no dia a dia*”, coordenado pelo Prof. Dr. Jonas Jardim de Paula, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (CAAE: 57378016.5.0000.5134).

O estudo segue os princípios éticos da Declaração de Helsinque e as regulamentações brasileiras para pesquisas envolvendo seres humanos. Durante a pandemia, todos os

procedimentos respeitaram as diretrizes locais de segurança em saúde. A coleta de dados foi realizada por meio da plataforma REDCap, com formulários personalizados pela equipe de pesquisa, seguindo as diretrizes da Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD).

Desenho do estudo e local da pesquisa

A coleta de dados do grupo clínico foi realizada em Belo Horizonte, Minas Gerais, entre 2020 e 2023, durante a pandemia de COVID-19. Os participantes foram avaliados longitudinalmente, com um total de seis avaliações realizadas a cada seis meses, iniciando no segundo semestre de 2020 e finalizando no segundo semestre de 2023. O recrutamento foi realizado com o apoio do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da UFMG, que forneceu uma listagem de pacientes diagnosticados com COVID-19 para o envio dos convites. A amostra foi composta por conveniência, sem técnicas adicionais de aleatorização.

As avaliações neuropsicológicas foram realizadas no Centro de Tecnologia em Medicina Molecular da UFMG (CTMM) e na unidade Aimorés do Laboratório Hermes Pardini. Os dados foram analisados no Laboratório de Ensino e Pesquisa em Neuropsicologia (Labep_neuro) na Faculdade de Medicina da UFMG.

Os dados vacinais foram registrados durante as avaliações presenciais, mediante apresentação do cartão de vacinação ou pelo aplicativo Conecte SUS. Nos casos em que o participante não havia levado o cartão de vacinação e estava sem o acesso ao aplicativo, era solicitado o envio do cartão de vacina por aplicativo de mensagem.

A coleta de dados do grupo controle, por sua vez, foi realizada em período pré-pandemia, entre 2016 e 2018. Os dados foram coletados majoritariamente em Belo Horizonte, mas também em outras regiões do país.

Amostra / Participantes

Os critérios de inclusão para o grupo clínico foram: diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2 por teste RT-PCR; idade acima de 18 anos; e COVID-19 leve (níveis 1 e 2 da escala clínica ordinal da OMS) (Son et al., 2021). Critérios de exclusão incluíram histórico relatado de doenças autoimunes, transtornos psiquiátricos anteriores ou atuais, doenças neurológicas,

infecções recorrentes, abuso de substâncias, cirurgias do sistema nervoso central e necessidade de intubação durante o tratamento.

O grupo clínico foi subdividido em vacinado (infectados pela primeira vez após quatorze dias da administração de, pelo menos, duas doses) e não vacinado (infectados antes de qualquer dose). Os participantes infectados entre a primeira e a segunda dose, ou aqueles que não enviaram o cartão de vacinação foram excluídos.

Os participantes do grupo controle foram recrutados por anúncios nas redes sociais e contato direto com os pesquisadores antes da pandemia da COVID-19. Todos eram adultos, com no mínimo quatro anos de escolarização formal, sem limitações sensoriais ou motoras, sem doenças neurológicas ou transtornos mentais que pudessem comprometer a avaliação cognitiva.

Uma análise de poder amostral foi realizada utilizando o software G*Power versão 3.1.9.7 (Faul et al., 2007) para determinar em análises de variância (ANOVA), com três grupos, o tamanho da amostra necessário para detectar efeitos pequenos, médios e grandes, conforme definido por Cohen (1988). Para um tamanho de efeito pequeno ($f=0,10$), o tamanho da amostra necessário seria de 1548 participantes para atingir um poder de 95% ($1-\beta=0,95$) com um nível de significância de $\alpha=0,05$. Para um tamanho de efeito médio ($f=0,25$), seriam necessários 252 participantes, e para um tamanho de efeito grande ($f=0,40$), o tamanho da amostra necessário seria de 102 participantes. O presente estudo incluiu 342 participantes, o que fornece poder suficiente para detectar tamanhos de efeito médios e grandes, mas pode ser insuficiente para detectar efeitos pequenos.

Avaliação Neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica foi realizada com base no protocolo estabelecido pela pesquisa maior, intitulada *Manifestações e Sequelas Neuropsiquiátricas da COVID-19: Aspectos Clínicos e Moleculares*, à qual este estudo pertence. Os instrumentos utilizados foram previamente validados para a população brasileira adulta e estruturados para examinar diferentes domínios cognitivos.

Para avaliação da linguagem, foi utilizado o teste de Fluência Verbal Animais, Frutas e Alternada (de Paula et al., 2018). A habilidade visuoespacial foi medida pela cópia da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ROCFT - Rey, 1999; da Silva Oliveira & dos Santos Rigoni,

2014; Shin et al., 2006), enquanto a memória verbal foi avaliada pelo teste de Memória Lógica (Nitrini, 2008) e a memória visual pela recordação imediata e tardia da ROCFT (Rey, 1999; Shin et al., 2006). A atenção foi mensurada pelo Teste de Trilhas A (Bowie & Harvey, 2006), e as funções executivas foram examinadas pelo Teste dos Cinco Pontos (Cattelani et al., 2011) e pelo Teste de Trilhas B (Bowie & Harvey, 2006). Por fim, a memória de trabalho foi avaliada por meio do Span de Dígitos (Kessels et al., 2008).

- Teste de Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ROCFT): O teste tem como objetivo avaliar habilidades visuoespaciais, funções executivas e memória (Rey, 1999). O teste foi administrado conforme recomendado por Shin e colaboradores (2006). Na cópia, é apresentado um estímulo de uma figura complexa que deve ser reproduzida pelo participante. As recordações, agora sem a presença do estímulo, foram administradas em dois tempos: imediata (após três minutos da cópia) e tardia (após trinta minutos da cópia). Os itens foram pontuados na escala convencional 0-2 (Sherman et al., 2022). O tempo de execução não foi cronometrado durante a execução do teste;
- Teste dos Cinco Pontos: Originalmente proposto por Regard e colaboradores, no ano de 1982. Posteriormente, o instrumento foi validado por Goebel e colaboradores (2009) para a população adulta. Tem como objetivo avaliar processos motores e o componente não verbal de fluência, aspecto associado à função executiva. No teste, os participantes devem criar padrões distintos conectando de dois a cinco pontos distribuídos em retângulos separados. A pontuação é calculada com base no número de desenhos únicos realizados durante o tempo cronometrado de três minutos.
- Teste de Trilhas (TMT): Desenvolvido por Partington e Leiter (1938), como parte de um protocolo militar, o teste objetiva avaliar capacidades de busca visual, velocidade de processamento, flexibilidade mental e funcionamento executivo. Dividido em duas partes, na primeira (A) o participante é orientado a conectar os números (de 1 a 25) em ordem crescente, o mais rápido possível. Na segunda parte (B), o participante é orientado a revezar na ligação dos elementos (números, de 1 a 13, e letras, do A ao L) o mais rápido possível. As duas partes estão associadas com a capacidade de atenção visuoespacial, busca visual e velocidade psicomotora. A parte B, em específico, está mais associada ao funcionamento executivo devido a alternância entre os elementos. A pontuação consiste no tempo, em segundos, que o participante leva para finalizar cada

parte do teste (A e B), que foram pontuadas separadamente. O teste TMT foi aplicado seguindo a recomendação de Bowie e Harvey (2006).

- Teste de Fluência Verbal: Teste destinado à avaliação dos processos de fluência de palavras, envolvendo a linguagem e o acesso ao sistema de memória semântica. A versão utilizada foi composta de três etapas, em que o participante, inicialmente, precisa se recordar da maior quantidade de *Animais* durante um minuto, seguida da segunda etapa, em que precisa se recordar da maior quantidade de *Frutas*, no mesmo tempo. Na terceira e última etapa, o participante deve alternar entre um animal e uma fruta, também durante um minuto. Esta última etapa permite uma avaliação mais direta de flexibilidade cognitiva e memória de trabalho. A pontuação consiste na quantidade de palavras únicas que o participante evoca em cada um dos testes (de Paula, Paiva e Costa, 2015).
- Teste de Memória Lógica: O teste avalia a evocação imediata e tardia (25 a 30 minutos após a leitura) de uma pequena história contada ao participante. Avalia a memória declarativa episódica, em que o participante deve se recordar da história que lhe foi contada. Pontua-se a quantidade de informações que o participante se recordou da história. A versão utilizada no estudo foi a proposta por Nitrini (2008).
- Span de Dígitos: Teste destinado à avaliação da memória de trabalho, que consiste em o participante repetir uma lista de números que lhe foi dita. Foi aplicada tanto a forma direta do teste, em que o participante repete a lista da mesma forma como foi lida, quanto a forma inversa do teste, em que o participante precisa repetir a lista da maneira inversa a que foi lida (Figueiredo & Nascimento, 2007).

Modelagem dos dados e Análise estatística

Inicialmente, os dados foram avaliados quanto à normalidade através do teste de Shapiro-Wilk e análise dos histogramas de frequência. Constatada a distribuição predominantemente não-normal das variáveis, comparamos o desempenho dos grupos vacinado, não vacinado e controles por meio do teste de Kruskal-Wallis (análises post hoc ajustadas pelo método de Holm). Todos os procedimentos estatísticos foram realizados no software estatístico JASP versão 0.19.1 (Jasp Team, 2024).

RESULTADOS

Os resultados desta dissertação serão apresentados em dois artigos originais. Os estudos serão apresentados sequencialmente e todas as informações pertinentes a cada estudo (tabelas, figuras e referências) adicionadas no próprio texto.

O primeiro artigo, “*Efeitos da Vacinação prévia na redução dos déficits cognitivos associados à infecção por COVID-19: Uma Revisão Sistemática*”, consiste em uma revisão sistemática com o objetivo de compreender como a vacinação influencia os déficits cognitivos decorrentes da infecção por COVID-19, através do levantamento de estudos que avaliam a cognição através de medidas objetivas.

O segundo artigo, intitulado “*Efeito Protetor da Vacinação Contra a COVID-19 nos Déficits Cognitivos Pós-Infecção*”, consiste em uma comparação do desempenho cognitivo entre indivíduos vacinados e não vacinados antes da infecção por COVID-19.

Efeitos da Vacinação prévia na redução dos déficits cognitivos associados à infecção por COVID-19: Uma Revisão Sistemática

Lucas Gomes da Silva^{1,2} (ORCID: 0000-0002-7314-1977)

Jordano César Milagres Oliveira^{1,2} (ORCID: 0000-0001-8723-7251)

Bruna Carmeni Di Fini^{1,2} (ORCID: 0000-0002-3382-5186)

Danielle de Souza Costa² (ORCID: 0000-0001-6883-5133)

Débora Marques de Miranda^{2,3} (ORCID: 0000-0002-7081-8401)

Marco Aurélio Romano-Silva^{1,2,4} (ORCID: 0000-0002-6558-4639)

Jonas Jardim de Paula^{1,2,4} (ORCID: 0000-0001-5530-2346)

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular; Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte-MG, Brazil.

²INCT em Neurotecnologia Responsável (INCT-NeurotecR), Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brazil.

³Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brazil.

⁴Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brazil.

Corresponding author: Lucas Gomes da Silva. 190th Alfredo Balena Av., Belo Horizonte - MG, Brazil. E-mail: lucagomespsico@gmail.com

Abstract

Introduction: COVID-19 infection has been frequently associated with cognitive deficits that persist for months after infection, but the impact of vaccination on preventing these deficits remains uncertain. Evidence suggests that immunization reduces the incidence and severity of post-COVID symptoms overall, however, few studies have evaluated the influence of vaccination on cognition through objective measures. **Methods:** A systematic review was conducted following PRISMA guidelines and registered in PROSPERO. The search was performed in the PubMed/MEDLINE and Scopus databases. Studies that analyzed cognition through objective measures and compared vaccinated and unvaccinated individuals at the time of infection were included. **Results:** A total of 1796 records were identified, of which only five met the inclusion criteria. The included articles varied significantly in terms of the instrument used, study design, and sample size. Four out of the five studies found no associations between prior vaccination and cognitive deficits. However, the only study that identified a subtle difference among individuals with at least two doses of the vaccine had a substantially larger sample than all the others combined. Methodological inconsistencies, variability in definitions regarding vaccination status, and the absence of deficit stratification by specific cognitive domains limit the interpretation of the findings. **Conclusion:** Although vaccination may play a role in protecting against cognitive deficits following COVID-19 infection, the evidence remains limited and inconclusive. Further studies with greater standardization in defining vaccination status, along with the use of comprehensive objective assessments, are needed for a better understanding of this relationship.

Keywords: Cognition; Post-COVID Conditions; COVID-19; Vaccination.

