UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Danielle Calil de Sousa

AVALIAÇÃO COGNITIVA E NEUROPSIQUIÁTRICA APÓS 12-18 MESES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Belo Horizonte

2024

Danielle Calil de Sousa

AVALIAÇÃO COGNITIVA E NEUROPSIQUIÁTRICA APÓS 12-18 MESES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Paulo Caramelli
Co-orientadora: Profa. Carolina Coimbra Marinho

Belo Horizonte
2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Sousa, Danielle Calil.
SO725a Avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica após 12-18 meses em pacientes hospitalizados por COVID-19 / Danielle Calil de Sousa - - Belo Horizonte: 2024.
96f.: il.

Orientador: Paulo Caramelli.
Coorientadora: Carolina Coimbra Marinho.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1.COVID-19. 2.Disfunção Cognitiva. 3.Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda. 4. Dissertação Acadêmica. I. Caramelli, Paulo. II. Marinho, Carolina Coimbra. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WL 103.4

Bibliotecário responsável: Monaliza Maria da Silveira Caires Lima CRB-6/1707

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 09:00 horas do dia vinte e um de março de dois mil e vinte e quatro, Sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **DANIELLE CALIL DE SOUSA**, número de registro 2022657955, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO. A presidência da sessão coube ao professor **Paulo Caramelli**, Orientador. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Paulo Caramelli- Orientador (UFMG), Carolina Coimbra Marinho(UFMG), Elisa de Paula Franca Resende (UFMG) e Jerusa Smid (Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: **AVALIAÇÃO COGNITIVA E NEUROPSIQUIÁTRICA APÓS 12-18 MESES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 21 de março de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Documento assinado eletronicamente por **Carolina Coimbra Marinho, Professora do Magistério Superior**, em 21/03/2024, às 16:59, 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 **Paulo Caramelli, Coordenador(a)**, em 21/03/2024, às 17:26, 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 **Jerusa Smid, Usuária Externa**, em 28/03/2024, às 10:52, 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 **Elisa de Paula França Resende, Professor(a)**, em 01/04/2024, às 22:22, 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_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3101266** e o código CRC **72EE3B4F**.

Ao Antônio e Leda Calil, minhas inspirações.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Antônio e Laíse, por todo amor, dedicação, acolhimento e incentivo em minha jornada pessoal e profissional.

Ao meu esposo, Henrique, pelo amor, pela amizade, pelo companheirismo e por compartilhar um lar tão harmonioso e saudável.

À minha irmã, Carolina, por ser, até hoje, uma das maiores dádivas da minha vida.

À minha família, carioca e mineira, por serem motivos para a minha vida ser bela e com sentido.

Ao meu orientador, Professor Paulo Caramelli, pela oportunidade em aprender e me auxiliar no desenvolvimento de uma das áreas da Neurologia que mais tenho apreço. Sou eternamente grata à atenção e à paciência de todas as minhas dúvidas nesse processo de pesquisa, assim como ao incentivo realizado, desde então, para o meu aprimoramento profissional.

À minha coorientadora, Professora Carolina Marinho, pela confiança em ofertar um braço desse projeto tão relevante para nossa sociedade, pela paciência, e por todos os conselhos durante a pesquisa.

Ao Professor Arnaldo Leite, pela mesma confiança em conceder a participação nesse projeto e por todos os conselhos.

Aos participantes desse estudo, pela solidariedade, pela paciência e pelos aprendizados. Vocês foram o combustível imprescindível para prosseguir esse estudo a despeito dos desafios.

Aos Professores e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, pelo aprendizado e pela oportunidade em percorrer a trajetória deste grande sonho profissional.

RESUMO

Introdução: Queixas cognitivas na síndrome pós-Covid-19 têm sido bem reportadas. No entanto, estudos sobre os efeitos cognitivos a longo prazo, assim como em populações com baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico, permanecem escassos.

Objetivos: Investigar a presença de alterações cognitivas e neuropsiquiátricas e seus potenciais fatores de risco 12-18 meses após hospitalização por infecção por Covid-19 em uma coorte brasileira.

Métodos: Participantes foram recrutados em três hospitais públicos de Belo Horizonte, entre junho de 2020 e abril de 2021. Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 50 anos, com critérios para síndrome respiratória aguda grave (SARS) e diagnóstico confirmado de Covid-19. Após um ano da admissão hospitalar, os pacientes foram convidados à triagem cognitiva telefônica (TICS-M) e, de forma subsequente, à avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica presencial. O comprometimento cognitivo leve (CCL) foi definido por déficits abaixo de 1,5 desvios-padrão dos dados normativos para idade e escolaridade. Dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais durante a fase aguda da infecção por SARS-CoV-2 foram analisados como potenciais fatores de risco para comprometimento cognitivo após Covid-19.

Resultados: Entre os 133 participantes submetidos ao TICS-M, 19 (14,28%) apresentaram alteração nesse teste de rastreio. Entre os 133 participantes, 65 foram avaliados e incluídos nesta análise. A média de idade foi de 65,3 ± 8,0 anos, 45 (69,2%) eram mulheres, 36 (57,1%) eram pardos, 31 (47,7%) tinham até quatro anos de escolaridade e 46 (83,6%) tinham renda familiar inferior a R$ 3.960 mensais (três salários-mínimos). O tempo médio de internação hospitalar foi de 16,1 ±10,4 dias, 36 (55,4%) necessitaram de cuidados intensivos e 18 (27,7%) necessitaram de suporte ventilatório invasivo. Dos 65 participantes, 70,8% apresentavam CCL com os seguintes subtipos: 50% CCL amnéstico de múltiplos domínios, 6,5% CCL amnéstico de domínio único, 23,9% CCL não amnéstico de domínio único e 19,6% CCL não amnéstico de múltiplos domínios. Idade, sexo feminino e hiposmia foram associados à disfunção cognitiva pós-Covid-19.

Conclusão: O comprometimento cognitivo após 12 a 18 meses de internação por Covid-19 foi um achado frequente na amostra avaliada. O subtipo mais comum encontrado neste estudo foi o CCL amnéstico de múltiplos domínios. Idade, sexo feminino e hiposmia foram associados à disfunção cognitiva pós-Covid-19.

Palavras-chave: “Covid-19”; “infecção por SARS-CoV-2”; “síndrome pós-Covid-19”; “comprometimento cognitivo”; “disfunção cognitiva”; “névoa cerebral”.

ABSTRACT

Background: Cognitive impairment is observed in post-COVID-19 syndrome. However, studies on long-term cognitive effects after SARS-CoV-2 infection in populations with low education and low socioeconomic status are scarce.

Objective: To investigate the cognitive and neuropsychiatric effects and their potential risk factors 12-18 months after hospitalization due to COVID-19 infection in a Brazilian cohort.

Methods: Participants were recruited from three public hospitals in Belo Horizonte, between June 2020 and April 2021, including all patients aged 50+ years who met SARS criteria and had a COVID-19 diagnosis. One year after hospital admission, patients were submitted to a cognitive screening battery (TICS-M). Subsequently, participants underwent cognitive and neuropsychiatric assessment. Mild cognitive impairment (MCI) was defined by deficits that were 1.5 standard deviations or more below age- and education-corrected norms. Sociodemographic, clinical, and laboratory data during the acute phase of SARS-CoV-2 infection were analyzed as potential risk factors for cognitive impairment after COVID-19.

Results: 19/133 (14,28%) of the participants had impaired TICS-M and 65/133 participants were evaluated and included in this analysis. Their mean age was 65,3 ± 8 years, 45 (69,2%) were women, 36 (57,1%) were brown, 31 (47,7%) had up to 4 years of schooling and 46 (83,6%) had a family income below R$ 3960 monthly. The mean length of hospital stay was 16,1 ± 10,4 days, 36 (55,4%) required intensive care and 18 (27,7%) needed invasive ventilatory support. 70.8% had MCI with the following subtypes: 50% amnestic MCI multiple-domain, 6.5% amnestic MCI single-domain, 23.9% non-amnestic MCI single-domain, and 19.6% non-amnestic MCI multiple-domain. Age, female sex and hyposmia were associated with post-COVID-19 cognitive dysfunction.

Conclusions: Cognitive impairment after 12 to 18 months of hospitalization due to COVID-19 was a very frequent finding. The most common subtype found in this study was amnestic MCI multiple-domain. Age, female sex and hyposmia were associated with post-COVID-19 cognitive dysfunction.

Keywords: “COVID-19”; “SARS-CoV-2 infection”; “post-COVID-19 syndrome”; “cognitive impairment”; “cognitive dysfunction”; “brain fog”.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Marcos históricos da pandemia da Covid-19.
Figura 2. Delineamento do estudo.
Figura 3. Fluxograma do delineamento amostral do estudo.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Caracterização dos pacientes segundo os subtipos de CCL.
Gráfico 1. Caracterização dos pacientes segundo comprometimento nos domínios cognitivos.
Gráfico 3. Curva ROC para o TICS-M à luz do comprometimento cognitivo.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Estudos com avaliação cognitiva após 12 meses da fase aguda da infecção por SARS-CoV-2.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização dos pacientes de acordo com as características sociodemográficos

Tabela 2. Caracterização dos pacientes de acordo com os dados clínicos

Tabela 3. Caracterização dos participantes de acordo com os resultados dos testes cognitivos, neuropsiquiátricos e funcionais

Tabela 4. Avaliação da influência das características sociodemográficos no comprometimento cognitivo

Tabela 5. Avaliação da influência dos dados clínicos no comprometimento cognitivo

Tabela 6. Avaliação da influência dos transtornos psiquiátricos no comprometimento cognitivo

Tabela 7. Fatores associados ao comprometimento cognitivo (Modelo de regressão logística)

Tabela 8. Avaliação da acuidade do teste TICS-M para o rastreio de comprometimento cognitivo

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Chinese Center for Diasease Control and Prevention (CCDC)

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

World Health Organization (WHO)

Estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPIN)

Unidade de terapia intensiva (UTI)

International Monetary Fund (IMF)

Produto interno bruto (PIB)

Center for Disease Control and Prevention (CDC)

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV)

Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)

Proteína nucleocapsídeo (N)

Proteína matrix (M)

Proteína de pequeno envelope (E)

Glicoproteína de superfície (S)

SARS-CoV-2 Interagency Group (SIG)

U.S. Department of Health and Human Services (HHS)

Variante de elevada consequência (VOHC)

Variante de preocupação (VOC)

Variante de interesse (VOI)

Variantes sob monitoramento (VBM)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2)

Serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2)

Sistema Nervoso Central (SNC)

Líquido cefalorraquidiano (LCR)

Proteína ácida fibrilar glial (GFAP)

National Institute for Clinical Excellence (NICE)

Síndrome respiratória aguda grave (SARS)

Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-M)

Universidade de Minas Gerais (UFMG)

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas gerais (HC-UFMG)

Hospital Eduardo de Menezes (HEM)

Hospital Júlia Kubitschek (HJK)

Exame Cognitivo de Addenbrooke Versão Revisada (ACE-R)

Teste de Recordação Seletiva e Guiada com Evocação Imediata (TRSLG-EI)

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

Escala de Impacto de Eventos Revisada (IES-R)

Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (FAQ)

Miniexame do Estado Mental (MEEM)

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV (DSM-IV)

ROC (Receive Operator Characteristic)

Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)

Proteína C reativa (PCR)

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)

Síndrome pós cuidado intensivo (SPCI)

Tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodesoxiglicose (PET/TC 18F-FDG)

Sumário

Introdução 17
1 Antecedentes Científicos 20
1.1 As coronaviroses. 20
1.2 SARS-Cov-2: origem, filogenia, estrutura e genoma viral. 20
1.3 A fisiopatologia do SARS-CoV-2 e o potencial neurotropismo. 21
1.3.1 Neurotropismo viral. 22
1.3.2 Neuroinflamação. 23
1.4 Condição pós-Covid-19. 24
1.5 Comprometimento cognitivo na síndrome pós-Covid-19. 25
2 Relevância e Justificativa 31
3 Objetivos 32
3.1 Objetivo primário 32
3.2 Objetivos secundários 32
4 Hipótese nula 33
5 Materiais e Métodos 34
5.1 Tipo de estudo 34
5.2 Critérios de inclusão 34
5.3 Critérios de exclusão 34
5.4 Tamanho amostral 34
5.5 Delineamento do estudo 35
5.6 Análise estatística 38
5.6.1 Estatística Descritiva 38
5.6.2 Estatística Inferencial 38
5.6.3 Teste diagnóstico 39
5.6.4 Probabilidade de significância (p) 39
5.7 Aspectos éticos 39
6 Resultados 40
7 Discussão 60
7.1 Comprometimento cognitivo 60
7.2 Transtornos psiquiátricos 63
7.3 Avaliação do TICS-M como ferramenta de rastreio 63
7.4 Contribuições 64
7.5 Limitações 65
8 Conclusões 66
9 Referências 67
10 Anexo 80

Introdução

A pandemia da Covid-19 foi considerada uma grande ameaça mundial. Em dezembro de 2019, o surgimento de uma nova infecção viral, descrita inicialmente na cidade de Wuhan na China, apresentou um rápido alastramento global - o que impactou esferas essenciais para o bem-estar social: a saúde, a educação e a economia[1].

Em 7 de janeiro de 2020, através de análises de *swab* orofaríngeo realizados pelo *Chinese Center for Diasease Control and Prevention* (CCDC) foi identificado o vírus responsável: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2)[2].

Em 30 de janeiro de 2020, a *World Health Organization* (WHO) decretou início do Estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPIN) em decorrência do avanço dos casos de Covid-19. É a sexta vez que esse marco é declarado por essa instituição, geralmente reservado para eventos extraordinários que possam constituir risco de saúde pública para outros países em decorrência da disseminação internacional de doenças, necessitando, portanto, de uma resposta internacional coordenada e imediata. Em 11 de março de 2020, a Covid-19 foi declarada como pandemia[2].

Desde então, diversas repercussões foram observadas, seja em curto, médio e longo prazo. Já na primeira onda de casos durante a pandemia, diversos países apresentaram sinais de colapso nos sistemas de saúde: escassez de leitos hospitalares com ênfase em unidades de terapia intensiva (UTI), falta de insumos como medicamentos, falta de equipamentos de proteção individual, além das dificuldades na manutenção/reposição de profissionais de saúde também acometidos pela infecção.

O impacto na saúde estendeu-se até para aqueles não acometidos diretamente pela infecção do SARS-CoV-2. Em decorrência das medidas de isolamento social, necessárias naquele momento para evitar a propagação altamente contagiosa do vírus, foi observado um aumento na prevalência de doenças psiquiátricas como transtornos de ansiedade e depressão[3].

A necessidade do isolamento social durante a pandemia também gerou implicações socioeconômicas. Em 2020, a *International Monetary Fund* (IMF) previu uma contração de 4,4% na economia global que, de acordo com os analistas, esse valor seria pior do que o ocorrido na Grande Depressão em 1929[1]. Ainda em 2020, a *World Trade Organization* avaliou um possível declínio de 12,9 a 31,9% no comércio global[1]. Durante o primeiro

ano da pandemia, também foi observado um grande aumento nas taxas de desemprego. Nos Estados Unidos, país com a maior potência global econômica, houve taxa de desemprego estimada em 4,4%, um dos níveis mais elevados desde agosto de 2017[1].

No Brasil, houve também uma recessão econômica em um país já fragilizado após um período de recessão econômica em 2015 e 2016. Houve queda de 9.7% no produto interno bruto (PIB) ainda no segundo trimestre de 2020. Nesse primeiro ano da pandemia, foi observado um aumento na taxa de desemprego de 34% entre maio e dezembro de 2020[4].

Em estudo brasileiro que utilizou inteligência artificial para avaliar fatores de risco no desfecho clínico de pacientes acometidos por Covid-19, os fatores socioeconômicos, estruturais e étnicos apresentaram maior associação com mortalidade do que as comorbidades do indivíduo[5]. Ademais, em estudo comparativo sobre a tomada de decisão durante a pandemia em 16 países de diferentes continentes, a diversidade de respostas apresentou associação com fragilidades pré-existentes em saúde pública, em economia e em política de cada país[6].

A vacinação contra a Covid-19 foi iniciada em 8 de dezembro de 2020 ─ considerando a aplicação fora do âmbito de ensaios clínicos. Após um ano da introdução da vacina, há estimativas de que 55,9% da população global havia recebido pelo menos uma dose de imunização, 45,5% duas doses e 4,3% dose de reforço[7].

A imunização ofertou proteção não apenas diretamente aos indivíduos vacinados como indiretamente através da redução de risco de infecção realizada a partir de um ambiente com uma maior cobertura vacinal. Em estudo publicado na *Lancet Infectious Diseases* em 2022, foi estimado que a vacinação apresentou potencial de prevenção de 14.4 milhões de óbitos por Covid-19 em 185 países e territórios (sendo incluso, nessa análise, países em desenvolvimento) no período após um ano do início de imunização contra essa doença[7].

Em 17 de janeiro de 2021, foi iniciada a vacinação contra Covid-19 no Brasil. Em estudo baseado em modo estatístico bayesiano, foi estimado que a vacinação no Brasil evitou mais de 167 mil hospitalizações em indivíduos acima de 60 anos, considerado um decréscimo de 35% comparado a um cenário sem história de imunização[8].

Em 5 de maio de 2023, a WHO decretou o fim da ESPIN. Contudo, a Covid-19 permanece com propagação caracterizada como uma pandemia, cabendo aos países conduzirem as próprias políticas de saúde para o manejo dessa doença[2].

De acordo com o painel da Covid-19 atualizada frequentemente pela WHO, em 10 de setembro de 2023, já foram registrados mais de 770 milhões de indivíduos acometidos por essa condição e mais de 6,9 milhões de óbitos. No Brasil, nessa mesma data, há mais de 37 milhões de casos cadastrados e mais de 704 mil óbitos[9].

Ainda que o fim da ESPIN seja uma notícia otimista frente a um período de sofrimento individual e coletivo, grande parte da população acometida pela Covid-19 ainda apresenta consequências na saúde mesmo após a fase aguda da infecção[2; 10].

Diante desse panorama, foi publicada a definição de caso para condição pós-Covid-19[10], definida como a persistência ou o surgimento de sintomas ou de sinais clínicos mesmo após a fase aguda da infecção. Entre as manifestações clínicas dessa condição, destaca-se o *brain fog*, termo que engloba queixas como esquecimento, desatenção, dificuldade em concentração, distratibilidade, dificuldade no encontro de palavras e excesso de esforço cognitivo[11].

Queixas cognitivas, em geral, apresentam maior associação com estresse mental e dificuldades na realização de tarefas diárias. Esses sintomas, portanto, impactam a qualidade de vida de um indivíduo. Em 2017, a *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), publicou folheto descrevendo o declínio cognitivo subjetivo como um problema de saúde pública diante de sua prevalência e impacto[12].

A proposta de investigar a presença de efeitos cognitivos de longo prazo na população acometida por Covid-19 torna-se relevante a fim de possibilitar não apenas um maior diagnóstico dessa complicação, como também a formulação de estratégias preventivas e reabilitadoras para essa população.

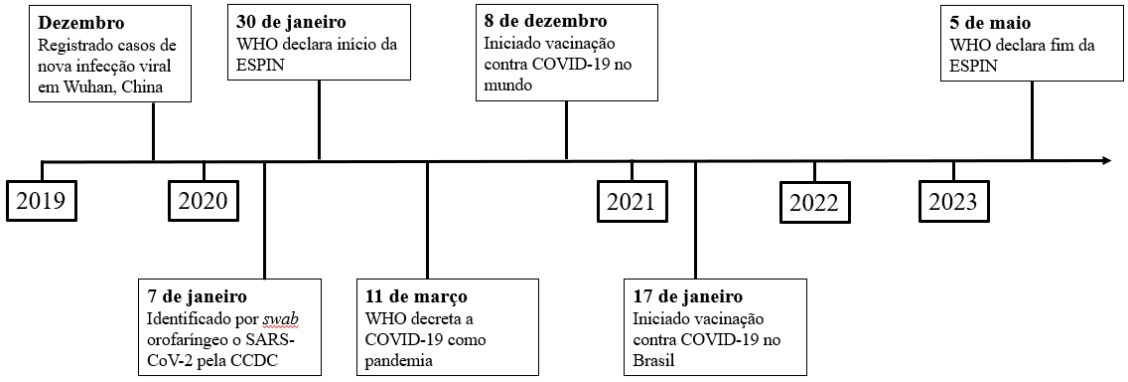


Figura 1. Marcos históricos da pandemia da Covid-19.

1 Antecedentes Científicos

1.1 As coronaviroses.

O emprego do termo "coronavírus" foi derivado da palavra latina *corona* - cujo significado corresponde à coroa - em virtude de a superfície viral remeter a esse objeto na visualização em microscopia eletrônica[13].

O coronavírus, pertencentes à família *Coronaviridae*, é um grupo de vírus cuja estrutura é envelopada, não segmentada, de cadeia simples e com genoma RNA positivo com aproximadamente 32 kilobases (um dos maiores genomas descritos para um RNA vírus)[14; 15].

A primeira descrição de coronavírus ocorreu na década de 30, em hospedeiros animais como suínos, bovinos e felinos. Posteriormente alguns estudos demonstraram que os morcegos eram um grande reservatório de diferentes cadeias virais dessa família[16].

Em humanos, a primeira descoberta de coronavírus foi em torno da década de 60. Há descrição para sete cadeias diferentes de coronavírus humanas. Quatro são responsáveis por infecções de trato respiratório leves presentes globalmente, como: 229E, NL63, OC43 E HKU1. As três cadeias remanescentes, por sua vez, refletiram surtos epidemiológicos, em que duas foram surtos epidêmicos – S*evere Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) e *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) – e, a mais recente, um surto pandêmico, a SARS-CoV-2[13].

O primeiro surto epidêmico ocorreu pela infecção do SARS-CoV em 2002, na China, com taxa de letalidade em torno de 10%. Por outro lado, a infecção pela MERS-CoV ocorreu em 2012, na Arábia Saudita, com taxa de letalidade estimada em 35%[15].

