



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

DANILO NUNES OLIVEIRA

**ACOMETIMENTO NEUROLÓGICO NO COVID LONGO: CARACTERIZAÇÃO
CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA EM UMA AMOSTRA AMBULATORIAL**

FORTALEZA-CE

2023

DANILO NUNES OLIVEIRA

ACOMETIMENTO NEUROLÓGICO NO COVID LONGO: CARACTERIZAÇÃO
CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA EM UMA AMOSTRA AMBULATORIAL

Defesa de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de Concentração: Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. Pedro Braga Neto

Coorientador: Prof. Dr. Manoel Alves Sobreira Neto

FORTALEZA-CE

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

O46a Oliveira, Danilo Nunes.
Acometimento neurológico no COVID longo: caracterização clínica e epidemiológica em uma amostra ambulatorial / Danilo Nunes Oliveira. – 2023.
67 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Pedro Braga Neto.

Coorientação: Prof. Dr. Manoel Alves Sobreira Neto.

1. COVID Longo. 2. Disfunção olfatória. 3. APOE. I. Título.

CDD 610

DANILO NUNES OLIVEIRA

ACOMETIMENTO NEUROLÓGICO NO COVID LONGO: CARACTERIZAÇÃO
CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA EM UMA AMOSTRA AMBULATORIAL

Defesa apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de Concentração: Ciências Médicas

Aprovada em: 27/06/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Braga Neto (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Manoel Alves Sobreira Neto
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Fernanda Martins Maia Carvalho
Universidade de Fortaleza (Unifor)

Prof. Dr. Jarbas de Sá Roriz Filho
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À minha esposa e companheira de vida, Melina!
Pela companhia doce e inseparável, estando
comigo sempre. Ao bitinho que nos alegrou e
nos encheu de luz pelo pouco tempo que ficou
na terra. Aos meus pais, flores do meu jardim.

AGRADECIMENTOS

Ao estimado orientador Prof. Dr. Pedro Braga Neto meu agradecimento pela oportunidade de participar de seu grupo de estudos tão frutífero e pela honra de ter sua orientação nesse projeto. Eu tenho no senhor minha referência de pesquisador, mas também de profissional, pessoa, pai e ser humano excepcional. Ao Prof. Dr. Manoel Alves Sobreira pela coorientação e participação fundamental desde o início desse projeto.

Ao meu colega neurocovidólogo Dr. Wagner Leonel, o qual tem um presente e um futuro brilhante para a pesquisa científica. À minha colega Dra. Alissa Moura pelo ombro amigo e parceria neurológica. Às bolsistas Safira de Brito Gaspar, Carmen Meyve e Letícia Cunha, ao neuropsicólogo Weberty, aos funcionários do GEP Flávio e Diana que formaram nosso apoio fundamental na execução do projeto. À professora Raquel Montenegro e equipe do NPDM.

Aos professores Dr. Paulo, Dr. Samuel, Dr. Avelino, Dr. Samir, Dra. Cláudia e Dra. Patrícia e aos funcionários da neurologia na figura da funcionária Katiane por tornar o ambiente da minha formação como neurologista mais agradável e edificante. À Universidade Federal do Ceará e à Unifor por serem minha segunda casa por tantos anos. À CAPES, fundamental na formação dos pós-graduandos do PPGCM. Ao CNPq pelo financiamento na figura do meu orientador Prof. Dr. Pedro Braga Neto e ao CNPq e FUNCAP pelo financiamento das bolsas acadêmicas.

À Melina, minha esposa, pelo carinho infindável, companhia inseparável e por ter a beleza das belezas. Ao Gordinho, meu carneiro fiel escudeiro e companheiro das madrugadas. Aos meus pais, irmãos e minha avó Zinha por todo o bom exemplo dado ao longo dos anos, espero sempre honrá-los. Aos meus amigos e família, por tornar a vida mais leve e fazer nos desligar um pouco quando precisamos.

A Deus, cuja fé ilumina a ciência.

Aos pacientes, cuja ciência ilumina a fé.

RESUMO

A COVID-19 é uma virose respiratória que pode apresentar desfechos graves. Já são descritas manifestações neurológicas na fase aguda da doença, sendo as mais graves encefalopatia, AVC e convulsões. O COVID longo acontece após a fase inicial, com sintomas de disfunção cognitiva, cefaleia, anosmia e outros. Este estudo analisou a associação entre a infecção por COVID-19 e as manifestações neurológicas em uma coorte de pacientes ambulatoriais. Foram incluídos 221 pacientes atendidos entre julho de 2020 e maio de 2022, que apresentavam queixas neurológicas persistentes após a infecção. Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, neurológica e genotipagem do gene APOE. Os resultados mostraram que a disfunção olfatória foi um dos sintomas mais comuns durante a fase aguda da infecção. No COVID Longo, os sintomas mais comuns foram comprometimento cognitivo (57,9%), cefaleia (31,2%) e disfunção olfatória (29,4%), e os diagnósticos foram polineuropatia (4%), AVC (2,7%) e demência (2,7%). O genótipo APOE mais frequente na população avaliada foi o E3/E3, seguido do genótipo E3/E4. A presença do alelo E4 do gene APOE foi associada a menor frequência de disfunção olfatória (15,1% vs 30,1%, $p=0,035$) e a uma maior incidência de comprometimento cognitivo no COVID longo (30,8% vs 16,4%, $p=0,038$). Os resultados sugerem que as manifestações neurológicas são frequentes em pacientes com COVID-19, tanto durante a infecção aguda quanto após a recuperação. A disfunção olfatória é um dos sintomas mais comuns e pode persistir por semanas ou meses após a infecção. Na literatura, a anosmia foi um fator preditor de bom desfecho respiratório. O alelo E4, já bem estabelecido como fator de risco para doença de Alzheimer e manifestações respiratórias graves na COVID-19, pode estar também associado a um maior comprometimento cognitivo no COVID longo. Mais pesquisas são necessárias para compreender completamente as causas e consequências dessas manifestações neurológicas associadas à COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; Doenças do Sistema Nervoso; SARS-CoV-2; APOE.

ABSTRACT

The COVID-19 is a respiratory viral infection that can have severe outcomes. Neurological manifestations have already been described in the acute phase of the disease, with the most serious being encephalopathy, stroke, and seizures. Long COVID occurs after the initial phase, with symptoms such as cognitive dysfunction, headache, anosmia, and others. This study analyzed the association between COVID-19 infection and neurological manifestations in a cohort of outpatient patients. It included 221 patients who were seen between July 2020 and May 2022 and who presented persistent neurological complaints after the infection. The patients underwent clinical, neurological, and APOE gene genotyping evaluations. The results showed that olfactory dysfunction was one of the most common symptoms during the acute phase of the infection. In the Long COVID, the most common symptoms were cognitive impairment (57.9%), headache (31.2%), and olfactory dysfunction (29.4%), with diagnoses of polyneuropathy (4%), stroke (2.7%), and dementia (2.7%). The most frequent APOE genotype in the evaluated population was E3/E3, followed by E3/E4. The presence of the E4 allele of the APOE gene was associated with a lower frequency of olfactory dysfunction (15.1% vs. 30.1%, $p=0.035$) and a higher incidence of cognitive impairment post-COVID (30.8% vs. 16.4%, $p=0.038$). The results suggest that neurological manifestations are common in patients with COVID-19, both during the acute infection and after recovery. Olfactory dysfunction is one of the most common symptoms and can persist for weeks or months after the infection. In the literature, anosmia has been a predictor of a favorable respiratory outcome. The E4 allele, already well-established as a risk factor for Alzheimer's disease and severe respiratory manifestations in COVID-19, may be associated with greater cognitive impairment in the Long COVID. Further research is needed to fully understand the causes and consequences of these neurological manifestations associated with COVID-19.

Keywords: COVID-19; Long-COVID; Neurologic Disorders; SARS-CoV-2 Infection; APOE.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes avaliados no ambulatório NeuroCOVID	27
Tabela 2 – Manifestações neurológicas na fase aguda da infecção por COVID-19	29
Tabela 3 – Manifestações neurológicas após a fase aguda da infecção por COVID-19	29
Tabela 4 – Tipos de comprometimento cognitivo após a fase aguda da infecção por COVID-19	30
Tabela 5 – Análise bivariada entre fenótipos clínicos (Normal x Comprometimento Cognitivo sem perda de funcionalidade)	31
Tabela 6 – Comparação entre o genótipo e alelos individuais de APOE de pacientes em relação ao Comprometimento Cognitivo (CC) após a infecção aguda por COVID-19.	32
Tabela 7 – Comparação das características clínicas dos pacientes com disfunção olfatória após a infecção aguda por COVID-19	33
Tabela 8 – Relação entre os genótipos e alelos da APOE com disfunção olfatória após a infecção aguda por COVID-19	33
Tabela 9 – Comparação das características clínicas dos pacientes com cefaleia após a infecção aguda por COVID-19	34
Tabela 10 Relação entre os alelos da APOE com cefaleia após a infecção aguda por COVID-19	34

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Fluxograma de recrutamento e atendimento dos pacientes no ambulatório de NeuroCOVID 20
- Figura 2 – Divulgação do ambulatório de NeuroCOVID através de mídias digitais e televisivas. 21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE-R	<i>Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised</i>
APOE	Apolipoproteína E
AVC	Acidente vascular cerebral
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
DA	Doença de Alzheimer
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECA-2	Enzima conversora de angiotensina 2
EDTA	<i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>
GDS	Escala de depressão geriátrica
MEEM	Miniexame do estado mental
MMSE	<i>Mini-Mental State Evaluation</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MRC	<i>Medical research council</i>
NPDM	Núcleo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos
OMS	Organização mundial da saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PRMQ	<i>Prospective and Retrospective Memory Questionnaire's</i>
SARS	Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFC	Universidade Federal do Ceará
UPC	Unidade de pesquisas clínicas
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	COVID-19 – Um panorama geral.....	13
1.2	Acometimento neurológico na COVID-19.....	14
1.3	O COVID longo – As manifestações neurológicas pós-COVID	16
1.4	Doenças neurodegenerativas, disfunção olfatória e gene da APOE	17
1.5	Impacto nos sistemas de saúde.....	19
1.6	Pergunta de partida.....	19
1.7	Hipóteses.....	19
2	OBJETIVOS.....	20
2.1	Objetivo Geral.....	20
2.2	Objetivos Específicos.....	20
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	20
3.1	Participantes, tipo e local do estudo.....	20
3.2	Avaliação clínica, sociodemográfica e cognitiva.....	22
3.3	Análise de genotipagem APOE.....	24
3.4	Análise estatística.....	25
3.5	Aspectos éticos	26
4	RESULTADOS.....	26
4.1	Caracterização da amostra.....	26
4.2	Manifestações neurológicas gerais.....	28
4.3	Manifestações neurológicas – Comprometimento Cognitivo sem perda da funcionalidade (CC).....	30
4.4	Manifestações neurológicas – Disfunção olfatória.....	32
4.5	Manifestações neurológicas – Cefaleia.....	34
5	DISCUSSÃO.....	35
6	CONCLUSÃO.....	40
	REFERÊNCIAS.....	42
	APÊNDICES.....	50
	ANEXOS.....	54

1 INTRODUÇÃO

1.1 COVID-19 – Um panorama geral

Em meados de novembro de 2019, houve início de um surto de doença respiratória em Wuhan, na China, que mais tarde seria reconhecida como a COVID-19 e declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (“Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization”, [s.d.]). Após seis meses dessa data, já eram contabilizados mais de 20 milhões de casos da doença no mundo (“Home”, [s.d.]

Na maioria dos casos, a doença se manifesta de maneira similar a outras viroses respiratórias brandas. No entanto, a doença pode apresentar piores desfechos como insuficiência respiratória, falência de órgãos e sepse, possivelmente relacionados à superativação do sistema imune por uma “tempestade de citocinas” (KABBANI; OLDS, 2020).

Dos sete coronavírus humanos conhecidos, 4 causam resfriados comuns enquanto 3 causam doença respiratória aguda grave. O SARS-CoV2, vírus responsável pela COVID-19, tem semelhanças com o SARS-CoV, vírus responsável pela Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARS), com semelhança de 75 a 80% entre os Genomas (PERLMAN, 2020).

Ambos os vírus interagem com a Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ECA-2) presente no epitélio respiratório e no Sistema Nervoso Central (SNC) através de sua proteína *spike* (OLDS; KABBANI, 2020). O SARS-CoV 2 apresenta 10 a 20 vezes mais afinidade à ECA-2 que o SARS-CoV 1, fato que pode contribuir para sua alta infectividade (WRAPP et al., 2020). A ECA-2 é uma enzima que participa do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) catalisando a clivagem de angiotensina 1 e 2, promovendo uma redução pressórica, efeito contrário ao da angiotensina 2 (TIKELLIS; BERNARDI; BURNS, 2011). A proteína *spike* do SARS-CoV 2 interage com a ECA-2 promovendo diminuição de sua expressão na membrana celular, que ocasiona um desbalanço no SRAA, resultando em vasoconstrição, estresse oxidativo, inflamação e apoptose (MURRAY; TOMASZEWSKI; GUZIK, 2020).

