

# Síndrome Pós-COVID-19: Aspectos Cognitivos e Neurológicos

Marcelo Neubauer de Paula<sup>\*, 1</sup>

Orcid.org/0000-0002-6753-1733

*<sup>1</sup>Centro de Acupuntura, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

## Resumo

A Síndrome pós-COVID-19 é um conjunto de sinais e sintomas que persistem ou aparecem após a resolução da fase aguda da infecção. A COVID-19 pode ser dividida em fase aguda (até 3 semanas), pós-aguda (3 a 12 semanas) ou crônica (> 12 semanas). A prevalência de sintomas é variável podendo chegar a mais de 80% dos pacientes. Diversos sintomas não se correlacionam com a gravidade da fase aguda e outros se correlacionam de maneira negativa. Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão da literatura sobre os aspectos cognitivos e neurológicos desta doença, além de uma revisão breve de aspectos clínicos, epidemiológicos, correlação fisiopatológica.

**Palavras-chave:** síndrome pós-COVID, COVID longa, aspectos clínicos, sintomas cognitivos, sintomas neurológicos.

## Post-COVID-19 Syndrome: Cognitive and Neurological Aspects

### Abstract

Post-COVID-19 Syndrome is a set of signs and symptoms that persist or appear after resolution of the acute phase of infection. COVID-19 can be divided into an acute (up to 3 weeks), post-acute (3 to 12 weeks) or chronic (> 12 weeks) phase. The prevalence of symptoms is variable and can reach more than 80% of patients. Several symptoms do not correlate with the severity of the acute phase and others correlate negatively. This work aims to review the literature on the cognitive and neurological aspects of this disease, as well as a brief review of clinical, epidemiological and pathophysiological correlation.

**Keywords:** post-COVID syndrome, long COVID, clinical aspects, cognitive symptoms, neurological symptoms.

## Síndrome Post-COVID-19: Aspectos Cognitivos y Neurológicos

### Resumen

El Síndrome Post-COVID-19 es un conjunto de signos y síntomas que persisten o aparecen después de la resolución de la fase aguda de la infección. COVID-19 se puede dividir en una fase aguda (hasta

\* Correspondência: Rua Ministro Gastão Mesquita, 515, apto. 91 – Perdizes, 05012-010, São Paulo – SP, Brasil. Fone: (11) 9 8950 5447. [algnmp@uol.com.br](mailto:algnmp@uol.com.br)

3 semanas), post-aguda (3 a 12 semanas) o crônica (> 12 semanas). La prevalencia de los síntomas es variable y puede llegar a más del 80% de los pacientes. Varios síntomas no se correlacionan con la gravedad de la fase aguda y otros se correlacionan negativamente. Este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión de la literatura sobre los aspectos cognitivos y neurológicos de esta enfermedad, así como una breve revisión de la correlación clínica, epidemiológica y fisiopatológica.

**Palabras-clave:** síndrome post-covid, largo covid, aspectos clínicos, síntomas cognitivos, síntomas neurológicos.

## Da Importância do Tema

A Síndrome Pós-COVID-19, também conhecida como “COVID longa” atinge metade dos pacientes acometidos pela COVID-19. A condição foi reconhecida oficialmente como doença pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em outubro de 2021. De acordo com a agência, a chamada COVID longa pode aparecer três meses após o início da infecção, com sintomas que duram pelo menos dois meses e que não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo. Dentre os vários sintomas, destacam-se os cognitivos e neurológicos, pela elevada incidência, bem como pela dificuldade diagnóstica. Este artigo traz uma síntese destes aspectos, servindo como um guia inicial para profissionais da Saúde Mental.

A doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) é causada pelo Coronavírus número 2, responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2; Uzunian, 2020). Este vírus foi descrito por meio de técnicas metagenéticas em material oriundo de lavado bronco-alveolar de pacientes portadores de uma nova doença respiratória na província de Wuhan, China (Hu et al., 2021). O SARS-CoV-2 é um RNA-vírus com cerca de 30 mil nucleotídeos e sua proteína mais importante é a “spike” – responsável pela entrada do vírus na célula a ser infectada através do receptor de angiotensina 2 (Cevik et al., 2020; Uzunian, 2020).