Os surtos epidêmicos provocados pelo SARS-CoV e pela MERS-CoV possuem descrição de maior taxa de letalidade e menor taxa de transmissibilidade ao comparar com os dados epidemiológicos atuais da infecção por SARS-CoV-2[9; 13].

1.2 SARS-Cov-2: origem, filogenia, estrutura e genoma viral.

O SARS-CoV-2, pertencente ao gênero *betacoronavirus*, apresentou suas primeiras descrições em 2019 na cidade de Wuhan, em que sua potencial origem tem sido associada a um mercado de peixe responsável por vender tanto frutos do mar como também animais vivos, entre eles aves e outros de vida selvagem[15].

A análise de sequência genômica do SARS-CoV-2 apresentou similaridade equivalente a 96% do genoma presente em coronaviroses no morcego, de forma que esse mamífero foi apontado como um potencial hospedeiro nativo. Ainda assim, a rota entre o hospedeiro intermediário e a transmissão do vírus para humanos não é plenamente elucidada[13; 16].

O ácido nucleico do SARS-CoV-2 é composto por quase 30 mil nucleotídeos que compõe uma fita simples, de sentido positivo, de RNA, responsável pela codificação de 27 proteínas. Entre as proteínas codificadas, quatro são proteínas de superfície: proteína nucleocapsídeo (N), proteína matrix (M), proteína de pequeno envelope (E) e glicoproteína de superfície ou "*spike*" (S), sendo esta última uma das grandes responsáveis pela invasão viral à célula hospedeira[17].

A característica de um extenso genoma viral, aliado ao processo natural de transcrição genômica do SARS-CoV-2, favorece uma elevada taxa de recombinação, de inserções ou deleções de nucleotídeos e de mutações pontuais desse vírus[18].

Desde o início da pandemia para o panorama atual, diversas variações do genoma viral foram encontradas, sendo nomeadas e rastreadas por diferentes sistemas de nomenclatura como GISAID, Nextstrain e Pango. As principais variantes, acompanhadas pela WHO, são Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron, Epsilon, Eta, Theta, Kappa, Lambda e Mu[19].

Atualmente, o grupo *SARS-CoV-2 Interagency Group* (SIG) – estabelecido pela The *U.S. Department of Health and Human Services* (HHS) – é um recurso para coordenar a avaliação de variantes emergentes e monitorizá-las no seu potencial impacto sob as perspectivas vacinais, diagnósticas e terapêuticas. A SIG realiza a classificação em quatro tipos: variante de elevada consequência (VOHC), variante de preocupação (VOC), variante de interesse (VOI) e variantes sob monitoramento (VBM)[20].

Segundo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), o *status* das principais variantes do SARS-CoV-2 – cuja última atualização ocorreu em setembro de 2023 – estão classificados como VBM pela SIG. A designação na classificação VBM indica que a circulação dessas variantes tem sido baixa nos Estados Unidos, mesmo que previamente tenham sido associadas a doenças graves ou de alta transmissibilidade[20].

1.3 A fisiopatologia do SARS-CoV-2 e o potencial neurotropismo.

O genoma do SARS-CoV-2, por ser de cadeia de RNA, é encapsulado e replicado no citoplasma do hospedeiro. A transmissão do nucleocapsídeo para a célula hospedeira

resulta da capacidade do patógeno em fundir a sua estrutura envelopada com a membrana da célula hospedeira[21].

A proteína *spike*, constituinte da estrutura de superfície do vírus, desempenha papel essencial nessa invasão. A proteína S viral liga-se à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) presente na membrana de algumas células do hospedeiro. A interação da proteína S com a ACE-2 na membrana do hospedeiro possibilita a clivagem da proteína S, mediada pela serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2), permitindo a invasão celular pelo vírus[21].

Além da invasão viral à célula hospedeira, a interação do SARS-CoV-2 com a ACE-2 do hospedeiro proporciona alterações moleculares no sistema renina-angiotensina desse organismo. A enzima conversora de angiotensina 2, presente nas células do hospedeiro, possui função catalisadora da conversão da angiotensina II (Ang-II) em angiotensina 1 a 7 (Ang 1-7). Por sua vez, a angiotensina II e as angiotensinas de 1 a 7 apresentam reações antagonistas entre si. Enquanto o aumento de angiotensina II e a interação com o receptor AT1 estimulam vias pró-inflamatórias, pró-fibróticas e pró-trombóticas; em contraponto, o aumento de angiotensinas 1-7, ao interagir com o receptor Mas, estimulam vias antiinflamatórias, anti-fibróticas, anti-trombóticas e com efeitos vasodilatadores[22].

A interação entre o vírus e a ACE-2 do hospedeiro reduz a conversão de angiotensina II, gerando, portanto, alterações moleculares que são pró-inflamatórias. Tais implicações fisiológicas contribuem para as manifestações sistêmicas da infecção da Covid-19.

1.3.1 Neurotropismo viral.

A presença de manifestações neurológicas na Covid-19, aliada a evidências biológicas, incitaram a ideia de um possível neurotropismo pelo SARS-CoV-2. Ainda assim, não há plena elucidação sobre como o SARS-CoV-2 invade o sistema nervoso central. Há duas principais teorias na literatura que sugerem como pode ocorrer essa invasão, seja por um modo direto ou indireto.

A teoria de um mecanismo direto postula que a entrada viral ocorre no momento da inalação do vírus e do seu contato com os receptores de neurônios olfatórios presentes na cavidade nasal. Através desse mecanismo, o patógeno se projeta para os axônios desse neurônio e, por meio de um deslocamento axonal retrógrado, atinge o sistema nervoso central. Dessa forma, a invasão viral no sistema nervoso central (SNC) não teria

correlação com uma capacidade do vírus em desviar-se do mecanismo de proteção da barreira hematoencefálica[21; 23].

Por outro lado, no mecanismo de invasão indireta, a invasão do SARS-CoV-2 no SNC pode ser mediada tanto por invasão viral nas células endoteliais da barreira hematoencefálica, como por infecção de células sanguíneas (leucócitos) da circulação sistêmica através de um mecanismo semelhante ao Cavalo de Troia[21; 23].

Embora a detecção do SARS-CoV-2 em tecidos cerebrais e epitélios olfatórios em pacientes submetidos à autópsia como também o achado de sequências de RNA viral em líquido cefalorraquidiano (LCR) terem sido embasamentos para sustentar essas teorias acerca do neurotropismo, a infecção viral direta é considerada rara e não justificável para sequelas de curto e longo prazo da Covid-19[24].

1.3.2 Neuroinflamação.

A partir de estudo de revisão sistemática, apenas uma minoria dos pacientes com manifestações neurológicas de SNC da Covid-19 apresentavam presença viral ou de anticorpos específicos do vírus em LCR, enquanto a maioria dessa amostra possuiu elevação de marcadores de injúria cerebral e de citocinas pró-inflamatórias como IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8 e TNF. Diante disso, a presença de neuroinflamação diante da ausência de invasão direta do vírus no SNC sugeriu a presença de efeitos indiretos desse patógeno na neurofisiopatologia[25].

A infecção do SARS-CoV-2 desencadeia astrogliose reativa, um processo que gera alterações na expressão gênica, bioquímica e morfológica dos astrócitos. Esse processo pode proporcionar um fenótipo pró-inflamatório e destrutivo dos astrócitos, gerando um aumento nas liberações de citocinas e de fatores neurotóxicos. Ademais, essas células gliais perdem a capacidade de manter a integridade da barreira hematoencefálica, de forma que células imunológicas plasmáticas possam adentrar o sistema nervoso central. Toda essa atuação aumenta o processo de neuroinflamação. Uma evidência que sustenta o papel da ativação astrocitária na neuropatogênese do SARS-CoV-2 é o aumento dos níveis plasmáticos de proteína ácida fibrilar glial (GFAP)[23].

Em relação à tempestade de citocinas desencadeada nesses processos, vale destacar que ─ em termos de biomarcador prognóstico ─ os níveis de IL-6 foram encontrados de forma elevada em pacientes com manifestações neurológicas na Covid-19. Os astrócitos reativos são fonte predominante de IL-6 no sistema nervoso central. Essa interleucina

aparentemente pode funcionar como mediador de inflamação, desmielinização e, também, de astrogliose[23].

Outro mecanismo imunomediado postulado na neuropatogênese do Covid-19 está relacionado à mimetização molecular de algumas proteínas do SARS-CoV-2 com proteínas presentes da célula do hospedeiro. Dessa forma, à medida que o sistema imunológico desenvolve anticorpos contra antígenos virais, alguns desses epítopos podem se assemelhar a antígenos do hospedeiro, tornando-se alvo e exacerbando o processo de resposta inflamatória. Apesar de possíveis epítopos (como hexa-peptideo e hepta-peptideo da glicoproteína *spike* do SARS-CoV-2) terem sido identificados como contribuintes potenciais em distúrbios autoimunes da Covid-19, ainda não é esclarecido a magnitude do efeito desses autoanticorpos na neurofisiopatologia viral[25].

A resposta imunológica promove uma exacerbação de todo ambiente pró-inflamatório, de modo que acarrete dano à integridade da barreira hematoencefálica, da bainha de mielina e da membrana axonal. Na medida em que o dano tecidual continua, mais antígenos semelhantes a epítopos virais podem ser liberados. Sendo assim, a resposta imunológica de longa duração, desencadeada por células T de memória ativadas, e a produção de anticorpos, por células B de memória, podem justificar a observação tardia de algumas manifestações neurológicas da Covid-19[25].

1.4 Condição pós-Covid-19.

Embora a infecção aguda pelo SARS-CoV-2 possua uma definição clara, a condição pós-Covid-19 não apresenta uma definição e terminologia globalmente concordante entre as instituições. Um desafio para esse consenso se deve à heterogeneidade dos sintomas descritos após a infecção e à dificuldade de atribuição desses sintomas ao próprio contexto pós-infeccioso. Um dado que corrobora esse obstáculo é a presença de mais de 100 sintomas descritos em literatura de indivíduos com persistência de sintomas após a fase aguda de Covid-19[10].

A WHO utiliza o termo condição pós-Covid-19 para definir o surgimento ou a persistência de sintomas pelo menos três meses após infecção provável ou confirmada pelo SARS-CoV-2. Os sintomas devem persistir por pelo menos dois meses e não podem ser justificáveis por diagnóstico alternativo.

Já a *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), define como Covid longa os casos que abrangem a Covid-19 sintomática em andamento e a síndrome pós-Covid-19. A Covid-19 sintomática em andamento se trata de manifestações que persistem entre 4 a

12 semanas após a infecção aguda por Covid-19. Já a síndrome pós-Covid-19 se trata de manifestações que se desenvolvem durante ou após a infecção consistente com Covid-19, sendo persistentes por pelo menos 12 semanas e não justificáveis por diagnóstico alternativo.

Por outro lado, a CDC utiliza o termo condição pós-Covid-19 como termo guarda-chuva para descrever as amplas consequências em saúde que persistem acima de quatro semanas após a infecção aguda por SARS-CoV-2.

1.5 Comprometimento cognitivo na síndrome pós-Covid-19.

Os sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos pertencem a uma das categorias de queixas mais reportadas na síndrome pós-Covid-19. Nesse grupo, referido como Neuro-Covid-longa, as queixas cognitivas são um dos sintomas em destaque[26].

Em publicação na *Lancet Regional Health Western Pacific* em 2023, foi proposto uma estrutura diagnóstica para comprometimento cognitivo pós-Covid-19 que contemple: (1) indivíduos com história suspeita ou confirmada de infecção por SARS-CoV-2 e (2) persistência ou surgimento de sintomas cognitivos após 12 semanas não sendo explicáveis por diagnóstico alternativo, possuindo perfil cognitivo com déficit atencional podendo ou não estar associado a alteração de memória episódica e função executiva. [27].

Em revisão sistemática e metanálise publicada por Ceban e colaboradores[28], a partir da análise de 43 estudos, foi evidenciado que 22% dos indivíduos apresentaram comprometimento cognitivo após 12 semanas da infecção por Covid-19. Não foram encontradas associações com gênero, com indicação de hospitalização ou com avaliação antes ou após seis meses de acompanhamento da fase aguda. Contudo, essa metanálise apresentou alto grau de heterogeneidade ($I^2 = 98\%$), o que dificulta a validação desse resultado.

Em revisão sistemática e metanálise publicada por Sobrino-Relaño e colaboradores[29], a partir da análise de 25 estudos (seis inclusos na metanálise), o grupo com Covid-19 apresentou maior comprometimento cognitivo ao comparar com controles saudáveis. Nesse estudo, também foi encontrada uma heterogeneidade moderada ($I^2 = 63$).

A estimativa de prevalência do comprometimento cognitivo na síndrome pós-Covid-19, embora seja um dado curioso e importante, principalmente em termos de gestão de saúde pública, trata-se de uma tarefa com diversos entraves. Tais entraves, inclusive, são

algumas das justificativas para a heterogeneidade das revisões sistemáticas apresentadas anteriormente, como: (1) a definição diagnóstica de comprometimento cognitivo, (2) o tempo de avaliação para comprometimento cognitivo após a fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2, (3) a heterogeneidade dos dados sociodemográficos e clínicos das amostras, (4) a variabilidade de políticas de saúde entre os locais onde os estudos foram realizados, considerando questões como quarentena e vacinação[27].

Em estudo espanhol com proposta de desenvolver um critério para a disfunção cognitiva na síndrome pós-Covid-19[30], 440 participantes com queixas cognitivas após três meses do diagnóstico foram submetidos à avaliação neuropsicológica. Com tempo médio de aplicação dessa intervenção em comparação à fase aguda da infecção por SARS-CoV-2 de 16 meses, foi encontrada alteração em pelo menos um domínio cognitivo em 41.2% da amostra (para o ponto de corte abaixo de 1 desvio-padrão do dado normativo) e em 17.3% (para o ponto de corte abaixo de 1.5 desvios-padrão). Considerando ambos os critérios de ponto de corte na avaliação neuropsicológica, o achado mais encontrado foi comprometimento de domínio único, sendo os domínios mais afetados, em ordem decrescente: atenção/velocidade de processamento, memória episódica, função executiva, habilidades visuaisespaciais e, por fim, linguagem.

Alguns estudos evidenciaram fatores que possam estar mais associados ao comprometimento cognitivo após Covid-19. Alguns estudos observacionais evidenciaram que meia-idade e sexo feminino apresentaram maior risco para desenvolvimento de comprometimento cognitivo nessa população[27]. Além disso, a infecção grave por SARS-CoV-2 ─ principalmente atrelados a características como necessidade de terapia intensiva, disfunção pulmonar grave e d-dímero sérico elevado ─ também apresentou associação pior desfecho em cognição[31;32]. Por outro lado, em revisão sistemática e metanálise avaliada por Gao e colaboradores[33], um potencial fator protetivo para queixas cognitivas na síndrome pós-Covid-19 seria a vacinação.

O Quadro 1 expõe, de forma mais clara, a heterogeneidade dos estudos de avaliação cognitiva após 12 meses da fase aguda da infecção por Covid-19.

Quadro 1. Estudos com avaliação cognitiva após 6 meses da fase aguda da infecção por SARS-CoV-2.

Estudo/Ano/País	Desenho do estudo	Características e tamanho da amostra	Tempo de avaliação	Ferramentas de acesso cognitivo	Resultados
Miskowiak e colaboradores, 2022[34] (Dinamarca)	Coorte prospectiva	▪ n = 29 (T1) e 25 (T2) ▪ Idade média de 56 (±10,7) ▪ Sexo feminino: 48% ▪ Escolaridade média 14.84 (±3,8) ▪ Indivíduos hospitalizados por Covid-19 no Hospital Bispebjerg	Avaliação em 2 tempos: 3 meses (T1) e 12 meses (T2)	Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry Danish Version com os subtestes: Verbal learning (VLT-I), Working memory (WMT), verbal fluency (VFT), delayed memory (VLT-D) e (5) processing speed (PST); Trail Making Test- Part B (TMT-B).	▪ Avaliação em T2: 56% com comprometimento cognitivo relevante de acordo com dados normativos; 48% com critério para comprometimento global e 8% comprometidos seletivamente. ▪ Principais alterações: memória processual e aprendizado verbal, fluência verbal e velocidade de processamento
Carbone e colaboradores, 2022[35] (Áustria)	Estudo transversal aninhado para caso controle	▪ n = 55 ▪ Idade média de 54,4 (±13,3) ▪ Sexo feminino: 44% ▪ Escolaridade média 13,3 (±2,5) ▪ Indivíduos com Covid-19 confirmados por RT-PCR, não necessariamente hospitalizados	12 meses	Montreal Cognitive Assessment (MoCA); Testes com performance sacádica; Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A/D); Fatigue Assessment Scale (FAS)	▪ Participantes com Covid-19 apresentaram maiores erros em testes anti-sacádicos e de dupla tarefa além de maiores erros antecipatóries em testes pró-sacada ao comparar com controles. Pacientes hospitalizados possuíram pior performance ao comparar com grupo ambulatorial e controles. ▪ Principal alteração em função executiva
Frontera e colaboradores, 2022[36] (Estados Unidos)	Coorte prospectiva	▪ n = 174 ▪ Idade média de 64 anos (52-73) ▪ Sexo feminino: 34% ▪ 74% com escolaridade acima de 12 anos ▪ Indivíduos hospitalizados por Covid-19 em 4 hospitais em Nova York	Avaliação em 2 tempos: 6 meses (T1) e 12 meses (T2)	modified Rankin Scale (mRS), Barthel Index of activities of daily living, telephone Montreal Cognitive Assessment (t-MoCA), Quality of Life in Neurologic Disorders (Neuro-QoL)	▪ Alteração em 50% da amostra através do t-MoCA (considerado anormais abaixo de 18 pontos)

Ferrucci e colaboradores, 2022[37] (Itália)	Coorte prospectiva	▪ n = 76 (T1) e 53 (T2) ▪ Idade média: 56,24 (±12,08) e 58,51 (±10,29) ▪ Sexo feminino: 26.3% (T1) e 28.3% (T2) ▪ Escolaridade ≥ 9 anos: 71% (T1) e 67,9% (T2) ▪ Indivíduos hospitalizados por Covid-19 em 2 hospitais em Milão	Avaliação em 2 tempos: 5 meses (T1) e 12 meses (T2)	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-NT); Serial Recall Test (SRT); Spatial Recall Test (SPART); Symbol-Digit Modalities Test (SDMT); Paced Serial Additions Test (PASAT); Word List Generation (WLG)	▪ Avaliação em T2: 49.1% da amostra ainda apresentava déficit em pelo menos um teste cognitivo, 32.1% com déficit em pelo menos dois testes e 13.2% com déficit em acima de três testes. ▪ Principal alteração em teste de velocidade de processamento, seguido por teste visuoespacial e memória verbal.
Vasile e colaboradores, 2023[38] (Romênia)	Coorte prospectiva	▪ n = 137 ▪ Idade entre 45-60 anos: 51.8% ▪ Sexo feminino: 54% ▪ Escolaridade acima do ensino médio: 87,5% ▪ Indivíduos hospitalizados por Covid-19 em hospital em Galati	Avaliação em 3 tempos: alta hospitalar (T1), 6 meses (T2) e 12 meses (T3)	Mini-Mental State Examination (MMSE); Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	▪ Comprometimento cognitivo leve (MoCA entre 18-25 pontos) em 19.7% no T1. A taxa desse escore caiu 5.1% após 6 meses (T2) e 1.46% após 12 meses (T3). ▪ Subescala de atenção no MoCA foi a área mais alterada no T1 e persistiu em 92.7% desses pacientes após 12 meses (T3).
Delgado-Alonso e colaboradores, 2022[39] (Espanha)	Caso-controle	▪ n = 50 ▪ Idade média 51,06 (±11,65) ▪ Sexo feminino: 74% ▪ Escolaridade média 13,58 (±4,01) ▪ 36% hospitalizados por Covid-19	Avaliação 9,12 (± 3,46) meses	Forward and backward digit span; Corsi block-tapping test; Symbol Digit Modalities Test (SDMT); Boston Naming Test (BNT); Judgment Line Orientation (JLO); Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) (copy and recall at 3, 30 min, and recognition); Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT); Verbal fluencies; Stroop Color-Word Interference Test; Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)	▪ A frequência de comprometimento cognitivo foi pelo menos 3 vezes maior no grupo com Covid-19 ao comparar com controles. ▪ O grupo com Covid-19 apresentou pior performance em atenção e função executiva, com alterações na velocidade de processamento, atenção dividida, atenção seletiva, vigilância visual, memória de trabalho e inibição, memória episódica e processamento visuoespacial.
Becker e colaboradores, 2021[40] (Estados Unidos)	Estudo transversal	▪ n = 740 ▪ Idade média 51,06 (±11,65) ▪ Sexo feminino: 63% ▪ Escolaridade acima de 12 anos em 86%	Avaliação em 7,6 (±2,7) meses	Number Span forward and backward; Trail Making Test Part A and Part B; Phonemic and category fluency; Hopkins Verbal Learning Test–Revised	▪ Alteração mais proeminente em velocidade de processamento (18%), função executiva (16%), fluência categórica (20%), memória de trabalho (24%) e memória episódica (23%)

		▪ 27% hospitalizados por Covid-19 ▪ Indivíduos com registro Mount Sinai Health System			
Gonçalves e colaboradores, 2022[41] (São Paulo, Brasil)	Coorte prospectiva	▪ n = 1105 ▪ Idade média 64,9 (±9,9) ▪ Sexo feminino: 44,3% ▪ Escolaridade média 6.3 (±4,2) ▪ 14,4% apresentavam diagnóstico prévio de demência ou queixas amnésticas ▪ Indivíduos hospitalizados por Covid-19 em hospital em São Paulo	Avaliação em 5 tempos: 1 mês, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses	10-point cognitive screener (10-CS) e 8-Item Informant Interview to Differentiate Aging and Dementia (AD8) realizados via telefone	▪ O grupo com comprometimento cognitivo no 10-CS era mais idoso, com menor nível educacional e maior percentual prévios de queixas amnésticas ou diagnóstico de demência. ▪ Entre 946 sequências de trajetória cognitiva nos participantes sem história prévia de demências ou queixas amnésticas, 101 participantes apresentaram alteração cognitiva de longo prazo após 12 meses da infecção (10,7%). Esse grupo, comparado aos outros, apresentaram maior idade e sexo feminino.
Diana e colaboradores, 2022[42] (Itália)	Coorte prospectiva	▪ n = 21 (T1), 19 (T2), 16 (T3) ▪ Idade média: 57 com d.p. 15 (T1), 57 com d.p. 15 (T2) e 50 com d.p. 15 (T3) ▪ Sexo feminino: 28% (T1), 26% (T2), 25% (T3) ▪ Escolaridade média: 11 com d.p. 3 (T1), 12 com d.p. 3 (T2) e 11 com d.p. 3 (T3) ▪ Indivíduos hospitalizados por Covid-19 em hospital na Itália	Avaliação em 3 tempos: 6 (T1), 16 (T2), 22 (T3) meses.	Avaliação no T1: Mini Mental State Evaluation (MMSE); Attentional Matrices; Trail Making Test (TMT); Forward and backward digit span; Rey Verbal Learning Test (RVLT); Babcock Story Recall Test (BSRT); Copy and recall of Rey-Osterrieth's complex fig.; Frontal Assessment Battery (FAB); Verbal fluency by letter (i.e., phonemic fluency) and category (semantic fluency); Weigl's Sorting Task; Raven's Matrices Em T2 E T3 foram adicionados os seguintes testes: Computerized reaction time test (Open-source Open-access Reaction Time test, OORT); Oral version of Symbol Digit Modalities Test (SDMT); the Clock Drawing Test (CDT); the Modified Five	▪ Alteração cognitiva em 52% da amostra no T1 em pelo menos um domínio cognitivo (principalmente memória verbal). No T2, performance patológica em pelo menos um domínio e em 53% quando implementado uma performance limítrofe. Na avaliação final em T3, 12,5% apresentaram alteração patológica em pelo menos um domínio cognitivo.