O SARS-CoV foi comprovadamente relacionado a manifestações neurológicas durante a pandemia de 2002 (XU et al., 2005). O primeiro caso de infecção por SARS-CoV com manifestações neurológicas foi descrito em 2003, uma mulher de 59 anos com quadro respiratório grave e crises convulsivas inéditas, com imunologia positiva na amostra de líquido (HUNG et al., 2003). Outros coronavírus também estão envolvidos em lesões neurológicas, como demonstra um estudo post-mortem que identificou uma maior prevalência de uma cepa de coronavírus humano (HCoV OC43) em pacientes com esclerose múltipla, em comparação aos indivíduos do grupo controle (ARBOUR et al., 2000).

Evidências recentes sugerem que o SARS-COV2 também pode invadir o SNC (WU et al., 2020). Os mecanismos possíveis de acometimento neurológico incluem invasão viral direta, mecanismos imunológicos, acometimento neurológico secundário a lesão sistêmica ou lesão neurológica coincidente durante o contexto pandêmico (NEEDHAM et al., 2020).

O mecanismo patogênico básico do SARS-COV-2 pode ser resumido em três estratégias: reconhecimento dos receptores celulares para sua proliferação, supressão da resposta antiviral e ativação do sistema imune contra os próprios tecidos do hospedeiro (GUSEV et al., 2022). Esse reconhecimento de receptores pode variar, por exemplo, pela variação genética entre indivíduos do receptor ACE-2 que implica em sua afinidade pela proteína *spike* do vírus (GAN et al., 2021). O genótipo GG do gene que codifica a ACE-2, por exemplo, esteve associado a duas vezes o maior risco de infecção por COVID-19 e três vezes o risco de doença grave ou fatal (MÖHLENDICK et al., 2021).

São vários os mecanismos que desencadeiam a autoimunidade, podemos ter como exemplo: mimetismo molecular por proteínas virais, ativação policlonal de linfócitos por superantígenos e liberação de autoantígenos pelos tecidos lesados (SMATTI et al., 2019).

1.2 Acometimento neurológico na COVID-19

O primeiro estudo que descreveu as alterações neurológicas na COVID-19 foi realizado em três hospitais de Wuhan, epicentro da pandemia. Foram avaliados retrospectivamente 214 pacientes hospitalizados que apresentavam diagnóstico de COVID-19. Foi evidenciado que 36,4 % dos pacientes apresentavam alguma manifestação neurológica, sendo mais comum o envolvimento central (MAO et al., 2020). Outro estudo americano de 509 pacientes mostrou que 42% dos pacientes hospitalizados apresentaram manifestações neurológicas no início dos sintomas e 82% em algum momento da internação: mialgia, cefaleia, encefalopatia, tontura, disgeusia e anosmia foram as manifestações neurológicas mais comuns. Em ambos, os pacientes com doença grave apresentavam maior probabilidade de desenvolverem alterações neurológicas, conferindo um risco 4 vezes maior (MAO et al., 2020).

A cefaleia está presente em quase metade dos casos na fase aguda da infecção por COVID-19, sendo menos frequente no COVID longo (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al., 2021). A dor costuma ser semelhante às cefaleias primárias e pode ser persistente e refratária à analgesia (UYGUN et al., 2020). Um estudo brasileiro multicêntrico com a participação do nosso serviço caracterizou a cefaleia na fase aguda do COVID. Foram avaliados 24 pacientes com média de idade de 53,8 anos, sendo 14 do sexo masculino e 75% desses pacientes não

possuíam história prévia importante de cefaleia. A cefaleia foi descrita como frontal ou holocraniana, em pressão, com duração de horas, piorando com esforço, com duração de vários dias (DOS ANJOS DE PAULA et al., 2021).

Os estudos subsequentes sobre alterações neurológicas no paciente com COVID-19 foram focados principalmente em pacientes hospitalizados (LIOTTA et al., 2020; MAO et al., 2020; ROMERO-SÁNCHEZ et al., 2020). Graham e colaboradores realizaram uma revisão sobre manifestações neurológicas na COVID e suas terapêuticas, destacando as manifestações com maior impacto na mortalidade: encefalopatia aguda, AVC, convulsão, síndrome de Guillain-Barré, encefalite viral e encefalite autoimune (GRAHAM; KORALNIK; LIOTTA, 2022).

A encefalopatia aguda é uma disfunção comum em pacientes hospitalizados com COVID-19, de prevalência semelhante a outras causas de internação hospitalar, afetando a maioria dos pacientes com quadro respiratório grave e está associada a maior morbimortalidade (PUN et al., 2021). Nesse contexto, a COVID-19 parece estar associada a uma maior proporção de delirium hiperativo (PUN et al., 2021). A encefalite viral/autoimune é uma manifestação rara da doença que costuma acontecer na segunda semana de doença. Uma revisão sistemática estimou uma prevalência de 0.2% dos casos de COVID, maior entre os pacientes graves, e com cerca de 13.5% de mortalidade (SIOW et al., 2021).

O AVC isquêmico tem incidência de aproximadamente 2% em pacientes hospitalizados, também associados a quadros respiratórios graves (FRONTERA et al., 2020). A idade média de acometimento é de 65 anos e raramente acomete pessoas com menos de 50 anos (QURESHI et al., 2021). Também foram relatados casos de AVC hemorrágico e trombose venosa cerebral, esses bem menos comuns. Em comparação com AVCs de outras etiologias, o AVC na COVID-19 apresentou menor idade média (68 versus 71) e maior frequência de ictus na internação (14 versus 3%) (SRIVASTAVA et al., 2021).

Convulsões também são pouco frequentes na COVID-19, podendo ser uma manifestação inicial e isoladamente não estão associadas a uma maior mortalidade (ROMERO-SÁNCHEZ et al., 2020). A alteração eletroencefalográfica mais comum é a desorganização da atividade de base (ANTONY; HANEEF, 2020). Sobre a síndrome de Guillain-Barré (SGB), sua correlação com o SARS-CoV-2 é foco de debate, com estudos evidenciando dados opostos quanto à sua prevalência (KEDDIE et al., 2020; PATONE et al., 2021), principalmente devido à alta incidência da infecção durante a pandemia. Os casos de SGB descritos apresentaram dentro de todo espectro da síndrome, incluindo fraqueza ascendente dos membros, fraqueza facial e disfunção autonômica (ALADAWI et al., 2022).

1.3 O COVID longo – As manifestações neurológicas após a infecção aguda por COVID

Após a OMS anunciar a pandemia (“Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization”, [s.d.]), começaram a aparecer relatos em redes sociais descrevendo a recuperação incompleta da infecção aguda por COVID-19, com esses indivíduos nomeando a condição de COVID longo. O termo foi trazido para comunidade científica, aparecendo de forma emblemática em agosto de 2020 em um documento do CDC intitulado Plano de Ação Nacional de Pesquisa sobre COVID Longo, que definiu a síndrome como “sinais, sintomas e condições que continuam ou se desenvolvem após 4 semanas da infecção inicial por SARS-CoV-2” (“Post-COVID Conditions”, 2022).

Um estudo Ali e cols (2022) analisou uma pequena coorte de 27 pacientes ambulatoriais com sintomas neurológicos pós-infecção aguda que ocorreram em frequência variável: disfunção cognitiva, parestesias, cefaleia, tontura, alteração visual, zumbido, fadiga, anosmia e disgeusia. Também foram descritos sintomas de outros sistemas, como queixa gastrointestinal e alteração pressórica. Apenas anosmia e disgeusia apresentaram uma redução significativa durante o período de cerca de 14 meses do estudo (63 versus 27%, 58 versus 21%, $p < 0.001$, respectivamente), sendo a análise prejudicada pelo baixo número de pacientes (ALI et al., 2022).

A disfunção cognitiva é um sintoma incapacitante do COVID longo e é uma das principais queixas neurológicas. São descritos "névoa mental", do inglês *brain fog*, dificuldades para tarefas múltiplas e desenvolver diálogos interpessoais (CHASCO et al., 2022). Essas queixas devem ser valorizadas, a exemplo de um estudo de Damiano e cols (2023) que viu uma correlação entre a percepção do paciente quanto a disfunção cognitiva e os valores em testes cognitivos (DAMIANO et al., 2023). Frontera e cols (2022) realizaram um estudo de coorte prospectiva com 242 pacientes após internação por COVID, sendo observado que 50% dos pacientes sem história previa de demência mantiveram a queixa cognitiva apresentada durante a hospitalização, mesmo após 12 meses de acompanhamento (FRONTERA et al., 2022).

Um estudo brasileiro com 710 pacientes após a internação por COVID-19 avaliou a correlação entre as alterações cognitivas no COVID longo e níveis elevados de marcadores inflamatórios colhidos no período após a internação. O estudo encontrou correlação inversamente proporcional entre os marcadores inflamatórios e os valores dos testes cognitivos em análises bivariadas, que não se mantiveram estatisticamente relevantes quando submetidas a uma análise de regressão (DAMIANO et al., 2023), apontando a possibilidade de um componente inflamatório sustentado no COVID longo.

A disfunção olfatória se destacou na COVID-19 desde as primeiras descrições da doença. A maioria dos pacientes apresenta algum grau de disfunção olfatória, mesmo que não percebam, normalmente acompanhada de alteração do paladar (HANNUM et al., 2020). Em um estudo com 44 pacientes, cerca de um terço apresentou persistência da queixa olfatória após 244 dias (SCHAMBECK et al., 2021). Também já foi descrito a associação da anosmia a um menor grau de doença respiratória (HENDAWY et al., 2023).

Fadiga é um sintoma comum na COVID longa, ocorrendo independentemente da gravidade da infecção inicial (TOWNSEND et al., 2020). A fadiga persistente é relatada por 13-85% dos pacientes no período após a infecção aguda por COVID, sendo que essa variação da prevalência pode ser explicada pelas divergências metodológicas nos estudos (ALI et al., 2022; HALPIN et al., 2021; TAQUET et al., 2021).

As alterações do sono também são relatadas no COVID longo (PAPAGIOUVANNI et al., 2022). Um estudo brasileiro de Moura e cols (2022) realizado com pacientes da amostra do presente estudo analisou especificamente as queixas de sono no COVID longo. Dos 189 pacientes analisados, 42 (22,2%) pacientes apresentaram queixas de insônia e 8 (3,17%) pacientes apresentaram sonolência diurna excessiva. Nos pacientes com sonolência diurna excessiva, dois foram diagnosticados com hipersonia central e um com narcolepsia (MOURA et al., 2022).

As doenças virais respiratórias também estão associadas a consequências psicopatológicas agudas e crônicas nos sobreviventes (BOHMWALD et al., 2018). Quadros clínicos graves, independente da etiologia, estão associados a morbidade psiquiátrica subsequente (RABIEE et al., 2016). Os coronavírus podem induzir sequelas psicopatológicas por meio de infecção viral direta do sistema nervoso central (SNC) ou indiretamente por meio de uma resposta imune (WU et al., 2020). Uma recente metanálise analisou e comparou as alterações neuropsiquiátricas nos indivíduos com quadros graves de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e COVID-19. Os sintomas mais comuns durante a fase aguda da doença foram: queixa amnésica, insônia e ansiedade. No estágio após a doença foram descritos: humor deprimido, insônia, ansiedade, irritabilidade e fadiga (JP et al., 2020).

Adiciona-se a esse componente inflamatório, o impacto psicológico do trauma gerado pela doença (PARKER et al., 2015) e pelo próprio contexto pandêmico, vivenciado por pacientes, familiares e trabalhadores da saúde (ANDHAVARAPU et al., 2022; SANTOMAURO et al., 2021). Um estudo sobre o impacto da pandemia com dados de 2020 identificou um aumento de 27,6% nos casos de transtornos depressivos maiores e de 25,6% nos

casos de transtornos de ansiedade(SANTOMAURO et al., 2021). Pode-se considerar, por consequência, que há um componente multifatorial para os distúrbios psiquiátricos em pacientes com COVID longo.

1.4 Doenças neurodegenerativas, disfunção olfatória e gene da APOE

O gene da APOE codifica uma proteína que transporta colesterol e lipídios para células neuronais, ela possui três isoformas (apoE2, apoE3, apoE4), codificadas pelos alelos E2, E3 e E4 (HAUSER; NARAYANASWAMI; RYAN, 2011). O alelo E4 está ligado a uma maior tendência a disfunção da barreira hematoencefálica (BHE), maior ligação a proteínas de baixa densidade, maior risco de aterosclerose e maior ativação de citocinas inflamatórias em comparação aos outros alelos (ZHANG; WU; WU, 2011). Além disso, o alelo E4 aumenta o risco de demência e neuropatia periférica em pacientes com HIV (CORDER et al., 1998).

Um estudo desenvolvido no Reino Unido correlacionou quadros respiratórios mais graves de COVID-19 à presença do alelo E4 do gene da APOE. Os autores questionaram se tal associação se deve ao fato do gene da APOE ser um dos genes mais expressados conjuntamente à ECA-2 nas células alveolares dos pulmões (KUO et al., 2020). Um estudo realizado com a nossa amostra encontrou uma associação inédita entre o alelo E4 e a maior incidência de comprometimento cognitivo no COVID longo (TAVARES-JÚNIOR et al., 2022a; TAVARES-JÚNIOR, JW., 2023).

Entendendo a doença de Alzheimer como protótipo de doença neurodegenerativa que possui a disfunção olfatória e a quebra da BHE potencializada pelo alelo E4 (POIRIER et al., 1993) como achado que antecede o declínio cognitivo (FULLARD; MORLEY; DUDA, 2017; SPERLING et al., 2011), torna-se inevitável considerar que esses achados associados ao COVID longo possam ser um potencial fator de risco para o desenvolvimento futuro de doenças neurodegenerativas.