## Objetivo

Executar uma revisão bibliográfica sobre os aspectos cognitivos e neurológicos da Síndrome Pós-COVID-19. Dentre todas as sequelas de

COVID-19 as de caráter neurológico ou psiquiátrico são as mais difíceis de serem detectadas se não houver um direcionamento no diagnóstico. Este artigo resume os principais achados de literatura sobre o tema.

## Metodologia

Pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados PubMed, LILACS e Medscape com os unitermos:

- *Post Covid Syndrome;*
- *Cognition;*
- *Neurologic disease.*

## Resultados

### A Síndrome Pós-Covid-19

Logo no início da pandemia, descreveu-se rapidamente diversos aspectos da fase aguda da COVID-19. As formas agudas da COVID-19 podem variar desde um espectro assintomático ou oligossintomático até formas extremamente graves com evolução catastrófica (Hu et al., 2021).

Rapidamente percebeu-se que alguns pacientes, independente da gravidade da fase aguda, apresentavam sintomas prolongados, alguns inclusive de caráter sequelar (Oronsky et al., 2021). A COVID-19 é dividida em 3 fases (Oronsky et al., 2021):

- Fase aguda: até 3 semanas de sintomas;
- Fase pós-aguda: persistência dos sintomas entre 3 e 12 semanas;
- Fase crônica: persistência dos sintomas por mais de 12 semanas.

A união da fase pós-aguda com a fase crônica, em alguns trabalhos, é chamada de “COVID longa”. Inicialmente pensou-se que a persistência dos sintomas fosse relacionada à Síndrome pós-aguda, quadro de persistência de sintomas após quadro clínico grave (normalmente cirurgia de grande porte e/ou internação em terapia intensiva), contudo, no pós-COVID a ocorrência de formas graves não é obrigatória (Nalbandian et al., 2021).

### *Aspectos Epidemiológicos*

Em um serviço ambulatorial de seguimento de casos pós-agudos (Carfi et al., 2020) foi relatada a persistência dos sintomas em 87,4% de 143 pacientes que se recuperaram da COVID-19 aguda até 60 dias do início do primeiro sintoma. Fadiga (53,1%), falta de ar (43,4%), dor nas articulações (27,3%) e dor torácica (21,7%) foram os sintomas mais comumente relatados, com 55% dos pacientes continuando a apresentar três ou mais sintomas. Perda de qualidade de vida, medida pela escala EuroQol, foi observada em 44,1% dos pacientes. A persistência dos sintomas em dois terços dos indivíduos em 60 dias de acompanhamento foi descrita em outro estudo avaliando 150 pacientes com histórico de COVID-19 não grave, com um terço relatando sentir-se pior do que no início da COVID-19 aguda (Nalbandian et al., 2021). Fadiga, falta de ar e sofrimento psicológico, como transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), ansiedade, depressão, falta de concentração e anormalidades do sono, foram observados em aproximadamente 30% ou mais participantes do estudo no momento do acompanhamento (Nalbandian et al., 2021). Um estudo de coorte em 38 hospitais, avaliou 1250 pacientes após 60 dias da alta, através da revisão de prontuários e enquete telefônica (Chopra et al., 2021). Durante o estudo, 6,7% dos pacientes morreram, enquanto 15,1% precisaram de reinternação. Dos 488 pacientes que completaram a pesquisa, 32,6% relataram sintomas persistentes, incluindo 18,9% com sintomas novos ou agravados. Falta de ar ao subir escadas (22,9%) foi a mais

relatada, enquanto outros sintomas incluíram tosse (15,4%) e perda persistente do paladar e/ou olfato (13,1%).

Há alguns quadros da Síndrome pós-COVID-19 que são correlacionados à gravidade da fase aguda, acometendo especialmente pacientes que passaram por ventilação mecânica, invasiva ou não, tais como associada à presença ou persistência de sintomas (como dispneia, fadiga/fraqueza muscular e TEPT), redução dos escores de qualidade de vida relacionados à saúde, anormalidades da função pulmonar e radiográficas no cenário pós-COVID-19 agudo (Huang et al., 2021; Nalbandian et al., 2021). Por outro lado, é sabido que outros sintomas, tais como o surgimento de um “novo” diabetes, perda de olfato, dor de cabeça contínua e febre intermitente não são correlacionados com a gravidade da fase aguda enquanto outros, tais como zumbido, confusão mental (“*brain fog*”), queda de cabelo, depressão, tosse persistente, ansiedade e fadiga são mais comuns em quem teve formas mais leves da doença (Nalbandian et al., 2021).