				Point Test for non-verbal fluency, the alternate verbal fluency.	
Liu e colaboradores, 2022[43] (China)	Coorte prospectiva	▪ n = 1438 (Covid-19) ▪ Idade média 69 (IQR: 66-74) ▪ Sexo feminino: 51,95% ▪ Escolaridade mediana 12 (IQR: 9-12) ▪ Indivíduos hospitalizados por Covid-19 em 3 hospitais em Wuhan, China	Avaliação em 6 e 12 meses	Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly e the Telephone Interview of Cognitive Status-40	▪ Incidência de comprometimento cognitivo na amostra em 12,45% após 12 meses.
Brutto e colaboradores, 2021[44] (Equador)	Coorte prospectiva	▪ n = 52 (Covid-19) e n = 41 (assintomáticos e soronegativos para Covid-19) ▪ Idade média 62,6 (± 11 anos) ▪ Sexo feminino: 63% ▪ Não informado escolaridade da amostra ▪ MoCA (baseline): 23 (± 4.2) ▪ Coorte com avaliação de status cognitivo antes e depois da pandemia por Covid-19, avaliando apenas Covid-leve	Avaliação em 6 meses	Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	▪ Observado declínio cognitivo em 21% do grupo com Covid-19 leve e 2% do grupo assintomático e soronegativo.

2 Relevância e Justificativa

Considerando a alta prevalência de sintomas referentes à condição pós-Covid-19 e uma escassez de dados referentes à duração desses efeitos a longo prazo, investigar as queixas cognitivas ─ apenas um entre esse conjunto de sintomas ─ torna-se imprescindível, especialmente em populações pouco representadas nos estudos publicados até o momento (i.e., indivíduos com baixa escolaridade, baixo nível socioeconômico). Afinal, a realização desse estudo possibilita uma maior identificação dessa complicação na condição pós-Covid-19, como também a formulação de estratégias preventivas e reabilitadoras para essa população.

3 Objetivos

3.1 Objetivo primário

▪ Investigar a presença de comprometimento cognitivo após 12-18 meses em pacientes hospitalizados por Covid-19.

3.2 Objetivos secundários

▪ Investigar o perfil cognitivo acometido nessa amostra como sintoma de síndrome pós-Covid-19.

▪ Investigar se há marcadores clínicos na fase aguda da infecção pelo Covid-19 que possam ser considerados como preditivos para comprometimento cognitivo.

▪ Avaliar a sensibilidade e a especificidade do teste de rastreio cognitivo *Modified Telephone Interview for Cognitive Status* (TICS-M) como teste diagnóstico para comprometimento cognitivo após Covid-19.

4 Hipótese nula

O comprometimento cognitivo não possui associação com a hospitalização por Covid-19 após 12 a 18 meses do evento.

5 Materiais e Métodos

5.1 Tipo de estudo

▪ Estudo transversal, observacional, não controlado, aninhado no estudo longitudinal Pós-Covid-19 da Universidade de Minas Gerais (UFMG).

5.2 Critérios de inclusão

Esse estudo foi iniciado a partir de queixas cognitivas relatadas por participantes no acompanhamento longitudinal da coorte da pesquisa intitulada "Covid-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais e tomográficos no acompanhamento dos pacientes após a doença aguda pela infecção de SARS-CoV-2" assim como iniciada apenas após aprovação da emenda para extensão desse projeto. Nessa coorte, havia sido incluso indivíduos igual e acima de 18 anos, com internação hospitalar por Covid-19 (positividade em RT PCR para SARS-CoV-2 em swab naso/orofaríngeo ou aspirado traqueal) com critérios de gravidade ao se enquadrar em síndrome respiratória aguda grave (SARS). Os participantes apresentaram histórico de internação hospitalar em três instituições participantes do projeto: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas gerais (HC-UFMG), Hospital Eduardo de Menezes (HEM) e Hospital Júlia Kubitschek (HJK).

Portanto, neste estudo, os critérios de inclusão foram:

▪ Indivíduos em acompanhamento no estudo de coorte Pós-Covid-19 do HC-UFMG pelo menos até o D365 após a infecção.

▪ Indivíduos igual ou acima de 50 anos, em virtude de um dos testes aplicados neste estudo apresentar dados normativos apenas para a população acima dessa faixa etária.

5.3 Critérios de exclusão

▪ Diagnóstico prévio de demência de qualquer etiologia;

▪ Pacientes em cuidados paliativos;

5.4 Tamanho amostral

A amostra foi realizada por conveniência com a característica de que todos os pacientes hospitalizados nos três hospitais participantes (HC-UFMG, HEM e HJK) foram convidados para a pesquisa Pós-Covid-19.

5.5 Delineamento do estudo

Entre junho de 2020 e abril de 2021, foi realizado o recrutamento dos participantes nas três instituições hospitalares participantes (HC-UFMG, HEM e HJK). Os sobreviventes à infecção por Covid-19 foram incluídos na pesquisa caso preenchido o termo de consentimento livre e esclarecido. A coleta de dados sociodemográficos e clínico-laboratoriais foi realizada durante a internação hospitalar dos participantes.

Após um ano da admissão hospitalar, os participantes com seguimento ambulatorial no HC-UFMG foram convidados a participar de rastreamento cognitivo telefônico através do teste *Modified Telephone Interview for Cognitive Status* (TICS-M)[45]. O TICS-M é uma ferramenta de rastreio pragmática para avaliar comprometimento cognitivo em pacientes sem a necessidade de interação física. É uma entrevista telefônica composta por 13 itens que avalia quatro domínios cognitivos: orientação (7 pontos), memória imediata e evocativa (25 pontos), atenção/cálculo (6 pontos) e linguagem (1 ponto). É composto por 13 itens, com escore que varia entre zero a 39. A aplicação desse teste tem duração estimada entre cinco a dez minutos. De acordo com estudo adaptado e validado no Brasil, o ponto de corte para comprometimento cognitivo seria menor ou igual a 14 pontos em relação ao escore total[46]. O TICS-M foi aplicado por alunos de iniciação científica da UFMG após capacitação realizada pela autora.

Após o rastreio cognitivo, os indivíduos foram convidados a participar de avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica abrangente em caráter presencial realizada no Ambulatório Bias Fortes do HC-UFMG. O convite foi realizado via telefone e quando do aceite era realizada a marcação da consulta. Os participantes eram chamados, sempre que possível, de forma alternada: avaliação de participantes com TICS-M alterado e com TICS-M normal.

O protocolo de avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica foi composto pelos seguintes testes neuropsicológicos e escalas psiquiátricas: Exame Cognitivo de Addenbrooke Versão-Revisada (ACE-R), Teste de Recordação Seletiva e Guiada com Evocação Imediata (TRSLG-EI), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), Escala de Impacto de Eventos Revisada (IES-R) e Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer (FAQ).

O ACE-R avalia seis domínios cognitivos: orientação e atenção (18 pontos), memória (26 pontos), função executiva (14 pontos), linguagem (26 pontos) e habilidade visuoespacial (16 pontos). A pontuação total do indivíduo é obtida pela soma das pontuações de todos os subtestes, variando de zero a 100, dos quais 30 pontos

correspondem a itens do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM). Pode ser administrado em aproximadamente 20 minutos. O instrumento apresenta validação para a população brasileira e dados normativos conforme faixa etária e escolaridade[47; 48].

O Teste de Recordação Seletiva Livre e Guiada com Evocação Imediata é um teste de memória projetado para controlar a atenção e o processamento cognitivo a fim de identificar o comprometimento de memória que não é secundário à déficit atencional. É iniciado com uma fase de estudo em que os participantes são solicitados a identificar cada figura em um bloco contendo quatro figuras através de uma pista. Depois que todos os quatro itens são identificados, a recordação imediata com pistas é testada, proporcionando prática de recuperação enquanto os itens ainda estão na memória de trabalho. A pesquisa é realizada novamente para itens não recuperados pela evocação livre. O procedimento é continuado para o próximo bloco de quatro itens até que todos as 16 figuras tenham sido identificadas e recuperadas em evocação imediata. O procedimento é seguido por três tentativas de recordação, cada uma consistindo em recordação livre seguida por recordação com pistas para itens não recuperados por evocação livre. Os itens não recuperados por evocação guiada são novamente apresentados, exceto no terceiro ensaio. Cada ensaio é separado por 20 segundos de interferência com cálculos simples. O escore do teste está de acordo com a avaliação da evocação livre (a soma cumulativa de evocação livre dos três ensaios) e a evocação total (a soma cumulativa de evocação livre e evocação guiada dos três ensaios). O instrumento leva entre 12 a 15 minutos para a aplicação dos três ensaios de evocação e mais 25 minutos de uma última tentativa para obter evocação tardia livre e total da memória. Possui adaptação transcultural para a população brasileira[49] e validação para população brasileira, sendo utilizado os pontos de corte sugeridos no estudo de Zibetti e colaboradores[50]. A aplicação de TRSLG-EI consiste em acessar a memória não verbal, sendo um bom recurso para avaliação desse domínio ao considerar o contexto educacional global da população brasileira.

A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão é proposta como uma autoavaliação confiável para rastreamento de ansiedade e depressão clinicamente significativa em pacientes atendidos em ambiente de clínica médica geral. A escala contém 14 questões de múltipla escolha. É composto por subescalas de ansiedade e de depressão, em que cada é composta por sete itens. Cada item varia de 0 a 3 pontos. Cada subescala possui pontuação total variando de 0 a 21. O tempo de aplicação dura aproximadamente 4 minutos. O ponto de corte definido foi estabelecido a partir dos valores do trabalho

original, em que escores iguais ou maiorias a 9 em cada subescala poderiam sugerir diagnóstico para ansiedade e/ou depressão[51].

A Escala de Impacto de Eventos Revisada avalia o sofrimento subjetivo causado por eventos traumáticos. O participante responde às questões com base nos sete dias anteriores à aplicação da escala. É composto por 22 itens, distribuídos em três subescalas (evitação, intrusão e hiperestimulação), que incluem critérios de avaliação de transtorno de estresse pós-traumático publicados no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV (DSM-IV). A pontuação de cada questão varia de 0 a 4 pontos, e o cálculo do escore de cada subescala (evitação, intrusão e hiperestimulação) é obtido por meio da média dos itens que compõem as subescalas. O escore total é a soma dos escores das subescalas. O tempo de aplicação é de aproximadamente 15 minutos. É escala com adaptação transcultural para a população brasileira com ponto de corte estimado acima de 5,6 pontos para rastreamento de transtorno de estresse pós-traumático[52].

O Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer é instrumento composto por 10 itens a fim de determinar a funcionalidade do participante com base no nível de independência na realização das atividades de vida diária. Cada item é pontuado numa escala de 0 (independência) a 3 (dependência), em que pontuações mais altas refletem maior dependência do indivíduo. Possui rápida aplicação, em média de sete minutos, com questionário apresentando escore entre zero a 30 pontos[53]. A aplicação é realizada com o acompanhante do participante. É exame validado para a população brasileira, com ponto de corte acima de cinco pontos no questionário para indicar incapacidade funcional[54; 55].

Todo o protocolo da avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica, em caráter presencial, foi realizado pela autora, com duração programada para 60 minutos.

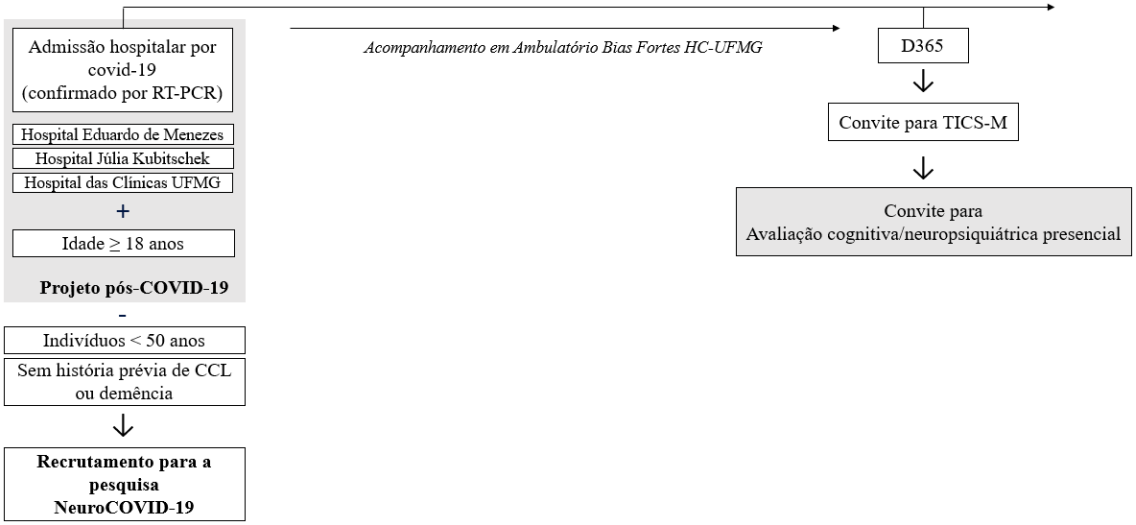


Figura 2. Delineamento do estudo.

5.6 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS para Windows versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)[56].

5.6.1 Estatística Descritiva

As variáveis numéricas foram avaliadas quanto à normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov) para a seleção da apresentação dos dados. Essas variáveis numéricas foram apresentadas como as medidas descritivas mínimo, máximo, mediana, intervalo interquartilíco, média e desvio-padrão (d.p.). Já as variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de valores absolutos e percentuais[57].

O objetivo primário foi estudado de forma descritiva a partir da detecção de comprometimento cognitivo na amostra estudada segundo os critérios do estudo de Winblad e colaboradores[58]. Logo, o diagnóstico de comprometimento cognitivo foi representado em casos de desempenho inferior a 1,5 desvios-padrão dos domínios cognitivos (atenção, função executiva, memória e linguagem) de acordo com os dados normativos corrigidos para faixa etária e escolaridade presentes no ACE-R e o ponto de corte sugerido para a evocação livre e total realizada tardiamente (após 25 minutos) do TRSLG-EI.

5.6.2 Estatística Inferencial

A associação entre duas variáveis categóricas foi realizada utilizando-se o teste Qui-quadrado de Pearson (ou teste exato de Fisher quando apropriado)[57; 59].

Já a associação de variáveis numéricas comparadas entre grupos com ou sem comprometimento cognitivo após Covid-19 foi realizada através do Teste T de Student ou Mann-Whitney, de acordo com a distribuição dos dados[60].

Com o objetivo de avaliar se a incidência do comprometimento cognitivo identificado no estudo difere significativamente do valor de referência de comprometimento cognitivo na população brasileira, o teste T de Student para uma amostra foi utilizado[57].

O modelo de regressão logística foi utilizado para identificar quais as variáveis ou fatores estão associados, de forma conjunta, na ocorrência de um determinado evento de interesse, neste estudo, a ocorrência de comprometimento cognitivo após Covid-19. O

modelo inicial foi construído a partir da seleção de variáveis em que, na análise univariada, apresentaram probabilidade de significância até 0,25. Foi aplicado o teste Hosmer-Lemeshow para avaliar a bondade do ajuste do modelo logístico, com o objetivo de verificar se as potenciais variáveis para explicar um desfecho categórico dicotômico (neste caso, comprometimento cognitivo) são ou não suficientes; isto é, quando não significativo há uma indício de que o ajuste do modelo foi bom[61]. Ressalta-se que o teste da razão de Verossimilhança foi utilizado com o intuito de verificar se a retirada das variáveis não significativas no modelo completo realmente não interferiu na variável desfecho e, portanto, a redução do modelo (retirada das variáveis) não prejudicou na predição da variável resposta estudada. A avaliação do ajuste do modelo levou- em consideração o cálculo do pseudo R2 e os parâmetros para avaliação de acuidade (Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo) do modelo gerado pela análise de Regressão Logística[61].

5.6.3 Teste diagnóstico

Com o objetivo de determinar um ponto de corte para o TICS-M que melhor discrimine o comprometimento cognitivo após a Covid-19, foi utilizada a curva ROC (*Receive Operator Characteristic*)[62].

5.6.4 Probabilidade de significância (p)

Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas.

5.7 Aspectos éticos

Este estudo foi avaliado e sua execução foi aprovada pelo Comitê de ética em Pesquisa da UFMG e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

Esse projeto consta como dados da emenda do título de pesquisa “Covid-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais e tomográficos no acompanhamento dos pacientes após a doença aguda pela infecção de SARS-Cov-2” cujo número do parecer é: 4.932.048.

6 Resultados

O recrutamento para o projeto ocorreu entre 4 de junho de 2020 e 20 de abril de 2021, com um total de 427 participantes. A partir da avaliação de critérios de inclusão e exclusão do estudo, 321 foram incluídos: 49 participantes do HC-UFMG, 151 do HEM e 121 do HJK.

Após um ano da data da internação hospitalar por Covid-19, 160 participantes foram convidados para realizar a bateria de rastreio telefônico cognitivo TICS-M. Entre os 133 participantes submetidos ao exame de rastreio, 19 participantes apresentaram TICS-M alterado (14,28%) e 114, TICS-M normal (85,72%).

Entre o período de 12-18 meses após a internação hospitalar, os participantes foram convidados para participar da avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica realizada no Ambulatório Bias Fortes no HC-UFMG. Nesse período, 65 participantes foram avaliados, sendo 15 com TICS-M alterado e 50 com TICS-M normal.

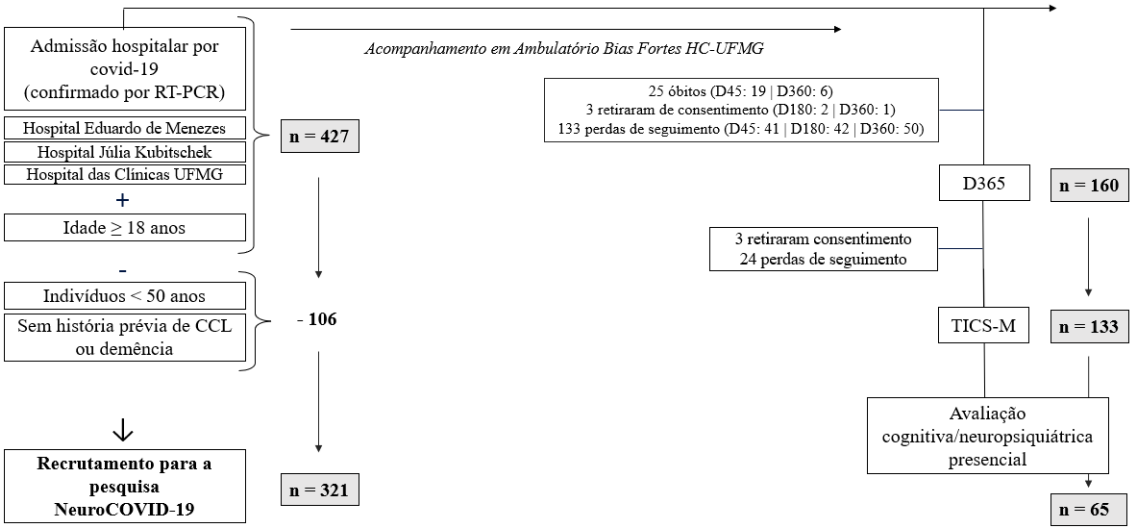


Figura 3. Fluxograma do delineamento amostral do estudo.

A Tabela 1 e a Tabela 2 revelam, respectivamente, o perfil sociodemográfico e clínico-laboratorial da amostra composta por 65 participantes.

A amostra apresentou média de idade de 65,3 anos (desvio-padrão de 8 anos), em que 69,2% são mulheres, 57,1% se autodeclararam como pardos, 47,7% apresentaram escolaridade até 4 anos e 83,6% apresentavam renda familiar abaixo de três salários-mínimos.

Tabela 1. Caracterização dos pacientes de acordo com as características sociodemográficos.