O neuroepitélio nasal e os olhos são os únicos apêndices do sistema nervoso central em comunicação direta com o ambiente externo sem a intermediação da BHE, representando, portanto, uma porta de entrada suscetível para toxinas exógenas no cérebro (BATHINI; BRAI; AUBER, 2019).

Podemos propor que o alelo E4 e o mecanismo autoimune de “tempestade de citocinas” potencializa a disfunção da BHE durante a infecção aguda por COVID-19, e que essa disfunção da BHE seria um meio de perpetuação da autoimunidade durante o COVID longo, devido a maior expressão de autoantígenos. A não resolução dessa quebra, a longo prazo, poderia

acelerar e antecipar o aparecimento de doenças degenerativas, principalmente em indivíduos geneticamente predispostos.

1.5 Impacto nos sistemas de saúde

Pouco tem sido descrito sobre o perfil de incapacidade dos pacientes com e sem doenças neurológicas prévias afetados pela COVID-19. No entanto, prevê-se que mesmo quadros mais leves da doença podem acarretar prejuízo físico e cognitivo nesses pacientes (TANSEY et al., 2007), assim como aconteceu em surtos prévios de doenças causadas por coronavírus (NGAI et al., 2010; SHEEHY, 2020; ZHOU et al., 2020). Sabe-se que a neuroreabilitação tem sido cada vez mais exigida tanto por pacientes com sequelas da infecção quanto aqueles que tiveram que parar sua reabilitação de uma condição por conta das medidas sanitárias da pandemia (TANSEY et al., 2007).

O presente estudo está em confluência com o panorama atual na busca de associações entre o COVID-19 e manifestações neurológicas (AZARPAZHOOH et al., 2020; FRONTERA et al., 2020; LEONARDI; PADOVANI; MCARTHUR, 2020), correlacionando características clínicas e laboratoriais, como o genótipo de APOE, aos desfechos dos pacientes. A identificação de fatores que implicam em piores desfechos poderá levar a mudanças de condutas clínicas para novos pacientes com impacto na morbimortalidade. Acrescenta-se a importância de identificar os prejuízos na funcionalidade desses indivíduos, como meio de antecipar a organização de estruturas de reabilitação para potencialmente diminuir o impacto econômico causado pela pandemia com a instituição ágil de estratégias de reabilitação.

1.6 Pergunta de partida

“Quais as manifestações neurológicas relacionadas a infecção por SARS-COV2 na síndrome do COVID longo em uma população do nordeste brasileiro?”

1.7 Hipóteses

A infecção aguda pelo SARS-COV2 associa-se a manifestações neurológicas importantes no intercurso da doença, dentre as quais destacam-se a anosmia, AVC, encefalites, declínio cognitivo e síndrome de guillain-barré (LEONARDI; PADOVANI; MCARTHUR, 2020). Acreditamos que as manifestações neurológicas nos pacientes com síndrome do COVID

longo são variadas e persistentes. Ademais, o alelo e4 do gene da APOE está relacionado a disfunção acelerada da barreira hematoencefálica (HALLIDAY et al., 2016). Já foi identificada em nossa amostra uma correlação positiva entre a presença do alelo E4 e o comprometimento cognitivo no COVID longo (TAVARES-JÚNIOR, JW., 2023). Sendo a disfunção olfatória reconhecida como um sintoma precursor de doenças degenerativas (BATHINI; BRAI; AUBER, 2019; CONNELLY et al., 2003; FULLARD; MORLEY; DUDA, 2017), aventa-se a possibilidade de existir uma correlação entre este alelo e a disfunção olfatória no COVID longo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o padrão de manifestações neurológicas em uma coorte de pacientes com queixas neurológicas novas ou agravadas após infecção aguda por COVID-19.

2.2 Objetivos Específicos

Determinar a relação entre gravidade da doença respiratória e a presença de manifestações neurológicas em uma população de pacientes com COVID-19.

Correlacionar a genotipagem da APOE com a sintomatologia neurológica do paciente com COVID longo, com ênfase na disfunção olfatória e cefaleia.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Participantes, tipo e local do estudo

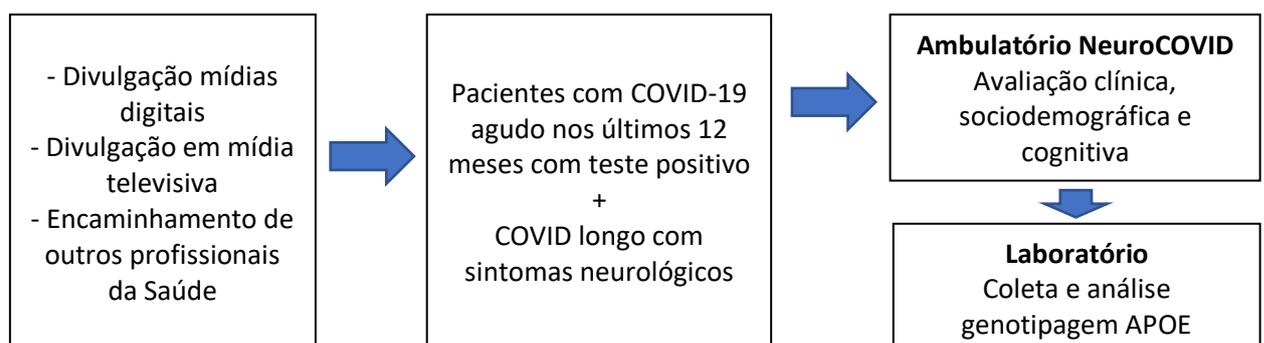


Fig. 1: Fluxograma de recrutamento e atendimento dos pacientes no ambulatório de NeuroCOVID

Este transversal foi realizado no setor ambulatorial de neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (UFC), no ambulatório intitulado de “NeuroCOVID” (Figura 1). Os pacientes foram recrutados entre julho de 2020 e maio de 2022 através da divulgação do ambulatório em mídias digitais e televisivas (Figura 2), em que o próprio paciente ou familiar poderia entrar em contato por via telefônica, ou encaminhamento realizado por profissionais da saúde ao serviço.



Fig. 2: divulgação do ambulatório de NeuroCOVID através de mídias digitais e televisivas.

Foram incluídos pacientes com alta suspeita diagnóstica de acometimento por COVID-19 agudo nos últimos doze meses apresentando a síndrome do COVID longo, com ênfase nas manifestações neurológicas. O COVID-19 agudo foi considerado pelo quadro de sintomatologia respiratória somado a teste concomitante de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em *swab* nasal, teste rápido de detecção de antígeno ou teste sorológico IGM positivo prévio, colhido na vigência da infecção aguda. O teste rápido de detecção de antígeno e o teste sorológico IGM foram considerados devido ao contexto epidemiológico pandêmico. Pacientes sem relato de síndrome respiratória não foram incluídos na amostra. O COVID longo foi definido com base nos critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (“Post-COVID Conditions”, 2022) como qualquer condição de saúde que persistisse por mais 4

semanas após a infecção aguda, podendo ter surgido durante ou após a resolução da infecção aguda.

3.2 Avaliação clínica, sociodemográfica e cognitiva

A avaliação clínica dos pacientes foi realizada por dois neurologistas. A mesma ficha de avaliação clínica e identificação foi aplicada a todos os pacientes (APÊNDICE B). Foram questionados idade, sexo, escolaridade, sintomas neurológicos iniciais, internação, tipo de teste para COVID-19, exames complementares, comorbidades e história de etilismo e tabagismo. Além disso, a escala de dispneia do *Medical Research Council* (MRC) foi aplicada para avaliar a dispneia antes e após a COVID-19 (KOVELIS et al., 2008).

A disfunção olfatória foi classificada como o conjunto das queixas de olfato e foi definida como presente quando houve resposta positiva a uma pergunta subjetiva na história clínica “*houve alguma mudança no gosto ou no cheiro dos alimentos durante ou após o COVID-19?*” e a partir de teste olfatório simples utilizando o odor de café durante a avaliação clínica. Quaisquer das avaliações alteradas resultou no paciente classificado como disfunção olfatória presente. O teste olfatório simples com café foi utilizado devido a limitações técnicas de material a disposição.

Foram aplicadas baterias cognitivas, funcionais e de manifestações psiquiátricas validadas para a língua portuguesa.

A queixa cognitiva relacionada ao COVID longo em nossa amostra foi mais profundamente avaliada e discutida por outro pesquisador do mesmo projeto de pesquisa (TAVARES-JÚNIOR et al., 2022a; TAVARES-JÚNIOR, JW., 2023). Nesse trabalho nos ateremos brevemente a sua correlação com a genotipagem da APOE e com outras sintomatologias do COVID longo. Encontra-se em andamento a avaliação neuropsicológica da amostra para eventual produção de dados futuros.

O comprometimento cognitivo foi definido como queixa cognitiva subjetiva trazida espontaneamente pelo paciente ou alteração objetiva em baterias cognitivas utilizadas. Para a avaliação cognitiva, foram aplicadas as baterias *Addenbrooke Cognitive Examination-revised* (ACE-R) (ANEXO A), Miniexame do estado mental (MEEM) (ANEXO B) e fluência verbal semântica e fonêmica, todos presentes na ACE-R. Além delas, foi aplicada uma adaptação do questionário *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire's* (PRMQ-10) (ANEXO C) para avaliar retrospectivamente a memória dos pacientes, por falta de avaliações prévias (BENITES; GOMES, 2007).

A escala de Addenbrooke (versão revisada), validada para o Brasil, é um instrumento de fácil aplicação, com duração de 15-20 minutos, composto por 6 subdomínios – atenção, orientação, memória, fluência verbal, linguagem e habilidades visuoespaciais (AMARAL-CARVALHO; CARAMELLI, 2012; CARVALHO et al., 2007). Já o MEEM foi elaborado por Folstein, Folstein e Mchugh em 1975. Trata-se de um dos testes mais utilizados no mundo, permitindo o rastreio de quadros demenciais. Avalia os seguintes domínios cognitivos: orientação, atenção, memória, linguagem e habilidade visual-espacial. Possui pontuação máxima de 30 pontos e duração média de aplicação de 10 minutos (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975).

Avaliação da autonomia para tarefas da vida diária foi feita através do questionário de Pfeffer (ANEXO D). Elaborada por Pfeffer *et al.*, (1982) é composta por 10 itens, evidenciando a funcionalidade por meio do grau de independência para realização das atividades instrumentais de vida diária. Apresenta pontuação máxima de 30 e, quanto maior a pontuação, maior a dependência. No Brasil, estudo de validação de 2014 demonstrou prejuízo funcional a partir de um escore de 3 (DUTRA, 2014; PFEFFER et al., 1982).

O uso de escalas de avaliação psiquiátrica nos quadros cognitivos é de extrema importância, uma vez que a depressão é diagnóstico diferencial de demência e Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), além dos sintomas depressivos serem prevalentes nos quadros cognitivos (OWNBY et al., 2006). A escala de depressão geriátrica (GDS) (ANEXO E) foi aplicada para os indivíduos com idade acima de 65 anos com esse objetivo, possui ponto de corte de 3. A escala foi desenvolvida em 1982 por Yesavage *et al.*, (1982) e validada no Brasil em 1999 por Almeida e Almeida (1999) (ALMEIDA; ALMEIDA, 1999; YESAVAGE et al., 1982). O inventário de depressão de Beck (ANEXO F) foi aplicado aos indivíduos abaixo de 65 anos, possuindo ponto de corte de 10 (“Beck, A.T. and Steer, R.A. (1993) Beck Depression Inventory Manual. Psychological Corporation, San Antonio. - References - Scientific Research Publishing”, [s.d.]; GOMES-OLIVEIRA et al., 2012).

Por último, a escala *Clinical Dementia Rating* (CDR) (ANEXO G) foi desenvolvida em 1982 como um instrumento para classificar pacientes com queixas cognitivas em normais, demência questionável, demência leve, moderada ou grave (respectivamente, CDR 0, CDR 0,5, CDR 1, CDR 2 e CDR 3) (HUGHES et al., 1982). O CDR avalia a repercussão dos déficits cognitivos no desempenho das atividades de vida diária. A pontuação é dada para cada uma das seis categorias avaliadas: memória, orientação, julgamento ou solução de problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais, e a categoria memória possui um peso maior que as outras (MORRIS, 1993). Os indivíduos são comparados ao seu próprio

desempenho no passado e foi validada no Brasil em 2005 (MACEDO MONTAÑO; RAMOS, 2005).

Os valores de 58, 76 e 83 foram utilizados como ponto de corte para o ACE-R respectivamente para <4, 4-8 e >8 anos de escolaridade (CESAR et al., 2017; JUNIOR; LEONEL, 2020). Para o MEEM, os pontos de corte de 19 e 24, respectivamente para 0 e até 4 anos de escolaridade (BRUCKI et al., 2003; HERRERA et al., 2002). Além disso, foram definidos como saudáveis se CDR = 0 e déficit cognitivo se CDR = 0,5 (HUGHES et al., 1982). Comprometimento funcional foi definido a partir de uma pontuação de 5 no Escala de Pfeffer (DUTRA, 2014). Em relação à avaliação psiquiátrica, utilizou-se um ponto de corte de 5 na GDS e dez no inventário de *Beck* para diagnóstico de depressão (ALMEIDA; ALMEIDA, 1999; GOMES-OLIVEIRA et al., 2012). Pacientes com queixas cognitivas foram agrupados em um termo geral Comprometimento Cognitivo (CC). Destes, pacientes sem comprometimento funcional foram encaminhados para avaliação neuropsicológica, aqueles com comprometimento funcional evidente foram caracterizados como síndrome demencial.