### *Síndrome Pós-Covid-19: Aspectos Fisiopatológicos*

A COVID-19 é uma doença cujo dano ao hospedeiro é multifatorial, por meio da ação direta do vírus e por uma intensa e agressiva resposta imunológica (Oronsky et al., 2021).

Do ponto de vista imunológico, a COVID-19 é uma doença bifásica. A presença do vírus desencadeia, primeiramente, uma resposta imunológica muito pró-inflamatória e, em seguida, uma fase anti-inflamatória a até mesmo imunossupressiva (Oronsky et al., 2021):

- Fase pró-inflamatória: Desencadeada pelo próprio vírus, essa fase pode apresentar diferentes graus de intensidade, desde quadros leves até a “tempestade de citocinas”. O inóculo elevado e a presença de algumas comorbidades levam a uma intensa liberação de interleucinas e fator de necrose tumoral, promovendo dano tecidual intenso. O dano pulmonar

expressivo pode levar a hipoxemia. O dano vascular desencadeia uma coagulopatia de consumo, com hemorragias no território microvascular, hipotensão arterial e queda da perfusão tecidual, podendo evoluir para Insuficiência de Múltiplos Órgãos e Sistemas, levando ao óbito.

- Fase imunossupressiva: Os pacientes que evoluírem favoravelmente passarão a uma fase imunossupressiva e pró-fibrótica. Nos locais com dano tecidual provocado pela primeira fase, haverá a ocorrência de um processo fibrótico intenso com o aparecimento de tecido cicatricial, o que pode levar às sequelas da COVID-19.

Ao contrário do que se acreditava no início da epidemia, hoje é sabido que a COVID-19 não é uma doença do aparelho respiratório e, sim, do endotélio (Nascimento et al., 2020). O SARS-CoV-2 promove ativação da cascata da coagulação, com aumento de D-dímero e de produtos da degradação da fibrina, e redução nas plaquetas. Este fenômeno leva à ativação de células mononucleares que produzem um mediador chamado p-selectina que provoca a ativação das plaquetas. Por outro lado, a grande liberação de citocinas e de fator de necrose tumoral, levam à intensa ativação da cascata da coagulação e redução da fibrinólise. A associação destes dois fenômenos provoca a formação de trombos na microcirculação. Esta intensa coagulação intravascular disseminada provoca lesão tecidual por isquemia e coagulopatia por consumo dos fatores de coagulação, o que leva a fenômenos hemorrágicos (Nascimento et al., 2020).

#### *Aspectos Clínicos (Nalbandian et al., 2021)*

Resumidamente, os problemas não neurológicos e não cognitivos da Síndrome pós-COVID são:

**Pulmonar:** Falta de ar persistente, diminuição da capacidade respiratória para o exercício, hipoxemia, redução da capacidade de difusão,

endurecimento do parênquima pulmonar decorrente da fibrose com restrição respiratória e presença de opacidades em vidro fosco e alterações fibróticas à imagem.

**Hematológico:** eventos tromboembólicos foram observados na COVID-19 pós-aguda em estudos retrospectivos. A duração do estado hiperinflamatório induzido pela infecção com SARS-CoV-2 é desconhecida. A ocorrência de trombose venosa sem outros fatores de risco é aumentada nesta população.

**Cardiovascular:** Os sintomas persistentes podem incluir palpitações, falta de ar e dor torácica. As sequelas de longo prazo podem incluir aumento da demanda cardiometabólica, fibrose miocárdica ou cicatrizes (detectáveis por ressonância magnética cardíaca), arritmias, taquicardia e disfunção autonômica.

**Renal:** A resolução da Insuficiência Renal Aguda durante a COVID-19 aguda ocorre na maioria dos pacientes; no entanto, foi relatada perda de função renal após 6 meses.

**Endócrino:** surgimento de um novo diabetes ou agravamento do diabetes mellitus pré-existente, tireoidite subaguda e um processo acelerado de desmineralização óssea.

**Dermatológico:** A queda de cabelo é o sintoma predominante e foi relatada em aproximadamente 20% dos sobreviventes de COVID-19.

**Gastrointestinal:** eliminação fecal viral prolongada pode ocorrer, mesmo após teste de PCR negativo. A COVID-19 tem o potencial de alterar a flora intestinal, com elevação de organismos oportunistas e esgotamento de comensais benéficos.