Resumo

Introdução: A infecção por COVID-19 tem sido frequentemente associada a déficits cognitivos que persistem meses após a infecção, mas o impacto da vacinação na prevenção desses déficits ainda permanece incerto. Evidências sugerem que a imunização reduz a incidência e gravidade de sintomas pós-COVID de maneira geral, porém poucos estudos avaliaram a influência da vacinação na cognição através de medidas objetivas. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática seguindo as diretrizes PRISMA e com registro no PROSPERO. A busca foi conduzida nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Scopus. Foram incluídos estudos que analisaram a cognição através de medidas objetivas, comparando indivíduos vacinados e não vacinados no momento da infecção. **Resultados:** Foram identificados 1796 registros, dos quais somente cinco atenderam aos critérios de inclusão. Os artigos incluídos variaram significativamente em relação ao instrumento utilizado, o desenho do estudo e a quantidade da amostra. Quatro dos cinco artigos não encontraram associações entre a vacinação prévia e os déficits cognitivos. Entretanto, o único estudo que identificou uma diferença sutil entre indivíduos com pelo menos duas doses da vacina teve uma amostra substancialmente maior que todos os demais combinados. Inconsistências metodológicas, variabilidade de definições acerca do status vacinal e ausência de estratificação dos déficits por domínios específicos limitam a interpretação dos achados. **Conclusão:** Embora a vacinação possa ter um papel na proteção contra déficits cognitivos após a infecção por COVID-19, as evidências ainda são limitadas e inconclusivas. São necessários estudos com maior padronização na definição do status vacinal, além do uso de avaliações objetivas abrangentes para um melhor entendimento dessa relação.

Palavras-chave: Cognição; Condições pós-COVID; COVID-19; Vacinação.

Introdução

A COVID-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo vírus SARS-CoV-2, cujas repercussões no organismo variam de apresentações assintomáticas à tosse, dispneia, choque séptico e óbito (Huang et al., 2020). Apesar do fim da pandemia de COVID-19 ter sido declarado pela Organização Mundial da Saúde, durando de 2020 a 2023 (Sarker et al., 2023), muitos dos indivíduos afetados continuam a apresentar sintomas meses após a infecção, a denominada condição pós-COVID (Davies et al., 2023).

Apesar de ser um vírus transmitido por via respiratória, a infecção pelo SARS-CoV-2 tem sido frequentemente associada a déficits cognitivos que persistem meses após a infecção (Venkataramani et al. 2022; Ceban et al., 2022), comprometendo diversas funções e impactando diretamente a qualidade de vida dos afetados (Miskowiak et al., 2023).

O mecanismo que relaciona a infecção por COVID-19 aos déficits cognitivos ainda não é totalmente compreendido, mas hipóteses como a neuroinflamação (Wanderheiden & Klein, 2022), disfunção endotelial (Haffke et al., 2022), hipóxia cerebral (Rutkao et al., 2022) e reservatórios virais (Proal & Michael, 2021) têm ganhado destaque na investigação desses déficits.

A vacinação representou um passo importante na mitigação do avanço das infecções e redução de casos graves e hospitalizações por COVID-19 (Sharif et al., 2021). Além disso, metanálises recentes apontam o papel importante da imunização contra a COVID-19 na redução da incidência de sintomas persistentes após a fase aguda da infecção (Watanabe et al., 2023, Gao et al., 2022).

Entretanto, as evidências sobre o papel da vacinação na prevenção de déficits cognitivos associados à infecção permanecem incertas. A maioria dos estudos que avaliam as condições pós-COVID mensuram a cognição apenas com o autorrelato dos participantes, uma abordagem potencialmente imprecisa (Winter & Braw, 2022), já que pode ser influenciada, por exemplo, pela sensação de segurança proporcionada pela imunização. Estudos utilizando medidas objetivas e vacinação, até pouco tempo, não foram encontrados (Zhao et al., 2023), dificultando o entendimento da influência do papel da vacinação na cognição.

Esta revisão sistemática tem como objetivo investigar o papel da vacinação na redução dos déficits cognitivos associados à infecção por COVID-19. Para isso, foram selecionados artigos que avaliaram a cognição através de métodos objetivos, e que relacionam o desempenho do participante com o status vacinal: vacinado ou não vacinado durante o momento da infecção.

Método

Estratégia de Busca

O protocolo da revisão sistemática foi previamente cadastrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (ID CRD42025636772). Além disso, os dados foram coletados seguindo o guia

estabelecido pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2015).

A busca sistemática de artigos foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE e Scopus em 25 de janeiro de 2025, sem restrição de idiomas. Não foram inseridos filtros durante a seleção, sendo aceitos artigos de qualquer data, idioma e desenho de estudo.

A estratégia de busca utilizada foi: *("cognit*" OR "neuropsych*" OR "neurocognit*") AND ("vaccin*" OR "immunizat*") AND ("COVID-19" OR "SARS-COV-2" OR "long COVID" OR "post-COVID condition")*.

Screening dos Artigos

Dois revisores independentes (LGS e JCOM) avaliaram os títulos e resumos dos estudos identificados. O grau de concordância entre os revisores foi calculado por meio do coeficiente Kappa de Cohen, com $K = 0,648$ ($EP = 0,082$, $p < 0,001$), indicando uma boa concordância entre os avaliadores (Landis & Koch, 1977). As divergências foram discutidas entre os dois autores. Após o screening, os artigos pré-selecionados passaram por uma análise de elegibilidade, para saber se seriam ou não incluídos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Foram excluídos todos os artigos de revisão, congressos, conferências, protocolos de pesquisa e comentários. Artigos completamente fora do escopo da pesquisa, como investigações sobre intenção e hesitação vacinal também foram excluídos. Artigos somente com pesquisa in vitro ou com modelos animais foram excluídos. Artigos que não abordaram a vacinação, ou que não abordaram a cognição também foram excluídos. Artigos que coletaram dados sobre cognição somente com autorrelato/sintomas subjetivos, foram excluídos da revisão sistemática.

Como o objetivo da revisão é entender o papel da vacinação na prevenção dos déficits cognitivos que acontecem após a infecção por COVID-19, foram excluídos os artigos que consideraram como vacinados aqueles infectados antes da vacinação, e que se vacinaram posteriormente. Os artigos deveriam incluir um grupo de indivíduos não vacinados (ou seja, sem nenhuma dose da vacina no momento da primeira infecção) e outro grupo de indivíduos vacinados no momento da primeira infecção.

Foram incluídos artigos que abordaram a vacinação contra a COVID-19 e a cognição, medida através de testes objetivos. Foram incluídos artigos que especificavam o momento da vacinação (antes ou depois da infecção), como forma de possibilitar o entendimento do papel da vacinação na prevenção ao déficit.

Resultados

A estratégia de busca identificou 2418 registros nos bancos de dados. Após a retirada de duplicatas ($n = 622$), os 1796 artigos restantes passaram por um screening (título e abstract), para verificar os critérios de inclusão estabelecidos, sendo excluídos um total de 1727 artigos. Os trabalhos restantes ($n = 69$) foram lidos integralmente,

dos quais cinco estudos atenderam todos os critérios de inclusão. O fluxograma da revisão sistemática pode ser visualizado na Figura 1.

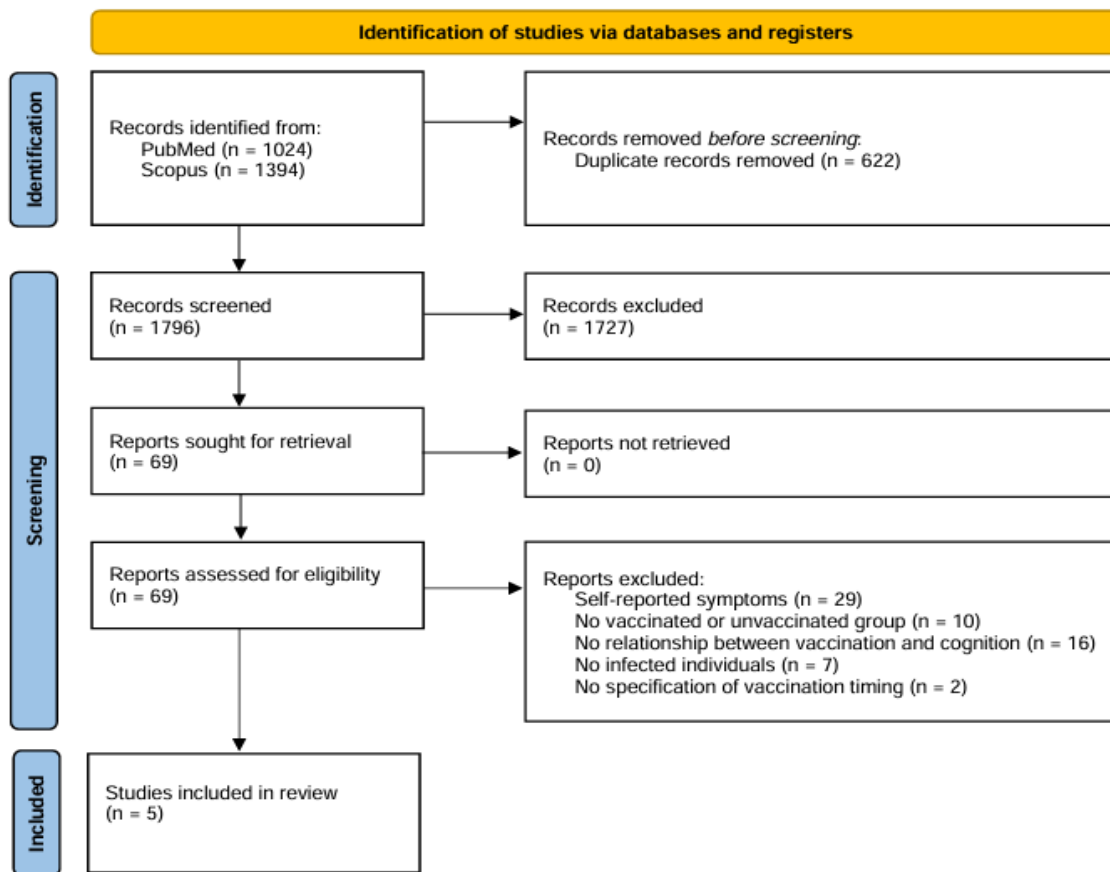


Figura 1: Fluxograma de Seleção dos Estudos (Adaptado do PRISMA)

A maioria dos estudos excluídos no screening estavam fora do tema de pesquisa, além de uma grande quantidade de revisões, comentários e pesquisas sobre intenção e hesitação vacinal. Grande parte dos estudos já foram excluídos no screening, pois especificaram que os dados cognitivos foram obtidos através de relatos subjetivos, um critério de exclusão previamente estabelecido.

No estudo de elegibilidade, a maioria dos artigos excluídos foram aqueles que não utilizavam medidas objetivas de mensuração da cognição, seguidos de estudos que apresentavam os dados vacinais somente como variável demográfica da amostra, sem realizar nenhuma correlação entre o perfil vacinal e o resultado da avaliação cognitiva. Somente cinco artigos atenderam os critérios de inclusão da revisão sistemática, e uma descrição mais completa de cada um deles pode ser vista na Tabela 1.

Tabela 1: Estudos incluídos na revisão sistemática

Título do Artigo e autores	Período de coleta	Amostra (n=)	Grupos da Amostra	Testes Utilizados	Coleta de dados Vacinais	Vacinas	Definição de Vacinado	Doses	Gravidade Infecção	Variantes
Neuropsychiatric post-acute sequelae of COVID-19: prevalence, severity, and impact of vaccination <i>Alaa Elmazny et al., 2023</i>	05/2020 - 02/2022	1638 participantes que desenvolveram sintomas neuropsiquiátricos após a infecção, e preenchem o critério estabelecido para PASC.	Vacinados e não vacinados. Parcialmente vacinados (uma dose) foram excluídos.	MOCA	Não especificou.	Pfizer (15.2%); AstraZeneca (31.7%); Johnson & Johnson (3.9%); Sputnik V (1.0%); Sinovac (18.1%); Sinopharm BBIBP (28.5%); Moderna (1.6%).	Não vacinado: sem nenhuma dose durante a infecção. Vacinado: pelo menos duas doses administradas, com intervalo de, pelo menos, duas semanas antes da primeira infecção.	Pelo menos duas doses antes da infecção.	Leve (83,4%), moderada (11,8%) e grave (4,8%).	Não especificado
Factors Associated with Cognitive Impairment in Patients with Persisting Sequelae of COVID-19 <i>Bonner-Jackson et al., 2024</i>	Não especificado	210 participantes com PASC e 369 do grupo controle.	O grupo controle inclui pacientes adultos com queixas cognitivas sem alteração objetiva nos testes. No grupo clínico, presença de PASC (brain fog ou disfunção cognitiva que persiste por 28 dias ou mais após a infecção).	WMS-IV Logical Memory, RAVLT, BVMT-R, Leitura do WRAT-IV, BNT-2, Fluência Verbal, JOL, Dígitos, Raciocínio Matricial e Semelhanças da WAIS-IV, DKEFS, SCWT, TMT, WCST, CCPT-3	Acessado via registro eletrônico.	Não especificado.	Não vacinado: sem nenhuma dose no momento da infecção Vacinado: vacinado no momento da infecção Não especifica o tempo de 14 dias para soroconversão, por exemplo. Não especifica se consideraram uma, duas ou três doses, etc.	Não especificou.	Fala de hospitalização na fase aguda.	Não especificado.