Característica	Resultado
Faixa etária	
50 a 59 anos	14 (21,5%)
60 a 69 anos	31 (47,7%)
70 a 79 anos	18 (27,7%)
80 anos ou mais	2 (3,1%)
Total	65 (100,0%)
Idade	
Mínimo – Máximo	50,0 – 85,0
Média ± desvio-padrão	65,3 ± 8,0
Mediana (P_{25} – P_{75})	64,0 (60,0 – 71,0)
Sexo	
Feminino	45 (69,2%)
Masculino	20 (30,8%)
Total	65 (100,0%)
Cor autodeclarada	
Amarela	1 (1,6%)
Branca	11 (17,5%)
Indígena	2 (3,2%)
Parda	36 (57,1%)
Preta	13 (20,6%)
Total	63 (100,0%)
Sem informação	2
Renda familiar	
Sem renda	1 (1,8%)
< 1 salário-mínimo	1 (1,8%)
1-3 salários-mínimos	44 (80,0%)
4-5 salários-mínimos	6 (10,9%)
6-15 salários-mínimos	3 (5,5%)
Total	55 (100,0%)
Sem informação	10
Escolaridade	
0	4 (6,2%)
1 a 4 anos	27 (41,5%)
5 a 8 anos	14 (21,5%)
9 a 11 anos	13 (20,0%)
12 anos ou mais	7 (10,8%)
Total	65 (100,0%)

Base de dados: 65 pacientes

O tempo de internação hospitalar dos pacientes apresentou média de 16,1 dias (desvio-padrão de 10,4 dias). Entre esses participantes, 55,4% apresentaram necessidade de internação em UTI com o tempo médio de permanência nessa unidade de 9,5 dias (desvio-padrão de 7,3 dias). O uso de ventilação mecânica foi necessário em 27,7% dos pacientes. Foi diagnosticado síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) em 4,7% dos pacientes, com uso de vasopressores em 14,5% dos casos e o uso de inotrópicos em 4,8% dos casos. Na Tabela 2, pode ser também observada uma caracterização dos resultados laboratoriais como d-dímero, proteína C reativa (PCR), linfócitos e relação PaO2/FiO2 na admissão hospitalar dos participantes.

Na fase aguda da infecção por Covid-19, a hiposmia foi reportada em 34,4% dos pacientes, disgeusia em 39,1% e cefaleia em 20%. Quanto à história patológica pregressa desses pacientes, a hipertensão arterial foi a mais prevalente (75,4%), seguida de obesidade (41,5%) e, por conseguinte, diabetes mellitus (38,5%).

Durante a avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica presencial, 18,5% dos participantes estavam sob uso de medicamentos que possuíam propriedades anticolinérgicas com potencial de interferir na cognição.

Tabela 2. Caracterização dos pacientes de acordo com os dados clínicos (continua)

Característica	Resultado
Tempo de internação	
Mínimo – Máximo	3,0 – 53,0
Média ± desvio-padrão	16,1 ± 10,4
Mediana (P_{25} – P_{75})	15,0 (8,0; 20,5)
Sem informação	1
UTI	
Não	29 (44,6%)
Sim	36 (55,4%)
Total	65 (100,0%)
Tempo de UTI	
Mínimo – Máximo	1,0 – 32,0
Média ± desvio-padrão	9,5 ± 7,3
Mediana (P_{25} – P_{75})	7,0 (4,0; 12)
Sem informação	1
Uso de ventilação mecânica	
Não	47 (72,3%)
Sim	18 (27,7%)
Total	65 (100,0%)
SARA	
Não	61 (95,3%)
Sim	3 (4,7%)
Total	64 (100,0%)
Sem informação	1
Terapia de substituição renal	
Não	64 (98,46%)
Sim	1 (1,54%)
Total	65 (100,0%)
Vasopressores	
Não	53 (85,5%)
Sim	9 (14,5%)
Total	62 (100,0%)
Sem informação	3
Inotrópicos	
Não	59 (95,2%)
Sim	3 (4,8%)
Total	62 (100,0%)
Sem informação	3

Tabela 2. Caracterização dos pacientes de acordo com os dados clínicos (continua).

Característica	Resultado
Drogas que interferem na cognição	
Não	53 (81,5%)
Sim	12 (18,5%)
Total	65 (100,0%)
Comorbidades	
HAS	49 (75,4%)
DM	25 (38,5%)
DPOC	2 (3,1%)
Obesidade	27 (41,5%)
DRC	4 (6,3%)
Outras	22 (33,8%)
D-dímero	
Mínimo – Máximo	173,0 – 69.981,0
Média ± desvio-padrão	5.787,2 ± 14.356,1
Mediana (P_{25} – P_{75})	1.210,0 (597,0; 2.949,0)
Sem informação	12
PCR	
Mínimo – Máximo	0,0 – 343,0
Média ± desvio-padrão	100,8 ± 76,1
Mediana (P_{25} – P_{75})	87,5 (53,3; 148,8)
Sem informação	1
Linfócitos	
Mínimo – Máximo	0,0 – 118,0
Média ± desvio-padrão	5,9 ± 21,0
Mediana (P_{25} – P_{75})	0,9 (0,6 ; 1,5)
Sem informação	4
Relação PaO2/FiO2	
< 100 com suporte ventilatório (+4)	2 (3,4%)
< 200 com suporte ventilatório (+3)	10 (16,7%)
< 300 (+2)	26 (43,3%)
>400 (+0)	11 (18,3%)
300-399 (+1)	11 (18,3%)
Total	60 (100,0%)
Sem informação	5
Hiposmia	
Não	42 (65,6%)
Sim	22 (34,4%)
Total	64 (100,0%)
Sem informação	1

Tabela 2. Caracterização dos pacientes de acordo com os dados clínicos (conclusão).

Característica	Resultado
Disgeusia	
Não	39 (60,9%)
Sim	25 (39,1%)
Total	64 (100,0%)
Sem informação	1
Cefaleia	
Não	51 (79,7%)
Sim	13 (20,3%)
Total	64 (100,0%)
Sem informação	1

Base de dados: 65 pacientes
Legenda: UTI (terapia intensiva); SARA (síndrome de angústia respiratória grave); PCR (proteína C reativa); Relação PaO2/FiO2 (relação de pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio)

Para avaliar se a amostra dos 65 participantes poderia ser representativa diante dos pacientes elegíveis para o estudo na época do recrutamento (Projeto NeuroCovid-19), foi realizada uma comparação entre os grupos diante de características sociodemográficas e clínicas. A amostra deste estudo, composta por 65 participantes, apresentou uma maior predominância do sexo feminino, uma maior diversificação racial (quanto à cor autodeclarada) e menor acometimento quanto à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ─ conforme ilustrado em tabelas presentes na seção Apêndice deste documento.

A avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica dos participantes está demonstrada na Tabela 3. O tempo médio de avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica presencial dos participantes foi de 14,6 meses após a internação hospitalar. A presença de comprometimento cognitivo leve foi encontrada em 70,8% dos participantes. Considerando a prevalência do comprometimento cognitivo na população brasileira, com base no estudo de Cesar e colaboradores[63] (estimado em 19,5%), temos que a prevalência observada nesse estudo (70,8%) foi significativamente superior ($p < 0,001$, teste T de Student para uma amostra).

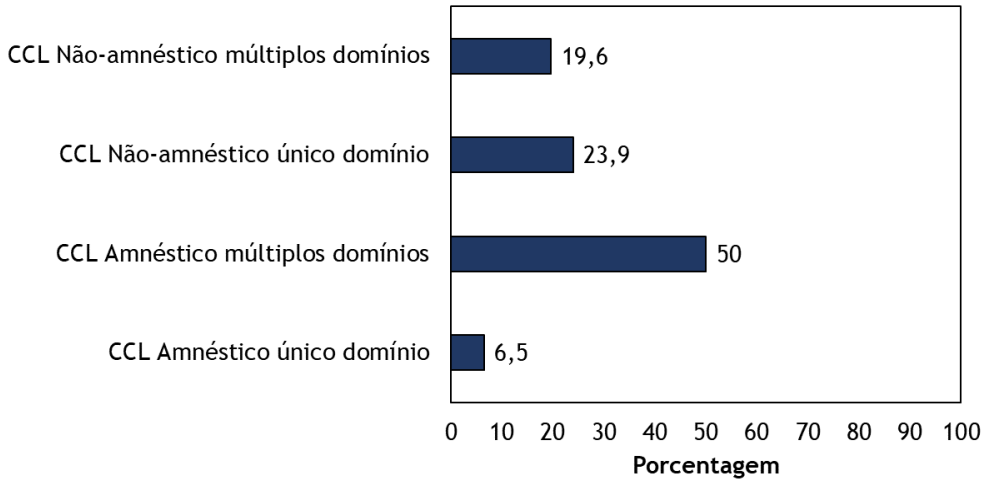


Gráfico 1. Caracterização dos pacientes segundo os subtipos de CCL.
Base de dados: 65 pacientes.

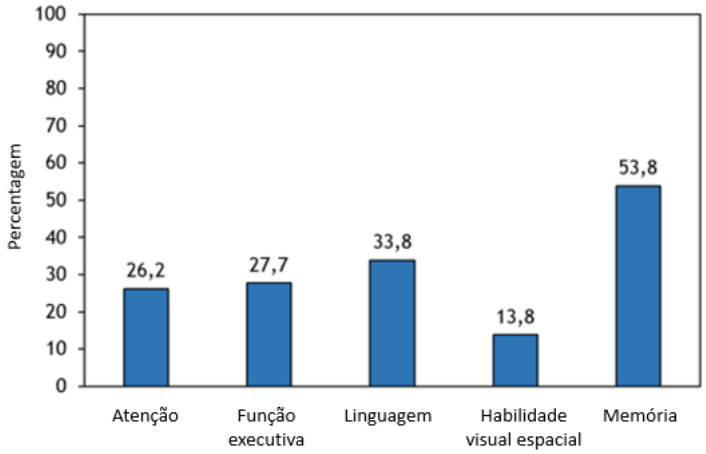


Gráfico 2. Caracterização dos pacientes segundo comprometimento nos domínios cognitivos.
Base de dados: 65 pacientes.

Na avaliação de sintomas neuropsiquiátricos através da aplicação de escalas, 36,9% dos participantes apresentaram sintomas de ansiedade, 13,8% sintomas de depressão e 35,4% sintomas subjetivos para transtorno de estresse pós-traumático. Na avaliação da funcionalidade foi observado que 3,2% da amostra apresentou comprometimento significativo nas atividades diárias de vida conforme a pontuação na escala FAQ, indicando diagnóstico de demência.

Tabela 3. Caracterização dos participantes de acordo com os resultados dos testes cognitivos, neuropsiquiátricos e funcionais.

Característica	Resultado
TICS-M	
Normal	50 (76,9%)
Alterado	15 (23,1%)
Total	65 (100,0%)
Mini-Exame do estado mental	
Normal	58 (89,2%)
Alterado	7 (10,8%)
Total	65 (100,0%)
ACE-R (Escore Global)	
Normal	40 (61,5%)
Alterado	25 (38,5%)
Total	65 (100,0%)
ACE-R Atenção e orientação	
Normal	48 (73,8%)
Alterado	17 (26,2%)
Total	65 (100,0%)
ACE-R Memória	
Normal	48 (73,8%)
Alterado	17 (26,2%)
Total	65 (100,0%)
ACE-R Fluência	
Normal	47 (72,3%)
Alterado	18 (27,7%)
Total	65 (100,0%)

Tabela 3. Caracterização dos participantes de acordo com os resultados dos testes cognitivos, neuropsiquiátricos e funcionais.

Característica	Resultado
ACE-R Linguagem	
Normal	43 (66,2%)
Alterado	22 (33,8%)
Total	65 (100,0%)
ACE-R Visual-espacial	
Normal	56 (86,2%)
Alterado	9 (13,8%)
Total	65 (100,0%)
TRSLG-EI | EL1	
Normal	61 (93,8%)
Alterado	4 (6,2%)
Total	65 (100,0%)
TRSLG-EI | ET1	
Normal	59 (90,8%)
Alterado	6 (9,2%)
Total	65 (100,0%)
TRSLG-EI | EL2	
Normal	63 (96,9%)
Alterado	2 (3,1%)
Total	65 (100,0%)
TRSLG-EI | ET2	
Normal	47 (72,3%)
Alterado	18 (27,7%)
Total	65 (100,0%)
TRSLG-EI | EL3	
Normal	63 (96,9%)
Alterado	2 (3,1%)
Total	65 (100,0%)
TRSLG-EI | ET3	
Normal	59 (90,8%)
Alterado	6 (9,2%)
Total	65 (100,0%)
TRSLG-EI | ELT	
Normal	63 (96,9%)
Alterado	2 (3,1%)
Total	65 (100,0%)

Tabela 3. Caracterização dos participantes de acordo com os resultados dos testes cognitivos, neuropsiquiátricos e funcionais (conclusão).

Característica	Resultado
TRSLG-EI | ET	
Normal	47 (72,3%)
Alterado	18 (27,7%)
Total	65 (100,0%)
TRSLG-EI | EL-Tardio	
Normal	65 (100,0%)
Alterado	0 (0,0%)
Total	65 (100,0%)
TRSLG-EI | TardioT	
Normal	57 (87,7%)
Alterado	8 (12,3%)
Total	65 (100,0%)
HADS-A	
Normal	41 (63,1%)
Alterado	24 (36,9%)
Total	65 (100,0%)
HADS-D	
Normal	56 (86,2%)
Alterado	9 (13,8%)
Total	65 (100,0%)
IES-R	
Normal	42 (64,6%)
Alterado	23 (35,4%)
Total	65 (100,0%)
Comprometimento cognitivo	
Normal	19 (29,2%)
Alterado	46 (70,8%)
Total	65 (100,0%)
FAQ	
Sem incapacidade funcional (0 a 5)	61 (96,8%)
Com incapacidade funcional (6 ou mais)	2 (3,2%)
Total	63 (100,0%)
Sem informação	2

Base de dados: 65 pacientes

Legenda: TICS-M (Modified Telephone Interview for Cognitive Status); ACE-R (Exame Cognitivo de Addenbrooke Versão-Revisada); TRSLG-EI (Teste de Recordação Seletiva e Guiada com Evocação Imediata), EL1 (primeiro ensaio livre); ET1 (primeiro ensaio total); EL2 (segundo ensaio livre); ET2 (segundo ensaio total); EL3 (terceiro ensaio livre); ET3 (terceiro ensaio total); ELT (soma total dos ensaios livres); EL-Tardio (ensaio tardio livre); TardioT (ensaio tardio total); HADS-A (Subescala de ansiedade da Escala Hospitalar de Ansiedade e

Depressão), HADS-D (Subescala de depressão da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão), IES-R (Escala de Impacto de Eventos Revisada) e FAQ (Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer).

A comparação entre o grupo de participantes com comprometimento cognitivo em relação àqueles que não apresentaram quanto aos dados sociodemográficos, aos dados clínicos na fase aguda da infecção por Covid-19 e aos transtornos detectados na avaliação neuropsiquiátrica presencial foi realizada. Fatores como idade, necessidade de UTI, uso de inotrópicos, PCR e hiposmia mostraram-se associados com o comprometimento cognitivo.

Na comparação entre esses grupos, os pacientes com comprometimento cognitivo eram significativamente mais velhos do que os pacientes sem comprometimento cognitivo. Os pacientes que não tiveram necessidade de internação em UTI apresentaram um percentual de pacientes com comprometimento cognitivo (86,2%) significativamente superior ao observado no grupo de pacientes sem comprometimento cognitivo (58,3%). Nenhum dos três pacientes que fizeram uso de inotrópicos apresentou comprometimento cognitivo enquanto no grupo de pacientes que não fez uso de inotrópicos, 72,9% apresentaram comprometimento cognitivo. Os pacientes com comprometimento cognitivo apresentaram um PCR significativamente inferior ao observado no grupo de pacientes sem comprometimento cognitivo. Além disso, o percentual de pacientes com comprometimento cognitivo foi significativamente superior no grupo de pacientes com hiposmia (86,4%) quando comparado com o grupo de pacientes sem hiposmia. Esses resultados podem ser observados nas Tabelas 4, 5 e 6.

Tabela 4. Avaliação da influência das características sociodemográficos no comprometimento cognitivo.

Característica	Comprometimento cognitivo		p
	Não	Sim	
Idade			
Mínimo – Máximo	50,0 – 76,0	50,0 – 85,0	**0,019*****
Média ± desvio-padrão	62,0 ± 7,8	66,7 ± 7,7	
Mediana (P_{25} – P_{75})	60,0 (56,0 – 70,0)	65,5 (62,8 – 71,0)	
Sexo			
Feminino	10 (22,2%)	35 (77,8%)	0,062*
Masculino	9 (45,0%)	11 (55,0%)	
Total	19 (29,2%)	46 (70,8%)	
Cor autodeclarada			
Branca	1 (9,1%)	10 (90,9%)	0,322**
Preta	4 (30,8%)	9 (69,2%)	
Parda	12 (33,3%)	24 (66,7%)	
Total	17 (28,3%)	43 (71,7%)	
Sem informação	0	2	
Não considerado	2	0	
Renda familiar			
Até 3 salários-mínimos	12 (26,1%)	34 (73,9%)	1,000**
4-15 salários-mínimos	2 (22,2%)	7 (77,8%)	
Total	14 (25,5%)	41 (74,5%)	
Sem informação	5	5	
Escolaridade			
Mínimo – Máximo	4,0 – 25,0	0,0 – 20,0	0,053***
Média ± desvio-padrão	9,7 ± 7,0	6,1 ± 4,3	
Mediana (P_{25} – P_{75})	7,0 (4,0 – 14,0)	4,0 (4,0 – 10,0)	
Escolaridade			
0	0 (0%)	4 (100%)	0,124**
1 a 4 anos	7 (25,9%)	20 (74,1%)	
5 a 8 anos	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
9 a 11 anos	3 (23,1%)	10 (76,9%)	
12 anos ou mais	5 (71,4%)	2 (28,6%)	
Total	19 (29,2%)	46 (70,8%)	

Base de dados: 65 pacientes
Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Qui-Quadrado (*), teste exato de Fisher (**) e teste de Mann-Whitney (***)

Tabela 5. Avaliação da influência dos dados clínicos no comprometimento cognitivo

(continua)

Característica	Comprometimento cognitivo		p
	Não	Sim	
Tempo de internação			
Mínimo – Máximo	7,0 – 46,0	3,0 – 53,0	0,222***
Média ± desvio-padrão	17,9 ± 10,3	15,3 ± 10,4	
Mediana (P_{25} – P_{75})	16,0 (9,0 – 28,0)	14,0 (7,5 – 19,0)	
Sem informação	0	1	
UTI			
Não	4 (13,8%)	25 (86,2%)	**0,014***
Sim	15 (41,7%)	21 (58,3%)	
Total	19 (29,2%)	46 (70,8%)	
Tempo de UTI			
Mínimo – Máximo	0,0 – 27,0	0,0 – 32,0	0,720***
Média ± desvio-padrão	7,9 ± 7,7	4,1 ± ,7	
Mediana (P_{25} – P_{75})	6,0 (1,0 – 14,0)	0,0 (0,0 – 6,5)	
Sem informação	0	1	
Uso de VM			
Não	13 (27,7%)	34 (72,3%)	0,653*
Sim	6 (33,3%)	12 (66,7%)	
Total	19 (29,2%)	46 (70,8%)	
SARA			
Não	19 (31,1%)	42 (68,9%)	0,549**
Sim	0 (0%)	3 (100%)	
Total	19 (29,7%)	45 (70,3%)	
Sem informação	0	1	
Terapia de substituição renal			
Não	19 (29,68%)	45 (70,32%)	1,000**
Sim	0 (0%)	1 (100,0%)	
Total	19 (29,23%)	46 (70,77%)	
Vasopressores			
Não	16 (30,2%)	37 (69,8%)	1,000**
Sim	3 (33,3%)	6 (66,7%)	
Total	19 (30,6%)	43 (69,4%)	
Sem informação	0	3	

Tabela 5. Avaliação da influência dos dados clínicos no comprometimento cognitivo

(continua)

Característica	Comprometimento cognitivo		p
	Não	Sim	
Inotrópicos			
Não	16 (27,1%)	43 (72,9%)	**0,026****
Sim	3 (100,0%)	0 (0,0%)	
Total	19 (30,6%)	43 (69,4%)	
Sem informação	0	3	
Drogas que interferem na cognição			
Não	16 (30,2%)	37 (69,8%)	1,000**
Sim	3 (25%)	9 (75%)	
Total	19 (29,2%)	46 (70,8%)	
HAS			
Não	4 (25%)	12 (75%)	0,761**
Sim	15 (30,6%)	34 (69,4%)	
Total	19 (29,2%)	46 (70,8%)	
DM			
Não	10 (25%)	30 (75%)	0,343*
Sim	9 (36%)	16 (64%)	
Total	19 (29,2%)	46 (70,8%)	
DPOC			
Não	19 (30,2%)	44 (69,8%)	1,000**
Sim	0 (0%)	2 (100%)	
Total	19 (29,2%)	46 (70,8%)	
Obesidade			
Não	10 (26,3%)	28 (73,7%)	0,540*
Sim	9 (33,3%)	18 (66,7%)	
Total	19 (29,2%)	46 (70,8%)	
DRC			
Não	17 (28,3%)	43 (71,7%)	0,576**
Sim	2 (50%)	2 (50%)	
Total	19 (29,7%)	45 (70,3%)	
Sem informação	0	1	
D-dímero			
Mínimo – Máximo	173,0 – 69.981,0	341,0 – 66.440,0	0,657***
Média ± desvio-padrão	6.748,5 ± 18.287,3	5.442,1 ± 12.928,8	
Mediana (P_{25} – P_{75})	1.448,5 (567,5 – 3.260,3)	1.182,0 (580,0 – 2.242,0)	
Sem informação	5	7	

Tabela 5. Avaliação da influência dos dados clínicos no comprometimento cognitivo

(conclusão)

Característica	Comprometimento cognitivo		p
	Não	Sim	
PCR			
Mínimo – Máximo	0,0 – 343,0	0,0 – 312,0	**0,025*****
Média ± desvio-padrão	137,4 ± 91,8	85,3 ± 63,4	
Mediana (P_{25} – P_{75})	90,0 (60,5 - 197,2)	81,0 (36,5 – 122,0)	
Sem informação	0	1	
Linfócitos			
Mínimo – Máximo	0,2 – 118,0	0,0 – 95,0	0,840**
Média ± desvio-padrão	7,4 ± 26,8	5,2 ± 18,1	
Mediana (P_{25} – P_{75})	0,8 (0,6 - 1,8)	1,0 (0,6 - 1,4)	
Sem informação	0	4	
Relação PaO2/FiO2			
< 100 com suporte ventilatório (+4)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0,165**
< 200 com suporte ventilatório (+3)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	
< 300 (+2)	6 (23,1%)	20 (76,9%)	
300-399 (+1)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	
>400 (+0)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	
Total	19 (31,7%)	41 (68,3%)	
Sem informação	0	5	
Hiposmia			
Não	16 (38,1%)	26 (61,9%)	**0,042***
Sim	3 (13,6%)	19 (86,4%)	
Total	19 (29,7%)	45 (70,3%)	
Sem informação	0	1	
Disgeusia			
Não	14 (35,9%)	25 (64,1%)	0,174*
Sim	5 (20,0%)	20 (80,0%)	
Total	19 (29,7%)	45 (70,3%)	
Sem informação	0	1	
Cefaleia			
Não	13 (25,5%)	38 (74,5%)	0,780*
Sim	6 (46,2%)	7 (53,8%)	
Total	19 (29,7%)	45 (70,3%)	
Sem informação	0	1	

Base de dados: 65 pacientes

Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Qui-quadrado (*), teste exato de Fisher (**) e ao teste de Mann-Whitney (***)

Legenda: UTI (terapia intensiva); VM (ventilação mecânica); SARA (síndrome de angústia

respiratória grave); HAS (hipertensão arterial); DM (diabetes mellitus); DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica); DRC (doença renal crônica); PCR (proteína C reativa); Relação PaO2/FiO2 (relação de pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio)

Tabela 6. Avaliação da influência dos transtornos psiquiátricos no comprometimento cognitivo.