#### *Aspectos Cognitivos e Neurológicos – Epidemiologia e Fisiopatologia*

A Síndrome pós-COVID-19 pode deixar danos mais ou menos permanentes. A queda de qualidade de vida é real e há um impacto na realização das atividades de vida diária. Um estudo com 158 pacientes entre 20 e 90 dias após a fase aguda mostrou as seguintes taxas de sintomas (Iqbal et al., 2021):

- Fadiga: 82,9%;
- Má qualidade do sono: 56,3%;
- Ansiedade: 52,3%;
- Perda de olfato e/ou paladar: 47,5%;
- Depressão: 42,4%;
- Confusão mental: 19%.

O comprometimento da qualidade de vida também foi avaliado neste estudo: 50% dos entrevistados reportaram dificuldade para andar, em maior ou menor quantidade, cerca de 30% com alguma dificuldade para vestir-se ou tomar banho, 73% relatam alguma dificuldade nas atividades habituais (negócios, estudo, trabalho doméstico ou lazer) e quase 75% relatavam alguma dor ou desconforto físico (Iqbal et al., 2021).

Em outro estudo, realizado pela Universidade de Campinas (UNICAMP), com 81 voluntários que tiveram a fase aguda COVID-19 classificada como leve, sem necessidade de hospitalização ou oxigenioterapia, e que foram reavaliados 60 dias após a data do diagnóstico (Crunfli et al., 2020), foi relatado: cefaleia (40%), fadiga (40%), alteração de memória (30%), ansiedade (28%), perda de olfato (28%), depressão (20%), sonolência diurna (25%), perda de paladar (16%) e perda de libido (14%). Estudos de neuroimagem, utilizando ressonância de alta resolução, revelaram áreas com redução da espessura cortical no giro occipito-temporal esquerdo, sulco calcarino e sulco olfatório. Por outro lado, foi detectado aumento da espessura no sulco central – incluindo giro pré-central e pós-central – e giro occipital superior, que pode estar associado a edema vasogênico (Crunfli et al., 2020).

Um subgrupo desses indivíduos (n = 61) foi submetido à avaliação neuropsicológica para ansiedade (Beck Anxiety Inventory, BAI), depressão (Beck Depression Inventory, BDI), memória lógica (Wechsler Memory Scale), funções cognitivas (TRAIL A e B Making Test) e fadiga (Chalder Fatigue Questionnaire, CFQ). Esses exames foram realizados com 59 dias do diagnóstico, em média. Sintomas de ansiedade foram identificados em aproximadamente 28% dos in-

divíduos, e 20% dos indivíduos apresentaram sintomas de depressão. Desempenho anormal na memória lógica foi observado em quase 28% dos participantes e em, aproximadamente, 34% e 56% no TRAIL A e B, respectivamente. Identificou-se uma correlação negativa entre BAI e espessura cortical das regiões orbitofrontais e uma correlação positiva entre TRAIL B e espessura cortical do giro reto direito. Além disso, houve correlações parciais significativas entre a memória lógica (teste de evocação imediata, ajustado para BAI, BDI e CFQ) e a espessura cortical das regiões associadas à linguagem. Esses resultados sugerem que um córtex mais fino nessas áreas está associado a pior desempenho na memória verbal. No geral, os achados indicam alterações importantes na estrutura cortical associadas a sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com sintomas respiratórios leves ou sem sintomas respiratórios (Crunfli et al., 2020).

As alterações cerebrais podem ser uma consequência de alterações inflamatórias ou hemodinâmicas secundárias à infecção periférica ou podem ser causadas pela capacidade do SARS-CoV-2 de invadir o SNC e comprometer a viabilidade celular e a função cerebral. Embora a inflamação exacerbada e a disfunção cardiovascular tenham sido bem caracterizadas em pacientes que progridem para os estágios graves da doença (Li et al., 2020), o grau de infecção do SNC pelo SARS-CoV-2 permanece indefinido. Amostras do tecido cerebral obtidas por acesso endonasal em necropsia minimamente invasiva de 26 indivíduos que morreram de COVID-19 mostraram alterações compatíveis com necrose e inflamação em 25% dos tecidos cerebrais. Além disso, viu-se um forte predomínio de alterações senis como corpos amiláceos, depósitos de lipofuscina e retração parenquimatosa ao redor dos vasos e meninges (Crunfli et al., 2020). O coronavírus tem a capacidade de infectar os astrócitos, que são as células mais abundantes do parênquima cerebral, cujas principais funções estão relacionadas à sustentação e à nutrição dos neurônios. Além disso, regulam a concentração de diversas substâncias com potencial para interferir nas funções neuronais normais,