Título do Artigo e autores	Período de coleta	Amostra (n=)	Grupos da Amostra	Testes Utilizados	Coleta de dados Vacinais	Vacinas	Definição de Vacinado	Doses	Gravidade Infecção	Variantes
Cognition and Memory after Covid-19 in a Large Community Sample <i>Hampshire et al., 2024</i>	05/2020 - 03/2022	112964 participantes.	Grupo 1 = sem COVID-19. Grupo 2 = Assintomáticos. Grupo 3 = "Short" COVID-19, com sintomas que se resolveram antes de quatro semanas. Grupo 4 = "Short" COVID-19, com sintomas que persistiram até quatro semanas Grupo 5 = Sintomas de COVID-19 que permaneceram até doze semanas. Grupo 6 = Sintomas de COVID-19 que permaneceram por mais de doze semanas.	Cognitron Battery (oito tarefas cognitivas).	Não especificou.	Compara a Pfizer e Astrazeneca, mas não cita se tiveram outras, ou qual a % de cada uma.	Consideraram os participantes como vacinados contra o SARS-CoV-2 se eles tivessem recebido a vacina pelo menos 14 dias antes da infecção.	Especificou diferentes doses (0, 1 ou mais de uma).	Incluíram indivíduos não hospitalizados, participantes que foram à emergência hospitalar, que foram internados e que foram admitidos na UTI.	Original, Alfa (B.1.1.7), Delta (B.1.617.2) e Ômicron (B.1.1.529).
<i>Mukherjee et al., 2025</i>	05/2020 - 01/2023	200 participantes hospitalizados e 1100 não hospitalizados.	PNP = hospitalizados. NNP = não hospitalizados. PVI = não vacinado. BTI = vacinado. Além disso, os pacientes deveriam apresentar pelo menos seis semanas de sintomas neurológicos persistentes desde a infecção confirmada por COVID-19.	NIH Toolbox v2.1	Não especificou.	Não especificado.	Infecção pré-vacinação (PVI) é definida como infecção por SARS-CoV-2 antes de qualquer vacinação contra SARS-CoV-2. Infecção pós-vacinação (BTI) é definida como infecção por SARS-CoV-2 ocorrida mais de duas semanas após a administração de qualquer vacina contra SARS-CoV-2	Aparentemente, considerou como vacinado até aqueles que receberam somente uma dose.	Hospitalizados e não hospitalizados.	Não especificado

Título do Artigo e autores	Período de coleta	Amostra (n=)	Grupos da Amostra	Testes Utilizados	Coleta de dados Vacinais	Vacinas	Definição de Vacinado	Doses	Gravidade Infecção	Variantes
Mental health and chest CT scores mediate the relationship between COVID-19 vaccination status and seroconversion time: A cross-sectional observational study in B.1.617.2 (Delta) infection patients <i>Zhang et al., 2022</i>	07/2021 - 09/2021	91 participantes infectados pela variante Delta.	Não vacinados (34 participantes), parcialmente vacinados (23 participantes) e vacinados (34 participantes).	MEEM	Acessado via registro eletrônico.	Somente vacinas inativadas (CoronaVac, BBIBP-CorV e KCONVAC).	Não vacinado: sem nenhuma dose ou com uma única dose com um intervalo inferior a 14 dias entre a primeira dose e a infecção. Parcialmente vacinado: recebeu apenas uma dose, com intervalor superior a 14 dias, ou que recebeu duas doses, mas com intervalo inferior a 14 dias entre a segunda dose e a infecção. Vacinado: recebeu duas doses da vacina e o intervalo entre a última dose e a infecção foi superior a 14 dias.	0, 1 e 2 doses.	Leve e moderada.	Somente Delta (B.1.617.2), identificada com sequenciamento genômico.

BNT = Boston Naming Test; BTI = SARS-CoV-2 infection more than 2 weeks after receiving any SARS-CoV-2 vaccination; BVMT-R = Brief Visuospatial Memory Test-Revised; CCPT = Conners Continuous Performance Test; DKEFS = Delis-Kaplan Executive Function System; JLO = Judgment of Line Orientation; MR = Matrix Reasoning; NNP = Non-hospitalized Neuro-PASC; PASC = Postacute sequelae of COVID-19; PNP = Post-hospitalization Neuro-PASC; PVI = Pre-vaccination infection; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; TMT = Trail Making Test; VF = Verbal Fluency; WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale; WCST = Wisconsin Card Sorting Test; WRAT = Wide Range Achievement Test.

Característica dos Estudos

Dois dos cinco artigos incluídos foram realizados nos Estados Unidos, um na Inglaterra, um no Egito e um na China. Dos que especificaram o período de coleta de dados, a maioria iniciou a coleta no início da pandemia, em meados de maio de 2020. As análises estatísticas variaram entre os estudos, mas com destaque às análises de regressão.

Característica dos Participantes

O tamanho da amostra variou entre os estudos. Todos os artigos incluídos foram com adultos maiores de dezoito anos infectados por COVID-19. A maioria dos estudos subdividiram a amostra para além de vacinados ou não vacinados, como hospitalização e tempo de duração dos sintomas. Os artigos incluídos estabeleceram a necessidade de diagnóstico confirmado de COVID-19 com RT-PCR, com exceção do trabalho de Mukherjee e colaboradores, que incluiu também participantes diagnosticados através de teste rápido de antígeno, e o trabalho de Hampshire e colaboradores, que aceitaram, inclusive, participantes com infecção autorrelatada.

Instrumentos de Avaliação e Domínios Avaliados

Cada um dos estudos incluídos utilizou um instrumento de avaliação diferente. O estudo de Zhang e colaboradores e Alaa Elmazny e colaboradores utilizaram somente um instrumento de rastreio: Mini Exame do Estado Mental (MMSE) e Montreal Cognitive Assessment (MoCA), respectivamente. O estudo de Hampshire e colaboradores e Mukherjee e colaboradores realizaram avaliações online, utilizando, respectivamente, a Cognitron Battery e NIH Toolbox, que permitem uma avaliação mais abrangente de múltiplas funções cognitivas. Somente o estudo de Bonner-Jackson e colaboradores empregaram uma avaliação presencial abrangente, contemplando múltiplos domínios em um ambiente mais controlado de pesquisa. Os construtos avaliados pelos artigos, de forma geral, foram a memória, atenção, funções executivas, linguagem, velocidade de processamento e processamento visuoespacial.

Vacinação

Somente os trabalhos de Bonner-Jackson e colaboradores e Zhang e colaboradores especificaram como foram acessados os dados vacinais dos participantes, que se deu por meio do acesso ao registro eletrônico. Sobre a fabricante e tecnologia da vacina administrada, Alaa Elmazny e colaboradores e Zhang e colaboradores foram os únicos estudos que incluíram essa informação sobre toda a amostra. Inclusive, foram somente estes dois trabalhos que definiram como “vacinado” o indivíduo com, pelo menos, duas doses da vacina e o intervalo entre a última dose e a infecção sendo superior a 14 dias. Hampshire e colaboradores e Mukherjee e colaboradores consideraram como vacinados aqueles que tivessem recebido a vacinação pelo menos quatorze dias antes da infecção, com o primeiro estratificando aqueles que receberam somente uma dose com os que receberam mais de uma, e o segundo, aparentemente, incluindo indivíduos com apenas uma dose. Por último, o estudo de Bonner-Jackson não especifica o número de doses e nem o tempo entre a última dose e a infecção.

Gravidade da Infecção e Variantes

Nenhum dos estudos admitiu somente participantes com um nível de gravidade da doença. Ao invés disso, foram incluídos diversos indivíduos de diferentes níveis de gravidade, desde assintomáticos a hospitalizados em Unidade de Terapia Intensiva. Em relação às variantes, Zhang e colaboradores realizaram sequenciamento genômico, e incluíram somente participantes infectados pela variante Delta (B.1.617.2). Hampshire e colaboradores estipularam as diferentes variantes do vírus de acordo com a data da infecção.

Análise do Risco de Viés

Comparações entre Vacinados e Não Vacinados

Alaa Elmazny e colaboradores utilizaram o MoCA como critério diagnóstico, classificando a presença ou ausência de disfunção cognitiva, com pontuações abaixo de 26 como indicativas de comprometimento cognitivo. No total, 167 participantes (10,2%) foram classificados com disfunção cognitiva com base nesse critério. A comparação entre os grupos vacinados e não vacinados foi reportada com o dado mediana e intervalo interquartil (IQR) de cada grupo, sendo que no grupo vacinado, a mediana foi 4 (IQR: 1–4), e no grupo não vacinado, a mediana foi 3 (IQR: 3–4), sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,698$).

A pesquisa de Bonner-Jackson e colaboradores realizou uma vasta avaliação neuropsicológica, de modo presencial, abrangendo múltiplos domínios cognitivos. A amostra clínica foi estratificada em dois grupos: comprometimento cognitivo ($n = 93$) e cognição preservada ($n = 117$). Indivíduos com escore T menor que 35 em pelo menos um dos domínios avaliados foram classificados como cognitivamente comprometidos. Os autores compararam os subgrupos de acordo com o status vacinal no momento da infecção, e não encontraram diferença estatisticamente significativa na análise descritiva ($p = 0,74$) e nem na regressão logística multivariada ($p = 0,72$).

O estudo de Hampshire e colaboradores realizou uma análise de escore de propensão entre os grupos vacinados e não vacinados, e após o pareamento, comparou o desempenho cognitivo global entre os grupos. Os resultados mostraram que os participantes vacinados com apenas uma dose da vacina não diferiram do grupo não vacinado (DP = 0,08), mas aqueles vacinados com mais de uma dose apresentaram uma pequena vantagem cognitiva em relação ao grupo não vacinado (DP = 0,15). Além disso, os autores compararam indivíduos que receberam duas doses da Pfizer com os que receberam a mesma quantidade de doses da AstraZeneca, que mostrou uma diferença insignificante no escore cognitivo global (DP = -0,07).

O trabalho de Mukherjee e colaboradores, além de subdividir a amostra de acordo com o perfil vacinal durante a infecção, também separa a amostra de acordo com a hospitalização ou não devido à COVID-19. Os resultados são reportados através da mediana e do intervalo interquartil, e, diferentemente dos outros estudos, são reportados de maneira individual, de acordo com cada construto avaliado pelo instrumento. No grupo hospitalizado, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos vacinados e não vacinados na velocidade de processamento ($p = 0,34$), atenção ($p = 0,56$), funções executivas ($p = 0,71$) e memória operacional ($p = 0,82$), que são os quatro domínios avaliados pelo NIH Toolbox. A diferença também não foi significativa no grupo não hospitalizado em nenhum dos quatro domínios: velocidade de processamento ($p = 0,09$), atenção ($p = 0,89$), funções executivas ($p = 0,98$) e memória operacional ($p = 0,39$).

Por último, o estudo de Zhang e colaboradores encontrou uma diferença entre os grupos vacinados e não vacinados no desempenho no MMSE. No grupo de indivíduos vacinados, 5,6% apresentaram pontuação abaixo de 25 (indicativa de déficit cognitivo), enquanto essa mesma alteração foi observada em 26,5% do grupo não vacinado. No entanto, os autores destacam que essa diferença foi reduzida após ajuste para idade ($p = 0,013$) e perdeu significância estatística quando ajustada para sexo, idade e escolaridade ($p = 0,076$).

Discussão

Apesar de várias publicações existentes em relação à COVID-19 e cognição, esta revisão sistemática aponta que poucos estudos abordam a influência da vacinação nos déficits cognitivos medidos por instrumentos objetivos, sendo encontrados apenas cinco artigos. Apesar de não terem sido limitados a idiomas específicos, todos os artigos incluídos são em língua inglesa. Cada artigo incluído foi publicado em uma revista diferente, mas todas elas são revistas revisadas por pares.

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão sistemática indicam que a vacinação prévia contra a COVID-19 não interferiu no desfecho cognitivo dos participantes infectados na maioria dos estudos. Apenas o estudo de Hampshire e colaboradores, mas que contempla uma grande amostra, encontrou uma diferença sutil entre indivíduos vacinados e não vacinados. Esse resultado, entretanto, deve ser interpretado à luz de limitações significativas acerca dos estudos incluídos.

No estudo de Alaa Elmazny e colaboradores, apesar de apontarem como uma força do estudo o fato de não terem se baseado apenas em dados subjetivos dos participantes, medindo objetivamente a cognição, os autores não discutiram justamente o resultado do MoCA, que foi o único teste objetivo utilizado. A ausência de uma discussão do resultado não significativo limita as conclusões que foram feitas no artigo, visto que as diferenças neuropsiquiátricas entre os grupos vacinados e não vacinados se deu, na verdade, pelos dados subjetivos coletados.

Na pesquisa de Bonner-Jackson e colaboradores, os dados sobre vacinação não foram discutidos pelos autores, e nenhuma hipótese foi levantada para justificar esse achado não significativo. Apesar da dicotomização da amostra entre cognitivamente alterada ou preservada ser útil para simplificação dos dados, a estratégia adotada pode ter comprometido aspectos importantes da especificidade dos déficits cognitivos. O agrupamento dos participantes com comprometimento em um único grupo impossibilita analisar o impacto da vacinação em domínios específicos, como processamento visuoespacial e memória, tornando difícil a comparação do efeito da vacinação nas diferentes funções cognitivas.