Foi elaborada e aplicada para todos a mesma ficha de avaliação clínica e identificação (APÊNDICE B). Definiram-se os anos de escolaridade formal pela informação fornecida pelos cuidadores.

3.3 Análise de genotipagem APOE

Para os pacientes que concordaram, foram coletados tubos extras de amostras de sangue periférico para análise genética e pesquisa do polimorfismo do gene da APOE, os quais foram ainda armazenados no biorrepositório aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sob o parecer no 4.024.941 localizado no Laboratório de Farmacogenética do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM). Os tubos utilizados para esse armazenamento serão custeados pelos próprios pesquisadores.

A apolipoproteína E (APOE) é uma proteína plasmática envolvida no transporte de colesterol e outras moléculas hidrofóbicas. É codificada por um gene localizado no cromossomo 19, o qual possui três alelos comuns, E2, E3 e E4, responsáveis por codificar as isoformas E2, E3 e E4 da APOE. A herança dos genes da APOE resulta em seis genótipos e fenótipos, três homocigotos e três heterocigotos. O alelo E4 representa um fator de risco para a doença de Alzheimer (DA) esporádica ou familiar de início após os 65 anos, com o risco diretamente proporcional ao número de alelos E4 (POIRIER et al., 1993).

A metodologia para estabelecer o polimorfismo da APOE é a genotipagem. A

técnica utiliza um PCR sobre o Ácido Desoxirribonucleico (DNA) genômico isolado do sangue periférico do paciente. A avaliação do polimorfismo da APOE não está recomendada no uso rotineiro na prática clínica, apenas para fins de pesquisa (CALERO et al., 2018).

O sangue foi coletado por técnico na Unidade de Pesquisas Clínicas (UPC) da UFC mediante prévia autorização do paciente. Foram coletados 10 mL de sangue total com *ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA). A amostra tem estabilidade de 48 horas após a coleta se mantida sob refrigeração. Após a coleta, a amostra, sob refrigeração com gelo reciclável, foi transportada ao NPDM para a análise.

De acordo com as instruções do fabricante, as amostras de sangue do paciente foram coletadas em tubos de EDTA e, posteriormente, o DNA genômico foi extraído de leucócitos do sangue periférico com o *PureLink™ Genomic DNA Mini Kit®* comercial (Invitrogen) (1). Os genótipos de ApoE foram determinados por reação em PCR utilizando o sistema de discriminação alélica TaqMan® (*TaqMan® SNP Genotyping Assay, ThermoFisher®*) (2). Para isso, foram utilizadas sondas de acordo com as sequências fornecidas pelo fabricante: C__3084793_20 (rs429358) e C___904973_10 (rs7412), observando as informações contidas no código de catálogo: 4351379 e protocolos semelhantes descritos na literatura para a realização da técnica. Todas as análises foram realizadas na plataforma de PCR em tempo real *QuantStudio®* (*Applied Biosystems®, Foster City, CA, USA*) (1–5).

3.4 Análise estatística

Os dados categóricos foram expressos como contagens absolutas e porcentagens. Foram utilizados o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher para avaliar a associação entre os dados categóricos. Os dados contínuos foram avaliados quanto à distribuição normal usando o teste de *Kolmogorov-Smirnov*, análise da curtose, histogramas e gráficos Q-Q (CONOVER, 1999).

Os dados normais foram expressos como média \pm desvio padrão e os não normais como mediana e intervalo interquartil. Para comparações de dados contínuos entre 2 grupos foi usado o teste t de *Student* ou teste de Mann-Whitney, conforme normalidade dos dados. Quando a comparação foi entre 3 ou mais grupos, foi usado o teste ANOVA com pós-teste de *Tukey* em dados normais, e para não-normais foi usado o teste de *Kruskal-Wallis* com pós-teste de *Dunn* (6). Os dados foram analisados no *software* SPSS para Macintosh, versão 23 (*Armonk, NY: IBM Corp.*) Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3.5 Aspectos Éticos

Este estudo está em conformidade com os princípios éticos da Declaração de Helsinki. O CEP do Hospital Universitário Walter Cantídio aprovou o projeto de estudo sob o número 4.092.933. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), com direito à privacidade e confidencialidade das informações obtidas, podendo se recusar a participar das atividades e questionamentos propostos.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra

A amostra de pacientes incluídos neste estudo foi de 221. Todas as análises conseguintes foram realizadas em relação a eles. Os pacientes foram avaliados ambulatorialmente, em média, 4,5 meses após a COVID-19.

A Tabela 1 apresenta um resumo descritivo das características dos pacientes. Houve predomínio do sexo feminino (N = 143; 64,7%). A média de idade foi de 46 ± 15 anos, com a maioria dos pacientes com escolaridade >12 anos (N = 117; 52,9%). A maioria dos pacientes não foi internada na fase aguda da doença (74,7%) e uma minoria apresentou quadro clínico grave com necessidade de internação em UTI (4,9%). As comorbidades prévias mais frequentes foram hipertensão arterial sistêmica, diabetes e obesidade. As medicações utilizadas com mais frequência durante a infecção foram a azitromicina, corticoides e ivermectina/nitazoxanida. Os corticoides utilizados pelos pacientes foram prednisona, prednisolona e dexametasona.

O genótipo APOE mais frequente foi o E3/E3 (65,5%), seguido do genótipo E3/E4 (23,1%). A frequência dos alelos E2, E3 e E4, analisados isoladamente, foi de 9,1%, 96,8% e 25,8%, respectivamente

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes avaliados no ambulatório NeuroCOVID

	Grupo total (n=221) N (%)
<u>Dados demográficos</u>	
Sexo	
Feminino	143 (64,7)
Idade	
	46 ± 15
Escolaridade em anos	
Analfabeto	5 (2,3)
1-4 anos	10 (4,5)
5-8 anos	28 (12,7)
9-12 anos	59 (26,7)
>12 anos	117 (52,9)
Tabagismo	19 (8,5)
Etilismo	43 (19,4)
Método diagnóstico para COVID-19	
Sorologia IGM	52 (23,5)
PCR swab nasal	134 (60,6)
Teste rápido para detecção de antígeno	35 (15,8)
Acometimento pulmonar na TCAR	
Não realizada	180 (81,4)
0%	4 (1,8)
1-25%	13 (5,8)
26-50%	10 (4,5)
51-75%	13 (5,9)
76-100%	1 (0,5)
Hospitalização	56 (25,3)
Necessidade de UTI	11 (4,9)
Comorbidades prévias	
	n (%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	45 (20,4)
Diabetes	16 (7,2)
Obesidade	15 (6,8)
Medicamentos usados na fase aguda da doença (excluídos analgésicos, anti-alérgicos e anti-inflamatórios)	
Azitromicina	77 (34,8)
Corticoterapia	51 (23,0)
Ivermectina/	38 (17,1)
Nenhum	54 (23,4)
Não soube informar	67 (30,3)

Dados contínuos expressos como média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Fonte: Elaboração própria, 2023.

4.2 Manifestações neurológicas gerais

A tabela 2 descreve as manifestações neurológicas durante a infecção aguda por COVID-19. As manifestações mais frequentes foram disfunção olfatória e a cefaleia.

De especial importância, os quadros de AVC e síndrome demencial tiveram início na fase aguda da doença e mantiveram sua seqüela até o momento da avaliação. Nossa amostra apresentou 6 casos de AVC, com idade entre 39 e 71 anos, 4 eram do sexo masculino, cinco eram hipertensos, apenas um não foi hospitalizado na vigência da infecção. Quatro pacientes evoluíram com síndrome demencial associado ao dano vascular, com dependência de terceiros para atividades de vida diária, estes com AVC lobar. Os pacientes com diagnóstico de AVC representaram 50% dos casos de síndrome demencial da amostra, quando excluídos os casos dos pacientes que já apresentavam diagnóstico prévio de demência.

Nove pacientes apresentaram piora clínica de um diagnóstico neurológico prévio, dentre os diagnósticos estão a doença de Parkinson, demência não especificada e tremor essencial.

Os quatro pacientes com tremor essencial tinham em média 57 ± 15 anos, três eram homens, três apresentaram comprometimento cognitivo no COVID longo, todos apresentaram genotipagem $\epsilon 3/\epsilon 3$ do gene APOE e apenas um fez uso de corticoterapia com prednisona na fase aguda da doença.

A tabela 3 descreve as manifestações neurológicas desenvolvidas ou mantidas após a fase aguda da doença. As manifestações neurológicas mais comuns após a infecção aguda foram declínio cognitivo, cefaleia e disfunção olfatória.

Com relação aos sintomas cognitivos, o Comprometimento Cognitivo sem perda da funcionalidade esteve presente em mais da metade dos pacientes avaliados.

Na amostra analisada, identificados 3 casos de doença de Parkinson com diagnóstico após a infecção aguda por COVID-19, duas pacientes do sexo feminino e um do masculino, com idades de 44, 47 e 57 anos, sem história prévia compatível com transtorno comportamental do sono REM. Todos iniciaram o parkinsonismo com menos de 6 meses após a infecção e durante o breve seguimento no ambulatório de NeuroCOVID apresentaram boa resposta a terapia dopaminérgica. Todos apresentaram anosmia na fase aguda da doença, sem queixas olfatórias na fase crônica. Apenas o paciente de 57 anos apresentou comprometimento cognitivo, sem comprometimento da funcionalidade. Um outro paciente da nossa amostra apresentou piora da doença de Parkinson prévia após a infecção, com necessidade de ajuste de medicações dopaminérgicas

No nosso estudo, 40,7% dos pacientes apresentaram sintomas ansiosos ou depressivos após a infecção aguda por COVID-19, sendo a maioria mulheres. Esses quadros estiveram

associados a queixa cognitiva e apresentaram aparente boa resposta terapêutica com inibidores seletivos da recaptação de serotonina, apesar de não ser foco do estudo.

Tabela 2 – Manifestações neurológicas na fase aguda da infecção por COVID-19

	Grupo total (n=221)
	N (%)
Manifestações neurológicas na infecção aguda por COVID-19	
Disfunção olfatória	103 (46,6%)
Cefaleia	93 (42,1%)
Sintomas ansiosos / depressivos	7 (3,2%)
Comprometimento cognitivo	7 (3,2%)
Alteração do sono	5 (2,3%)
Alteração de consciência	4 (1,8%)
AVC	4 (1,8%)
Polineuropatia do doente crítico	3 (1,3%)
Mielite transversa	1 (0,4%)

Fonte: Elaboração própria, 2023.

Tabela 3 – Manifestações neurológicas após a fase aguda da infecção por COVID-19

	Grupo total (n=221)
	N (%)
Manifestações neurológicas após a infecção aguda por COVID-19	
Comprometimento Cognitivo sem perda da funcionalidade	128 (57.9%)
Sintomas ansiosos e depressivos	95 (42.9%)
Cefaleia	69 (31.2%)
Disfunção olfatória	65 (29.4%)
Insônia	52 (23.5%)
Sonolência	12 (5.4%)
Lombalgia	12 (5.4%)
Polineuropatia do doente crítico	9 (4,0%)
AVC	6 (2.7%)
Demência – novo diagnóstico	6 (2.7%)
Demência – piora de quadro prévio	5 (2.2%)
Tremor essencial – piora de quadro prévio	3 (1.3%)
Surdez neurosensorial	3 (1.3%)
Doença de Parkinson – novo diagnóstico	3 (1.3%)
Surdez neurosensorial	2 (0.8%)
Doença de Parkinson – piora de quadro prévio	1 (0.4%)
Neuralgia do nervo occipital	1 (0.4%)
Esclerose lateral amiotrófica	1 (0.4%)

(continua)

Tabela 3 – Manifestações neurológicas após a fase aguda da infecção por COVID-19 (continuação)

	Grupo total(n=221) N(%)
Mielite transversa	1 (0.4%)
Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica	1 (0.4%)
Paralisia facial periférica	1 (0.4%)
Tremor essencial – novo diagnóstico	1 (0.4%)
Wernicke não alcoólico	1 (0.4%)

Fonte: Elaboração própria, 2023.

4.3 Manifestações neurológicas – Comprometimento Cognitivo sem perda da funcionalidade (CC)

As tabelas 4 e 5 descrevem os tipos de Comprometimento Cognitivo após a infecção aguda por COVID-19 e suas correlações com outras variáveis do estudo. O menor grau de escolaridade, a hospitalização durante a infecção aguda da doença e a presença de alteração do sono, cefaleia e sintomas ansiosos e depressivos estiveram significativamente associadas a maior frequência de Comprometimento Cognitivo.

Tabela 4 – Tipos de comprometimento cognitivo após a fase aguda da infecção por COVID-19

	Grupo total (n=221) N (%)
Síndrome demencial	6 (5,9%)
Comprometimento cognitivo sem perda da funcionalidade	128 (57,9%)
Normal	76 (34,4%)

Fonte: Elaboração própria, 2023.