como por exemplo, o potássio. Restringem a difusão de neurotransmissores liberados e possuem proteínas especiais em suas membranas, que removem os neurotransmissores da fenda sináptica, além de participarem da barreira hematoencefálica (Fiacco et al., 2009) necessária para a proteção do tecido nervoso. Uma vez que o metabolismo dos astrócitos é a chave para apoiar a função neuronal, as mudanças em seu metabolismo podem impactar indiretamente os neurônios. Os astrócitos sustentam os neurônios metabolicamente (Lu et al., 2020); essas células apresentam aumento da taxa de consumo de oxigênio e metabolismo oxidativo aumentados quando infectadas pelo SARS-CoV-2. Essas células desempenham um papel vital na reciclagem de neurotransmissores, um processo crucial para a manutenção da transmissão sináptica e excitabilidade neuronal. Isso é especialmente importante para as sinapses glutamatérgicas, uma vez que a captação adequada de glutamato pelos astrócitos evita a ocorrência de toxicidade neuronal (Turner & Adamson, 2011).

Além das alterações metabólicas observadas em astrócitos infectados que podem impactar a disfunção neuronal, também se percebeu que a infecção com SARS-CoV-2 desencadeia um fenótipo secretor que resulta em aumento da morte neuronal. A liberação de um ou mais fatores neurotóxicos ainda não foram identificados por astrócitos infectados com SARS-CoV-2 nem quando ativados por fatores inflamatórios.

A morte neuronal pode explicar, pelo menos parcialmente, as alterações da espessura cortical encontradas em pacientes com COVID-19. Um estudo recente com 60 pacientes recuperados e 39 controles saudáveis também identificou anormalidades da substância cinzenta 97 dias após o início da doença, com aumento de volume em algumas áreas do cérebro (Lu et al., 2020). É importante ressaltar que algumas dessas alterações se correlacionaram com sintomas de ansiedade e cognição prejudicada, o que é consistente com a literatura anterior (Knutson et al., 2015; Milad & Rauch, 2007). Como uma das hipóteses para o mecanismo neuroinvasivo do SARS-CoV-2 é via nervos olfatórios (Mao &

Jin, 2020), acredita-se que as associações entre os escores BAI e TRAIL B e alterações estruturais na região orbitofrontal podem ser resultado da ação do vírus nesta área cortical, intimamente relacionada aos nervos olfatórios. O SARS-CoV-2 é capaz de atingir o Sistema Nervoso Central, infectar astrócitos e, secundariamente, prejudicar a função e a viabilidade neuronal. Essas mudanças podem contribuir para as alterações da estrutura cerebral, resultando assim nos sintomas neurológicos e neuropsiquiátricos manifestados por alguns pacientes com COVID-19 (Crunfli et al., 2020).

### *Aspectos Cognitivos e Neurológicos – Correlação Clínica*

Ao contrário do intuitivo, os sintomas da Síndrome pós-COVID-19 não são necessariamente correlacionados com a gravidade da fase aguda (Iqbal et al., 2021). Desta forma a perda de olfato e paladar não é correlacionada com a gravidade da doença aguda, inclusive podendo ser o único sintoma da doença. Por outro lado, a ocorrência de fadiga, ansiedade, perda da qualidade do sono, depressão e confusão mental (“*brain fog*”), são fortemente correlacionados com quadros menos graves da forma aguda da doença. Em termos de problemas neurológicos, a ocorrência de acidente vascular encefálico se correlaciona com as formas graves da fase aguda (Iqbal et al., 2021).