Além disso, a amostragem do estudo de Bonner-Jackson e colaboradores possui inconsistências que dificultam o entendimento dos resultados. Inicialmente, dá-se a entender que o grupo controle estabelecido era de indivíduos com queixas cognitivas, mas que não foram infectados pela COVID-19, como é exposto nos objetivos do artigo. Ao decorrer da discussão, percebe-se que o grupo controle foi infectado, com mais de 30% de indivíduos do grupo controle com sintomas moderados e graves, mas que aparentemente não preencheram os critérios para PASC estabelecido no artigo (persistência dos sintomas cognitivos por pelo menos 28 dias). É confuso pensar que, em menos de 28 dias, o participante percebeu sintomas cognitivos e de prontidão realizou uma vasta bateria neuropsicológica, mesmo após um quadro grave de uma infecção respiratória. Partindo desse pressuposto, os indivíduos com cognição preservada do grupo clínico se assemelham mais ao grupo controle do que propriamente

o grupo clínico do estudo, tornando a interpretação dos resultados confusa e enviesada. Por último, a definição de vacinado ou não vacinado é vaga, sem especificações acerca do número de doses para se considerar o indivíduo vacinado, muito menos da especificação do tempo necessário para soroconversão, a partir da administração da segunda dose, por exemplo.

O estudo de Hampshire e colaboradores analisou uma grande amostra de participantes, além de realizar múltiplas análises considerando variáveis além da vacinação, como quantidade de reinfecções, persistência dos sintomas e variantes do vírus. Apesar da falta de controle sobre o ambiente de avaliação, visto que os testes foram realizados online pelo dispositivo do participante, a amostra robusta reforça a relevância dos achados. Apesar dos resultados promissores, é explícito na tabela suplementar do artigo que os autores levaram em consideração o status vacinal da infecção mais grave (de maior duração), e não necessariamente a primeira infecção. Dessa forma, um participante que teve uma primeira infecção sem vacinação, mas uma segunda infecção já vacinado, foi classificado como "vacinado" pelos autores. Essa definição pode introduzir viés na interpretação dos resultados, uma vez que o impacto da vacinação pode estar sendo subestimado ou misturado com os efeitos de múltiplas infecções. Além disso, Hampshire e colaboradores utilizaram uma análise fatorial para obter uma medida de escore cognitivo global, a partir do escore das oito tarefas da Bateria Cognitron. Dessa forma, assim como no estudo de Bonner-Jackson e colaboradores, os autores não subdividiram a cognição de acordo com os domínios avaliados, impossibilitando uma análise mais detalhada acerca do impacto da vacinação nos diferentes construtos cognitivos.

O trabalho de Mukherjee traz uma análise individualizada de cada aspecto cognitivo avaliado, correlacionando-o com o status vacinal estabelecido, diferenciando-se do estudo de Bonner-Jackson e colaboradores e Hampshire e colaboradores. Um ponto relevante que deve ser considerado ao interpretar os resultados, entretanto, é a falta de especificação em relação ao número de doses de vacina para a classificação como "vacinado". Não está claro no estudo se, por exemplo, apenas uma dose da vacinação antes da infecção agruparia o participante no grupo de vacinados. Caso a proteção cognitiva dependa de reforços vacinais, como mostrado no estudo de Hampshire e colaboradores, o estudo de Mukherjee e colaboradores poderia estar desconsiderando a possibilidade do efeito protetor da vacinação ser dose-dependente, sendo necessária uma maior especificação do critério adotado. Este fato é ainda mais preocupante levando em conta o país em que o estudo foi realizado, que tem uma queda de 10% na quantidade de pessoas que tomaram a segunda dose da vacina, completando sua série vacinal, e com somente 36% da população com pelo menos uma dose de reforço (WHO, 2025). Além disso, apesar da praticidade do NIH Toolbox, o instrumento não contempla outros importantes domínios cognitivos, como a memória, linguagem e processamento visuoespacial, que vem sendo frequentemente relatados como alterados após a infecção.

O estudo de Zhang e colaboradores é bem organizado metodologicamente, com definições fundamentadas e com todas as informações disponíveis, para auxiliar na interpretação dos resultados. A pequena amostra é justificada pelo objetivo principal do estudo, que envolve exame de imagem. Apesar da praticidade do MMSE, ele não é adequado para avaliação de déficits mais sutis, sendo um instrumento de rastreio geralmente utilizado em doenças neurodegenerativas. O uso do instrumento pode ter mascarado a existência de dificuldades que não são percebidas na avaliação com testes de rastreio.

A quantidade da amostra de cada estudo deve ser levada em conta na interpretação dos resultados. Enquanto o estudo de Zhang e colaboradores possui 91 participantes, a de Hampshire e colaboradores possui 112964

participantes. A análise de que somente um dos cinco artigos incluídos encontrou uma diferença significativa deve ser vista à luz do tamanho amostral do referido artigo, que consiste em um número bastante significativo de participantes.

Os estudos de Alaa Elmazny e colaboradores e Zhang e colaboradores utilizaram somente um teste de rastreio para avaliar a cognição: MoCA e MMSE, respectivamente. Por mais que sejam instrumentos validados, e amplamente utilizados, podem não ser sensíveis para déficits mais sutis (Breton et al., 2019). Já os demais estudos, contemplam uma bateria de avaliação mais extensa, possibilitando a avaliação de diferentes domínios cognitivos. Entretanto, somente o estudo de Mukherjee e colaboradores associa a vacinação com cada construto individualmente, visto que os demais agrupam todas as medidas em um desempenho cognitivo geral. A ausência de análises específicas para cada construto pode limitar a compreensão sobre possíveis benefícios seletivos da vacinação, uma vez que diferentes processos cognitivos podem ser afetados de maneiras distintas.

Um outro ponto importante é o fato de que Hampshire e colaboradores encontraram uma diferença somente nos indivíduos com mais de uma dose da vacina, o que pode justificar a falta de diferença entre os grupos vacinados e não vacinados nas outras pesquisas incluídas na revisão sistemática, como a de Mukherjee e colaboradores e Bonner-Jackson e colaboradores, que não classificaram como vacinados somente aqueles que receberam, pelo menos, duas doses da vacina quatorze dias antes da infecção. Este achado é reforçado por uma metanálise publicada em 2023 (Watanabe et al., 2023), que aponta que duas doses da vacinação, prévias à infecção, reduz a incidência de condições pós-COVID, quando comparados à indivíduos não vacinados e vacinados somente com uma dose.

As variantes do vírus parecem desempenhar um papel diferente na sintomatologia da infecção (Canas et al., 2023). Mesmo assim, somente os estudos de Hampshire e colaboradores e Zhang e colaboradores utilizaram as variantes como variáveis do estudo, sendo uma limitação relevante dos achados.

Infelizmente, nenhum dos estudos incluídos realizou análises de biomarcadores associados à persistência de déficits cognitivos após a infecção, que vêm sendo vastamente discutidos na literatura (Frank et al., 2022, Visser et al., 2022, de Paula et al., 2023). Como a vacinação prévia à infecção está relacionada à diminuição da tempestade de citocinas pró-inflamatórias (Fan et al., 2022), poder-se-ia investigar se a redução do padrão inflamatório acompanharia ou não os sintomas cognitivos, possibilitando um maior entendimento por parte dos déficits após a infecção. O estudo de Vanderheiden e colaboradores (2024), por exemplo, identificou que a vacinação prévia reduziu a IL-1 β e, conseqüentemente, déficits de memória depois da infecção por COVID-19 em camundongos.

Estudos futuros devem investigar se o efeito da vacinação varia entre diferentes funções cognitivas, permitindo uma compreensão mais detalhada do impacto neuroprotetor da imunização. Uma outra possibilidade, é que os estudos já finalizados realizem uma análise estratificada por construto, de forma a verificar se o grupo vacinado se difere do não vacinado em domínios diferentes.

Os achados desta revisão sistemática destacam a necessidade de avanços na investigação dos efeitos da vacinação na mitigação de déficits cognitivos pós-COVID-19, visto que somente cinco artigos atenderam aos critérios de inclusão e compuseram a análise. Foi observado um número significativo de estudos que coletaram informações sobre o status vacinal dos participantes, mas os utilizaram apenas como variáveis demográficas, sem uma análise

direcionada à sua relação com os desfechos cognitivos. Dado que essas informações já foram coletadas, seria metodologicamente viável e de grande relevância a realização de análises adicionais considerando subgrupos de pacientes com base no perfil vacinal no momento da infecção, semelhante ao que foi realizado por Mukherjee e colaboradores. Dessa forma, se reduz a necessidade de novos estudos, aproveitando-se dos dados já existentes, principalmente de resultados antes do início das campanhas de vacinação, em 2020, com indivíduos infectados sem nenhuma dose da vacina.

O aumento no número de estudos que apontam a importância da vacinação na redução dos déficits cognitivos pode ser um instrumento importante de promoção da saúde e adesão a campanhas de vacinação, principalmente de doses de reforço, que têm baixas adesões em alguns países, e parecem influenciar positivamente nos resultados. Além disso, compreender o papel da vacinação na redução ou não de sintomas cognitivos após a infecção pode auxiliar no entendimento do mecanismo por detrás dos déficits cognitivos encontrados em pessoas infectadas pela COVID-19, entendendo a influência da resposta imunológica nos déficits cognitivos e investigando hipóteses como a da neuroinflamação.

Conclusão

A presente revisão sistemática mostrou a pouca quantidade de estudos que analisam o impacto da vacinação na preservação da cognição após a infecção por COVID-19, com apenas cinco artigos atendendo aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. A maioria dos artigos incluídos não encontrou associação significativa entre a vacinação prévia e o desempenho cognitivo após a infecção. Apenas um estudo identificou um efeito sutil da vacinação em indivíduos com, pelo menos, duas doses. As diversas limitações metodológicas dos estudos incluídos, entretanto, restringem a extrapolação dos achados, reforçando a importância de um consenso acerca da definição de “vacinado” dentro dos estudos que utilizam medidas objetivas de cognição.

Conflitos de interesse

Todos os autores certificam que não possuem afiliações ou envolvimento com nenhuma organização ou entidade que tenha qualquer interesse financeiro ou não financeiro no tema ou nos materiais discutidos neste manuscrito. O(s) autor(es) declararam não haver potenciais conflitos de interesse em relação à pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo.

Financiamento

O trabalho recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG); Departamento de Ciências e Tecnologia do Ministério da Saúde (Decit/SECTICS/MS); e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Referências

As referências deste estudo encontram-se na lista de referências da dissertação.

Efeito Protetor da Vacinação Contra a COVID-19 nos Déficits Cognitivos Pós-Infecção

Lucas Gomes da Silva^{1,2} (ORCID: 0000-0002-7314-1977)

Bruna Carmeni Di Fini^{1,2} (ORCID: 0000-0002-3382-5186)

Jordano César Milagres Oliveira^{1,2} (ORCID: 0000-0001-8723-7251)

Daniela Valadão Rosa² (ORCID: 0000-0001-8868-7895)

Danielle de Souza Costa² (ORCID: 0000-0001-6883-5133)

Débora Marques de Miranda^{2,3} (ORCID: 0000-0002-7081-8401)

Marco Aurélio Romano-Silva^{1,2,4} (ORCID: 0000-0002-6558-4639)

Jonas Jardim de Paula^{1,2,4} (ORCID: 0000-0001-5530-2346)

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular; Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte-MG, Brazil.

²INCT em Neurotecnologia Responsável (INCT-NeurotecR), Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil.

³Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil.

⁴Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil.

Corresponding author: Lucas Gomes da Silva. 190th Alfredo Balena Av., Belo Horizonte - MG, Brazil. E-mail: lucasgomespsico@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 has been associated with persistent cognitive deficits months after SARS-CoV-2 infection. Vaccination against COVID-19 has demonstrated a significant advancement in the fight against the virus, reducing the number of severe infections and hospitalizations. However, the impact of vaccination on cognition after infection is still poorly understood. This study aims to evaluate the effect of COVID-19 vaccination on mitigating post-infection cognitive deficits using neuropsychological assessment measures. **Methods:** A study was conducted with 237 participants with a confirmed diagnosis of COVID-19 and 105 participants in the control group. The clinical group participants were divided into two groups according to their vaccination status during infection: vaccinated (n=87) and unvaccinated (n=150). The neuropsychological assessment consisted of the Verbal Fluency Test (Animals, Fruits, and Alternating), Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Copy, Immediate Memory, and Delayed Memory), Logical Memory Test (Immediate and Delayed), Digit Span Test (Forward and Backward), Trail Making Test A and B, and Five-Point Test. For statistical analysis, the Kruskal-Wallis test was used, followed by the Holm post-hoc test for multiple comparisons between groups. **Results:** Participants in the vaccinated group performed better on the Rey-Osterrieth Complex Figure Copy Test compared to the unvaccinated group ($z = -2.227$; $p = 0.026$, $r_{rb} = 0.203$) and on the Trail Making Test A ($z = 2.570$; $p = 0.03$, $r_{rb} = 0.202$). The control group performed significantly better than the clinical group, but the differences were greater when compared to the unvaccinated group. No statistically significant differences were observed between the different vaccine technologies administered. **Conclusion:** The findings suggest that COVID-19 vaccination may mitigate post-infection cognitive deficits, particularly in visuospatial deficits and attention/processing speed, reinforcing the importance of immunization in preventing cognitive sequelae associated with the disease.