Tabela 5 – Análise bivariada entre fenótipos clínicos (Normal x Comprometimento Cognitivo sem perda de funcionalidade)

	Normal (n=76)	CC (n=143)	<i>p</i>
<u>Dados demográficos</u>			
Sexo			0,09
Feminino	45 (59,2)	97 (67,8)	
Idade	43 (14)	48 (14)	0,115
Escolaridade em anos			<0,001
Analfabeto	1 (1,4)	4 (2,8)	
1-4 anos	4 (5,4)	6 (4,2)	
5-8 anos	8 (10,8)	18 (12,6)	
9-12 anos	22 (29,7)	37 (25,9)	
>12 anos	39 (52,7)	78 (54,5)	
Hospitalização	16(22,2)	39 (28,9)	<0,001
<u>Comorbidades</u>			
Obesidade	4 (6,3)	11 (9,4)	0,896
DM	5 (7,9)	11 (9,4)	0,981
HAS	13 (20,6)	32 (27,4)	0,706
<u>Manifestações neurológicas na infecção aguda por COVID-19</u>			
Disfunção olfatória	31 (40,7)	74 (53,2)	0,080
Cefaleia	28 (38,9)	65 (50,8)	0,004
<u>Manifestações neurológicas após a infecção aguda por COVID-19</u>			
Disfunção olfatória	27 (35,5)	38 (26,2)	0,148
Alteração do sono	12 (15,8)	51 (35,7)	0,001
Sintomas depressivos / ansiosos	16 (21,1)	58 (40,6)	0,002
Cefaleia	21 (27,6)	46 (32,3)	0,488

Dados contínuos expressos como média ± desvio padrão. Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis.

A Tabela 6 correlaciona a genotipagem da APOE dos pacientes com o Comprometimento Cognitivo após a infecção aguda por COVID-19. O grupo Comprometimento Cognitivo apresentou maior frequência do alelo E4 em comparação ao sem comprometimento cognitivo (30,8 vs 16,4, respectivamente, $p=0,038$). Achado já relatado por outro pesquisador do projeto (TAVARES-JÚNIOR, JW., 2023).

Tabela 6 – Comparação entre o genótipo e alelos individuais de APOE de pacientes em relação ao Comprometimento Cognitivo (CC) após a infecção aguda por COVID-19.

	Normal (n=61)	CC (n=124)	P
Genótipo APOE			0,391
E2/E2	0	1 (0,8)	
E2/E3	5 (8,2)	9 (7,3)	
E2/E4	0	1 (0,8)	
E3/E3	46 (75,4)	76 (61,3)	
E3/E4	9 (14,8)	34 (27,4)	
E4/E4	1 (1,6)	3 (2,4)	
Alelos			
E2	5 (8,2)	11 (8,9)	0,878
E3	1 (1,6)	119 (96,0)	0,388
E4	10 (16,4)	38 (30,8)	0,038

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Utilizou-se teste qui-quadrado para o valor de p para os dados categóricos e o teste de ANOVA para os não categóricos. CC: Comprometimento cognitivo; APOE: Apolipoproteína E. Fonte: Elaboração própria, 2023.

4.4 Manifestações neurológicas – Disfunção olfatória

A tabela 7 descreve a comparação das características clínicas entre os pacientes com sem disfunção olfatória. A presença de disfunção olfatória foi significativamente associada a pacientes mais jovens e associada a pacientes que não foram hospitalizados.

A tabela 8 descreve a comparação dos Genótipos APOE com a presença ou não de disfunção olfatória. O alelo E4 foi significativamente associado a menor frequência de disfunção olfatória.

Tabela 7. Comparação das características clínicas dos pacientes com disfunção olfatória após a infecção aguda por COVID-19

	Disfunção Olfatória		p
	Não (n=156)	Sim (n=65)	
<u>Dados demográficos</u>			
Sexo			0,549
Feminino	99 (63,5)	44 (67,7)	
Idade, anos	49 ± 14,3	41 ± 13,5	<0,001
Escolaridade			0,010
Analfabeto	5 (3,2)	0	
1-4 Anos	9 (5,8)	1 (1,5)	
5-8 Anos	25 (16,2)	3 (4,6)	
9-12 Anos	43 (27,9)	16 (24,6)	
>12 Anos	72 (46,8)	45 (69,2)	
Hospitalização	53 (36,1)	3 (4,8)	<0,001
<u>Manifestações neurológicas após a infecção aguda por COVID</u>			
Alteração do sono	40 (25,6)	48 (30,7)	0,821
Cefaleia	24 (36,9)	40 (25,6)	0,092
Sintomas ansiosos/depressivos	51 (32,7)	23 (35,4)	0,699
Comprometimento cognitivo	105 (68,2)	38 (58,5)	0,167

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis.

* Foi usado o teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher.

Tabela 8. Relação entre os genótipos e alelos da APOE com disfunção olfatória após a infecção aguda por COVID-19

	Disfunção olfatória		p
	Não (n=133)	Sim (n=53)	
APOE genótipo			0,100
E2/E2	1 (0,8)	0	
E2/E3	11 (8,3)	4 (7,5)	
E2/E4	0	1 (1,9)	
E3/E3	81 (60,9)	41 (77,4)	
E3/E4	36 (27,1)	7 (13,2)	
E4/E4	4 (3,0)	0	
E2	12 (9,0)	5 (9,4)	0,930
E3	128 (96,2)	52 (98,1)	0,514
E4	40 (30,1)	8 (15,1)	0,035

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis.

* Foi usado o teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher.

4.4 Manifestações neurológicas – Cefaleia

A tabela 9 descreve a comparação das características clínicas e demográficas entre os pacientes com e sem cefaleia na fase de COVID longo. A presença de cefaleia foi significativamente associada a pacientes do sexo feminino, idade menor e sintomas ansiosos e depressivos na fase de COVID longo.

A tabela 10 descreve a comparação dos alelos APOE com a presença ou não de cefaleia. Nenhum genótipo de APOE ou alelo isolado esteve associado a cefaleia de forma significativa.

Tabela 9. Comparação das características clínicas e demográficas dos pacientes com cefaleia após a infecção aguda por COVID-19

	Cefaleia		p
	Não (n=152)	Sim (n=69)	
<u>Dados demográficos</u>			
Sexo			
Feminino	91	52	0,022
Idade média, anos	48,0	43,2	0.013
Hospitalização	44	12	0,067
<u>Manifestações neurológicas após a infecção aguda por COVID</u>			
Alteração do sono	38	26	0,541
Disfunção olfatória	44	21	0,822
Sintomas ansiosos/depressivos	51	39	0,001
Comprometimento cognitivo	97	48	0,404

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis.

* Foi usado o teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher.

Tabela 10. Relação entre os alelos da APOE e cefaleia após a infecção aguda por COVID-19

	Cefaleia		p
	Não (n=130)	Sim (n=56)	
E2	14 (10,7%)	3 (0,5%)	0,240
E3	124 (95,3%)	56 (100%)	0,342
E4	34 (26,1%)	14 (25%)	0,868

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis.

* Foi usado o teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher.

5 DISCUSSÃO

Este estudo revelou importantes achados sobre as sequelas neurológicas a longo prazo da COVID-19 em uma amostra de 221 pacientes, destacando a diversidade e complexidade dessas manifestações. Predominantemente feminina, a amostra tinha uma idade média de 46 anos, sugerindo uma maior propensão de mulheres de meia-idade a buscar atendimento para complicações no COVID Longo.

A maioria dos pacientes possuía bom nível de escolaridade e não foi internada durante a fase aguda da doença, indicando que mesmo casos leves a moderados com boa performance cognitivas prévias podem evoluir com sequelas neurológicas significativas. Notavelmente, as manifestações neurológicas mais frequentes após a fase aguda foram disfunção olfatória, cefaleia, e sintomas ansiosos e depressivos, sendo o mais comum comprometimento cognitivo sem perda da funcionalidade, presente em 57,9% dos pacientes.

Nesse estudo, disfunção olfatória no COVID Longo mostrou-se mais comum em pacientes mais jovens e naqueles não hospitalizados, corroborando com o estudo de Hendawy e colaboradores, em que a anosmia foi um fator preditor de bom desfecho respiratório (HENDAWY et al., 2023). A disfunção olfatória é um dos sintomas mais comuns da COVID-19, podendo ocorrer durante a fase aguda da doença ou após 12 semanas do quadro inicial, com ou sem outros sintomas como problemas de memória, insônia e cefaleia (GIACOMELLI et al., 2020; TAVARES-JÚNIOR et al., 2022b) Na fase aguda, a literatura que aponta uma prevalência de 11-84% (BORSETTO et al., 2020). Também é um dos sintomas mais prevalentes no COVID longo, com estudos demonstrando a persistência da anosmia em 7,2%-36,5% dos casos (HINTSCHICH et al., 2022; JAFAR et al., 2021; SUDRE et al., 2021; VAIRA et al., 2020). Nos pacientes avaliados no estudo, a disfunção olfatória se apresentou de diferentes formas, como anosmia, cacosmia e parosmia, sendo algumas vezes associada a alterações de gustação.

Butowt e cols (2021) reuniram quatro hipóteses principais para explicar a disfunção olfatória em pacientes com COVID-19: obstrução/congestão nasal e rinorreia, perda de neurônios receptores olfativos, infiltração cerebral afetando os centros olfativos e dano de células de suporte no epitélio olfatório. Os mesmos autores argumentam que o dano as células de suporte é a hipótese que melhor explica a anosmia no COVID agudo, devido a correlação temporal entre a recuperação dessas células e a recuperação da anosmia na maioria dos pacientes. Além disso, essas células expressam proteínas de entrada para o SARS-CoV2 como a ECA-2 e observações da presença do próprio vírus, ausente em outros tipos celulares da região

olfatória (BRYCHE et al., 2020; BUTOWT; VON BARTHELD, 2021). O dano ao neurônio receptor olfativo pode estar ligado a disfunção olfatória persistente no COVID longo, fato que não é bem esclarecido (BUTOWT; VON BARTHELD, 2021). Outra hipótese mais recente, é que o vírus esteja ligado a um *downregulation* desses neurônios e suas vias sinalizadoras (ZAZHYTSKA et al., 2022).

A disfunção olfatória é reconhecida como uma fator de risco para o desenvolvimento de demência (LAUKKA et al., 2023). A doença de Alzheimer e doença de Parkinson apresentam envolvimento olfatório antes mesmo do quadro demencial (CHRISTEN-ZAECH et al., 2003; TAKEDA et al., 2014). Sendo assim, muitos autores colocam a hipótese se não estaríamos diante de uma epidemia de demência no período pós-pandemia por COVID-19 (KAY, 2022), principalmente em indivíduos portadores do alelo E4 (MANZO et al., 2021).

O alelo E4 já é estabelecido como fator de risco para doença de Alzheimer e manifestações respiratórias graves na COVID-19 (KUO et al., 2020; POIRIER et al., 1993). Em nosso estudo, a presença o alelo E4 do gene da APOE esteve associado a um menor número de disfunção olfatória e uma maior incidência de comprometimento cognitivo no COVID longo.

Embora a disfunção olfatória seja um sintoma comum em várias condições neurodegenerativas, sua ocorrência no contexto da COVID-19 pode ter mecanismos diferentes ou ser influenciada por fatores específicos do vírus. Uma possibilidade que podemos levantar é a de que diferentes genótipos do gene que codifica a enzima ECA-2 possam ser um fator para direcionar a resposta imune ao SARS-COV-2 de maneiras distintas. De modo que um polimorfismo potencializaria a quebra da BHE promovendo mais dano neurológico e outro estaria ligado a disfunção olfatória sem promover quebra da BHE. Portanto, a disfunção olfatória estaria assim ligada a menor comprometimento cognitivo e complicações clínicas como a hospitalização no COVID. Ressaltamos que nosso estudo falhou em demonstrar uma correlação estatisticamente significativa entre disfunção olfatória e comprometimento cognitivo no COVID.

As manifestações cognitivas estão presentes em todos os estudos de COVID longo e são descritas como dificuldade de concentração, dificuldade de memória, “neblina cerebral”, queixa amnésica e outros (BLIDDAL et al., 2021). A prevalência é variável e diferenças metodológicas devem contribuir ainda mais para essa variação. Uma recente revisão sistemática apontou a prevalência de cerca de um quinto dos casos na COVID longa, sem diferenças significativas entre os pacientes hospitalizados e os não hospitalizados (CEBAN et al., 2022).

Nesse estudo, o menor grau de escolaridade nos pacientes com comprometimento cognitivo sem perda de funcionalidade pode estar relacionado ao conceito de reserva cognitiva, bem descritos em doenças degenerativas como o Alzheimer, em que mais anos de estudo conferem efeito protetor para patologias cerebrais (STERN, 2012). Esses mesmos pacientes apresentaram maior percentual de hospitalização durante a infecção aguda da doença e alteração do sono, cefaleia e sintomas ansiosos e depressivos durante o COVID Longo. Levantamos a hipótese de que a elevação sustentada de fatores inflamatórios vista por Damiano e colaboradores podem estar associada não só ao comprometimento cognitivo como também a sintomas somáticos e psiquiátricos (DAMIANO et al., 2023). Mais estudos são necessários para avaliar essa possível associação, visto que a avaliação de fatores inflamatórios não esteve no escopo desse estudo.