Sabe-se que as células neurais e imunes podem hospedar o coronavírus latente, o que poderia contribuir para complicações neurológicas e neuropsiquiátricas posteriores (Desforges et al., 2014). Ainda é muito cedo para conhecer as sequelas de longo prazo da COVID-19. É possível especulá-los a partir da compreensão dos mecanismos do COVID-19 no Sistema Nervoso Central e das evidências dos efeitos neuropsiquiátricos de longo prazo do SARS-CoV-1 e MERS. 55% dos sobreviventes do SARS-CoV-1 tinham transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), 39% apresentavam depressão, 36,4% tinham transtornos de dor, transtorno do pânico em 32,5% e transtorno obsessivo-compulsivo

em 15,6% (Lam et al., 2009). Em outro estudo, consequências neuropsiquiátricas de longo prazo de infecções por SARS e MERS foram observadas em 10–20% dos casos, como humor deprimido, insônia, ansiedade, irritabilidade, comprometimento da memória e fadiga. No entanto, é importante entender que as manifestações neuropsiquiátricas, como PTSD, depressão ou ansiedade, após a infecção por COVID-19, também podem ser uma reação psicológica ao estar infectado, estar em unidade de terapia intensiva ou vivenciar o estigma de contrair a infecção (Rogers et al., 2020).

Se proporções semelhantes dessas complicações de longo prazo surgirem após COVID-19, então podemos esperar uma onda de sequelas neuropsiquiátricas, que terá grande implicação para o gerenciamento dos recursos de saúde limitados em todos os países. Além disso, implicações de longo prazo serão observadas em muitos problemas neurológicos (Troyer et al., 2020). A perda do olfato é considerada um dos sintomas característicos da infecção por COVID-19, implicando no envolvimento do Sistema Nervoso Central. Isso pode ter implicações de longo prazo para neuroinfecções e doenças neurodegenerativas. Na verdade, a perda de olfato é considerada uma manifestação precoce na doença de Parkinson (Chase & Markopoulou, 2020). Portanto, o surgimento de sintomas cognitivos após COVID-19 pode indicar um processo neurodegenerativo subjacente. Além disso, indivíduos com certas condições neurológicas imunomediadas, como esclerose múltipla (EM), podem apresentar alterações em seus sintomas não motores após COVID-19, o que também pode indicar um processo neurodegenerativo subjacente. O maior risco de desenvolver a doença de Parkinson e EM foi previamente associado à infecção por SARS-CoV-1 (Fazzini et al., 1992; Murray et al., 1994). Na verdade, a avaliação de longo prazo da cognição se tornará uma parte crítica do cuidado para esses indivíduos.

É sabido que o comportamento neurológico do SARS-CoV-2 se assemelha ao comportamento do SARS-CoV-1 e do MERS-CoV e, por isso, dados dessas duas importantes epide-

mias poderiam ser usados para extrapolar o que poderia ocorrer no surto atual. Em uma revisão contemplando 1963 estudos e 87 *preprints* com 3559 casos de doença por coronavírus em estudos realizados na China, Hong Kong, Coreia do Sul, Canadá, Arábia Saudita, França, Japão, Cingapura, Reino Unido e EUA, o tempo de acompanhamento dos estudos pós-doença variou entre 60 dias e 12 anos. Essa revisão sistemática revelou que durante a doença aguda, os sintomas comuns entre os pacientes internados no hospital por SARS ou MERS incluíram confusão mental (27%), humor deprimido (32,6%), ansiedade (35,7%), déficit de memória (34,1%) e insônia (41,9%). A mania e psicose induzida por corticoides foram relatadas em (0,7%). No estágio pós-doença, humor deprimido (10,5%), insônia (12,1%), ansiedade (12,3%), irritabilidade (12,8%), comprometimento da memória (18,9%), fadiga (19,3%), memórias traumáticas (30,4%) e distúrbios do sono (100%) foram frequentemente relatados. A meta-análise indicou que, no estágio pós-doença, a prevalência pontual de transtorno de estresse pós-traumático foi de 32,2%, a de depressão foi de 14,9%, e o de transtornos de ansiedade foi de 14,8%. Quando os dados de pacientes com COVID-19 foram examinados (incluindo dados de *preprints*), houve evidência de delirium (65%), agitação (69%), e consciência alterada (21%) (Rogers et al., 2020).

### *Aspectos Terapêuticos*

O tratamento de pessoas com Síndrome pós-COVID-19 requer uma abordagem multidisciplinar, incluindo avaliação, tratamento sintomático, tratamento de problemas subjacentes, fisioterapia, terapia ocupacional, acupuntura, terapia substitutiva renal e apoio psicológico (Lopez-Leon et al., 2021). Sintomas menores, como tosse, dor, mialgia, podem ser tratados sintomaticamente com paracetamol, antitussígenos e antibióticos orais (se houver suspeita de infecção bacteriana secundária). A etiologia por trás dos sintomas, se houver, como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, deve ser tratada de

acordo com o protocolo padrão. A fisioterapia torácica e a neuro-reabilitação são importantes em pacientes com sequelas pulmonares e neuromusculares. Por se tratar de uma doença nova, o conhecimento sobre os efeitos em longo prazo e as opções de tratamento ainda está evoluindo. O agravamento das comorbidades subjacentes, como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares, pode ocorrer em pessoas após a infecção por SARS-CoV-2, exigindo otimização do tratamento.