Característica	Comprometimento cognitivo		p
	Não	Sim	
HADS-A			
Normal	11 (26,8%)	30 (73,2%)	0,578*
Alterado	8 (33,3%)	16 (66,7%)	
Total	19 (29,2%)	46 (70,8%)	
HADS-D			
Normal	16 (28,6%)	40 (71,4%)	0,714**
Alterado	3 (33,3%)	6 (66,7%)	
Total	19 (29,2%)	46 (70,8%)	
IES-R			
Normal	11 (26,2%)	31 (73,8%)	0,466*
Alterado	8 (34,8%)	15 (65,2%)	
Total	19 (29,2%)	46 (70,8%)	

Base de dados: 65 pacientes
Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Qui-quadrado (*) e teste exato de Fisher (**)
Legenda: HADS-A (Subescala de ansiedade da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão), HADS-D (Subescala de depressão da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão), IES-R (Escala de Impacto de Eventos Revisada)

Com o objetivo de construir um modelo estatístico para estimar a probabilidade de um indivíduo acometido por formas moderadas e graves de Covid-19 apresentar comprometimento cognitivo, o modelo de regressão logística foi utilizado. A partir da análise univariada foram selecionadas as variáveis com probabilidade de significância até 0,25 (idade, sexo, escolaridade, necessidade de UTI, tempo de internação, PCR, hiposmia, disgeusia e relação PaO2/FiO2). Um modelo inicial foi construído considerando essa seleção de variáveis. O uso de inotrópicos, apesar de apresentar uma probabilidade de significância inferior a 0,25, não foi considerada nessa análise devido ao número reduzido de pacientes que fizeram uso de inotrópicos.

A partir do resultado do modelo inicial foi realizada uma redução das variáveis presentes no modelo utilizando o método *backward*. No modelo final temos as variáveis que influenciam de forma conjunta no comprometimento cognitivo: idade, sexo, hiposmia e relação PaO2/FiO2. Na Tabela 7 pode ser observado os resultados dessa análise.

Tabela 7. Fatores associados ao comprometimento cognitivo (Modelo de regressão logística)

Variáveis	Modelo inicial		Modelo final		
	OR (IC95%)	p	β	OR (IC95%)	p
Idade	1,2 (1,0; 1,5)	**0,021**	0,1	1,2 (1,0; 1,3)	**0,007**
Sexo (ref. Masculino)					
Feminino	4,7 (0,7; 33,4)	0,125	1,7	5,7 (1,2; 25,6)	**0,025**
Escolaridade	1,0 (0,8; 1,2)	0,888			
Necessidade de UTI (ref. Sim)					
Não	3,9 (0,6; 27,2)	0,170			
Tempo de internação	1,1 (1,0; 1,2)	0,224			
PCR	0,99 (0,98; 1,01)	0,322			
Hiposmia (ref. Não)					
Sim	11,1 (0,5; 224,7)	0,117	1,6	5,0 (1,1; 23,7)	**0,040**
Disgeusia (ref. Não)					
Sim	0,6 (0,0; 7,4)	0,676			
Relação PaO2/FiO2 (ref. Grupo A)					
Grupo B	4,2 (0,6; 28,3)	0,145	1,3	3,8 (0,8; 17,7)	0,090

Base de dados: 65 pacientes
Nota: Teste de Hosmer e Lemeshow → Modelo final (**0,026**)
Pseudo R^2 → Modelo final (41,3%)
Medidas de acuidade: Sensibilidade: 87,8%, Especificidade 52,6%, Valor preditivo positivo: 80% e Valor preditivo negativo: 66,7%
Legenda: UTI (terapia intensiva); Relação PaO2/FiO2 (relação de pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio)

À medida que há um aumento da idade, há um aumento de 1.2 vezes de chance de um paciente apresentar um comprometimento cognitivo. Pacientes do sexo feminino tem 5.7 vezes mais chance de apresentar um comprometimento cognitivo do que um paciente do sexo masculino. A presença de hiposmia na fase aguda da infecção por Covid-19 em pacientes com formas moderadas-graves da infecção possui 5 vezes mais chance de apresentar um comprometimento cognitivo do que um paciente sem hiposmia. Além disso, um paciente com relação PaO2/FiO2 na fase aguda da infecção por Covid-19 menor do que 100 e do que 200 com suporte ventilatório invasivo, possuem 3.8 vezes maior chance de apresentar um comprometimento cognitivo do que um paciente com relação PaO2/FiO2 maiores, embora essa comparação não tenha apresentado significância estatística.

Avaliando a performance do modelo final obtido em relação ao ajuste, podemos observar alguns resultados desfavoráveis. O teste de Hosmer e Lemeshow mostrou-se

significativo, demonstrando que os percentuais de indivíduos com comprometimento cognitivo estimados pelo modelo diferem dos percentuais de indivíduos com comprometimento cognitivo observados. O valor do pseudo R^2 foi relativamente baixo (41,3%), representando que o modelo obtido explica 41,3% da variabilidade observada na amostra estudada. Ademais, as medidas de acuidade de especificidade e valor preditivo negativo do modelo foram relativamente baixas, como evidenciado na Tabela 7. Diante dessa avaliação, as variáveis consideradas nesse estudo não são suficientes para propor um modelo estatístico que seja fidedigno ao estimar a probabilidade de um indivíduo apresentar comprometimento cognitivo nas formas moderadas-graves da Covid-19.

O teste TICS-M foi utilizado nesse estudo como um método de rastreio para detecção do comprometimento cognitivo nessa amostra. As medidas de acuidade desse teste diagnóstico estão ilustradas na Tabela 8. Considerando o ponto de corte de 14 pontos ou menos como alterado no TICS-M, à luz do método utilizado para diagnosticar o comprometimento cognitivo, observou uma sensibilidade igual a 67,4% e um valor preditivo positivo igual a 100%. Dessa forma, todos os participantes com alteração no TICS-M apresentaram realmente comprometimento cognitivo na avaliação presencial. Por outro lado, a especificidade nessa avaliação foi 100% e o valor preditivo negativo foi igual a 38%. Sendo assim, a bateria TICS-M com o resultado normal não apresentou um poder de excluir os participantes com comprometimento cognitivo.

Na busca de um melhor ponto de corte para o TICS-M que melhor discriminaria o grupo de pacientes com comprometimento cognitivo do grupo sem comprometimento cognitivo, foi realizado uma análise utilizando a curva ROC. Nessa avaliação, os resultados sugeriram o ponto de corte de 22, produzindo uma sensibilidade igual a 84,8% e uma especificidade igual a 63,2% conforme demonstrado em Tabela 8 e Gráfico 3.

Tabela 8. Avaliação da acuidade do teste TICS-M para o rastreio de comprometimento cognitivo.

TICS-M	Comprometimento cognitivo		Total	Medidas de acuidade
	Não	Sim		
Ponto de corte: ≤ 14				
Normal	19	31	**50**	S→ 67,4%; E → 100%
Alterado	0	15	**15**	VPP → 100%;
Total	**19**	**46**	**65**	VPN → 38%
Ponto de corte: ≤ 22				
Normal	12	7	**19**	S→ 84,8%; E → 63,2%
Alterado	7	39	**46**	VPP → 84,8%;
Total	**19**	**46**	**65**	VPN → 63,2%

Base de dados: 65 pacientes
Legenda: S (Sensibilidade); E (Especificidade); VPP (Valor Preditivo Positivo); VPN (Valor Preditivo Negativo)

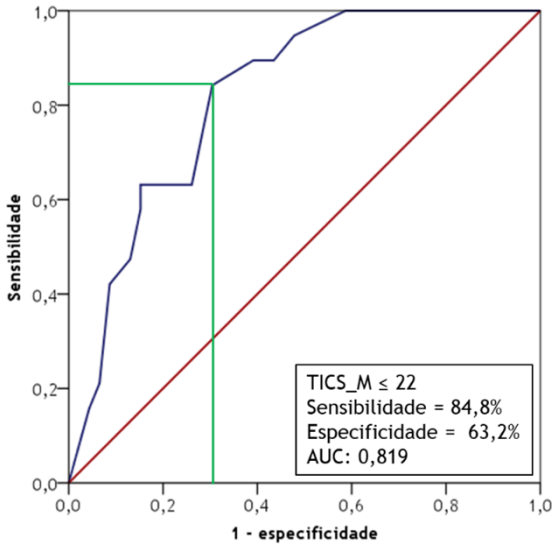


Gráfico 3. Curva ROC para o TICS-M à luz do comprometimento cognitivo.
Base de dados: 65 pacientes

7 Discussão

7.1 Comprometimento cognitivo

No presente estudo, o comprometimento cognitivo após 12-18 meses da fase aguda de infecção por Covid-19 foi um achado frequente na amostra, sendo esse valor significativamente superior ao comparar com a prevalência de CCL estimado em estudo brasileiro. A prevalência na amostra desse estudo também foi considerada maior ao comparar com outros estudos que avaliaram o desempenho cognitivo após um ano da fase aguda da infecção por Covid-19[27; 34; 37; 38; 64]. É importante descrever, de antemão, que definir a prevalência do comprometimento cognitivo em indivíduos com síndrome pós-Covid-19 é desafiador em virtude da heterogeneidade presente entre os estudos quanto à (1) definição diagnóstica de comprometimento cognitivo, (2) ao tempo de avaliação para comprometimento cognitivo após a fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2, (3) à heterogeneidade dos dados sociodemográficos e clínicos das amostras estudadas e (4) à variabilidade de políticas de saúde entre os locais onde os estudos foram realizados[27].

Ainda assim, algumas pontuações são necessárias para justificar a alta prevalência encontrada neste estudo. Em princípio, a amostra desse estudo apresenta uma vulnerabilidade socioeconômica considerável, já que 47,7% apresentaram escolaridade até quatro anos e 83,6% apresentaram renda familiar de até três salários-mínimos. Já foi demonstrado previamente que um melhor nível educacional possui associação com preservação de reserva cognitiva, isto é, uma menor capacidade cerebral em preservar a cognição a despeito de dano cerebral subjacente[66;67]. Damiano e colaboradores[68] evidenciaram, inclusive, que o baixo nível educacional apresentou associação com alteração em memória episódica em pacientes acometidos por Covid-19.

Ademais, a amostra contemplada apresentou formas moderadas e graves da Covid-19, de forma que esses participantes possivelmente foram mais suscetíveis à tempestade inflamatória que, por sua vez, pode apresentar consequências neurológicas já descritas na neurofisiopatologia do vírus. Em estudo publicado por Mazza e colaboradores[69], foi demonstrado que níveis elevados de citocinas na fase aguda da infecção por SARS-CoV-2 predisseram pior performance cognitiva após três meses principalmente no que tange à função executiva e à coordenação psicomotora. Por outro lado, essa mesma associação não foi encontrada em estudo brasileiro por Damiano e colaboradores[68] que avaliaram participantes com formas moderadas-graves por Covid-19 após 6-11 meses de alta

hospitalar. Embora, no presente estudo, níveis séricos baixos de proteína C reativa tenham apresentado associação com comprometimento cognitivo durante o teste de hipóteses entre dois grupos, vale ressaltar que, além do tamanho amostra limitado, esse não é o único marcador que reflete o estado de inflamação sistêmica corporal. Outro dado que pode suportar essa observação é o resultado do modelo de regressão logística que não evidenciou a influência do marcador nesse desfecho. Ainda que a correlação entre biomarcadores inflamatórios com efeitos de longo prazo da infecção por SARS-CoV-2 persista com achados conflitantes, em estudo transversal aninhado para caso-controle provido por Liu e colaboradores[32], idosos com Covid-19 grave apresentaram associação com menores escores da bateria TICS-M. Damiano e colaboradores[68] também encontraram associação de gravidade da Covid-19 com pior desempenho de memória episódica.

Considerando o aspecto de gravidade da infecção do SARS-CoV-2 na amostra ─ em que 55,4% de participantes apresentaram necessidade de UTI, com tempo médio nessa unidade em torno de 9,5 dias, 27,7% necessitaram de ventilação mecânica e 4,7% preencheram critérios para síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) ─ uma hipótese que poderia influenciar no comprometimento cognitivo desses participantes seria a síndrome pós cuidado intensivo (SPCI). Trata-se de uma síndrome que contempla alterações físicas, cognitivas e mentais em pacientes críticos com histórico de assistência em UTI. Embora não haja um tempo determinado para a duração de efeitos clínicos da SCPI descritos em literatura, há relatos que muitos sobreviventes de UTI apresentam melhora significativa da cognição após um ano da alta hospitalar[70]. Há, entretanto, uma ressalva quando se considera sobreviventes de SDRA, em que já foi demonstrado um maior prolongamento de alterações cognitivas[70]. Nesse presente estudo, a hipótese para SPCI não é sustentada pelos seus resultados, visto que o percentual de participantes não internados em terapia intensiva apresentou maior proporção de CCL com uma significância estatística ao comparar com àqueles que foram. Uma possível explicação seria o tamanho amostral do presente estudo, como também a possibilidade de escassez de leitos em terapia intensiva nas instituições hospitalares públicas participantes ─ mesmo que isso tenha acontecido ocasionalmente nessas instituições.

Além da alta prevalência de CCL na amostra (70,8%), o subtipo mais prevalente encontrado foi o amnéstico de múltiplos domínios (50%). Trata-se de um dado surpreendente, sendo necessária cautela na interpretação de seu resultado. Há evidências que demonstram que indivíduos portadores de CCL apresentam risco, aproximadamente,

três vezes maior para conversão em demência após 2-5 anos de *follow-up* comparado a controles[71]. Entre os subtipos de CCL, a categoria de CCL amnéstico apresentou maior associação para progressão em demências de diversas etiologias e em demência na doença de Alzheimer, conforme estudos longitudinais prévios[72; 73; 74]. Embora alguns estudos tenham demonstrado uma possível associação entre a infecção por Covid-19 e o desenvolvimento de doença de Alzheimer[75], é importante ressaltar que uma limitação neste estudo foi a realização de uma avaliação cognitiva e neuropsiquiátrica de forma transversal; não havendo, portanto, informações formais sobre o *status* cognitivo prévio desses participantes.

Os domínios de memória (53,8%), de linguagem (33,8%) e de função executiva (27,7%) foram os mais acometidos ao avaliar um potencial perfil cognitivo do comprometimento cognitivo pós-Covid-19 nesse estudo. Em diversos países, também foi observado uma predominância de alterações amnéstica e disexecutiva a partir de avaliações neuropsicológicas de indivíduos após um ano da infecção por SARS-CoV-2[30; 37; 38; 39]. Em publicação de série de casos, sete participantes, hospitalizados por Covid-19 sem critérios para SDRA grave, apresentaram alteração amnéstica e disexecutiva após um ano da infecção por SARS-CoV-2 com predominância de hipometabolismo cerebral em área medial pré-frontal bilateral e área mesial temporal bilateral através de tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluorodesoxiglicose (PET/TC 18F-FDG)[76].

Na maioria dos estudos, o perfil cognitivo mais traçado em indivíduos após um ano de infecção pelo SARS-CoV-2 foram alterações em atenção, memória e função executiva[30; 37; 38; 39]. Um dado, neste estudo, que diverge dessas evidências, é um perfil com maior acometimento em linguagem, sendo presente em 33,8% da amostra estudada. O baixo nível educacional da amostra deste estudo pode ser uma justificativa para tal achado, diante da comparação com o perfil educacional nesses estudos já citados em que grande parte da amostra possuía escolaridade acima de 12 anos[30; 37; 38; 39; 64]. Ainda que neste estudo a avaliação dos domínios cognitivos tenham sido configurados com base em valores normativos para idade e escolaridade dos testes, sabe-se que, no Brasil, há uma grande heterogeneidade da linguagem na população, em função da escolaridade entre estados e cidades, dos hábitos de leitura e escrita e da ocupação profissional[77].

No presente estudo, idade, sexo feminino e presença de hiposmia na fase aguda da infecção por SARS-CoV-2 foram fatores que influenciaram o desfecho de comprometimento cognitivo pós-Covid-19, resultados similares aos encontrados em estudos prévios[78; 79; 80]. A associação entre idade e comprometimento cognitivo nessa

amostra não é surpreendente em razão de evidências epidemiológicas pregressas de que a prevalência de comprometimento cognitivo aumenta com o processo de envelhecimento em geral[71]. O sexo feminino também apresentou, em estudos pregressos, associação com alterações cognitivas como disfunção executiva persistente[80]. A relação entre performance olfatória e cognição já foi investigada anteriormente em outras condições (como doenças neurodegenerativas, transtornos psiquiátricos, esclerose múltipla e traumatismo cranioencefálico), sendo encontrada evidências de associação principalmente em testes de funções executivas[81]. Em revisão sistemática foi sugerido que a associação entre distúrbio olfatório com comprometimento cognitivo pós-Covid-19 poderia ter mais relação com as associações intrínsecas, em humanos, entre olfato e cognição do que o mecanismo de invasão direta do vírus em sistema nervoso central[81]. Essa hipótese foi considerada em virtude de estudos patológicos não terem demonstrado a presença da estrutura viral completa em cérebro, mas apenas das partículas *spike* do SARS-CoV-2[82].

7.2 Transtornos psiquiátricos

Transtornos psiquiátricos como ansiedade (36,9%) e depressão (13,8%) também foram achados frequentes na amostra. Em revisão sistemática de indivíduos com Covid longa, houve uma variação na prevalência de ansiedade entre 6,8 e 47,8% e de depressão entre 4,4 e 35,9%, sendo inviável a realização de metanálise em virtude da heterogeneidade dos estudos[83].

Em estudo brasileiro com avaliação de transtornos psiquiátricos após 6-9 meses de hospitalização por Covid-19, a prevalência de ansiedade (15.5%) e depressão (8%) foi menor ao comparar com esse presente estudo[78]. Uma possível justificativa seria a amostra deste presente estudo ser mais vulnerável socioeconomicamente. Já foram encontradas previamente associações entre transtornos mentais com gradientes socioeconômicos como baixa renda, dificuldade financeira, baixa escolaridade, ocupação profissional e desemprego[84].

7.3 Avaliação do TICS-M como ferramenta de rastreio

O TICS-M, assim como outras ferramentas de rastreio cognitivo com aplicação de forma remota, foi utilizado em estudos, nacionais e internacionais, durante a pandemia[43; 85; 86]. Em estudo realizado por Liu Y e colaboradores[43], a prevalência de alterações

cognitivas em idosos após um ano da internação hospitalar por Covid-19, detectado através do TICS-M, foi estimado em 12,45% ─ valor semelhante ao encontrado neste estudo. Não foi investigado, naquela publicação, contudo, a acurácia dessa ferramenta na amostra estudada.

O TICS-M é uma ferramenta validada no Brasil a partir de uma amostra acometida com acidente cerebrovascular[46]. Nesse processo de validação, o ponto de corte menor ou igual a 14 foi considerado como alterado, garantindo medidas de acuidade com sensibilidade em 91,5% e especificidade de 71,4%. No presente estudo, esse ponto de corte do TICS-M, apesar de garantir uma excelente especificidade (100%), não contemplou todos os participantes com comprometimento cognitivo através do método padrão-ouro utilizado a partir da avaliação neuropsicológica. Ao utilizar a curva ROC com o intuito de encontrar o ponto de corte para melhor discriminar o comprometimento cognitivo, o corte mais adequado foi o 22, com sensibilidade de 84,8% e especificidade de 63,2%.

O trabalho por Baccaro e colaboradores[46] no processo de validação dessa ferramenta no Brasil, apresentou número amostral similar (n = 61), variabilidade de idade entre 22 e 87 anos, com 40% da amostra possuindo ensino abaixo de 7 anos. O teste padrão-ouro para as medidas de acurácia do TICS-M nesse estudo foi o MEEM, distinto deste em que foi utilizado a avaliação neuropsicológica ─ dado que pode ser a justificativa para os pontos de corte terem sido diferentes em ambos.