Uma paciente do estudo, de 34 anos, apresentou prejuízo importante em sua capacidade laboral devido a comprometimento cognitivo e sonolência diurna excessiva, sendo submetida a ensaio com medicação estimulante, obtendo resposta pouco satisfatória. Até o momento, não há estudos que abordem o uso de estimulantes na sequela cognitiva do COVID Longo.

No estudo realizado, pacientes que apresentaram cefaleia eram majoritariamente do sexo feminino e com média de idade menor, dado que pode ser parcialmente explicado pelo viés de seleção do estudo. Também podemos levantar a hipótese de que as flutuações hormonais envolvidas na gênese das cefaleias primárias possam implicar também na cefaleia do COVID Longo. Outros estudos suplantam uma possível associação hormonal com outros sintomas do COVID Longo, uma coorte multicêntrica de Sigfrid e colaboradores apontou que mulheres em idade pré-menopausa apresentam uma recuperação significativamente mais difícil de certas condições em comparação com homens da mesma idade, com cinco vezes menos chances de se sentirem recuperadas (SIGFRID et al., 2021).

Os padrões da cefaleia avaliados se assemelharam ao tipo tensão e enxaqueca, de curso habitualmente autolimitado aos primeiros 6 meses do período pós-COVID agudo. Três pacientes com cefaleia de padrão enxaquecoso foram submetidos a profilaxia com propranolol apresentando boa resposta, o que pode ser explicado pelo caráter autolimitado visto nos outros casos. Uma metanálise de 2021 avaliou a cefaleia em 28.438 pacientes com COVID observou que, dentre os pacientes não hospitalizados, 57,9% apresentaram cefaleia na fase aguda e apenas 9,1% mantiveram o quadro após 180 dias, reforçando o caráter limitado da condição na maior parte dos pacientes.

Alguns pacientes do estudo apresentaram piora de condições neurológicas preexistentes,

indicando que a COVID-19 pode exacerbar condições neurológicas já existentes. Destacaram-se no estudo, nesse contexto, os distúrbios do movimento, como a doença de Parkinson e o tremor essencial. Muitos são os relatos na literatura de distúrbios do movimento relacionado a infecção por SARS-CoV2, ainda que sua prevalência seja pequena diante do alto número de casos decorrentes da pandemia. São relatos de tremores de ação, catatonias, ataxias, mioclonias, alterações oculomotoras, parkinsonismo e tics (FEARON; FASANO, [s.d.]).

A ocorrência de parkinsonismo após uma infecção viral é bem reconhecida, assim como seu agravamento (ZHENG et al., 2012). A literatura aponta que a doença de Parkinson não está correlacionada a maior gravidade respiratória da COVID-19, porém muitas vezes seus portadores costumam ter mais idade e outros fatores de risco cardiovasculares, esses sim fatores importantes no risco de complicações (ARTUSI et al., 2020; BHIDAYASIRI et al., 2020).

Os mecanismos que explicam essa relação são de dano estrutural e funcional dos gânglios da base, inflamação extensa ou mesmo lesão cerebral hipóxica no contexto de uma encefalopatia, agravamento de uma doença de Parkinson subclínica ainda sem sintomas motores ou a possibilidade hipotética de que uma infecção viral possa desencadear uma série de processos que resultem no desenvolvimento da doença de Parkinson a longo prazo em indivíduos com suscetibilidade genética (MERELLO; BHATIA; OBESO, 2021).

Quatro pacientes do estudo foram diagnosticados com parkinsonismo com idade média de 50 anos, nenhum foi hospitalizado durante o COVID agudo e todos mantiveram-se oligossintomáticos do ponto de vista motor e com boa funcionalidade. Apenas um paciente deu seguimento no ambulatório, apresentando boa resposta a levodopa em baixas doses. Os dados do presente estudo não apontam que a apresentação de parkinsonismo no COVID possa diferir da história natural da doença de Parkinson, considerando a idade típica, boa resposta de levodopa e início assimétrico, ressaltando-se apenas a ausência de sintomas compatíveis com transtorno comportamental do sono REM.

Um estudo com 48 pacientes identificou uma piora de sintomas motores e não motores em pacientes com Parkinson durante a infecção por COVID, em comparação com controles (CILIA et al., 2020). Os autores correlacionaram a piora com os fatores inflamatórios e alterações da farmacocinética das medicações (GREEN; KHOSOUSI; SVENNINGSSON, 2019). Outro breve estudo analisou 27 pacientes com doença de Parkinson após a infecção aguda por COVID-19, destes, 23 apresentaram sintomas, sendo os mais comuns a piora motora (51.9%), necessidade de aumento de levodopa (48.2%), fadiga (40.7%) e queixas cognitivas (22.2%) (LETA et al., 2021). Efeitos indiretos da pandemia também podem ter participação na

piora clínica da doença de Parkinson, tais como isolamento social, menor propensão a atividade física, impacto de sintomas psiquiátricos e imobilidade (HELMICH; BLOEM, 2020). No nosso estudo, um paciente masculino de 57 anos, que foi hospitalizado por doença respiratória grave durante o COVID agudo, piorou do quadro prévio de Parkinson, ele possuía mais de 10 anos de doença e fazia uso de levodopa em altas doses, sendo aventado a implantação de estimulação cerebral profunda (DBS).

Dos quatro pacientes que apresentaram tremor essencial durante a avaliação do estudo, todos com idade entre a quinta e sexta década de vida, dois apresentaram sintomas ansiosos ou depressivos, correlação que já é vista dentro da condição (HOU; LEI, 2023). Nenhum dos pacientes manteve seguimento no ambulatório, não sendo possível avaliar resposta a terapia medicamentosa.

Dentre as manifestações neurológicas avaliadas nesse estudo, destacou-se como maior impacto na funcionalidade dos pacientes o AVC durante o COVID agudo. Dentre os 6 pacientes avaliados, quatro evoluíram com síndrome demencial, com idade entre 41 e 71 anos. A maioria foi avaliada após 6 meses da infecção aguda, o que denota a improvável reversibilidade do quadro. Esses pacientes foram hospitalizados durante o COVID agudo e dois registraram acometimento pulmonar maior que 50% em tomografia pulmonar de alta resolução. O AVC é uma manifestação neurológica frequente na infecção aguda por COVID-19, sendo descrito desde a primeira publicação da série de casos de Wuhan, epicentro da pandemia, com uma prevalência de 2.3% dentre os casos hospitalares, correlacionando-se com a gravidade da doença respiratória (MAO et al., 2020; WANG et al., 2020). Outros coronavírus também estão envolvidos em maior risco cerebrovascular (UMAPATHI et al., 2004).

Quase metade dos pacientes (40,7%) apresentou sintomas ansiosos ou depressivos após a infecção aguda, com uma maior prevalência entre mulheres. Esse dado enfatiza a necessidade de abordagens de tratamento que considerem o impacto psicológico da COVID-19. Durante a realização do ambulatório de Neuro-COVID, os pesquisadores concordaram que houve uma boa resposta dos sintomas depressivos e ansiosos a terapêutica com inibidores seletivos da recaptção de serotonina, em tempo semelhante ao já relatado pela literatura para essas condições (FEIGHNER et al., 1989).

Os sintomas psiquiátricos da infecção por SARS-CoV-2 podem advir da resposta imune ao vírus, que induz a produção local e sistêmica de mediadores inflamatórios, ou por estressores psicológicos envolvidos direta e indiretamente a doença, como isolamento social e sobrevivência a uma doença grave (CAMERON et al., 2008; MAZZA et al., 2020). O rastreamento

dessas morbidades se torna indispensável pois elas contribuem para o aumento de risco de mortalidade para todas as causas (CUIJPERS et al., 2014). A prevalência de sintomas ansiosos e depressivos em pacientes ambulatoriais no COVID longo apontaram 30.8%-42% de indivíduos acometidos por estes sintomas, semelhante ao nosso estudo (ALI et al., 2022; BELL et al., 2021). Os pacientes foram encaminhados ao sistema público de saúde para continuidade aos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos.

As limitações do estudo, em geral, envolveram um viés de seleção da amostra, ausência de grupo controle nas avaliações neurológicas, ausência de teste olfatório validado e o caráter retrospectivo da avaliação do COVID agudo. Justifica-se a ausência do grupo controle pelo contexto pandêmico durante a realização do estudo, implicando em riscos aos pacientes potencialmente recrutados durante a avaliação presencial. A presença do grupo controle ajudaria a discriminar possíveis agentes confundidores, como o impacto do próprio isolamento social no humor e aspectos cognitivos da população. Não foram avaliados os genótipos do SARS-CoV-2 em nossos pacientes, algo que seria importante já que estudos anteriores mostram que diferentes variantes podem ter diferentes epidemiologias de sintomas.

Estabelecemos uma associação inédita na literatura entre o alelo E4 do gene APOE e a disfunção olfatória no COVID longo. Corroboramos com a literatura atual que aponta o alelo E4 como um fator envolvido no comprometimento cognitivo e na gravidade da doença respiratória na COVID-19. Levantamos a hipótese de que diferentes polimorfismos do gene que codifica a enzima ECA-2 possa ser responsável por direcionar a resposta imune do indivíduo em prol de perfis distintos de manifestações neurológicas, podendo favorecer a disfunção olfatória e de outro modo o comprometimento cognitivo.

6 CONCLUSÃO

As manifestações neurológicas secundárias ao COVID-19 são diversas com diferenças importantes entre a fase aguda e pós aguda da doença. As manifestações neurológicas mais frequentes no COVID longo na nossa amostra foram o comprometimento cognitivo, sintomas ansiosos e depressivos, cefaleia, disfunção olfatória e alteração do sono. O AVC esteve relacionado a maior parte dos casos de pacientes que evoluíram com síndrome demencial após a infecção aguda por COVID-19.

A hospitalização foi significativamente associada a maior prevalência de comprometimento cognitivo no período após a infecção aguda por COVID, apontando o

impacto da gravidade da doença respiratória nas manifestações neurológicas do COVID longo. A disfunção olfatória esteve correlacionada com menores taxas de hospitalização, conjecturamos que isso pode estar relacionado ao genótipo do gene que codifica a enzima ECA-2, mais estudos são necessários para elucidar essa possibilidade.

O alelo E4 do gene da APOE esteve associado com uma maior prevalência de comprometimento cognitivo e uma menor prevalência de disfunção olfatória, não houve correlação com cefaleia. Isso sugere que o mecanismo fisiopatológico da disfunção olfatória no COVID-19 possa ser diferente das doenças degenerativas como a doença de Alzheimer. Um maior seguimento desses pacientes é necessário para estabelecer essa hipótese.

A abordagem do comprometimento cognitivo com avaliação neuropsicológica acrescentaria mais informações sobre esses casos, podendo dividir os pacientes em casos de declínio cognitivo subjetivo e comprometimento cognitivo leve, avaliando o real impacto da doença. O seguimento longitudinal dos pacientes com manifestações neurológicas após a infecção aguda por COVID-19 é necessário para elucidar o grau de recuperação dessas alterações a longo prazo. Estudos com acompanhamento de neuroimagem e marcadores líquidos são importantes nesse contexto.

REFERÊNCIAS

- ALADAWI, M. et al. Guillain Barre Syndrome as a Complication of COVID-19: A Systematic Review. **The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques**, v. 49, n. 1, p. 38–48, jan. 2022.
- ALI, S. T. et al. Evolution of neurologic symptoms in non-hospitalized COVID-19 “long haulers”. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 9, n. 7, p. 950–961, 24 maio 2022.
- ALMEIDA, O. P.; ALMEIDA, S. A. Reliability of the Brazilian version of the Geriatric Depression Scale (GDS) short form. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 57, n. 2B, p. 421–426, jun. 1999.
- AMARAL-CARVALHO, V.; CARAMELLI, P. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. **Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology**, v. 25, n. 2, p. 72–76, jun. 2012.
- ANDHAVARAPU, S. et al. Post-traumatic stress in healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. **Psychiatry Research**, v. 317, p. 114890, nov. 2022.
- ANTONY, A. R.; HANEEF, Z. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. **Seizure**, v. 83, p. 234–241, dez. 2020.
- ARBOUR, N. et al. Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses. **Journal of Virology**, v. 74, n. 19, p. 8913–8921, out. 2000.
- ARTUSI, C. A. et al. COVID-19 in Parkinson’s disease: Report on prevalence and outcome. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 80, p. 7–9, nov. 2020.
- AZARPAZHOOH, M. R. et al. Correlations between COVID-19 and burden of dementia: An ecological study and review of literature. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 416, p. 117013, 4 jul. 2020.
- BATHINI, P.; BRAI, E.; AUBER, L. A. Olfactory dysfunction in the pathophysiological continuum of dementia. **Ageing Research Reviews**, v. 55, p. 100956, nov. 2019.
- Beck, A.T. and Steer, R.A. (1993) Beck Depression Inventory Manual. Psychological Corporation, San Antonio. - References - Scientific Research Publishing.** Disponível em: <[https://www.scrip.org/\(S\(vtj3fa45qm1ean45vvffc255\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?Referenc eID=1927212](https://www.scrip.org/(S(vtj3fa45qm1ean45vvffc255))/reference/ReferencesPapers.aspx?Referenc eID=1927212)>. Acesso em: 2 set. 2020.
- BELL, M. L. et al. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. **PLoS ONE**, v. 16, n. 8, p. e0254347, 4 ago. 2021.
- BENITES, D.; GOMES, W. B. The Prospective and Retrospective Memory Questionnaire’s (PRMQ) translation, adaptation and preliminary validation. **Psico-USF**, v. 12, n. 1, p. 45–54, jun. 2007.
- BHIDAYASIRI, R. et al. COVID-19: An Early Review of Its Global Impact and Considerations for Parkinson’s Disease Patient Care. **Journal of Movement Disorders**, v. 13, n. 2, p. 105–114, 31 maio 2020.
- BLIDDAL, S. et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. **Scientific Reports**, v. 11, p. 13153, 23 jun. 2021.