A maioria das pessoas com sintomas leves a moderados e aquelas que apresentam melhora dos sintomas podem ser acompanhadas com consulta online ou telefônica, com menos interações face a face. Aqueles com sintomas graves e piora progressiva precisam de revisão presencial frequente. Aqueles que desenvolverem piora aguda dos sintomas ou início agudo de novos sintomas devem ser aconselhados a notificar o pronto-socorro imediatamente. A frequência de acompanhamento deve ser individualizada de acordo com o perfil clínico do paciente (Lopez-Leon et al., 2021).

A persistência crônica dos sintomas em pessoas com infecção por SARS-CoV-2 tem impacto social e econômico significativo. À medida que a doença continua a se espalhar, mais pessoas podem precisar de assistência médica, o que pode sobrecarregar o sistema de saúde (Lopez-Leon et al., 2021).

O tratamento dos distúrbios cognitivos ou psiquiátricos secundários à Síndrome pós-COVID-19 não difere, a princípio, do tratamento das mesmas patologias, quando não relacionadas à pandemia. O objetivo principal quando atendemos um paciente com sinais e sintomas persistentes é evitar que seu quadro clínico ultrapasse 3 meses de duração, porque após esse período aumentam as chances da instalação de sequelas permanentes (Nalbandian et al., 2021).

### Considerações Finais

Os sintomas cognitivos da Síndrome Pós-COVID-19 podem ser detectados precocemente. O comprometimento cognitivo em estágio inicial

foi detectado em 15% dos pacientes pós-COVID no teste de mini-mental. Os mesmos autores detectaram no Teste de Avaliação Cognitiva de Montreal detectou comprometimento cognitivo em 55% dos pacientes, com escore médio de  $19,6 \pm 5,2$ . Neste mesmo estudo não houve correlação entre o grau de comprometimento pulmonar e as alterações cognitivas (Bolattürk & Soylu, 2022). Mesmo após 1 ano da fase aguda, sintomas podem permanecer (Yang et al., 2022) A população geriátrica é particularmente sensível às sequelas Pós-COVID-19 (Chang & Babb, 2022). A vacinação parece ter um efeito protetor. Uma revisão demonstrou queda do número de ocorrências de Síndrome de Guillain-Barré após o início da vacinação (Finsterer et al., 2022). Dada a representatividade e a gravidade, tanto da fase aguda, quanto da crônica, a melhor estratégia preventiva continua sendo a vacinação e o distanciamento social.

### Referências

- Bolattürk, Ö. F., & Soylu, A. C. (2022, June 26). Evaluation of cognitive, mental, and sleep patterns of post-acute COVID-19 patients and their correlation with thorax CT. *Acta Neurologica Belgica*. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-02001-3>
- Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., & Gemelli against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. (2020). Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, *324*(6), 603–605.
- Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., & Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*, *371*, m3862. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862>
- Chang, A. Y., & Babb, K. N. (2022, June). One-Year Report of COVID-19 Impact on Geriatric Patients: A Bio-Psycho-Social Approach. *Canadian Geriatrics Journal: CGJ*, *25*(2), 212–221. <https://doi.org/10.5770/cgj.25.553>
- Chase, B. A., & Markopoulou, K. (2020). Olfactory dysfunction in familial and sporadic Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, *11*, 447. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00447>
- Chopra, V., Flanders, S. A., O'Malley, M., Malani, A. N., & Prescott, H. C. (2021). Sixty-day

- outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/M20-5661>
- Crunfli, F., Carregari, V. C., Veras, F. P., Vendramini, P. H., Valença, A. G. F., Antunes, A. S. L. M., Brandão-Teles, C., Zuccoli, G. da S., Reis-de-Oliveira, G., Silva-Costa, L. C., Saia-Cereda, V. M., Smith, B. J., Codo, A. C., Souza, G. F., Muraro, S. P., Parise, P. L., Toledo-Teixeira, D. A., Castro, I. M. S., Melo, B. M. S., ... Martins-de-Souza, D. (2020, October 13). SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability. *Neurology* [Preprint]. <https://doi.org/10.1101/2020.10.09.20207464>
- Desforges, M., Le Coupanec, A., Stodola, J. K., Meessen-Pinard, M., & Talbot, P. J. (2014). Human coronaviruses: Viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Research*, *194*, 145–158. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.09.011>
- Fazzini, E., Fleming, J., & Fahn, S. (1992). Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *7*, 153–158. <https://doi.org/10.1002/mds.870070210>
- Fiacco, T. A., Agulhon, C., & Mccarthy, K. D. (2009). Sorting out astrocyte physiology from pharmacology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *49*, 151–174. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.011008.145602>
- Finsterer, J., Matovu, D., & Scorza, F. A. (2022, June 13). SARS-CoV-2 vaccinations reduce the prevalence of post-COVID Guillain-Barre syndrome. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, *77*, 100064. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100064>
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2021, March). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, *19*, 141-154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., ... Cao, B. (2021, January 08). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*, *397*(10270), 220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- Iqbal, A., Iqbal, K., Ali, S. A., Azim, D., Farid, E., Baig, M. D., Arif, T. B., & Raza, M. (2021). The COVID-19 Sequelae: A cross-sectional evaluation of post-recovery symptoms and the need for rehabilitation of COVID-19 survivors. *Cureus*, *13*(2), e13080. <https://doi.org/10.7759/cureus.13080>
- Knutson, K. M., Dal Monte, O., Schintu, S., Wassermann, E. M., Raymont, V., Grafman, J., & Krueger, F. (2015). Areas of brain damage underlying increased reports of behavioral disinhibition. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, *27*, 193–198. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.14060126>
- Lam, M. H.-B., Wing, Y.-K., Yu, M. W.-M., Leung, C.-M., Ma, R. C. W., Kong, A. P. S., So, W. Y., Fong, S. Y.-Y., Lam, S.-P. (2009). Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors long-term follow-up. *Archives of Internal Medicine*, *169*, 2142–2147. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.384>
- Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, *109*, 531–538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
- Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021, January 30). More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Preprint]. <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
- Lu, Y., Li, X., Geng, D., Mei, N., Wu, P.-Y., Huang, C.-C., Jia, T., Zhao, Y., Wang, D., Xiao, A., & Yin, B. (2020). Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - An MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine*, *25*, 100484. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>
- Mao, X. Y., & Jin, W. L. (2020). The COVID-19 pandemic: Consideration for brain infection. *Neuroscience*, *437*, 130–131.
- Milad, M. R., & Rauch, S. L. (2007). The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *Annals of the New York Academy Science*, *1121*, 546–561. <https://doi.org/10.1196/annals.1401.006>
- Murray, R. S., Cai, G.-Y., Hoel, K., Johnson, S., & Cabirac, G. F. (1994). Coronaviruses and

- multiple sclerosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 342, 353–357. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2996-5\\_54](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2996-5_54)
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehrawat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., ... Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27, 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Nascimento, J. H. P., Gomes, B. F. O., Carmo, P. R., Jr., Petriz, J. L. F., Risk, S. I., Costa, I. B. S. S., Lacerda, M. V. G., Bacal, F., & Hajjar, L. A. (2020, maio). Covid-19 e estado de hipercoagulabilidade: Uma nova perspectiva terapêutica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 114(5), 829–833. <https://doi.org/10.36660/abc.20200308>
- Oronsky, B., Larson, C., Hammond, T. C., Oronsky, A., Kesari, S., Lybeck, M., & Redi, T. R. (2021, February 20). A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
- Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, 7, 611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- Troyer, E. A., Kohn, J. N., & Hong, S. (2020). Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>
- Turner, D. A., & Adamson, D. C. (2011). Neuronal-astrocyte metabolic interactions: Understanding the transition into abnormal astrocytoma metabolism. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 70(3), 167–176. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31820e1152>
- Uzunian, A. (2020). Coronavirus SARS-CoV-2 and COVID-1 [Editorial]. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 56(3), 1-4.
- Yang, T., Yan, M. Z., Li, X., & Lau, E. H. Y. (2022, June 24). Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: A systematic review and meta-analysis. *Infection*. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01862-3>

Recebido: 09/05/2022  
1ª revisão: 26/06/2022  
Aceite final: 13/07/2022