Keywords: Neuropsychological Assessment; Cognition; Post-COVID Conditions; COVID-19; Vaccination.

RESUMO

Introdução: A COVID-19 tem sido associada a déficits cognitivos persistentes, meses após a infecção pelo SARS-CoV-2. A vacinação contra a COVID-19 demonstrou um importante avanço na luta contra o vírus, reduzindo o número de infecções graves e hospitalizações. O impacto da vacinação na cognição após a infecção, entretanto, ainda é pouco compreendido. O presente estudo objetiva avaliar o efeito da vacinação contra a COVID-19 na mitigação dos déficits cognitivos pós-infecção, empregando medidas neuropsicológicas de avaliação. **Métodos:** Foi conduzido um estudo com 237 participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 e 105 participantes do grupo controle. Os participantes do grupo clínico foram divididos em dois grupos, de acordo com o status vacinal durante a infecção: vacinados ($n=87$) e não vacinados ($n=150$). A avaliação neuropsicológica consistiu nos testes de Fluência Verbal (Animais, Frutas e Alternada), Figura Complexa de Rey-Osterrieth (Cópia, Memória Imediata e Memória Tardia), Memória Lógica (Imediata e Tardia), Span de Dígitos (Direto e Inverso), Teste de Trilhas A e B e Teste dos Cinco Pontos. Para a análise estatística, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, seguido do post-hoc de Holm para comparações múltiplas entre os grupos. **Resultados:** Os participantes do grupo vacinado apresentaram melhor desempenho na cópia da Figura Complexa de Rey-Osterrieth quando comparados aos não vacinados ($z = -2,227$; $p = 0,026$, $r_{rb} = 0,203$), e também no Teste de Trilhas A ($z = 2,570$; $p = 0,03$, $r_{rb} = 0,202$). O grupo controle teve desempenho significativamente melhor do que o grupo clínico, mas as diferenças foram maiores quando comparado ao grupo não vacinado. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as tecnologias de vacinas administradas. **Conclusão:** Os achados sugerem que a vacinação contra a COVID-19 pode mitigar déficits cognitivos pós-infecção, especialmente em déficits visuoespaciais e atenção/velocidade de processamento, reforçando a importância da imunização na prevenção de sequelas cognitivas associadas à doença.

Palavras-chave: Avaliação Neuropsicológica; Cognição; Condições pós-COVID; COVID-19; Vacinação.

Introdução

Apesar do fim da pandemia de COVID-19 ter sido declarado em maio de 2023 pela Organização Mundial de Saúde (OPAS, 2023), muitos indivíduos ainda estão sendo impactados por sintomas da infecção que persistem mesmo após meses da infecção, sendo chamadas condições pós-COVID (Carlile et al., 2024). As condições pós-COVID têm impactado a qualidade de vida de milhões de pessoas em todo o mundo (Carlile et al., 2024, Figueiredo et al., 2022), com sintomas que, por vezes, as tornam incapazes de realizar diversas funções (Nehme et al., 2022, Davis et al., 2021). Apesar de uma grande variação dos tipos de sintomas (Lopez-Leon et al., 2021, Hayes et al., 2021), os déficits cognitivos têm sido frequentemente associados às condições pós-COVID (Ceban et al., 2022), com alterações que variam em diferentes construtos, como atenção (Graham et al., 2021), processamento visuoespacial (de Paula et al., 2023), memória e funções executivas (Al-Aly & Rosen, 2024).

Os mecanismos por trás das condições pós-COVID ainda estão sendo estudados, mas algumas hipóteses têm sido levantadas por algumas pesquisas, como reservatórios do vírus em tecidos do corpo humano (Proal, A. D., & VanElzaker, 2021) e processos inflamatórios (Wong, 2021). Os sintomas cognitivos, especificamente, parecem estar associados à liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias durante a infecção (Wang & Perlman, 2022, Najjar et al., 2020), que podem contribuir para danos no tecido neuronal.

A vacinação contra a COVID-19 surge no final de 2020 como uma estratégia eficaz para a redução de casos graves, hospitalizações e óbitos pela doença (Sharif et al., 2021), e estudos recentes têm apontado o seu papel na redução dos efeitos de longo prazo da infecção (Ayoubkhani et al., 2022; Gao et al., 2022, Notarte et al., 2022). A vacina também parece ter um efeito nos sintomas cognitivos que ocorrem após a infecção, em que indivíduos vacinados relatam menos queixas cognitivas, quando comparados a indivíduos não vacinados (Gao et al., 2022, Elmazny et al., 2023).

Grande parte dos estudos sobre o efeito da vacinação nas condições pós-COVID, entretanto, utiliza medidas subjetivas, como o relato do próprio paciente sobre o sintoma, o que pode ser carregado de vieses de percepção e ser facilmente sugestível (Winter & Braw, 2022), fazendo com que a sensação de segurança trazida pela imunização influencie na percepção dos déficits. A utilização de medidas objetivas, como a avaliação neuropsicológica, é uma forma de diminuir a influência de vieses na percepção dos sintomas do paciente, mas é uma abordagem escassa na literatura científica, com poucos estudos investigando o papel da vacinação nos déficits cognitivos pós-COVID com instrumentos objetivos (Winter & Braw, 2022).

O presente estudo, portanto, tem como objetivo preencher essa lacuna na literatura científica atual, avaliando o impacto da vacinação contra a COVID-19 na redução dos déficits cognitivos em indivíduos infectados, por meio de uma avaliação neuropsicológica abrangente.

Método

Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 33768820.1.0000.5149) e seguiu os princípios éticos da Declaração de Helsinque, bem como as regulamentações

brasileiras para pesquisas envolvendo seres humanos. Todos os participantes forneceram consentimento livre e esclarecido (TCLE), e a coleta de dados respeitou as diretrizes locais de segurança em saúde durante a pandemia.

Desenho

A coleta de dados do grupo clínico foi realizada em Belo Horizonte, Minas Gerais, entre 2020 e 2023, durante a pandemia de COVID-19. O recrutamento ocorreu com o apoio do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) da UFMG, que forneceu uma listagem de pacientes diagnosticados com COVID-19 para o envio dos convites. A amostra foi composta por conveniência, sem a utilização de técnicas adicionais de aleatorização. As avaliações neuropsicológicas foram conduzidas no Centro de Tecnologia em Medicina Molecular da UFMG (CTMM) e na unidade Aimorés do Laboratório Hermes Pardini. Os participantes do grupo controle foram recrutados em um segundo projeto, intitulado “Preditores Multidimensionais de Falhas Cognitivas no dia a dia, coordenado pelo Prof. Dr. Jonas Jardim de Paula, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (CAAE: 57378016.5.0000.5134).

Os dados foram analisados no Laboratório de Ensino e Pesquisa em Neuropsicologia (Labep_neuro), vinculado à Faculdade de Medicina da UFMG. As informações vacinais foram registradas durante as avaliações presenciais, mediante apresentação do cartão de vacinação ou consulta ao aplicativo Conecte SUS. Nos casos em que o participante não levava o cartão de vacinação ou não tinha acesso ao aplicativo, era solicitado o envio do cartão por meio de aplicativos de mensagem.

Participantes

Os critérios de inclusão para o grupo clínico foram: diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2 por teste RT-PCR, idade superior a 18 anos e histórico de COVID-19 leve (níveis 1 e 2 da escala clínica ordinal da OMS) (Son et al., 2021). Os critérios de exclusão incluíram histórico autorrelatado de doenças autoimunes, transtornos psiquiátricos prévios ou atuais, doenças neurológicas, infecções recorrentes, abuso de substâncias, cirurgias no sistema nervoso central e necessidade de intubação durante o tratamento. O grupo clínico foi subdividido em *vacinados* (infectados pela primeira vez após, no mínimo, quatorze dias da administração de duas doses) e *não vacinados* (infectados antes de qualquer dose). Os participantes infectados entre a primeira e a segunda dose ou aqueles que não enviaram o cartão de vacinação foram excluídos.

Avaliação neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica foi realizada com base no protocolo estabelecido pela pesquisa maior, intitulada *Manifestações e Sequelas Neuropsiquiátricas da COVID-19: Aspectos Clínicos e Moleculares*, à qual este estudo pertence. Os instrumentos utilizados foram previamente validados para a população brasileira adulta e estruturados para examinar diferentes domínios cognitivos.

Para avaliação da linguagem, foi utilizado o teste de Fluência Verbal Animais, Frutas e Alternada (de Paula et al., 2018). A habilidade visuoespacial foi medida pela cópia da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ROCF - Rey, 1999; da Silva Oliveira & dos Santos Rigoni, 2014; Shin et al., 2006), enquanto a memória verbal foi avaliada pelo teste de Memória Lógica (Nitrini, 2008) e a memória visual pela recordação imediata e tardia da ROCFT

(Rey, 1999; Shin et al., 2006). A atenção foi mensurada pelo Teste de Trilhas A (Bowie & Harvey, 2006), e as funções executivas foram examinadas pelo Teste dos Cinco Pontos (Cattelani et al., 2011) e pelo Teste de Trilhas B (Bowie & Harvey, 2006). Por fim, a memória de trabalho foi avaliada por meio do Span de Dígitos (Kessels et al., 2008).

- Teste de Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ROCFT): O teste tem como objetivo avaliar habilidades visuoespaciais, funções executivas e memória (Rey, 1999). O teste foi administrado conforme recomendado por Shin e colaboradores (2006). Na cópia, é apresentado um estímulo de uma figura complexa que deve ser reproduzida pelo participante. As recordações, agora sem a presença do estímulo, foram administradas em dois tempos: imediata (após três minutos da cópia) e tardia (após trinta minutos da cópia). Os itens foram pontuados na escala convencional 0-2 (Sherman et al., 2022). O tempo de execução não foi cronometrado durante a execução do teste;
- Teste dos Cinco Pontos: Originalmente proposto por Regard e colaboradores, no ano de 1982. Posteriormente, o instrumento foi validado por Goebel e colaboradores (2009) para a população adulta. Tem como objetivo avaliar processos motores e o componente não verbal de fluência, aspecto associado à função executiva. No teste, os participantes devem criar padrões distintos conectando de dois a cinco pontos distribuídos em retângulos separados. A pontuação é calculada com base no número de desenhos únicos realizados durante o tempo cronometrado de três minutos.
- Teste de Trilhas (TMT): Desenvolvido por Partington e Leiter (1938), como parte de um protocolo militar, o teste objetiva avaliar capacidades de busca visual, velocidade de processamento, flexibilidade mental e funcionamento executivo. Dividido em duas partes, na primeira (A) o participante é orientado a conectar os números (de 1 a 25) em ordem crescente, o mais rápido possível. Na segunda parte (B), o participante é orientado a revezar na ligação dos elementos (números, de 1 a 13, e letras, do A ao L) o mais rápido possível. As duas partes estão associadas com a capacidade de atenção visuoespacial, busca visual e velocidade psicomotora. A parte B, em específico, está mais associada ao funcionamento executivo devido a alternância entre os elementos. A pontuação consiste no tempo, em segundos, que o participante leva para finalizar cada parte do teste (A e B), que foram pontuadas separadamente. O teste TMT foi aplicado seguindo a recomendação de Bowie e Harvey (2006).
- Teste de Fluência Verbal: Teste destinado à avaliação dos processos de fluência de palavras, envolvendo a linguagem e o acesso ao sistema de memória semântica. A versão utilizada foi composta de três etapas, em que o participante, inicialmente, precisa se recordar da maior quantidade de *Animais* durante um minuto, seguida da segunda etapa, em que precisa se recordar da maior quantidade de *Frutas*, no mesmo tempo. Na terceira e última etapa, o participante deve alternar entre um animal e uma fruta, também durante um minuto. Esta última etapa permite uma avaliação mais direta de flexibilidade cognitiva e memória de trabalho. A pontuação consiste na quantidade de palavras únicas que o participante evoca em cada um dos testes (de Paula, Paiva e Costa, 2015).
- Teste de Memória Lógica: O teste avalia a evocação imediata e tardia (25 a 30 minutos após a leitura) de uma pequena história contada ao participante. Avalia a memória declarativa episódica, em que o

participante deve se recordar da história que lhe foi contada. Pontua-se a quantidade de informações que o participante se recordou da história. A versão utilizada no estudo foi a proposta por Nitrini (2008).

- **Span de Dígitos:** Teste destinado à avaliação da memória de trabalho, que consiste em o participante repetir uma lista de números que lhe foi dita. Foi aplicada tanto a forma direta do teste, em que o participante repete a lista da mesma forma como foi lida, quanto a forma inversa do teste, em que o participante precisa repetir a lista da maneira inversa a que foi lida (Figueiredo & Nascimento, 2007).