Um outro achado presente em ambos os estudos ─ apesar de métodos estatísticas distintos ─ foi a influência da escolaridade no valor do TICS-M. Em Baccaro e colaboradores, houve uma diferença significativa entre o nível educacional dos participantes do grupo com e sem comprometimento cognitivo, semelhante ao encontrado em *poster* publicado com resultados preliminares da amostra deste estudo[87].

7.4 Contribuições

Essa pesquisa se propôs a explorar os efeitos cognitivos de longo prazo na síndrome pós-Covid-19 e seus potenciais fatores de risco em uma amostra vulnerável, tanto do ponto de vista socioeconômico, quanto clínico ao compor por formas moderadas-graves da Covid-19.

Além disso, a avaliação do comprometimento cognitivo foi investigada de forma minuciosa, considerando não apenas a aplicação de uma avaliação neuropsicológica composta por examinar diversos domínios da cognição (atenção, memória, função

executiva, linguagem e habilidade visuoespacial), como também por realizar a sua definição de forma mais criteriosa ao considerar o ponto de corte abaixo de 1.5 desvios-padrão dos dados normativos.

7.5 Limitações

O estudo apresenta algumas limitações. A amostra, além do tamanho pequeno, foi coletada por conveniência, o que limita o rigor estatístico dos resultados para nível populacional. Não é possível excluir a possibilidade de viés de seleção, afinal, os indivíduos com possíveis queixas cognitivas presentes possam ter apresentado maior interesse e disponibilidade em participar dessa pesquisa. Um dos critérios de exclusão do estudo foi o diagnóstico prévio de comprometimento cognitivo leve ou demência relatados por paciente ou informante, apesar de não ter sido possível obter documentação formal acerca do status cognitivo prévio desses participantes. Além disso, para essa análise, não foram incluídos exames complementares como neuroimagem ou avaliação genética para melhor definição etiológica do comprometimento cognitivo.

8 Conclusões

O resultado do presente estudo demonstra a presença de comprometimento cognitivo após 12-18 meses da fase aguda de formas moderadas e graves da infecção por Covid-19. Esse achado foi comum na amostra estudada, sendo o comprometimento amnéstico de múltiplos domínios o subtipo mais prevalente. Idade, sexo feminino e hiposmia foram fatores clínicos associados ao desfecho de comprometimento cognitivo. Pesquisas futuras, empregando um maior número amostral e avaliação clínica com aplicação de biomarcadores (seja de doenças neurodegenerativas ou de neuroinflamação) são imprescindíveis para uma melhor interpretação dos dados.

A ferramenta TICS-M apresentou baixa sensibilidade no ponto de corte utilizado apesar de uma alta especificidade. Segundo análise por curva ROC, o ponto de corte de 22 aparentou ser o ponto com melhor sensibilidade sem prejudicar tanto a especificidade do teste. Escolaridade foi um dado sociodemográfico que aparenta influenciar os pontos de corte desse instrumento. Portanto, pesquisas futuras empregando pontos de corte para diferentes faixas de escolaridade podem ser interessantes para melhor aplicação na prática clínica.

9 Referências

[1] SAIRA, N. Frontiers | COVID-19 outbreak: Impact on global economy. 2023. Disponível em: < https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.1009393/full >.

[2] @CDCGOV. CDC Museum COVID-19 Timeline | David J. Sencer CDC Museum | CDC. 2023-03-15T02:17:05Z 2023. Disponível em: < https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html >.

[3] E., R. C. et al. Associations of Social Isolation with Anxiety and Depression During the Early COVID-19 Pandemic: A Survey of Older Adults in London, UK. **Frontiers,** v. 11, 2020. Disponível em: < https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2020.591120/full >.

[4] SHEILA, J. Comparative-Covid-Response_Crisis-Knowledge-Politics_Interim-Report.pdf. 2023. Disponível em: < https://compcore.cornell.edu/wp-content/uploads/2021/03/Comparative-Covid-Response_Crisis-Knowledge-Politics_Interim-Report.pdf >.

[5] BAQUI, P. et al. Comparing COVID-19 risk factors in Brazil using machine learning: the importance of socioeconomic, demographic and structural factors. **Scientific Reports,** v. 11, n. 1, p. 1-10, 2021-08-02 2021. ISSN 2045-2322. Disponível em: < https://www.nature.com/articles/s41598-021-95004-8 >.

[6] SILVA, H. P. D.; LIMA, L. D. D. Política, economia e saúde: lições da COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública,** v. 37, 2023. ISSN 1678-4464. Disponível em: < https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/csp/v37n9/en_1678-4464-csp-37-09-e00200221.pdf >.Disponível em: < https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/csp/v37n9/es_1678-4464-csp-37-09-e00200221.pdf >.Disponível em: < https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/csp/v37n9/1678-4464-csp-37-09-e00200221.pdf >.

[7] OLIVER, J. W. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study - The Lancet Infectious Diseases. 2023. Disponível em: < https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00320-6/fulltext >.

[8] LEONARDO, F.; FLAVIA, M. Estimating the impact of implementation and timing of the COVID-19 vaccination programme in Brazil: a counterfactual analysis - The Lancet Regional Health – Americas. **The Lancet Regional Health**, 2023. Disponível em: <

https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(22)00214-9/fulltext >.

9 ORGANIZATION, W. H. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2023. Disponível em: < https://covid19.who.int >.

10 RE, S.; JM, A. Post-COVID Syndrome in Adults-An Overview. **Viruses,** v. 15, n. 3, 03/04/2023 2023. ISSN 1999-4915. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36992384 >.

11 MCWHIRTER, L. et al. What is brain fog? , 2023-04-01 2023. Disponível em: < https://jnnp.bmj.com/content/94/4/321 >.

12 PREVENTION, C. F. D. C. A. Subjective Cognitive Decline — A Public Health Issue. 2019-07-30T07:20:05Z 2017. Disponível em: < https://www.cdc.gov/aging/data/subjective-cognitive-decline-brief.html >.

13 A, S.; I, A. F.; SK, L. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. **Viruses,** v. 13, n. 2, 01/29/2021 2021. ISSN 1999-4915. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33572857 >.

14 I, K. et al. Subjective and Objective Cognitive Impairments in Non-Hospitalized Persons 9 Months after SARS-CoV-2 Infection. **Viruses,** v. 15, n. 1, 01/16/2023 2023. ISSN 1999-4915. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36680296 >.

15 B, H. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature reviews. Microbiology,** v. 19, n. 3, 2021 Mar 2021. ISSN 1740-1534. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33024307 >.

16 N, K.; S, B.; SG, K. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases,** v. 85, 2020 Nov 2020. ISSN 1567-7257. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32798769 >.

17 A, Q. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diagnostic Tools: A Focus on Detection Technologies and Limitations. **Current issues in molecular biology,** v. 43, n. 2, 07/20/2021 2021. ISSN 1467-3045. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34287238 >.

18 CARABELLI, A. M. et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. **Nature Reviews Microbiology,** v. 21, n. 3, p. 162-177,

2023-01-18 2023. ISSN 1740-1534. Disponível em: < https://www.nature.com/articles/s41579-022-00841-7 >.

19 JM, W. et al. Molecular evolution of SARS-CoV-2 from December 2019 to August 2022. **Journal of medical virology,** v. 95, n. 1, 2023 Jan 2023. ISSN 1096-9071. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36458547 >.

20 CDCGOV. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. 2023-09-01T05:16:37Z 2023. Disponível em: < https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html >.

21 K, T. et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2: complexity, mechanism and associated disorders. **European journal of medical research,** v. 28, n. 1, 08/30/2023 2023. ISSN 2047-783X. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37649125 >.

22 S, K. et al. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. **Molecules (Basel, Switzerland),** v. 27, n. 9, 05/02/2022 2022. ISSN 1420-3049. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35566253 >.

23 TAVCAR, P. et al. Frontiers | Neurotropic Viruses, Astrocytes, and COVID-19. v. 15, 2021. Disponível em: < https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2021.662578/full >.

24 M, M.; A, I. The neurobiology of long COVID. **Neuron,** v. 110, n. 21, 11/02/2022 2022. ISSN 1097-4199. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36288726 >.

25 DUNAI, C.; CERYCE, C.; D. MICHAEL, B. Immune-Mediated Mechanisms of COVID-19 Neuropathology. **Frontiers in Neurology**, 2023. Disponível em: < https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.882905/full >.

26 PRATIK PANDHARIPANDE, S. W. R., FIONA E HARRISON, JO ELLEN WILSON, JULIE A BASTARACHE, E WESLEY ELY. Mitigating neurological, cognitive, and psychiatric sequelae of COVID-19-related critical illness - The Lancet Respiratory Medicine. **The Lancet Respiratory Medicine**, 2023. Disponível em: < https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(23)00238-2/fulltext >.

27 M, Q. et al. Post-COVID cognitive dysfunction: current status and research recommendations for high risk population. **The Lancet regional health. Western Pacific,** v. 38, 07/05/2023 2023. ISSN 2666-6065. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37457901 >.

[28] F, C. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Brain, behavior, and immunity,** v. 101, 2022 Mar 2022. ISSN 1090-2139. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34973396 >.

[29] SOBRINO-RELAÑO, S. et al. Neuropsychological deficits in patients with persistent COVID-19 symptoms: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports,** v. 13, n. 1, p. 1-14, 2023-06-26 2023. ISSN 2045-2322. Disponível em: < https://www.nature.com/articles/s41598-023-37420-6 >.

[30] MATIAS-GUIU, J. A. et al. **Development of criteria for cognitive dysfunction in post-COVID syndrome: the IC-CoDi-COVID approach**. Psychiatry Research 2023.

[31] KW, M. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. **European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology,** v. 46, 2021 May 2021. ISSN 1873-7862. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33823427 >.

[32] LIU, Y.-H. et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. **Molecular Neurodegeneration,** v. 16, n. 1, p. 1-10, 2021-07-19 2021. ISSN 1750-1326. Disponível em: < https://link.springer.com/article/10.1186/s13024-021-00469-w >.

[33] P, G.; J, L.; M, L. 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,** v. 19, n. 19, 09/29/2022 2022. ISSN 1660-4601. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36231717 >.

[34] KW, M. et al. Trajectory of cognitive impairments over 1 year after COVID-19 hospitalisation: Pattern, severity, and functional implications. **European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology,** v. 59, 2022 Jun 2022. ISSN 1873-7862. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35561540 >.

[35] F, C. et al. Cognitive dysfunction 1 year after COVID-19: evidence from eye tracking. **Annals of clinical and translational neurology,** v. 9, n. 11, 2022 Nov 2022. ISSN 2328-9503. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36264758 >.

[36] FRONTERA, J. A. et al. Trajectories of Neurologic Recovery 12 Months After Hospitalization for COVID-19: A Prospective Longitudinal Study: Neurology:

Vol 99, No 1. **Neurology,** v. 1, 2022. Disponível em: < https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000200356 >.

37 R, F. et al. One-year cognitive follow-up of COVID-19 hospitalized patients. **European journal of neurology,** v. 29, n. 7, 2022 Jul 2022. ISSN 1468-1331. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35285122 >.

38 VASILE, M.-C. et al. **Cognitive Dysfunction in Hospitalized Patient with Moderate-to-Severe COVID-19: A 1-Year Prospective Observational Study**. Journal of Multidisciplinary Healthcare. 16**:** 3367-3378 p. 2023.

39 C, D.-A. et al. Cognitive dysfunction associated with COVID-19: A comprehensive neuropsychological study. **Journal of psychiatric research,** v. 150, 2022 Jun 2022. ISSN 1879-1379. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35349797 >.

40 BECKER, J. H. et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. **JAMA Network Open,** v. 4, n. 10, 2022. Disponível em: < https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/articlepdf/2785388/becker_2021_ld_210227_1634243164.56313.pdf >.

41 NG, G. et al. Dissipating the fog: Cognitive trajectories and risk factors 1 year after COVID-19 hospitalization. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association,** v. 19, n. 9, 2023 Sep 2023. ISSN 1552-5279. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36861807 >.

42 L, D. et al. Monitoring cognitive and psychological alterations in COVID-19 patients: A longitudinal neuropsychological study. **Journal of the neurological sciences,** v. 444, 01/15/2023 2023. ISSN 1878-5883. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36473347 >.

43 YH, L. et al. One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A Longitudinal Cohort Study. **JAMA neurology,** v. 79, n. 5, 05/01/2022 2022. ISSN 2168-6157. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35258587 >.

44 OH, D. B. et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. **European journal of neurology,** v. 28, n. 10, 2021 Oct 2021. ISSN 1468-1331. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33576150 >.

45 BRANDT, J.; SPENCER, M.; FOLSTEIN, M. The Telephone Interview for Cognitive Status. **Neuropsychiatry, Neuropsychology & Behavioral**

Neurology, v. 1, p. 111-118, 1988. Disponível em: < https://journals.lww.com/cogbehavneurol/fulltext/1988/00120/the_telephone_interview_for_cognitive_status.4.aspx >.

46 A, B. et al. Validation of the Brazilian-Portuguese version of the Modified Telephone Interview for cognitive status among stroke patients. **Geriatrics & gerontology international,** v. 15, n. 9, 2015 Sep 2015. ISSN 1447-0594. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25407304 >.

47 VA, C.; P, C. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). **Dementia & neuropsychologia,** v. 1, n. 2, 2007 Apr-Jun 2007. ISSN 1980-5764. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29213390 >.

48 CARVALHO, V. A. et al. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). **Dementia & Neuropsychologia,** v. 1, p. 212-216, 2022. ISSN 1980-5764. Disponível em: < https://www.scielo.br/j/dn/a/JtCDxsxff9hCqrXbNhJsQvJ/?lang=en&format=pdf >.

49 TRENTINI, C. M.; ZIBETTI, M. R. Aprendizagem controlada, evocação livre e guiada na avaliação da memória episódica em pacientes com doença de Alzheimer. 2017 2017. Disponível em: < https://lume.ufrgs.br/handle/10183/179784 >.

50 ZIBETTI, M. R. et al. Evidence of clinical, criterion, and convergent validity of the Brazilian version of the picture Free and Cued Selective Reminding Test with Immediate Recall (pFCSRT-IR). **American Psychological Association,** v. 12, p. 169-179, 2019. Disponível em: < https://psycnet.apa.org/record/2019-13182-001 >.

51 AS, Z.; RP, S. The hospital anxiety and depression scale. **Acta psychiatrica Scandinavica,** v. 67, n. 6, 1983 Jun 1983. ISSN 0001-690X. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6880820 >.

52 CAIUBY, A. V. S. et al. Adaptação transcultural da versão brasileira da Escala do Impacto do Evento - Revisada (IES-R). **Cadernos de Saúde Pública,** v. 28, p. 597-603, 2012. ISSN 1678-4464. Disponível em: < https://www.scielo.br/j/csp/a/KjGRgShSYWMYNkbsKfTqHvB/?lang=pt&format=pdf >.

53 RI, P. et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. **Journal of gerontology,** v. 37, n. 3, 1982 May 1982. ISSN 0022-1422. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7069156 >.

[54] SANCHEZ, M. A. D. S. et al. Cross-cultural Adaptation of the "Functional Activities Questionnaire - FAQ" for use in Brazil. **Dementia & Neuropsychologia,** v. 5, p. 322-327, 2011. ISSN 1980-5764. Disponível em: < https://www.scielo.br/j/dn/a/7yzzc7ScB5QcYND5BnVT4Gs/?lang=en&format=pdf >.

[55] O, A. L. et al. Psychometric properties of the Brazilian version of Pfeffer's Functional Activities Questionnaire. **Frontiers in aging neuroscience,** v. 6, 09/25/2014 2014. ISSN 1663-4365. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25309432 >.

[56] IBM SPSS Statistics. 2023. Disponível em: < https://www.ibm.com/br-pt/products/spss-statistics >.

[57] JOHNSON, R. B., G. Statistics - Principles and Methods, 6th Edition. 1986.

[58] B, W. et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. **Journal of internal medicine,** v. 256, n. 3, 2004 Sep 2004. ISSN 0954-6820. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15324367 >.

[59] B.S., E. **The Analysis of Contingency Tables, Second Edition**. 1989.

[60] CONOVER, W. J. **Practical Nonparametric Statistics.** 1980.

[61] S., H. D. W. L. **Applied Logistic Regression.** 1979.

[62] AGRESTI, A. **Categorical Data Analysis. 2nd ed.** 2002.

[63] CÉSAR, K. et al. Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Deme... : Alzheimer Disease & Associated Disorders. **Alzheimer Disease & Associated Disordes: An International Journal,** v. 30, p. 264-271, 2016. Disponível em: < https://journals.lww.com/alzheimerjournal/abstract/2016/07000/prevalence_of_cognitive_impairment_without.11.aspx >.

[64] Y, Z. et al. The phenotype and prediction of long-term physical, mental and cognitive COVID-19 sequelae 20 months after recovery, a community-based cohort study in China. **Molecular psychiatry,** v. 28, n. 4, 2023 Apr 2023. ISSN 1476-5578. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36690792 >.

[65] ARMSTRONG, J. J. et al. Cumulative impact of health deficits, social vulnerabilities, and protective factors on cognitive dynamics in late life: a multistate modeling approach. **Alzheimer's Research & Therapy,** v. 7, n. 1, p. 1-9, 2015-06-05 2015. ISSN 1758-9193. Disponível em: < https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-015-0120-7 >.

[66] JM, F. et al. Very low levels of education and cognitive reserve: a clinicopathologic study. **Neurology,** v. 81, n. 7, 08/13/2013 2013. ISSN 1526-632X. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23873971 >.

[67] CK, S. et al. Education, but not occupation, is associated with cognitive impairment: The role of cognitive reserve in a sample from a low-to-middle-income country. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association,** v. 18, n. 11, 2022 Nov 2022. ISSN 1552-5279. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34978148 >.

[68] RF, D. et al. Cognitive impairment in long-COVID and its association with persistent dysregulation in inflammatory markers. **Frontiers in immunology,** v. 14, 05/23/2023 2023. ISSN 1664-3224. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37287969 >.

[69] GENNAROA, M. M. et al. **Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up**. Brain Behavior and Immunity. 94**:** 138-147 p. 2021.

[70] CS, V. et al. Post-Intensive Care Syndrome in Survivors from Critical Illness including COVID-19 Patients: A Narrative Review. **Life (Basel, Switzerland),** v. 12, n. 1, 01/12/2022 2022. ISSN 2075-1729. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35054500 >.

[71] RONALD C. PETERSEN, R. et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment | Neurology. **Neurology,** v. 3, p. 126-135, 2018. Disponível em: < https://www.neurology.org/doi/pdf/10.1212/WNL.0000000000004826 >.

[72] BUSSE, A. et al. Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes: Neurology: Vol 67, No 12. v. 12, p. 2176-2185, 2006. Disponível em: < https://www.neurology.org/doi/10.1212/01.wnl.0000249117.23318.e1 >.

[73] P, F. et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. **Neurology,** v. 68, n. 4, 01/23/2007 2007. ISSN 1526-632X. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242334 >.

[74] MICHAUD, T. L. et al. **The Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia Considering Mild Cognitive Impairment Subtypes**. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 7**:** 15-29 p. 2017.

[75] L, W. et al. Association of COVID-19 with New-Onset Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's disease : JAD,** v. 89, n. 2, 2022 2022. ISSN 1875-8908. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35912749 >.

[76] R, F. et al. Brain positron emission tomography (PET) and cognitive abnormalities one year after COVID-19. **Journal of Neurology,** v. 270, n. 4, p. 1823-1834, 2023 Apr 2023. ISSN 1432-1459. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36692636 >.

[77] SOUZA, L. C. D. et al. Diagnóstico da demência frontotemporal: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dementia & Neuropsychologia,** v. 16, p. 40-52, 2023. ISSN 1980-5764. Disponível em: < https://www.scielo.br/j/dn/a/W3TnmMDF38b583cQtbVFyFc/?lang=pt&format=pdf >.

[78] RF, D. et al. Post-COVID-19 psychiatric and cognitive morbidity: Preliminary findings from a Brazilian cohort study. **General hospital psychiatry,** v. 75, 2022 Mar-Apr 2022. ISSN 1873-7714. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35134702 >.

[79] VILARELLO J., B. et al. Frontiers | Olfaction and neurocognition after COVID-19: a scoping review. v. 17, 2023. Disponível em: < https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2023.1198267/full >.

[80] VASILEVSKAYA, A. et al. Sex and age affect acute and persisting COVID-19 illness. **Scientific Reports,** v. 13, n. 1, p. 1-9, 2023-04-13 2023. ISSN 2045-2322. Disponível em: < https://www.nature.com/articles/s41598-023-33150-x >.

[81] RAMASWAMY, V. M. C.; SCHOFIELD, P. W. **Olfaction and Executive Cognitive Performance: A Systematic Review**. Frontiers in Psychology. 13 2022.

[82] R, B. et al. The olfactory nerve is not a likely route to brain infection in COVID-19: a critical review of data from humans and animal models. **Acta neuropathologica,** v. 141, n. 6, 2021 Jun 2021. ISSN 1432-0533. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33903954 >.

[83] H, Z.; K, P.; S, I. Risk factors for psychiatric symptoms in patients with long COVID: A systematic review. **PloS one,** v. 18, n. 4, 04/07/2023 2023. ISSN 1932-6203. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37027455 >.

[84] MEZZINA, R. et al. **Social Vulnerability and Mental Health Inequalities in the Syndemic": Call for Action**. Frontiers in Psychology. 13 2022.

[85] AH, S. et al. Association of Global Cognitive Function With Psychological Distress and Adherence to Public Health Recommendations During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: The Women's Health Initiative. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences,** v. 77, n. Suppl 1, 12/06/2022 2022. ISSN 1758-535X. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35235646 >.

[86] SOLDATI, A. B. et al. **Telephone Screening of Cognitive Status (TICS) in severe COVID-19 patients: Utility in the era of social isolation**. 22 2021.

[87] SACRAMENTO, L. G. G. et al. Use of modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-M) for cognitive impairment analysis one year after COVID-19 hospitalization in Brazil. **Alzheimer's & Dementia**, Alzheimer's & Dementia**,** v. 19, 2023. Disponível em: < https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.066206 >.