- BOHMWALD, K. et al. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 12, p. 386, 26 out. 2018.
- BORSETTO, D. et al. Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis on 3563 patients. **Rhinology**, v. 58, n. 5, p. 430–436, 1 out. 2020.
- BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, p. 777–781, set. 2003.
- BRYCHE, B. et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 89, p. 579–586, out. 2020.
- BUTOWT, R.; VON BARTHELD, C. S. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. **The Neuroscientist**, v. 27, n. 6, p. 582–603, dez. 2021.
- CALERO, O. et al. A fast and cost-effective method for apolipoprotein E isotyping as an alternative to APOE genotyping for patient screening and stratification. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 5969, 13 abr. 2018.
- CAMERON, M. J. et al. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). **Virus Research**, v. 133, n. 1, p. 13–19, abr. 2008.
- CARVALHO, V. A. et al. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). **Dementia & Neuropsychologia**, v. 1, n. 2, p. 212–216, jun. 2007.
- CEBAN, F. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 101, p. 93–135, mar. 2022.
- CESAR, K. G. et al. Addenbrooke's cognitive examination-revised: normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. 2017.
- CHASCO, E. E. et al. Brain Fog and Fatigue following COVID-19 Infection: An Exploratory Study of Patient Experiences of Long COVID. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 23, p. 15499, 23 nov. 2022.
- CHRISTEN-ZAECH, S. et al. Early olfactory involvement in Alzheimer's disease. **The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques**, v. 30, n. 1, p. 20–25, fev. 2003.
- CILIA, R. et al. Effects of COVID -19 on Parkinson's Disease Clinical Features: A COMMUNITY-BASED CASE-CONTROL Study. **Movement Disorders**, v. 35, n. 8, p. 1287–1292, ago. 2020.
- CONNELLY, T. et al. Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 74, n. 10, p. 1435–1437, out. 2003.
- CONOVER, W. J. **Practical Nonparametric Statistics: 350**. Edição: 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 1999.
- CORDER, E. H. et al. HIV-infected subjects with the E4 allele for APOE have excess dementia and peripheral neuropathy. **Nature Medicine**, v. 4, n. 10, p. 1182–1184, out. 1998.

Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization. Disponível em:

<<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: 14 ago. 2020.

CUIJPERS, P. et al. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. **The American Journal of Psychiatry**, v. 171, n. 4, p. 453–462, abr. 2014.

DAMIANO, R. F. et al. Cognitive impairment in long-COVID and its association with persistent dysregulation in inflammatory markers. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1174020, 23 maio 2023.

DOS ANJOS DE PAULA, R. C. et al. Characterization of Headache in COVID-19: a Retrospective Multicenter Study. **Molecular Neurobiology**, v. 58, n. 9, p. 4487–4494, set. 2021.

DUTRA, M. C. Validação do questionário de Pfeffer para população idosa brasileira. 26 mar. 2014.

FEARON, C.; FASANO, A. Parkinson’s Disease and the COVID-19 Pandemic. **Journal of Parkinson’s Disease**, v. 11, n. 2, p. 431–444, [s.d.].

FEIGHNER, J. P. et al. A double-blind comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in outpatients with major depression. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 4, n. 2, p. 127–134, abr. 1989.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C. et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. **European Journal of Neurology**, v. 28, n. 11, p. 3820–3825, nov. 2021.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, n. 3, p. 189–198, nov. 1975.

FRONTERA, J. et al. Global Consortium Study of Neurological Dysfunction in COVID-19 (GCS-NeuroCOVID): Study Design and Rationale. **Neurocritical Care**, v. 33, n. 1, p. 25–34, 2020.

FRONTERA, J. A. et al. Trajectories of Neurologic Recovery 12 Months After Hospitalization for COVID-19. **Neurology**, v. 99, n. 1, p. e33–e45, 5 jul. 2022.

FULLARD, M. E.; MORLEY, J. F.; DUDA, J. E. Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson’s Disease. **Neuroscience Bulletin**, v. 33, n. 5, p. 515–525, out. 2017.

GAN, H. H. et al. Structural Modeling of the SARS-CoV-2 Spike/Human ACE2 Complex Interface can Identify High-Affinity Variants Associated with Increased Transmissibility. **Journal of Molecular Biology**, v. 433, n. 15, p. 167051, 23 jul. 2021.

GIACOMELLI, A. et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. **Clinical Infectious Diseases**, p. ciaa330, 26 mar. 2020.

GOMES-OLIVEIRA, M. H. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 34, n. 4, p. 389–394, dez. 2012.

GRAHAM, E. L.; KORALNIK, I. J.; LIOTTA, E. M. Therapeutic Approaches to the Neurologic Manifestations of COVID-19. **Neurotherapeutics**, v. 19, n. 5, p. 1435–1466, set. 2022.

GREEN, H. F.; KHOSOUSI, S.; SVENNINGSSON, P. Plasma IL-6 and IL-17A Correlate with Severity of Motor and Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 9, n. 4, p. 705–709, 11 out. 2019.

GUSEV, E. et al. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1716, 2 fev. 2022.

HALLIDAY, M. R. et al. Accelerated pericyte degeneration and blood-brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 36, n. 1, p. 216–227, jan. 2016.

HALPIN, S. J. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 2, p. 1013–1022, fev. 2021.

HANNUM, M. E. et al. Objective Sensory Testing Methods Reveal a Higher Prevalence of Olfactory Loss in COVID-19-Positive Patients Compared to Subjective Methods: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Chemical Senses**, v. 45, n. 9, p. 865–874, 5 dez. 2020.

HAUSER, P. S.; NARAYANASWAMI, V.; RYAN, R. O. Apolipoprotein E: from lipid transport to neurobiology. **Progress in Lipid Research**, v. 50, n. 1, p. 62–74, jan. 2011.

HELMICH, R. C.; BLOEM, B. R. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease: Hidden Sorrows and Emerging Opportunities. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 10, n. 2, p. 351–354, 2020.

HENDAWY, E. et al. Anosmia in COVID-19 Patients: Can We Predict the Severity of Chest Manifestations? **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 27, n. 1, p. e143–e151, 26 jan. 2023.

HERRERA, E. et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 16, n. 2, p. 103–108, jun. 2002.

HINTSCHICH, C. A. et al. Persisting olfactory dysfunction in post-COVID-19 is associated with gustatory impairment: Results from chemosensitive testing eight months after the acute infection. **PLoS One**, v. 17, n. 3, p. e0265686, 2022.

Home. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/>>. Acesso em: 16 ago. 2020.

HOU, L.; LEI, X. Risk factors of social anxiety in patients with essential tremor. **Frontiers in Psychiatry**, v. 14, p. 1051290, 6 fev. 2023.

HUGHES, C. P. et al. A new clinical scale for the staging of dementia. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 140, p. 566–572, jun. 1982.

HUNG, E. C. W. et al. Detection of SARS Coronavirus RNA in the Cerebrospinal Fluid of a Patient with Severe Acute Respiratory Syndrome. **Clinical Chemistry**, v. 49, n. 12, p. 2108–2109, 1 dez. 2003.

JAFAR, A. et al. Olfactory recovery following infection with COVID-19: A systematic review. **PLoS One**, v. 16, n. 11, p. e0259321, 2021.

JP, R. et al. **Psychiatric and Neuropsychiatric Presentations Associated With Severe Coronavirus Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis With Comparison to the COVID-19 Pandemic.**

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437679/>>. Acesso em: 8 jun. 2020.

JUNIOR, T.; LEONEL, J. W. Avaliação da acurácia da escala de Addenbrooke como instrumento de rastreio cognitivo de pacientes idosos com baixa escolaridade. 16 jan. 2020.

KABBANI, N.; OLDS, J. L. **Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Molecular Pharmacology***, p. MOLPHARM-PR-2020-000014, 1 abr. 2020.

KAY, L. M. COVID-19 and olfactory dysfunction: a looming wave of dementia? ***Journal of Neurophysiology***, v. 128, n. 2, p. 436–444, 1 ago. 2022.

KEDDIE, S. et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. ***Brain***, p. awaa433, 14 dez. 2020.

KOVELIS, D. et al. Validação do Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire e da escala do Medical Research Council para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. ***Jornal Brasileiro de Pneumologia***, v. 34, n. 12, p. 1008–1018, dez. 2008.

KUO, C.-L. et al. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. ***The Journals of Gerontology: Series A***, p. glaa131, 26 maio 2020.

LAUKKA, E. J. et al. Markers of olfactory dysfunction and progression to dementia: A 12-year population-based study. ***Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association***, 23 jan. 2023.

LEONARDI, M.; PADOVANI, A.; MCARTHUR, J. C. Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. ***Journal of Neurology***, v. 267, n. 6, p. 1573–1576, jun. 2020.

LETA, V. et al. Parkinson's Disease and POST-COVID -19 Syndrome: The Parkinson's LONG-COVID Spectrum. ***Movement Disorders***, v. 36, n. 6, p. 1287–1289, jun. 2021.

LIOTTA, E. M. et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. ***Annals of Clinical and Translational Neurology***, v. 7, n. 11, p. 2221–2230, nov. 2020.

MACEDO MONTAÑO, M. B. M.; RAMOS, L. R. Validity of the Portuguese version of Clinical Dementia Rating. ***Revista de Saúde Pública***, v. 39, n. 6, p. 912–917, dez. 2005.

MANZO, C. et al. Could COVID-19 anosmia and olfactory dysfunction trigger an increased risk of future dementia in patients with ApoE4? ***Medical Hypotheses***, v. 147, p. 110479, fev. 2021.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. ***JAMA Neurology***, v. 77, n. 6, p. 683–690, 1 jun. 2020.

MAZZA, M. G. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. ***Brain, Behavior, and Immunity***, v. 89, p. 594–600, out. 2020.

MERELLO, M.; BHATIA, K. P.; OBESO, J. A. SARS-CoV-2 and the risk of Parkinson's disease: facts and fantasy. ***The Lancet. Neurology***, v. 20, n. 2, p. 94–95, fev. 2021.

MÖHLENDICK, B. et al. ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19. ***Pharmacogenetics and Genomics***, v. 31, n. 8, p. 165–171, 1 out. 2021.

MORRIS, J. C. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. **Neurology**, v. 43, n. 11, p. 2412–2412, 1 nov. 1993.

MOURA, A. E. F. et al. Central hypersomnia and chronic insomnia: expanding the spectrum of sleep disorders in long COVID syndrome - a prospective cohort study. **BMC Neurology**, v. 22, n. 1, p. 417, 9 nov. 2022.

MURRAY, E.; TOMASZEWSKI, M.; GUZIK, T. J. Binding of SARS-CoV-2 and angiotensin-converting enzyme 2: clinical implications. **Cardiovascular Research**, v. 116, n. 7, p. e87–e89, 1 jun. 2020.

NEEDHAM, E. J. et al. Neurological Implications of COVID-19 Infections. **Neurocritical Care**, v. 32, n. 3, p. 667–671, 2020.

NGAI, J. C. et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. **Respirology (Carlton, Vic.)**, v. 15, n. 3, p. 543–550, abr. 2010.

OLDS, J. L.; KABBANI, N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population?: Smoking and COVID19-infection. **The FEBS Journal**, 28 mar. 2020.

OWNBY, R. L. et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 5, p. 530–538, maio 2006.

PAPAGIOUVANNI, I. et al. Sleep During the COVID-19 Pandemic. **Current Psychiatry Reports**, v. 24, n. 11, p. 635–643, 2022.

PARKER, A. M. et al. Posttraumatic Stress Disorder in Critical Illness Survivors: A Metaanalysis*. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 5, p. 1121–1129, maio 2015.

PATONE, M. et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. **Nature Medicine**, v. 27, n. 12, p. 2144–2153, 2021.

PERLMAN, S. Another Decade, Another Coronavirus. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 760–762, 20 fev. 2020.

PFEFFER, R. I. et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. **Journal of Gerontology**, v. 37, n. 3, p. 323–329, maio 1982.

POIRIER, J. et al. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. **The Lancet**, Originally published as Volume 2, Issue 8873. v. 342, n. 8873, p. 697–699, 18 set. 1993.

Post-COVID Conditions. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>>. Acesso em: 20 jun. 2023.

PUN, B. T. et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. **The Lancet. Respiratory Medicine**, v. 9, n. 3, p. 239–250, mar. 2021.

QURESHI, A. I. et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. **Stroke**, v. 52, n. 3, p. 905–912, mar. 2021.

RABIEE, A. et al. Depressive Symptoms After Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Critical Care Medicine**, v. 44, n. 9, p. 1744–1753, set. 2016.

ROMERO-SÁNCHEZ, C. M. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19:

The ALBACOVID registry. **Neurology**, 1 jun. 2020.

SANTOMAURO, D. F. et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. **The Lancet**, v. 398, n. 10312, p. 1700–1712, nov. 2021.