Modelagem de dados e análise estatística

Inicialmente, os dados foram avaliados quanto à normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk. Após a constatação da distribuição não normal das variáveis, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis para comparar o desempenho entre os grupos vacinado, não vacinado e controle, sendo seguido pelo teste post-hoc de Holm. Além disso, outro teste de Kruskal-Wallis foi aplicado para verificar possíveis diferenças no desempenho cognitivo dos participantes de acordo com o fabricante da vacina administrada. Todos os procedimentos estatísticos foram realizados no software JASP, versão 0.19.1 (Jasp Team, 2024).

Resultados

A coleta de dados resultou em 280 participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19. O intervalo médio entre o diagnóstico e a inclusão foi de 4,71 meses ($\pm 3,09$), e a idade média dos participantes foi de 38 anos ($\pm 10,3$). A maioria era do sexo feminino (73%) e possuía alto nível de escolaridade ($16,63 \pm 3,35$ anos de educação formal). Foram excluídos da análise 43 participantes que foram infectados entre as duas primeiras doses ou que não enviaram os dados vacinais.

A Tabela 1 apresenta os dados descritivos da amostra, estratificada de acordo com o perfil de imunização durante a infecção.

Tabela 1 - Dados descritivos da amostra

Grupo	N	Idade (anos)	Sexo Feminino (%)	Escolaridade (anos)
Não vacinado	150	38,11 \pm 9,82	73	16,22 \pm 3,54
Vacinado	87	40,33 \pm 10,99	79	17,2 \pm 2,84
Controle	105	29,18 \pm 10,75	73	13,71 \pm 3,29

Nota: Os valores são apresentados como média \pm desvio padrão (DP).

No grupo vacinado, a maioria dos participantes recebeu a vacina Coronavac (43%), seguida pela AstraZeneca (30%), Pfizer (16%) e Janssen (3%). Os dados sobre o fabricante da vacina não foram registrados para 8% dos participantes.

A normalidade dos escores dos testes neuropsicológicos foi avaliada utilizando o teste de Shapiro-Wilk (S-W). Os resultados indicaram que a maioria das variáveis não apresentou distribuição normal (S-W(342), $p < 0,001$), conforme apresentado na Tabela 2, justificando a aplicação de análises não paramétricas aos dados.

Tabela 2 – Teste da Normalidade da Distribuição de Dados

Teste	Shapiro-Wilk (S-W)	P-value
Fluência Verbal Animais	0,975	$p < 0,001$
Fluência Verbal Frutas	0,975	$p < 0,001$
Fluência Verbal Alternada (Pares)	0,979	$p < 0,001$
ROCFT (cópia)	0,855	$p < 0,001$
ROCFT (evocação imediata)	0,990	$p = 0,022$
ROCFT (evocação tardia)	0,994	$p = 0,152$
Memória Lógica (evocação imediata)	0,985	$p = 0,001$
Memória Lógica (evocação tardia)	0,987	$p = 0,003$
Span de dígitos (ordem direta)	0,930	$p < 0,001$
Span de dígitos (ordem inversa)	0,916	$p < 0,001$
Teste dos Cinco Pontos (únicos)	0,994	$p = 0,220$
Trail Making Test parte A (TMT-A)	0,920	$p < 0,001$
Trail Making Test B parte B (TMT-B)	0,818	$p < 0,001$

Note: p-value < 0.05 indicates non-normal data, while a p-value ≥ 0.05 suggests normal data.

Constatada a distribuição não-normal das variáveis, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis com o objetivo de investigar as diferenças do desempenho cognitivo entre os grupos estudados: controle, vacinado e não vacinado. Os resultados foram estatisticamente significativos para a cópia ($H(2) = 103,603$, $p < 0,001$; rank $\eta^2 = 0,300$), memória imediata ($H(2) = 33,972$, $p < 0,001$; rank $\eta^2 = 0,094$) e memória tardia ($H(2) = 36,876$, $p < 0,001$; rank $\eta^2 = 0,103$) da Figura Complexa de Rey. Resultados também significativos foram observados no teste de memória lógica, tanto na recordação imediata ($H(2) = 6,134$, $p < 0,047$; rank $\eta^2 = 0,012$) quanto tardia ($H(2) = 7,394$, $p < 0,025$; rank $\eta^2 = 0,016$), além do teste de trilhas A ($H(2) = 6,633$, $p < 0,036$; rank $\eta^2 = 0,014$).

Os resultados do teste post-hoc de Holm demonstraram que os participantes do grupo controle tiveram melhor desempenho na cópia da Figura Complexa de Rey em comparação com o grupo vacinado ($z = -6,721$; $p < 0,001$, $r_{rb} = 0,604$) e o grupo não vacinado ($z = -10,016$; $p < 0,001$; $r_{rb} = 0,707$). Os participantes vacinados, por sua vez, apresentaram melhor desempenho no mesmo teste em comparação com o grupo não vacinado ($z = -2,227$; $p = 0,026$, $r_{rb} = 0,203$). Além disso, os participantes vacinados demonstraram melhor desempenho no teste de trilhas A em relação aos indivíduos não vacinados ($z = 2,570$; $p = 0,03$, $r_{rb} = 0,202$). As figuras 1 e 2 mostram as diferenças entre os grupos na cópia da Figura Complexa de Rey e no Teste de Trilhas A, respectivamente. A tabela 3 mostra os resultados da comparação entre grupos dos demais testes.

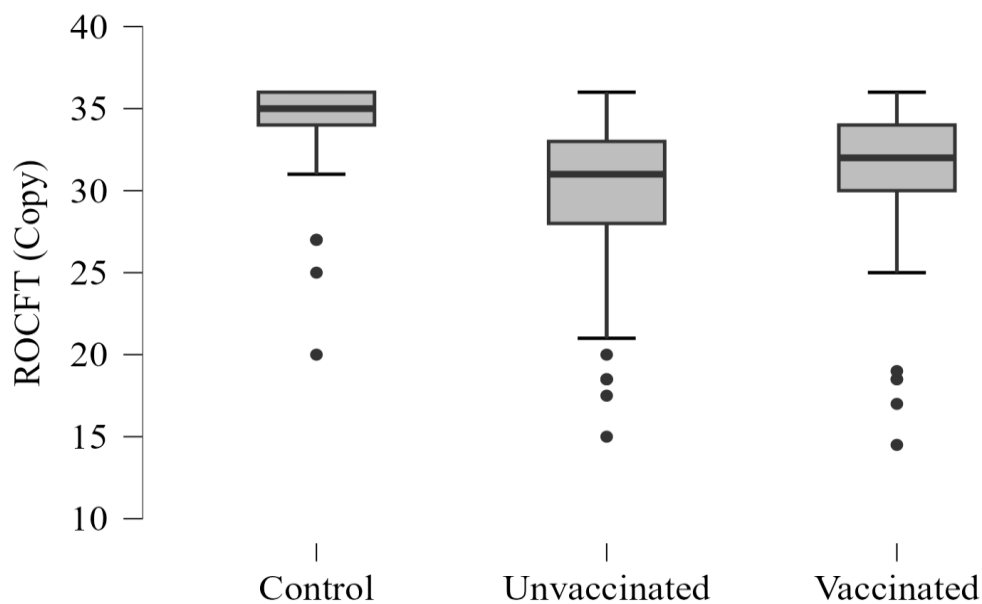


Figura 1 - Resultados da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ROCFT) estratificados por grupo.

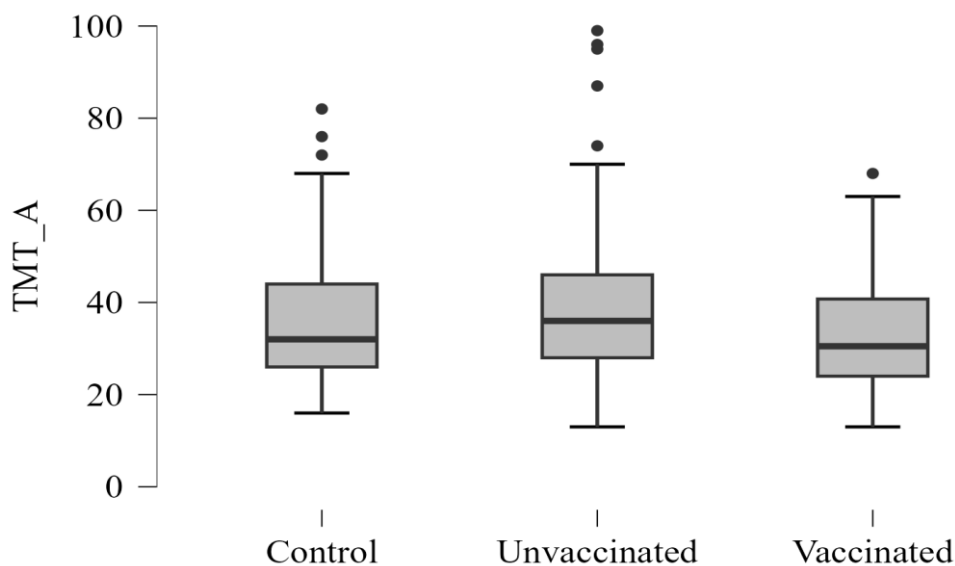


Figura 2 - Resultados da parte A do Trail Making Test (TMT_A) estratificados por grupo.

Tabela 3 - Comparações post hoc (Teste de Kruskal-Wallis com correção de Holm) entre os grupos vacinado, não vacinado e controle nos testes neuropsicológicos.

Teste Neuropsicológico	Comparações	p-valor (Holm)
Fluência Verbal Animais	Não vacinado - Vacinado	1.000
	Não vacinado - Controle	1.000
	Vacinado - Controle	1.000
Fluência Verbal Frutas	Não vacinado - Vacinado	0.973
	Não vacinado - Controle	0.878
	Vacinado - Controle	0.973
Fluência Verbal Alternada (Pares)	Não vacinado - Vacinado	0.166
	Não vacinado - Controle	0.983
	Vacinado - Controle	0.166
ROCFT (cópia)	Não vacinado - Vacinado	0.026
	Não vacinado - Controle	< .001
	Vacinado - Controle	< .001
ROCFT (evocação imediata)	Não vacinado - Vacinado	0.127
	Não vacinado - Controle	< .001
	Vacinado - Controle	< .001
ROCFT (evocação tardia)	Não vacinado - Vacinado	0.149
	Não vacinado - Controle	< .001
	Vacinado - Controle	< .001
Memória Lógica (evocação imediata)	Não vacinado - Vacinado	0.094
	Não vacinado - Controle	0.552
	Vacinado - Controle	0.054
Memória Lógica (evocação tardia)	Não vacinado - Vacinado	0.041
	Não vacinado - Controle	0.769
	Vacinado - Controle	0.041
Span de dígitos (ordem direta)	Não vacinado - Vacinado	1.000
	Não vacinado - Controle	1.000
	Vacinado - Controle	1.000
Span de dígitos (ordem inversa)	Não vacinado - Vacinado	1.000
	Não vacinado - Controle	1.000
	Vacinado - Controle	1.000
Teste dos Cinco Pontos (únicos)	Não vacinado - Vacinado	0.533
	Não vacinado - Controle	0.780
	Vacinado - Controle	0.623
Trail Making Test parte A	Não vacinado - Vacinado	0.030
	Não vacinado - Controle	0.334
	Vacinado - Controle	0.334
Trail Making Test B parte B	Não vacinado - Vacinado	0.454
	Não vacinado - Controle	0.933
	Vacinado - Controle	0.933

ROCFT: Figura Complexa de Rey-Osterrieth. Células em negrito indicam diferenças significativas quando corrigidas pelo método de Holm.

Outro teste de Kruskal-Wallis foi realizado com o objetivo de investigar possíveis diferenças no desempenho cognitivo entre as diferentes fabricantes e tecnologias das vacinas distribuídas: Coronavac, AstraZeneca, Pfizer e Janssen. Os resultados não foram estatisticamente significativos para nenhum dos testes avaliados, incluindo a cópia da Figura Complexa de Rey ($H(3) = 5,786$, $p = 0,123$) e o TMT-A ($H(3) = 2,904$, $p = 0,407$).

Discussão

Os resultados desta pesquisa sugerem que a vacinação prévia pode atenuar alguns dos déficits cognitivos decorrentes da infecção por COVID-19, especialmente em processamento visuoespacial e atenção. Os participantes do grupo controle apresentaram melhor desempenho em relação ao grupo clínico do estudo em múltiplos domínios, o que já foi previamente reportado em um estudo anterior (de Paula et al., 2023), mas a diferença foi menor entre os vacinados do que os não vacinados, indicando possível efeito da vacinação na mitigação de déficits cognitivos após a infecção.

O processo neuroinflamatório tem sido amplamente associado aos déficits cognitivos pós-COVID-19 (Michael et al., 2023, Visser et al., 2022; Frank et al., 2022). A vacinação, por sua vez, está relacionada a níveis reduzidos de citocinas pró-inflamatórias quando comparados indivíduos infectados antes e depois de estarem imunizados (Fan et al., 2022). O estudo de Vanderheiden e colaboradores (2024) corrobora com este achado, tendo demonstrado que a vacinação reduziu níveis de IL-1 β e, conseqüentemente, preveniu déficits de memória de reconhecimento em camundongos. Alterações no processamento visuoespacial pós-COVID estão associadas a alterações em biomarcadores inflamatórios (de Paula et al., 2023), e estratégias de diminuição de neuroinflamação, como a vacinação prévia, podem mitigar os prejuízos cognitivos observados no presente estudo, o que poderia justificar as diferenças entre os grupos vacinados e não vacinados.