Tabela 1. Comparação dos dados sociodemográficos da amostra do estudo com o grupo do Projeto NeuroCovid não contemplado na avaliação presencial

Característica	Grupo de pacientes		p
	Estudo	Projeto NeuroCovid-19	
Idade			
Mínimo – Máximo	50,0 – 85,0	48,0 – 91,0	0,595***
Média ± desvio-padrão	65,3 ± 8,0	64,9 ± 9,6	
Mediana (P_{25} – P_{75})	64,0 (60,0 – 71,0)	65,0 (58,0 – 71,0)	
Sexo			
Feminino	45 (69,2%)	109 (47,6%)	**0,002***
Masculino	20 (30,8%)	120 (52,4%)	
Total	65 (100,0%)	229 (100,0%)	
Cor autodeclarada			
Amarela	1 (1,6%)	0 (0,0%)	**0,018****
Branca	11 (17,5%)	62 (28,6%)	
Indígena	2 (3,2%)	0 (0,0%)	
Parda	36 (57,1%)	113 (52,1%)	
Preta	13 (20,6%)	42 (19,4%)	
Total	63 (100,0%)	217	
Sem informação	2	12	

Renda familiar			
Sem renda	1 (1,8%)	5 (3,1)	0,909**
< 1 salário-mínimo	1 (1,8%)	8 (5,0%)	
1-3 salários-mínimos	44 (80,0%)	117 (73,1%)	
4-5 salários-mínimos	6 (10,9%)	21 (13,1%)	
6-15 salários-mínimos	3 (5,5%)	7 (4,4%)	
> 15 salários-mínimos	0 (0,0%)	2 (1,2%)	
Total	55 (100,0%)	160 (100,0%)	
Sem informação	10	69	
Escolaridade			
Nenhum	4 (6,1%)	23 (13,6%)	0,253*
1 a 8 anos	41 (63,1%)	89 (52,7%)	
9 a 11 anos	13 (20,0%)	43 (25,4%)	
12 anos ou mais	7 (10,8%)	14 (8,3%)	
Total	65 (100,0%)	169 (100,0%)	
Sem informação	0	60	

Base de dados: 355 pacientes
Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Qui-quadrado (*), teste exato de Fisher (**) e ao teste de Mann-Whitney (***)

Tabela 2. Comparação dos dados clínicos da amostra do estudo com o grupo do Projeto NeuroCovid não contemplado na avaliação presencial (continua)

Característica	Grupo de pacientes		p
	Estudo	Projeto NeuroCovid-19	
Tempo de internação			
Mínimo – Máximo	3,0 – 53,0	2,0 – 82,0	0,077***
Média ± desvio-padrão	16,1 ± 10,4	14,4 ± 11,4	
Mediana (P_{25} – P_{75})	15,0 (8,0; 20,5)	11,0 (7,0; 17,0)	
Sem informação	1	15	
UTI			
Não	29 (44,6%)	121 (53,3%)	0,217*
Sim	36 (55,4%)	106 (46,7%)	
Total	65 (100,0%)	227 (100,0%)	
Sem informação	0	2	
Tempo de UTI			
Mínimo – Máximo	1,0 – 32,0	1,0 – 105,0	0,247***
Média ± desvio-padrão	9,5 ± 7,3	10,3 ± 14,5	
Mediana (P_{25} – P_{75})	7,0 (4,0; 12,0)	6,0 (4,0; 10,0)	
Sem informação	1	3	
Uso de ventilação mecânica			
Não	47 (72,3%)	175 (77,8%)	0,359*
Sim	18 (27,7%)	50 (22,2%)	
Total	65 (100,0%)	225	

Sem informação	0	4	
Comorbidades			
HAS	49 (75,4%)	148 (78,7%)	0,576*
DM	25 (38,5%)	80 (43,0%)	0,552*
DPOC	2 (3,1%)	21 (11,6%)	**0,043***
Obesidade	27 (41,5%)	55 (32,4%)	0,186*
DRC	4 (6,3%)	10 (5,5%)	1,000**

Tabela 2. Comparação dos dados clínicos da amostra do estudo com o grupo do Projeto NeuroCovid não contemplado na avaliação presencial (conclusão)

Característica	Estudo	Projeto NeuroCovid-19	p
Relação PaO2/FiO2			
< 100 com suporte ventilatório (+4)	2 (3,4%)	13 (6,5%)	0,151**
< 200 com suporte ventilatório (+3)	10 (16,7%)	47 (23,4%)	
< 300 (+2)	26 (43,3%)	53 (26,4%)	
> 400 (+0)	11 (18,3%)	36 (17,9%)	
300-399 (+1)	11 (18,3%)	52 (25,9%)	
Total	60 (100,0%)	201 (100,0%)	
Sem informação	5	28	
Hiposmia			
Não	42 (65,6%)	131 (63,6%)	0,767*
Sim	22 (34,4%)	75 (36,4%)	
Total	64 (100,0%)	206 (100,0%)	
Sem informação	1	23	
Disgeusia			
Não	39 (60,9%)	106 (51,2%)	0,173*
Sim	25 (39,1%)	101 (48,8%)	
Total	64 (100,0%)	207	
Sem informação	1	22	

Base de dados: 355 pacientes
Nota: a probabilidade de significância refere-se ao teste Qui-quadrado (*), teste exato de Fisher (**) e ao teste de Mann-Whitney (***)

10 Anexo

PARECER COEP

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: COVID-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais e tomográficos no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2.

Pesquisador: Carolina Coimbra Marinho
Área Temática: A critério do CEP
Versão: 12
CAAE: 30753020.1.1001.5149
Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Patrocinador Principal: PRO REITORIA DE PESQUISA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.932.048

Apresentação do Projeto:
As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1806512_E5.pdf, de 10/05/2021).

INTRODUÇÃO
A COVID-19 é uma doença respiratória de alta infectividade descrita em 12/2019, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (1). A OMS declarou pandemia em 11/3/2020 (2). Cerca de 5% dos casos necessitam de terapia intensiva (UTI), 2,3% de ventilação artificial invasiva (VAI). A mortalidade global varia de 0,5-4%, 5-15% em pacientes internados, e 22-62% em doentes críticos. As causas comuns de óbito são choque séptico e síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) (3, 4). Estudo histopatológico das formas graves mostrou dano alveolar responsável por falência respiratória progressiva, semelhante ao de pacientes com outras infecções por coronavírus, SARS e MERS (5).A apresentação clínica pode ser leve, com ou sem febre. Pacientes com a síndrome respiratória aguda grave, apresentam taquipneia, crepitações, sons pulmonares reduzidos e consolidação pulmonar (6). Formas graves ocorrem em 15-20%, e doença crítica em 5%. A principal indicação de UTI é a falência respiratória (4).A detecção do RNA viral na fase aguda é o diagnóstico padrão ouro (3, 7). O principal método é o real-time reverse-transcription Protein

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA 1 de 2

TÍTULO DO ESTUDO: "COVID-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais, tomográficos e perfil sorológico no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2".

Caro Sr (a). _____.

Estamos convidando o sr (a). para participar da pesquisa "COVID-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais, tomográficos e perfil sorológico no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2". Sabe-se que a covid-19 é uma doença respiratória altamente transmissível e pode apresentar formas graves com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica artificial. Este projeto foi avaliado e sua execução foi aprovada pelo Comitê de ética em Pesquisa da UFMG e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP. O CEP e o CONEP são os órgãos responsáveis pela avaliação dos aspectos éticos de todas as pesquisas que envolvem seres humanos no Brasil, desde a proposta da pesquisa, sua execução e apresentação de resultados.

OBJETIVOS DO ESTUDO: Esse pesquisa tem como objetivo realizar a avaliação da função pulmonar, tomografia do tórax, ultrassonografia pulmonar e do quadríceps (músculo da coxa), força muscular, produção e persistência de anticorpos contra o novo coronavírus, avaliação da força muscular e da percepção de qualidade de vida para detectar consequências tardias da infecção grave pelo *coronavírus*. Além disto, testes rápidos para confirmação de doença pela pesquisa de anticorpos serão realizados.

PROCEDIMENTOS: Caso concorde em participar do estudo, durante a internação hospitalar você será submetido à punção venosa periférica com retirada de sete ml de sangue para análise sorológica com o objetivo de verificar a produção de anticorpos contra o *coronavírus*. Esta punção ocorrerá no primeiro dia de internação e aos 7, 14, 30 e 45 dias após a internação e 6, 12 e 18 meses após a internação, totalizando 8 punções. Para testes rápidos a quantidade de sangue é mínima, menos que uma gota e será utilizada da mesma amostra. Caso concorde, você realizará os testes de função pulmonar (espirometria, medida de volumes pulmonares, difusão de monóxido de carbono, medidas de resistência e condutância de via aérea e teste de caminhada de seis minutos), aos 45 dias após a alta hospitalar, e também 6, 12 e 18 meses após a alta. Nestas datas também fará avaliação clínica da qualidade de vida respondendo a um questionário específico, e realizará ultrassonografia pulmonar e do músculo da coxa. Realizará ainda tomografia do tórax 6, 12 e 18 meses e cintilografia pulmonar 45 dias e 6 meses após a alta hospitalar. Todos esses procedimentos terão o objetivo de verificar as consequências tardias do coronavírus no seu organismo, especialmente nos pulmões. Durante seu acompanhamento ambulatorial o sr. poderá ser convidado a realizar avaliação neurocognitiva através de teste de triagem por telefone e avaliação presencial através de uma sequencia de testes que avaliam a memória, atenção e comunicação, com duração aproximada de 1h, em uma data específica para este fim. Poderá também ser convidado a fazer a ressonância magnética do encéfalo, a tomografia de emissão de pósitrons (PET-FDG cerebral) e coleta de sangue para dosagem de biomarcadores séricos que indicam neurodegeneração. Os seus dados demográficos, clínicos e laboratoriais de internação, bem como os resultados da ultrassonografia pulmonar e da tomografia do tórax – realizados durante a internação – serão verificados no seu prontuário médico hospitalar. Todos os dados ficarão armazenados por cinco anos em uma plataforma eletrônica de dados que se chama RedCap.

CONFIDENCIABILIDADE: Todas as informações obtidas serão consideradas CONFIDENCIAIS e a sua identificação será mantida como informação sigilosa. Os relatórios e resultados deste estudo serão apresentados sem nenhuma forma de identificação individual. As imagens dos exames de tomografia e ultrassonografia poderão ser utilizadas na apresentação dos resultados, sem a sua identificação.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: Quando submetido à punção venosa, você poderá sentir o desconforto da punção e sofrer sangramento que é mínimo e será manejado individualmente. Entretanto, o procedimento será realizado por uma equipe qualificada. O risco durante a realização dos testes de função pulmonar, incluindo força muscular, é o cansaço dispendido na realização dos mesmos, mas caso ocorra, será interrompida a avaliação e o sr (a). será avaliado por um médico que está envolvido nesta pesquisa. O sr (a) receberá uma informação detalhada antes da realização dos testes. Esses, apesar de muitos, serão realizados em um mesmo local e deverão ter duração de uma a duas horas. O sr (a). também pode sentir constrangimento em fornecer dados pessoais e responder ao questionário de qualidade de vida, mas nenhuma informação que permita a identificação será publicada. Os dados de identificação ficarão guardados em sigilo sob a responsabilidade da coordenadora da pesquisa. A tomografia computadorizada e a PET-FDG utilizam radiação ionizante (Raios X), a qual pode em grandes doses cumulativas trazer riscos para a saúde. Para minimizá-los, será utilizado protocolo de segurança padrão para exame de tórax e cerebral com baixa dose de radiação, ou seja, no qual se reduz a radiação empregada ao mínimo necessário para se obter imagem diagnóstica. A coleta de sangue para dosagem de biomarcadores séricos que indicam neurodegeneração pode gerar desconforto e dor durante o momento de realizar a punção venosa periférica. O exame de cintilografia perfusional é realizado através de injeção intravenosa um radiofármaco. Quando submetido à punção venosa, o paciente poderá sentir o desconforto da punção e sofrer sangramento que é mínimo e será manejado individualmente. Entretanto, o procedimento será realizado por uma equipe qualificada. Outro risco é o da exposição do paciente à radiação. Para minimizar esse risco incluídos no estudo pacientes que se apresentarem gestantes ou em amamentação. Apesar de raros, podem ocorrer manifestações de alergia, descritas como leve após a injeção do radiofármaco e esses serão tratados individualmente. Os riscos relacionados aos testes de memória, atenção e comunicação são mínimos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA 2 de 2

TÍTULO DO ESTUDO: "COVID-19 e acometimento pulmonar: aspectos funcionais, tomográficos e perfil sorológico no acompanhamento de pacientes após a doença aguda pela infecção por SARS-CoV-2".

e estão relacionados ao cansaço pela sua duração e à possibilidade de constrangimento em caso de dificuldade para realizá-los. Para minimizar estes riscos os testes serão realizados por um especialista treinado e capaz de conduzi-los no menor tempo possível e com atenção e sensibilidade para lidar com as dificuldades do participante. A realização de ressonância magnética pode gerar desconforto pela permanência em ambiente totalmente fechado por cerca de uma hora e o sr.(a) poderá recusá-lo a qualquer momento em caso de intolerância ou claustrofobia.

A realização da ultrassonografia do pulmão e do quadríceps pode gerar algum desconforto decorrente da pressão do "probe" (sonda utilizada para obter as imagens), que será amenizado pela informação que receberá previamente do examinador. Será garantido o ressarcimento de todas as despesas decorrentes do seu deslocamento e alimentação e do seu acompanhante e com a participação na pesquisa. Será garantido ainda o direito à assistência imediata, integral e gratuita em caso de danos decorrentes da participação na pesquisa, e pelo tempo que for necessário. É direito do participante da pesquisa buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Os benefícios serão o conhecimento do estado de saúde de pacientes como o sr (a). após a infecção, e a melhoria do atendimento aos pacientes que tiveram a forma grave da covid-19. A recusa em participar do projeto, entretanto, não trará prejuízo para o seu tratamento ou internação.

DÚVIDAS: Em caso de dúvida, o sr (a). poderá se comunicar com Profª Drª Carolina Coimbra Marinho, coordenadora deste projeto na Faculdade de Medicina da UFMG, na Avenida Alfredo Balena, nº 190, sala 246 – Santa Efigênia – Belo Horizonte/MG. Telefone: (31)3409-9746. E-mail: cmarinho@ufmg.br. Caso haja dúvidas éticas sobre a pesquisa poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da UFMG pelo telefone: (31) 3409-4592 ou a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília/DF, pelo telefone (61) 33155877 de segunda a sexta de 8 às 18h ou pelo e-mail: conep@saude.gov.br.

Agradecendo a sua colaboração, solicitamos a declaração de seu consentimento livre e esclarecido para participação no projeto de pesquisa e autorização do uso das imagens de tomografia, através da assinatura deste documento, elaborado em duas vias e assinado pelo participante da pesquisa e pela pesquisadora responsável ou pessoa designada por ela.

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO: Sei que a minha participação é totalmente voluntária e que poderei recusar ou abandonar o estudo sem qualquer prejuízo pessoal. Contarei com o apoio das instituições vinculadas independentemente de minha participação, no sentido de obter atendimento médico, orientação ou encaminhamento para qualquer atenção médica ou laboratorial. Todas as informações prestadas por mim serão sigilosas e utilizadas somente para esta pesquisa. A divulgação das informações será anônima e em conjunto com as respostas de um grupo de pessoas. Eu li este formulário e recebi as instruções necessárias.

USO DE IMAGENS: Autorizo o uso das imagens de tomografia de tórax, cintilografia pulmonar e ultrassonografia de pulmão e de quadríceps (músculo da coxa) e ressonância magnética encefálica e PET-FDG cerebral que serão realizadas durante a internação hospitalar e durante o meu acompanhamento ambulatorial com a finalidade de mostrar as alterações ocasionadas pelo acometimento do *coronavirus* nos pulmões. A presente autorização é concedida a título gratuito, abrangendo o uso das imagens acima mencionadas em todo território nacional e no exterior, em todas as suas modalidades e, em destaque, das seguintes formas: artigos científicos e apresentação em congressos e seminários. Por este ser a expressão da minha vontade declaro que autorizo o uso acima descrito sem que nada haja a ser reclamado a título de direitos conexos à minha imagem ou a qualquer outro.

_____ _____ Data ____/____/_____

Nome do participante Assinatura do participante

_____ _____ Data ____/____/___

Nome do pesquisador Assinatura do pesquisador

_____Rubrica do participante **_____Rubrica do pesquisador**

TICS-M

Versão Brasileira da Entrevista Telefônica para Avaliação do Estado Cognitivo - versão modificada (TICS-M)

		Pontuação: '1' para cada resposta correta '0' para cada resposta incorreta	
A. Orientação			
1. (i) Que dia da semana é hoje?		Dia	☐
(ii) Qual a data de hoje?		Dia	☐
		Mes	☐
		Ano	☐
B. (iii) Em qual estação nós estamos?		Estação	☐
2. Qual é sua idade?		Idade	☐
3. Qual é o seu número de telefone?		Telefone	☐ Total A ☐
C. Registro / Memória imediata			
4. Eu vou ler uma lista de 10 palavras. Por favor, ouça com atenção e tente gravar estas palavras na sua memória. Quando eu terminar, você tem que me dizer todas as palavras que você lembrar,não importa a ordem.Você está pronto (a)?		Cabana	☐
		Cachimbo	☐
		Elefante	☐
		Peito	☐
		Seda	☐
		Teatro	☐
		Relógio	☐
		Chicote	☐
		Travesseiro	☐
		Gigante	☐ Total B ☐
D. Atenção / Cálculo			
5. Por favor, quanto é 100 menos 7?		93	☐
Agora continue diminuindo 7 do número que sobrar até que eu peça para você parar.		86	☐
		79	☐
		72	☐
		65	☐
6. Por favor, conte de 1 a 20, só que de trás para frente		Sem erros	☐ Total C ☐
E. Memória de compreensão, semântica e episódica recente			
7. O que as pessoas geralmente utilizam para cortar papel?		Tesoura	☐
8. Qual é a planta verde cheia de espinhos encontrada no deserto?		Cactus, macambira, mandacaru, palma ou qualquer planta similar	☐
9. Quem é o atual presidente do Brasil ?		Nome completo	☐
10. Quem é o atual governador do Estado? (adaptar conforme Estado)		Nome completo	☐
11. Qual é o oposto de Leste?		Oeste	☐ Total D ☐
F. Linguagem/Repetição			Total E
12. Por favor, repita isso: Igreja Presbiteriana		Correto	☐ ☐
G. Evocação tardia			
13. Por favor, repita a lista de 10 palavras que eu li		Cabana	☐
		Cachimbo	☐
		Elefante	☐
		Peito	☐
		Seda	☐
		Teatro	☐
		Relógio	☐
		Chicote	☐
		Travesseiro	☐ Total F
		Gigante	☐ ☐
			Total Geral
		máximo de 39 pontos	☐

A Baccaro et al. ***Validation of the Brazilian-Portuguese version of the Modified Telephone Interview for cognitive status among stroke patients.*** Geriatr Gerontol Int 2014

PROTOCOLO DE APLICAÇÃO DA AVALIAÇÃO COGNITIVA E NEUROPSIQUIÁTRICA PRESENCIAL

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

Título original: Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R)

Referências bibliográficas - Versão original: Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21:1 078-85. **Versão adaptada:** Amaral Carvalho V & Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. Dementia & Neuropsychologia 2007; 2: 212-216.

Nome:
Data de nascimento:
Nome do Hospital:

Data da avaliação:...../...../.....
Nome do examinador:.....
Escolaridade:.....
Profissão:.....
Dominância manual:.....

ORIENTAÇÃO

➢ Perguntar: Qual é	Dia da semana	O dia do mês	O mês	O ano	A hora aproximada	[Escore 0-5]
➢ Perguntar: Qual é	Local específico	Local genérico	Bairro ou rua próxima	Cidade	Estado	[Escore 0-5]

REGISTRO

➢ Diga: "Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo "(Dar um ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repetí-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas.

Registre o número de tentativas:.....

[Escore 0-3]

ATENÇÃO & CONCENTRAÇÃO

➢ Subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere um ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinando espontaneamente se corrigir.
Pare após 5 subtrações (93, 86, 79, 72, 65): ....

[Escore 0-5]

ATENÇÃO E ORIENTAÇÃO

MEMÓRIA - Recordação

➢ Pergunte quais as palavras que o indivíduo acabara de repetir. Dar um ponto para cada.

....

[Escore 0-3]

MEMÓRIA - Memória anterógrada

➢ Diga: " Eu vou lhe dar um nome e um endereço e eu gostaria que você repetisse depois de mim. Nós vamos fazer isso três vezes, assim você terá a possibilidade de aprendê-los. Eu vou lhe perguntar mais tarde."

Pontuar apenas a terceira tentativa:

[Escore 0-7]

	1ª Tentativa	2ª Tentativa	3ª Tentativa
Renato Moreira	....	....	....
Rua Bela Vista 73	....	....	....
Santarém	.....	.....	.....
Pará	.....	.....	.....

MEMÓRIA - Memória Retrógrada

➢ Nome do atual presidente da República.....
➢ Nome do presidente que construiu Brasília.....
➢ Nome do presidente dos EUA.....
➢ Nome do presidente dos EUA que foi assassinado nos anos 60.....

[Escore 0-4]

MEMÓRIA

FLUÊNCIA VERBAL – Letra "P" e Animais

➢ **Letras**
Diga: " Eu vou lhe dizer uma letra do alfabeto e eu gostaria que você dissesse o maior número de palavras que puder começando com a letra, mas não diga nomes de pessoas ou lugares. Você está pronto(a) ? Você tem um minuto e a letra é "P".

[Escore 0-7] ☐

0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg		
				>17	7
				14-17	6
				11-13	5
				8-10	4
				6-7	3
				4-5	2
				2-3	1
				<2	0
				total	acertos

➢ **Animais**
Diga: "Agora você poderia dizer o maior número de animais que conseguir, começando com qualquer letra?"