Os achados estão de acordo com metanálises recentes, que apontam o efeito protetor da vacinação contra o desenvolvimento de condições pós-COVID, incluindo déficits cognitivos (Gao et al., 2022, Watanabe et al., 2023, Elmazny et al., 2023), principalmente quando a infecção ocorre após a administração da segunda dose (Watanabe et al., 2023). O estudo de Chau e colaboradores (2024), por exemplo, encontrou que indivíduos vacinados antes da infecção possuem risco reduzido de desenvolver sintomas neuropsiquiátricos. Entretanto, a maioria dos estudos que avaliam o impacto das vacinas no risco de desenvolver déficits cognitivos pós-infecção não utilizam medidas objetivas de avaliação, fazendo com que haja uma lacuna importante na compreensão do papel de mitigação da vacinação na cognição (Zhao et al., 2023), uma vez que os sintomas autorrelatados podem ser superestimados (Winter & Braw, 2022; Visser et al., 2022) ou subestimados (Ceban et al., 2022).

O número de doses parece ser importante para a mitigação das condições pós-COVID, com uma dose da vacinação apresentando menor efeito de mitigação em relação a duas doses (Gao et al., 2022, Watanabe et al., 2023). Além disso, a imunização com três doses antes da infecção tem demonstrado efeito protetor ainda maior do que duas doses (Marra et al., 2023), reforçando a importância da adesão às doses de reforço em países cuja adesão à terceira

dose ainda é baixa, como é o caso dos Estados Unidos (36%), Indonésia (25%), Índia (17%) e países do continente africano (WHO, 2025).

Apesar de muitas pessoas apresentarem preferências específicas para determinadas vacinas (Stöckli et al., 2022), o efeito protetor da vacinação não parece estar associado a um fabricante ou tecnologia específica, e os achados do presente estudo corroboram estudos anteriores, que também não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes tecnologias de vacinas na mitigação das condições pós-COVID (Ayoubkhani et al., 2022). Entretanto, a pequena representatividade de algumas vacinas na amostra, como a da Janssen, pode limitar as conclusões.

Muitos estudos investigam o perfil cognitivo entre indivíduos que decidiram se vacinar ou não, associando a decisão de não se vacinar com a personalidade (Condie et al., 2024), desconto temporal (Haliova et al., 2022) e nível educacional (Lupu & Tiganasu, 2024, Kountouris, & Remoundou, 2024), por exemplo. Entretanto, o fator de decisão, que pode implicar em diferenças no perfil cognitivo, não é presente no estudo, visto que os indivíduos não vacinados não se vacinaram devido ao fato de que a vacina não estava disponível no território brasileiro durante o período da infecção, reduzindo possíveis fatores de confusão na interpretação dos resultados. Estudos com avaliações objetivas da cognição e que comparam indivíduos vacinados e não vacinados (sem o viés decisional de se vacinar ou não) não foram encontrados na literatura (Zhao et al., 2023), reforçando ainda mais a importância, relevância e exclusividade do presente estudo.

Saperia e colaboradores (2023) publicaram um trabalho em que não encontraram diferenças entre indivíduos vacinados e não vacinados contra a COVID-19 no que diz respeito ao desempenho cognitivo em medidas objetivas. Entretanto, no estudo original do grupo (Ferrando et al., 2022), os autores especificam que todos os indivíduos da amostra foram infectados antes da vacinação. Nesse sentido, o que os autores fazem, na verdade, é investigar o papel da vacinação no curso dos sintomas, e não no seu papel de prevenção ao déficit. O efeito da vacinação durante o curso de condições pós-COVID já foi previamente relatado (Tsuchida et al., 2022), com a maioria das pessoas não percebendo diferenças nos sintomas já estabelecidos. Entretanto, os resultados do presente artigo apontam o papel protetor da vacinação na diminuição da intensidade dos déficits cognitivos antes da infecção, mostrando que indivíduos infectados antes das duas doses demonstram pior desempenho visuoespacial e de atenção quando comparados a indivíduos infectados depois da administração de duas doses da vacina contra a COVID-19.

Apesar dos dados vacinais autorrelatados geralmente serem os mesmos dos registros em sistemas de saúde (Archambaut et al., 2023), durante a pesquisa foi optado por solicitar o registro do cartão vacinal para cada participante, de modo a preservar a acurácia dos resultados. Desconsiderar os dados autorrelatados dos participantes, entretanto, implicou em uma perda amostral de 43 participantes do estudo.

Os resultados reforçam a importância de políticas públicas de saúde voltadas para a ampliação da cobertura vacinal, principalmente nos países em que a taxa de adesão às doses de reforço é baixa. Os achados mostram a relevância da vacinação não somente para diminuir casos graves e hospitalizações, mas também os efeitos de longo prazo da doença. Um ponto relevante é que todos os participantes do grupo clínico, tanto vacinados quanto não vacinados, tiveram sintomas leves da doença. Nesse sentido, o melhor desempenho do grupo vacinado não tem relação com

a intensidade dos sintomas e gravidade da doença, visto que em ambos os grupos, todos os participantes tiveram sintomas leves.

O presente estudo apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A amostra de conveniência pode introduzir um viés de seleção dos participantes, visto que a escolaridade da amostra não é representativa da população brasileira. A falta dos dados socioeconômicos dos participantes também pode ser uma possível limitação, visto que a prevalência de sintomas pós-COVID tende a ser maior em populações de baixa renda, talvez pela impossibilidade de repouso adequado após a infecção (Williamson et al., 2022). Apesar das mulheres terem uma maior incidência de condições pós-COVID (Davis et al., 2021, Jacobs et al., 2023), a grande prevalência do sexo feminino na amostra também pode ser uma limitação significativa. Outro ponto relevante é que não foi feito sequenciamento genômico para se identificar qual variante do SARS-CoV-2 infectou o participante, visto que alguns estudos apontam diferentes desfechos cognitivos com diferentes variantes (Canas et al., 2023, Hampshire et al., 2024).

Estudos futuros devem investigar de maneira mais aprofundada o mecanismo envolvido na mitigação dos déficits cognitivos pós-COVID pela vacinação, principalmente no que diz respeito a biomarcadores inflamatórios e na interação entre resposta imunológica e cognição. Amostras maiores e mais representativas da população podem possibilitar resultados mais robustos, além da integração de análises longitudinais, para entender melhor a diferença entre o curso dos sintomas entre os grupos vacinados e não vacinados.

Conclusão

O presente estudo fornece dados importantes para o avanço na compreensão do papel da vacinação na mitigação dos déficits cognitivos relacionados à infecção por COVID-19. Apesar do fim da pandemia, muitos indivíduos vivem o impacto de sintomas persistentes, sendo importante o desenvolvimento de estudos que aprofundam a compreensão do mecanismo relacionado às condições pós-COVID, favorecendo o desenvolvimento de estratégias de intervenção eficazes. A vacinação, grande aliada no combate ao vírus, talvez tenha uma contribuição mais importante do que se imagina, sendo relevante dados que incluam o status vacinal como variável de interesse.

Conflitos de Interesse

Todos os autores certificam que não possuem afiliações ou envolvimento com nenhuma organização ou entidade que tenha interesse financeiro ou não financeiro no tema ou nos materiais discutidos neste manuscrito. Os autores declararam não haver potenciais conflitos de interesse em relação à pesquisa, autoria e/ou publicação deste artigo.

Financiamento

Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG); Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (Decit/SECTICS/MS); e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Referências

As referências deste estudo encontram-se na lista de referências da dissertação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta dissertação teve como objetivo entender se a vacinação prévia contra a COVID-19 pode atenuar os déficits cognitivos que são relatados após a infecção. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática da literatura e uma análise empírica com indivíduos infectados sem nenhuma dose ou com duas doses da vacina. A revisão revelou que há poucos estudos abordando essa relação de forma objetiva, e os estudos existentes apresentam metodologias muito diferentes entre si, dificultando comparações mais diretas. Na análise empírica, por sua vez, foram encontrados resultados que mostram que pessoas vacinadas com pelo menos duas doses tiveram um desempenho melhor em testes que avaliam a atenção, velocidade de processamento e processamento visuoespacial.

O estudo empírico complementa a escassez de dados com o tema na literatura, possibilitando uma maior compreensão dos efeitos da vacinação e do mecanismo relacionado ao déficit cognitivo após a infecção. Estudos futuros são necessários para a compreensão ainda mais aprofundada da relação.

Este trabalho reforça a importância da vacinação não apenas para a redução de mortes e complicações da COVID-19, mas também para investigar os seus efeitos na prevenção de déficits cognitivos associados à infecção. Compreender esse impacto pode favorecer políticas públicas e de saúde para promoção da imunização, incentivando campanhas de vacinação.

REFERÊNCIAS

Al-Aly, Z., & Rosen, C. J. (2024). Long Covid and Impaired Cognition—More Evidence and More Work to Do. *New England Journal of Medicine*, 390(9), 858-860.

Al-Aly, Z., Bowe, B., & Xie, Y. (2022). Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine*, 28(7), 1461-1467.

Archambault, P. M., Rosychuk, R. J., Audet, M., Bola, R., Vatanpour, S., Brooks, S. C., ... & Canadian Critical Care Trials Group. (2023). Accuracy of self-reported COVID-19 vaccination status compared with a public health vaccination registry in Québec: observational diagnostic study. *JMIR Public Health and Surveillance*, 9(1), e44465.

Ayoubkhani, D., Bermingham, C., Pouwels, K. B., Glickman, M., Nafilyan, V., Zaccardi, F., ... & Walker, A. S. (2022). Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community-based cohort study. *bmj*, 377.

Ballouz, T., Menges, D., Anagnostopoulos, A., Domenghino, A., Aschmann, H. E., Frei, A., ... & Puhan, M. A. (2023). Recovery and symptom trajectories up to two years after SARS-CoV-2 infection: population based, longitudinal cohort study. *Bmj*, 381.

Baseler, H. A., Aksoy, M., Salawu, A., Green, A., & Asghar, A. U. (2022). The negative impact of COVID-19 on working memory revealed using a rapid online quiz. *PLoS One*, 17(11), e0269353.

Bell, M. L., Catalfamo, C. J., Farland, L. V., Ernst, K. C., Jacobs, E. T., Klimentidis, Y. C., ... & Pogreba-Brown, K. (2021). Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. *PLoS One*, 16(8), e0254347.

Brasil. Ministério da Saúde. (2021). Plano nacional de vacinação contra a COVID-19 (Ed. 06, Versão 3). Recuperado de https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/04/PLANONACIONALDEVACINACAOCOVID19_ED06_V3_28.04.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. (n.d.). SEI-DIGI DEMAS: Vacinação contra COVID-19. Recuperado em 20 de fevereiro de 2025, de https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19.html

Breton, A., Casey, D., & Arnaoutoglou, N. A. (2019). Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *International journal of geriatric psychiatry*, 34(2), 233-242.

Canas, L. S., Molteni, E., Deng, J., Sudre, C. H., Murray, B., Kerfoot, E., ... & Modat, M. (2023). Profiling post-COVID-19 condition across different variants of SARS-CoV-2: a

prospective longitudinal study in unvaccinated wild-type, unvaccinated alpha-variant, and vaccinated delta-variant populations. *The Lancet Digital Health*, 5(7), e421-e434.

Carlile, O., Briggs, A., Henderson, A. D., Butler-Cole, B. F., Tazare, J., Tomlinson, L. A., ... & Eggo, R. M. (2024). Impact of long COVID on health-related quality-of-life: an OpenSAFELY population cohort study using patient-reported outcome measures (OpenPROMPT). *The Lancet Regional Health–Europe*, 40.

Ceban, F. et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 101, 93–135 (2022).

Chau, S. W. H., Chue, T. M., Chan, R. N. Y., Lai, Y. L., Wong, P. W., Li, S. X., ... & Wing, Y. K. (2024). Chronic post-COVID neuropsychiatric symptoms persisting beyond one year from infection: a case-control study and network analysis. *Translational Psychiatry*, 14(1), 261.

Cheetham, N. J., Penfold, R., Giunchiglia, V., Bowyer, V., Sudre, C. H., Canas, L. S., ... & Steves, C. J. (2023). The effects of COVID-19 on cognitive performance in a community-based cohort: a COVID symptom study biobank prospective cohort study. *EClinicalMedicine*, 62.

Cipolli, G. C., Alonso, V., Yasuda, C. L., de Assumpção, D., Cachioni, M., de Melo, R. C., ... & Yassuda, M. S. (2023). Cognitive impairment in post-acute COVID-19 syndrome: a scoping review. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 81(12), 1053-1069.

Cohen, J. (1988). The effect size. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 77-83.

Condie, J., Northstone, K., Major-Smith, D., & Halstead, I. (2024). Exploring associations between the Big Five personality traits and cognitive ability with COVID-19 vaccination hesitancy and uptake among mothers and offspring in a UK prospective cohort study. *Vaccine*, 42(11), 2817-2826.

Crook, H., Raza, S., Nowell, J., Young, M., & Edison, P. (2021). Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *bmj*, 374.

Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y., ... & Akrami, A. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 38.

Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M., & Topol, E. J. (2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*, 21(3), 33-146.

Figueiredo, V. L., & Nascimento, E. D. (2007). Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicologia: teoria e pesquisa*, 23, 313-318.

- de Pádua Serafim, A., Saffi, F., Soares, A. R. A., Morita, A. M., Assed, M. M., de Toledo, S., ... & Durães, R. S. (2024). Cognitive performance of post-covid patients in mild, moderate, and severe clinical situations. *BMC psychology*, 12(1), 236.
- de Paula, J. J., Paiva, G. C. D. C., & Costa, D. D. S. (2015). Use of a modified version of the switching verbal fluency test for the assessment of cognitive flexibility. *Dementia & neuropsychologia*, 9(3), 258-264.
- Elmazny, A., Magdy, R., Hussein, M., Elsebaie, E. H., Ali, S. H., Abdel Fattah, A. M., ... & Soliman, S. H. (2023). Neuropsychiatric post-acute sequelae of COVID-19: prevalence, severity, and impact of vaccination. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 273(6), 1349-1358.
- Fan, Q., Shi, J., Yang, Y., Tang, G., Jiang, M., Li, J., ... & Li, F. (2022). Clinical characteristics and immune profile alterations in vaccinated individuals with breakthrough Delta SARS-CoV-2 infections. *Nature Communications*, 13(1), 3979.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*, 39(2), 175-191.
- Ferrando, S. J., Dornbush, R., Lynch, S., Shahar, S., Klepacz, L., Karmen, C. L., ... & Lerman, D. (2022). Neuropsychological, medical, and psychiatric findings after recovery from acute COVID-19: a cross-sectional study. *Journal of the Academy of Consultation-liaison Psychiatry*, 63(5), 474-484.
- Figueiredo, E. A. B., Silva, W. T., Tsopanoglou, S. P., Vitorino, D. F. D. M., Oliveira, L. F. L. D., Silva, K. L. S., ... & Costa, H. S. (2022). The health-related quality of life in patients with post-COVID-19 after hospitalization: a systematic review. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 55, e0741-2021.
- Frank, M. G., Nguyen, K. H., Ball, J. B., Hopkins, S., Kelley, T., Baratta, M. V., ... & Maier, S. F. (2022). SARS-CoV-2 spike S1 subunit induces neuroinflammatory, microglial and behavioral sickness responses: Evidence of PAMP-like properties. *Brain, behavior, and immunity*, 100, 267-277.
- Gao, P., Liu, J., & Liu, M. (2022). Effect of COVID-19 vaccines on reducing the risk of long COVID in the real world: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 12422.
- Graham, E. L., Clark, J. R., Orban, Z. S., Lim, P. H., Szymanski, A. L., Taylor, C., ... & Korolnik, I. J. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-

hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Annals of clinical and translational neurology*, 8(5), 1073-1085.

Haffke, M., Freitag, H., Rudolf, G., Seifert, M., Doehner, W., Scherbakov, N., ... & Sotzny, F. (2022). Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 138.

Halilova, J. G., Fynes-Clinton, S., Green, L., Myerson, J., Wu, J., Ruggeri, K., ... & Rosenbaum, R. S. (2022). Short-sighted decision-making by those not vaccinated against COVID-19. *Scientific Reports*, 12(1), 11906.

Hampshire, A., Azor, A., Atchison, C., Trender, W., Hellyer, P. J., Giunchiglia, V., ... & Elliott, P. (2024). Cognition and memory after Covid-19 in a large community sample. *New England Journal of Medicine*, 390(9), 806-818.

Hayes, L. D., Ingram, J., & Sculthorpe, N. F. (2021). More than 100 persistent symptoms of SARS-CoV-2 (long COVID): a scoping review. *Frontiers in Medicine*, 8, 750378.

Hitchings, M. D., Ranzani, O. T., Torres, M. S. S., de Oliveira, S. B., Almiron, M., Said, R., ... & Croda, J. (2021). Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: A test-negative case-control study. *The Lancet Regional Health–Americas*, 1.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.

Imperial College COVID-19 Response Team. (2020). Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis-COVID-19 reports [Internet].

Jacobs, M. M., Evans, E., & Ellis, C. (2023). Racial, ethnic, and sex disparities in the incidence and cognitive symptomology of long COVID-19. *Journal of the National Medical Association*, 115(2), 233-243.

JASP Team (2024). JASP (Version 0.19.3)[Computer software].

Kountouris, Y., & Remoundou, K. (2024). Education and vaccine hesitancy: Evidence from the Covid-19 pandemic. *Economics Letters*, 240, 111768.

Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *biometrics*, 159-174.

Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 11(1), 1-12.

Lupu, D., & Tiganasu, R. (2024). Does education influence COVID-19 vaccination? A global view. *Heliyon*, 10(3).

Marra, A. R., Kobayashi, T., Callado, G. Y., Pardo, I., Gutfreund, M. C., Hsieh, M. K., ... & Rizzo, L. V. (2023). The effectiveness of COVID-19 vaccine in the prevention of post-COVID conditions: a systematic literature review and meta-analysis of the latest research. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*, 3(1), e168.

Michael, B. D., Dunai, C., Needham, E. J., Tharmaratnam, K., Williams, R., Huang, Y., ... & Menon, D. K. (2023). Para-infectious brain injury in COVID-19 persists at follow-up despite attenuated cytokine and autoantibody responses. *Nature Communications*, 14(1), 8487.

Miskowiak, K. W., Pedersen, J. K., Gunnarsson, D. V., Roikjer, T. K., Podlekareva, D., Hansen, H., ... & Johnsen, S. (2023). Cognitive impairments among patients in a long-COVID clinic: Prevalence, pattern and relation to illness severity, work function and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, 324, 162-169.

Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., ... & Prisma-P Group. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*, 4, 1-9.

Najjar, S., Najjar, A., Chong, D. J., Pramanik, B. K., Kirsch, C., Kuzniecky, R. I., ... & Azhar, S. (2020). Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *Journal of neuroinflammation*, 17, 1-14.

Nehme, M., Braillard, O., Chappuis, F., & Guessous, I. (2022). The chronification of post-COVID condition associated with neurocognitive symptoms, functional impairment and increased healthcare utilization. *Scientific reports*, 12(1), 14505.

Nitrini, R. (2008). Immediate recall of short stories depends on educational level. *Dementia & Neuropsychologia*, 2(4), 310-314.

Notarte, K. I., Catahay, J. A., Velasco, J. V., Pastrana, A., Ver, A. T., Pangilinan, F. C., ... & Fernández-de-Las-Peñas, C. (2022). Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *EClinicalMedicine*, 53.

Pan American Health Organization. (2023, May 5). OMS declara fim da emergência de saúde pública de importância internacional referente [WHO declares end of public health emergency

of international concern regarding]. Retrieved from <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>

Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... & Gruber, W. C. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England journal of medicine*, 383(27), 2603-2615.

Proal, A. D., & VanElzakker, M. B. (2021). Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Frontiers in microbiology*, 12, 698169.

Riester, K., Brawek, B., Savitska, D., Fröhlich, N., Zirdum, E., Mojtahedi, N., ... & Garaschuk, O. (2020). In vivo characterization of functional states of cortical microglia during peripheral inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 243-255.

Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 109, 102433.

Rutkai, I., Mayer, M. G., Hellmers, L. M., Ning, B., Huang, Z., Monjure, C. J., ... & Fischer, T. (2022). Neuropathology and virus in brain of SARS-CoV-2 infected non-human primates. *Nature communications*, 13(1), 1745.

Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B., ... & Douoguih, M. (2021). Safety and efficacy of single-dose Ad26. COV2. S vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(23), 2187-2201.

Saperia, C., Lynch, S., Dornbush, R., & Ferrando, S. J. (2023). No Difference in Neuropsychiatric PASC Between Vaccinated and Unvaccinated Patients: Further Insights From a Cross-Sectional Study. *Journal of the Academy of Consultation-liaison Psychiatry*, 64(4), 409-411.

Sarker, R., Roknuzzaman, A. S. M., Nazmunnahar, Shahriar, M., Hossain, M. J., & Islam, M. R. (2023). The WHO has declared the end of pandemic phase of COVID-19: Way to come back in the normal life. *Health science reports*, 6(9), e1544.

Scardua-Silva, L., Amorim da Costa, B., Karmann Aventurato, Í., Batista Joao, R., Machado de Campos, B., Rabelo de Brito, M., ... & Lin Yasuda, C. (2024). Microstructural brain abnormalities, fatigue, and cognitive dysfunction after mild COVID-19. *Scientific Reports*, 14(1), 1758.

Sharif, N., Alzahrani, K. J., Ahmed, S. N., & Dey, S. K. (2021). Efficacy, immunogenicity and safety of COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*, 12, 714170.

Son, K. B., Lee, T. J., & Hwang, S. S. (2020). Disease severity classification and COVID-19 outcomes, Republic of Korea. *Bulletin of the World Health Organization*, 99(1), 62.

Stöckli, S., Spälti, A. K., Phillips, J., Stoeckel, F., Barnfield, M., Thompson, J., ... & Reifler, J. (2022). Which vaccine attributes foster vaccine uptake? A cross-country conjoint experiment. *PLoS One*, 17(5), e0266003.

Sugiyama, A., Takafuta, T., Sato, T., Kitahara, Y., Yoshinaga, Y., Abe, K., ... & Tanaka, J. (2024). Natural course of post-COVID symptoms in adults and children. *Scientific Reports*, 14(1), 3884.

Tanriover, M. D., Doğanay, H. L., Akova, M., Güner, H. R., Azap, A., Akhan, S., ... & Aksu, K. (2021). Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *The Lancet*, 398(10296), 213-222.

Taquet, M., Skorniewska, Z., De Deyn, T., Hampshire, A., Trender, W. R., Hellyer, P. J., ... & Thomas-Woods, T. (2024). Cognitive and psychiatric symptom trajectories 2–3 years after hospital admission for COVID-19: a longitudinal, prospective cohort study in the UK. *The Lancet Psychiatry*, 11(9), 696-708.

Thomson, C. A., McColl, A., Cavanagh, J., & Graham, G. J. (2014). Peripheral inflammation is associated with remote global gene expression changes in the brain. *Journal of neuroinflammation*, 11, 1-16.

Tsuchida, T., Hirose, M., Inoue, Y., Kunishima, H., Otsubo, T., & Matsuda, T. (2022). Relationship between changes in symptoms and antibody titers after a single vaccination in patients with Long COVID. *Journal of medical virology*, 94(7), 3416-3420.

Vanderheiden, A., & Klein, R. S. (2022). Neuroinflammation and COVID-19. *Current opinion in neurobiology*, 76, 102608.

Vanderheiden, A., Hill, J. D., Jiang, X., Deppen, B., Bamunuarachchi, G., Soudani, N., ... & Klein, R. S. (2024). Vaccination reduces central nervous system IL-1 β and memory deficits after COVID-19 in mice. *Nature Immunology*, 1-14.

Venkataramani, V., & Winkler, F. (2022). Cognitive deficits in long Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 387(19), 1813-1815.

Visser, D., Golla, S. S., Verfaillie, S. C., Coomans, E. M., Rikken, R. M., van de Giessen, E. M., ... & van Berckel, B. N. (2022). Long COVID is associated with extensive in-vivo neuroinflammation on [18F] DPA-714 PET. *medRxiv*, 2022-06.

Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., ... & Bijker, E. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 397(10269), 99-111.

Wang, Y., & Perlman, S. (2022). COVID-19: inflammatory profile. *Annual review of medicine*, 73(1), 65-80.

Watanabe, A., Iwagami, M., Yasuhara, J., Takagi, H., & Kuno, T. (2023). Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 41(11), 1783-1790.

Williamson, A. E., Tydeman, F., Miners, A., Pyper, K., & Martineau, A. R. (2022). Short-term and long-term impacts of COVID-19 on economic vulnerability: a population-based longitudinal study (COVIDENCE UK). *BMJ open*, 12(8), e065083..

Winter, D., & Braw, Y. (2022). COVID-19: Impact of diagnosis threat and suggestibility on subjective cognitive complaints. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 22(1), 100253.

Wong, R. S. (2021). Inflammation in COVID-19: from pathogenesis to treatment. *International journal of clinical and experimental pathology*, 14(7), 831.

World Health Organization. (2020, abril 27). WHO timeline - COVID-19. Recuperado em 20 de fevereiro de 2025, de <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>

World Health Organization. (n.d.). COVID-19 deaths dashboard. Recuperado em 20 de fevereiro de 2025, de <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>

World Health Organization. (n.d.). COVID-19 vaccines dashboard. Retrieved February 20, 2025, from <https://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines>

Zhao, S., Toniolo, S., Hampshire, A., & Husain, M. (2023). Effects of COVID-19 on cognition and brain health. *Trends in cognitive sciences*.

Ziauddeen, N., Gurdasani, D., O'Hara, M. E., Hastie, C., Roderick, P., Yao, G., & Alwan, N. A. (2022). Characteristics and impact of Long Covid: Findings from an online survey. *PLoS one*, 17(3), e0264331.