[Escore 0-7] ☐

0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg		
				>21	7
				17-21	6
				14-16	5
				11-13	4
				9-10	3
				7-8	2
				5-6	1
				<5	0
				total	acertos

FLUÊNCIA

LINGUAGEM - Compreensão

➢ Mostrar a instrução escrita e pedir ao indivíduo para fazer o que está sendo mandado (não auxilie se ele pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando):

[Escore 0-1] ☐☐

Feche os olhos

➢ Comando :
" Pegue este papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque -o no chão."
Dar um ponto para cada acerto. Se o indivíduo pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

[Escore 0-3] ☐☐

LINGUAGEM - Escrita

➢ Peça ao indivíduo para escrever uma frase: Se não compreender o significado, ajude com: *alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer.* Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos. Dar um ponto.

[Escore 0-1] ☐☐

LINGUAGEM

LINGUAGEM - Repetição

➢ Peça ao indivíduo para repetir:
" hipopótamo" ; "excentricidade"; "ininteligível" ; "estatistico".
Diga uma palavra por vez e peça ao indivíduo para repetir imediatamente depois de você.
Pontue 2, se todas forem corretas; 1, se 3 forem corretas; 0, se 2 ou menos forem corretas.

[Escore 0-2] ☐

➢ Peça ao indivíduo que repita: **"Acima, além e abaixo"**

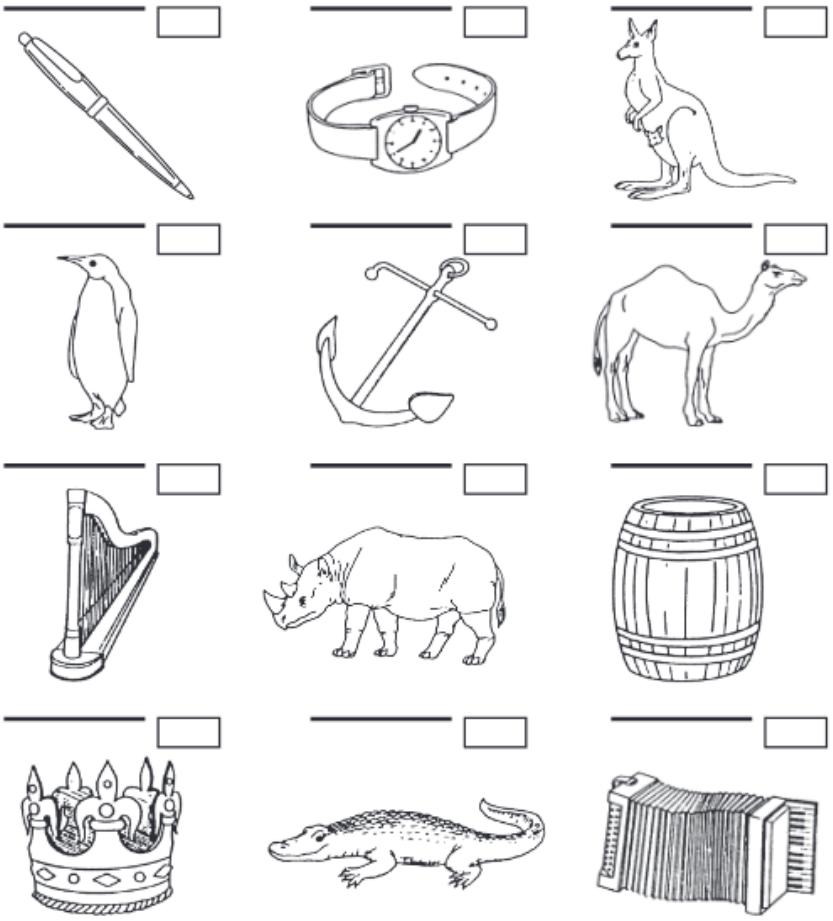
[Escore 0-1] ☐

➢ Peça ao indivíduo que repita: **" Nem aqui, nem ali, nem lá"**

[Escore 0-1] ☐☐

LINGUAGEM - Nomeação

➢ Peça ao indivíduo para nomear as figuras a seguir:



[Escore 0-2] caneta + relógio ☐☐

[Escore 0-10] ☐

LINGUAGEM

LINGUAGEM - Compreensão

➢ Utilizando as figuras acima, peça ao indivíduo para:

- Apontar para aquela que está associada com a monarquia _____
- Apontar para aquela que é encontrada no Pantanal _____
- Apontar para aquela que é encontrada na Antártica _____
- Apontar para aquela que tem uma relação náutica _____

[Escore 0-4] ☐

LINGUAGEM - Leitura

➢ Peça ao indivíduo para ler as seguintes palavras: [Pontuar com 1, se todas estiverem corretas]

[Escore 0-1] ☐

táxi
testa
saxofone
fixar
ballet

LINGUAGEM

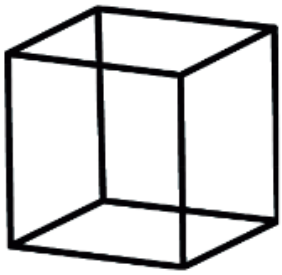
HABILIDADES VISUAIS-ESPACIAIS

➢ **Pentágonos sobrepostos:** Peça ao indivíduo para copiar o desenho e para fazer o melhor possível.

[Escore 0-1] ☐☐

➢ **Cubo**: Peça ao indivíduo para copiar este desenho (para pontuar, veja guia de instruções)

[Escore 0-2] ☐



➢ **Relógio:** Peça ao indivíduo para desenhar o mostrador de um relógio com os números dentro e os ponteiros marcando 5:10 h.(para pontuar veja o manual de instruções: círculo = 1; números = 2; ponteiros = 2, se todos corretos)

[Escore 0-5] ☐

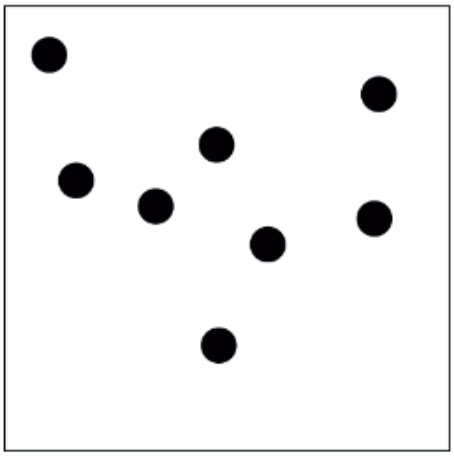
VISUAL - ESPACIAL

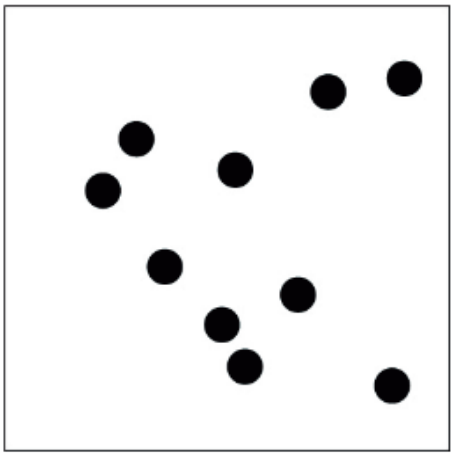
HABILIDADES PERCEPTIVAS

➢ Peça ao indivíduo para contar os pontos sem apontá-los.

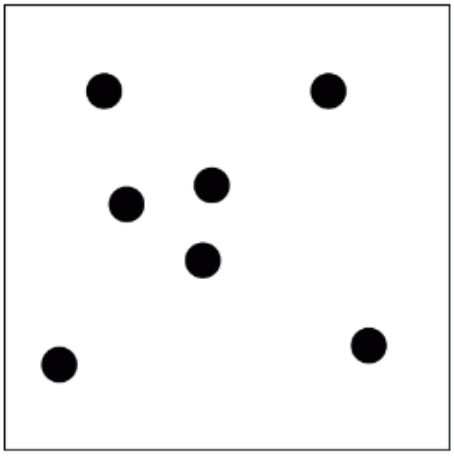
[Escore 0-4] ☐

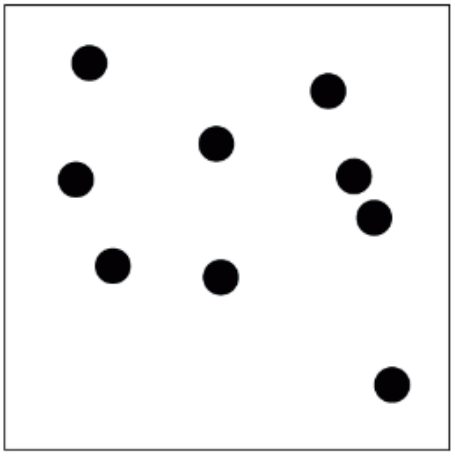
☐ ☐





☐ ☐



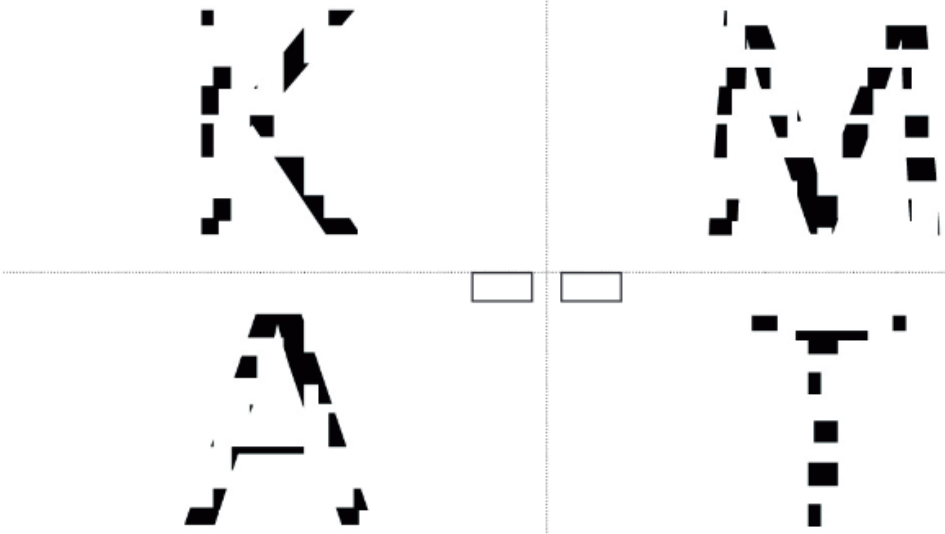


VISUAL - ESPACIAL

HABILIDADES PERCEPTIVAS

➢ Peça ao indivíduo para identificar as letras:

[Escore 0-4] ☐



VISUAL-ESPACIAL

RECORDAÇÃO & RECONHECIMENTO

➢ Peça " Agora você vai me dizer o que você se lembra daquele nome e endereço que nós repetimos no começo".

Renato Moreira	....
Rua Bela Vista 73	....
Santarém	.....
Pará	.....

[Escore 0-7] ☐

➢ Este teste deve ser realizado caso o indivíduo não consiga se recordar de um ou mais itens. Se todos os itens forem recordados, salte este teste e pontue 5. Se apenas parte for recordada , assinale os itens lembrados na coluna sombreada do lado direito. A seguir, teste os itens que não foram recordados dizendo "**Bom, eu vou lhe dar algumas dicas: O nome / endereço era X, Y ou Z?**" e assim por diante. Cada item reconhecido vale um ponto que é adicionado aos pontos obtidos pela recordação.

[Escore 0-5] ☐

Ricardo Moreira		Renato Moreira		Renato Nogueira		Recordação	
Bela Vida		Boa Vista		Bela Vista		Recordação	
37		73		76		Recordação	
Santana		Santarém		Belém		Recordação	
Pará		Ceará		Paraíba		Recordação	

MEMÓRIA

Escores Gerais

MEEM	/30
ACE-R	/100

Subtotais

Atenção e Orientação	**/18**
Memória	**/26**
Fluência	**/14**
Linguagem	**/26**
Visual-espacial	**/16**

ESCORES

→ MANUAL DO TESTE DE RECORDAÇÃO SELETIVA LIVRE E GUIADA COM EVOCAÇÃO IMEDIATA (TRSLG-EI OU FCSRT-IR)

► FASE 1:

BLOCO 1:			
		RECONHECIMENTO	EI GUIADA
Um tipo de embarcação	CANOA	( )	( )
Uma fruta	CACHO DE UVA	( )	( )
Instrumento musical	VIOLÃO	( )	( )
Serve para conter líquidos	JARRA	( )	( )
BLOCO 2:			
		RECONHECIMENTO	EI GUIADA
Utensílio de cozinha	ROLO DE MASSA	( )	( )
Decoração de festa	BALÕES	( )	( )
Vestuário	COLETE	( )	( )
Joia	RELÓGIO	( )	( )
BLOCO 3:			
		RECONHECIMENTO	EI GUIADA
Objeto que serve para iluminar	VELA	( )	( )
Serve para limpeza	VASSOURA	( )	( )
Usado na cabeça	COROA	( )	( )
Um pássaro	CORUJA	( )	( )
BLOCO 4:			
		RECONHECIMENTO	EI GUIADA
Ferramenta	MACHADO	( )	( )
Parte do corpo	PÉ	( )	( )
Serve para carregar objetos	CESTA	( )	( )
Para sentar	BANCO	( )	( )

► FASE 2:

	CI 1	Evocação L e G	*CI 2	Evocação L e G	*CI 3	Evocação L e G
BALÕES (DECORAÇÃO DE FESTAS)						
BANCO (PARA SENTAR)						
CACHO DE UVA (UMA FRUTA)						
CESTA (PARA CARREGAR OBJETOS)						
CANOA (UM TIPO DE EMBARCAÇÃO)						
COLETE (VESTUÁRIO)						
COROA (USADO NA CABEÇA)						
CORUJA (UM PÁSSARO)						
JARRA (SERVE PARA CONTER LÍQUIDOS)						
MACHADO (FERRAMENTA)						
PÉ (PARTE DO CORPO)						
RELÓGIO (JOIA)						
ROLO DE MASSA (UTENSÍLIO DE COZINHA)						
VASSOURA (SERVE PARA LIMPEZA)						
VELA (OBJETO PARA ILUMINAR)						
VIOLÃO (INSTRUMENTO MUSICAL)						
	TOTAL	L( )G( )	TOTAL	L( )G( )	TOTAL	L( )G( )

Soma da Evocação Livre nos 3 ensaios: | Soma da Evocação Total (L+G) nos 3 ensaios:
Maior Evocação Livre: | Maior Evocação Total:

► FASE 2: (continuação)

	EVOCAÇÃO TARDIA L E G
BALÕES (DECORAÇÃO DE FESTA)	
BANCO (PARA SENTAR)	
CACHO DE UVA (UMA FRUTA)	
CESTA (PARA CARREGAR OBJETOS)	
CANOA (UM TIPO DE EMBARCAÇÃO)	
COLETE (VESTUÁRIO)	
COROA (USADO NA CABEÇA)	
CORUJA (UM PÁSSARO)	
JARRA (SERVE PARA CONTER LÍQUIDOS)	
MACHADO (FERRAMENTA)	
PÉ (PARTE DO CORPO)	
RELÓGIO (JOIA)	
ROLO DE MASSA (UTENSÍLIO DE COZINHA)	
VASSOURA (SERVE PARA LIMPEZA)	
VELA (OBJETO PARA ILUMINAR)	
VIOLÃO (INSTRUMENTO MUSICAL)	
TOTAL	L( )G( )

Anotar intrusões aqui: -

_____
_____
_____

→ ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO (HADS):

Este questionário foi construído para ajudar a saber como se sente. Pedimos-lhe que leia cada uma das perguntas e faça uma cruz (X) no espaço anterior à resposta que melhor descreve a forma como se tem sentido na última semana. Não demore muito tempo a pensar nas respostas. A sua reação imediata a cada questão será provavelmente mais correta do que uma resposta muito ponderada.
Por favor, faça apenas uma cruz em cada pergunta.

1. Sinto-me tenso/a ou nervoso/a:

( ) Quase sempre
( ) Muitas vezes
( ) Por vezes
( ) Nunca

2. Ainda sinto prazer nas coisas de que costumava gostar:

( ) Tanto como antes
( ) Não tanto agora
( ) Só um pouco
( ) Quase nada

3. Tenho uma sensação de medo, como se algo terrível estivesse para acontecer:

( ) Sim e muito forte
( ) Sim, mas não muito forte
( ) Um pouco, mas não me aflige
( ) De modo algum

4. Sou capaz de rir e ver o lado divertido das coisas:

( ) Tanto como antes
( )Não tanto como antes
( ) Muito menos agora
( ) Nunca

5. Tenho a cabeça cheia de preocupações:

( ) A maior parte do tempo
( ) Muitas vezes
( ) Por vezes
( ) Quase nunca

6. Sinto-me animado/a:

( ) Nunca
( ) Poucas vezes
( ) De vez em quando
( ) Quase sempre

7. Sou capaz de estar descontraidamente sentado/a e sentir-me relaxado/a:

( ) Quase sempre
( ) Muitas vezes
( ) Por vezes
( ) Nunca

8. Sinto-me mais lento/a, como se fizesse as coisas mais devagar:

( ) Quase sempre
( ) Muitas vezes
( ) Por vezes
( ) Nunca

9. Fico de tal forma apreensivo/a (com medo), que até sinto um aperto no estômago:

( ) Nunca
( ) Por vezes
( ) Muitas vezes
( ) Quase sempre

10. Perdi o interesse em cuidar do meu aspecto físico:

( ) Completamente
( ) Não dou a atenção que devia
( ) Talvez cuide menos que antes
( ) Tenho o mesmo interesse de sempre

11. Sinto-me de tal forma inquieto/a que não consigo estar parado/a:

( ) Muito
( ) Bastante
( ) Não muito
( ) Nada

12. Penso com prazer nas coisas que podem acontecer no futuro:

( ) Tanto como antes
( ) Não tanto como antes
( ) Bastante menos agora
( ) Quase nunca

13. De repente, tenho sensações de pânico:

( ) Muitas vezes
( ) Bastantes vezes
( ) Por vezes
( ) Nunca

14. Sou capaz de apreciar um bom livro ou um programa de rádio ou televisão:

( ) Muitas vezes
( ) De vez em quando
( ) Poucas vezes
( ) Quase nunca

→ ESCALA DE IMPACTO DE VIDA:

Listamos abaixo as dificuldades que as pessoas algumas vezes apresentam, após passar por eventos estressantes. Com relação às memórias do evento estressor, por favor, leia cada item abaixo e depois marque com um X a coluna que melhor corresponde a seu nível de estresse, nos últimos 7 dias.

	NEM UM POUCO	UM POUCO	MODERADAMENTE	MUITO	EXTREMAMENTE
1. Qualquer lembrança trazia de volta sentimentos sobre a situação	0	1	2	3	4
2. Eu tinha problemas em manter o sono	0	1	2	3	4
3. Outros acontecimentos faziam com que eu ficasse pensando sobre a situação	0	1	2	3	4
4. Eu me sentia irritável e bravo	0	1	2	3	4
5. Eu evitava ficar chateado quando pensava sobre a situação ou era lembrado dela	0	1	2	3	4
6. Eu pensava sobre a situação mesmo quando não tinha intenção de pensar	0	1	2	3	4
7. Eu sentia como se não tivesse passado pela situação ou como se não fosse real	0	1	2	3	4
8. Eu me mantive longe de coisas que pudessem relembrar a situação	0	1	2	3	4
9. Imagens sobre a situação saltavam em minha mente	0	1	2	3	4
10. Eu ficava sobressaltado e facilmente alarmado	0	1	2	3	4
11. Eu tentei não pensar sobre a situação	0	1	2	3	4

12. Eu sabia que ainda tinha muitas emoções ligadas à situação, mas as evitei	0	1	2	3	4
13. Meus sentimentos sobre a situação estavam como que entorpecidos	0	1	2	3	4
14. Eu me peguei agindo ou sentindo como se estivesse de volta à situação	0	1	2	3	4
15. Eu tive problemas para dormir	0	1	2	3	4
16. Eu tive ondas de fortes emoções relativas à situação	0	1	2	3	4
17. Eu tentei retirar a situação da minha memória	0	1	2	3	4
18. Eu tive problemas de concentração	0	1	2	3	4
19. Lembranças da situação faziam com que eu tivesse reações físicas, como suores, problemas para respirar, náuseas ou coração disparado	0	1	2	3	4
20. Eu tive sonhos sobre a situação	0	1	2	3	4
21. Eu me sentia atento ou na defensiva	0	1	2	3	4
22. Eu tentei não falar sobre a situação	0	1	2	3	4

→ QUESTIONÁRIO PFEFFER:

É uma escala de 11 questões aplicada ao acompanhante ou cuidador da pessoa idosa discorrendo sobre a capacidade desse em desempenhar determinadas funções. As respostas seguem um padrão: sim é capaz (0); nunca o fez, mas poderia fazer agora (0); com alguma dificuldade, mas faz (1); nunca fez e teria dificuldade agora (1); necessita de ajuda (2); não é capaz (3). A pontuação de 6 ou mais sugere maior dependência. A pontuação máxima é igual a 33 pontos.

1. (PESSOA IDOSA) é capaz de cuidar do seu próprio dinheiro?	
2. (PESSOA IDOSA) é capaz de fazer as compras sozinho (por exemplo comida e roupa)?	
3. (PESSOA IDOSA) é capaz de esquentar água para café ou chá e apagar o fogo?	
4. (PESSOA IDOSA) é capaz de preparar comida?	
5. (PESSOA IDOSA) é capaz de manter-se a par dos acontecimentos e do que se passa na vizinhança?	
6. (PESSOA IDOSA) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio, televisão ou um artigo do jornal?	
7. (PESSOA IDOSA) é capaz de lembrar de compromissos e acontecimentos familiares?	
8. (PESSOA IDOSA) é capaz de manusear seus próprios medicamentos?	
9. (PESSOA IDOSA) é capaz de andar pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?	
10. (PESSOA IDOSA) é capaz de cumprimentar seus amigos adequadamente?	
11. (PESSOA IDOSA) é capaz de ficar sozinho (a) em casa sem problemas?	