SCHAMBECK, S. E. et al. Phantosmia, Parosmia, and Dysgeusia Are Prolonged and Late-Onset Symptoms of COVID-19. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 22, p. 5266, 12 nov. 2021.

SHEEHY, L. M. Considerations for Postacute Rehabilitation for Survivors of COVID-19. **JMIR Public Health and Surveillance**, v. 6, n. 2, p. e19462, 8 maio 2020.

SIGFRID, L. et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. **The Lancet Regional Health. Europe**, v. 8, p. 100186, set. 2021.

SLOW, I. et al. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. **European Journal of Neurology**, v. 28, n. 10, p. 3491–3502, out. 2021.

SMATTI, M. K. et al. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. **Viruses**, v. 11, n. 8, p. 762, 19 ago. 2019.

SPERLING, R. A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 7, n. 3, p. 280–292, maio 2011.

SRIVASTAVA, P. K. et al. Acute Ischemic Stroke in Patients With COVID-19: An Analysis From Get With The Guidelines-Stroke. **Stroke**, v. 52, n. 5, p. 1826–1829, maio 2021.

STERN, Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. **The Lancet. Neurology**, v. 11, n. 11, p. 1006–1012, nov. 2012.

SUDRE, C. H. et al. Attributes and predictors of long COVID. **Nature medicine**, v. 27, n. 4, p. 626–631, 1 abr. 2021.

TAKEDA, A. et al. Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's disease. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 4, n. 2, p. 181–187, 2014.

TANSEY, C. M. et al. One-Year Outcomes and Health Care Utilization in Survivors of Severe Acute Respiratory Syndrome. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, n. 12, p. 1312–1320, 25 jun. 2007.

TAQUET, M. et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. **PLoS medicine**, v. 18, n. 9, p. e1003773, set. 2021.

TAVARES-JÚNIOR, J. W. L. et al. Long-covid cognitive impairment: Cognitive assessment and apolipoprotein E (APOE) genotyping correlation in a Brazilian cohort. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 947583, 2022a.

TAVARES-JÚNIOR, J. W. L. et al. COVID-19 associated cognitive impairment: A systematic review. **Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior**, v. 152, p. 77–97, jul.

2022b.

TAVARES-JÚNIOR, JW. Alterações cognitivas e polimorfismo da apolipoproteína E (APOE) em pacientes com NeuroCOVID longo. **Universidade Federal do Ceará**, 2023.

TIKELLIS, C.; BERNARDI, S.; BURNS, W. C. Angiotensin-converting enzyme 2 is a key modulator of the renin-angiotensin system in cardiovascular and renal disease. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 20, n. 1, p. 62–68, jan. 2011.

TOWNSEND, L. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. **PLoS One**, v. 15, n. 11, p. e0240784, 2020.

UMAPATHI, T. et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). **Journal of Neurology**, v. 251, n. 10, p. 1227–1231, out. 2004.

UYGUN, Ö. et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. **The Journal of Headache and Pain**, v. 21, n. 1, p. 121, 13 out. 2020.

VAIRA, L. A. et al. Smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a 60-day objective and prospective study. **The Journal of Laryngology and Otology**, v. 134, n. 8, p. 703–709, ago. 2020.

WANG, L. et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology**, v. 267, n. 10, p. 2777–2789, 2020.

WRAPP, D. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. **Science (New York, N.Y.)**, v. 367, n. 6483, p. 1260–1263, 13 mar. 2020.

WU, Y. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. **Brain, Behavior, and Immunity**, p. S0889159120303573, mar. 2020.

XU, J. et al. Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus in the Brain: Potential Role of the Chemokine Mig in Pathogenesis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 8, p. 1089–1096, 15 out. 2005.

YESAVAGE, J. A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. **Journal of Psychiatric Research**, v. 17, n. 1, p. 37–49, 1983 1982.

ZAZHYTSKA, M. et al. Non-cell-autonomous disruption of nuclear architecture as a potential cause of COVID-19-induced anosmia. **Cell**, v. 185, n. 6, p. 1052- 1064.e12, 17 mar. 2022.

ZHANG, H.; WU, L.-M.; WU, J. Cross-Talk between Apolipoprotein E and Cytokines. **Mediators of Inflammation**, v. 2011, p. 949072, 2011.

ZHENG, K. S. et al. Clinical characteristics of exacerbations in Parkinson disease. **The Neurologist**, v. 18, n. 3, p. 120–124, maio 2012.

ZHOU, H. et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. **Journal of Psychiatric Research**, v. 129, p. 98–102, 1 out. 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Acometimento Neurológico na COVID-19: caracterização clínica e epidemiológica Pesquisador responsável: Pedro Braga Neto

Prezado(a) colaborador(a), Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado Acometimento Neurológico na COVID-19: caracterização clínica e epidemiológica, que visa melhorar o entendimento do acometimento neurológico da COVID-19, com dados que podem corroborar com estudos já realizados na comunidade científica bem como trazer novas informações sobre a doença. O objetivo do estudo é investigar como se manifestam suas alterações neurológicas, como os exames podem contribuir para o seu diagnóstico e que perfil epidemiológico é mais suscetível a esse acometimento.

1.Participação na pesquisa: Ao participar desta pesquisa, você deve concordar com a utilização dos dados de sua história clínica, das imagens de exames radiológicos e dos resultados de exames laboratoriais, que serão coletados através do seu prontuário. Sua identidade será preservada em todo o processo. Nenhuma identificação dos dados, seja da história clínica ou dos exames, será feita.

2. Descrição dos desconfortos e riscos esperados: riscos para os pacientes são decorrentes de tempo para entrevista e exame de aproximadamente 10 minutos. Para minimizar o desconforto que isso pode causar, os pacientes serão abordados em seus leitos, sem que haja necessidade de levantar-se.

3 – Benefícios para o participante: não se restringem aos pacientes envolvidos, mas a todos pacientes com diagnóstico de alterações neurológicas relacionadas ao COVID-19, uma vez que os resultados obtidos poderão propiciar um maior conhecimento sobre a doença. Não haverá nenhum benefício direto para o participante que optar por ser incluído no estudo.

4 – Direito de se retirar do estudo: Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo para seu tratamento.

5 – Direito de confidencialidade – As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos pacientes, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre todos os dados relativos à sua participação neste estudo.

6 – Despesas e compensações: Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira

relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo pesquisador, integralmente, em todas as etapas do estudo.

7 - Garantia de acesso: “em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Pedro Braga Neto, que pode ser encontrado no endereço Rua Prof. Costa Mendes, 1608-4o. andar - Rodolfo Teófilo, CEP 60.430-140 - Bloco Didático da Faculdade de Medicina /UFC. Fone: (85) 3366- 8052/3366-8054.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o seguinte Comitê de Ética em Pesquisa: 1. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Coronel Nunes de Melo, 1142 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8589 (horário de funcionamento: 7:00-12:00h e de 13:00-15:30h)– E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

Assinatura do paciente ou representante legal Data //

Assinatura da testemunha Data //

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Assinatura do responsável pelo estudo Data //

APÊNDICE B – FOLHA DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

DATA:

NOME:

PRONTUÁRIO:

TELEFONE PARA CONTATO:

DATA DE NASCIMENTO:

ESTADO CIVIL: () CASADO () UNIÃO ESTÁVEL () SOLTEIRO () VIUVO () DIVORCIADO

PROCEDÊNCIA:

PROFISSÃO:

ESCOLARIDADE: ANALF / ALFAB / 1-4 / 5-8 / 9-12 / SUP

QUADRO CLÍNICO COVID: () SINTOMAS RESPIRATORIOS () SINTOMAS RESPIRATORIOS DURANTE INTERNAMENTO POR OUTRA CAUSA > OUTRA CAUSA: _____ () EPISÓDIO DE AVC () SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ () OUTRO > _____

SINTOMAS INICIAIS DO COVID: () Assintomático () Coriza () Congestão nasal () Febre () Tosse () Dispneia () Cefaleia () Hipo/anosmia () Diarreia () Dor abdominal () Dor torácica () Vômitos () Outros: _____

TERAPIA UTILIZADA: () Hidroxicloroquina () Azitromicina () Antiviral () Anticoagulação plena () Tocilizumabe () Outra: _____ () Desconhece

DIAGNÓSTICO COVID: () SOROLOGIA () RT-PCR () OUTRO > _____

QUEIXAS ATUAIS ESPONTÂNEAS: _____

QUEIXAS ATUAIS OBJETIVAS PÓS-COVID (SURGIMENTO OU PIORA): () ANOSMIA () DISGEUSIA () DISPNEIA () TOSSE () FRAQUEZA () CEFALeia () LOMBALGIA () DIFICULDADE DE MARCHA () "FEBRE/CALOR INTERNO" () COGNITIVA () SINTOMAS ANSIOSOS OU DEPRESSIVOS () ALTERAÇÃO SONO

COMORBIDADES PRÉVIAS AO COVID: () HAS () DM2 () DLP () DRC () DRC DIALÍTICA () OBESIDADE () DRGE () AVC PRÉVIO () PARKINSON () DEMÊNCIA/QUAL?: _____ () OUTRO DIAGNÓSTICO NEURO/QUAL?: _____ () FA () DAC () ANGIOPLASTIA PRÉVIA () REVASC PRÉVIA () DPOC () ASMA () FIBROSE PULMONAR () AR () HIPOTIREOIDISMO () NEOPLASIA PRÉVIA>SÍTIO/TTO: _____ () NEOPLASIA ATUAL>SÍTIO/TTO: _____ () OUTROS: _____

COMORBIDADES COM DIAGNÓSTICO APÓS O COVID: () HAS () DM2 () DLP () DRC () DRC DIALÍTICA () OBESIDADE () DRGE () AVC () PARKINSON () DEMÊNCIA/QUAL?: _____ () OUTRO DIAGNÓSTICO NEURO/QUAL?: _____ () FA () DAC () ANGIOPLASTIA PRÉVIA () REVASC PRÉVIA () DPOC () ASMA () FIBROSE PULMONAR () AR () HIPOTIREOIDISMO () NEOPLASIA PRÉVIA>SÍTIO/TTO: _____ () NEOPLASIA ATUAL>SÍTIO/TTO: _____ () OUTROS: _____

TABAGISMO: () NÃO () PREVIO () ATUAL > CARGA TABÁGICA: ___ MAÇOS/ANO

ETILISMO: () NÃO () PREVIO () ATUAL

RESUMO DA HISTÓRIA E HDA:

INTERNADO POR COVID?

SE SIM:

DATA DA INTERNAÇÃO:

DATA DA ALTA:

HOSPITAL:

INTERCORRÊNCIAS: () Necessidade de O2 por cateter ou máscara orofacial () Necessidade de Ventilação Mecânica
 () Traqueostomia () Necessidade de UTI>DIAS: ___ () Úlcera por pressão () Hemodiálise () PCR () Infecção
 bacteriana/sítio: _____ () Desconhece

HPP E MEDICAÇÕES EM USO: TEXT

HISTÓRIA FAMILIAR: TEXT

EXAME FÍSICO GERAL: () INALT. () ALT> _____

ESC-DISPNEIA MRC ANTES DO COVID: 0 / 1 / 2 / 3 / 4 **ESC-DISPNEIA MRC APÓS COVID:** 0 / 1 / 2 / 3 / 4

EXAME NEUROLÓGICO (MARCAR ALTERADO E DESCREVER ALTERAÇÕES):

ESC-COG: MEEM: ___/30 ACE-R: ___/100 A: ___ M: ___ F: ___ L: ___ V: ___ CDR: ___ PRMQ: ___/___/___/___/___

ESC-DEPR: GDS: ___ BECK: ___

ESC-FUNCIONALIDADE: KATZ PRÉVIO/ATUAL: ___/___ PFEFFER PRÉVIO/ATUAL: ___/___ RANKIN PRÉVIO/ATUAL: ___/___

FCS: () INALT. () ALT> _____

NNCC: () INALT. () ALT> _____

FORÇA TONUS E TROFISMO: () INALT. () ALT> _____

REFLEXOS: () INALT. () ALT> _____

COORDENAÇÃO: () INALT. () ALT> _____

SENSIBILIDADE: () INALT. () ALT> _____

MARCHA / EQUILIBRIO: () INALT. () ALT> _____

EXAMES COMPLEMENTARES REALIZADOS COM DATA:

- TCAR (___/___/___): TÍPICO/INDETERMINADO/IMPROVÁVEL > **ACOMETIMENTO:** 0-25% / 26-50% / 51-75% / 76-100%

(___/___/___) _____

(___/___/___) _____

(___/___/___) _____

(___/___/___) _____

(___/___/___) _____

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA:

QUADRO NEUROLÓGICO: () Resolvido () Não Resolvido

SNC: () Cefaleia () Tontura/Vertigem () Declínio Cognitivo () Parkinsonismo () AVC () Alteração de consciência
 () Ataxia () Crise () Outro

SNP: () Miopatia () Neuropatia () Anosmia () Disgeusia () Outro

CONDUTA:

ANEXOS

ANEXO A – EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE – VERSÃO REVISADA
(ACE-R)

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA Título original: Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R) <small>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: Amarel Carvalho V & Caremali P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. Dementia & Neuropsychologia 2007; 2: 212-216.</small>						
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] <input type="text"/> <input type="text"/>
> Perguntar: Qual é	Local específico	Local genérico	Bairro ou rua próxima	Cidade	Estado	[Escore 0-5] <input type="text"/> <input type="text"/>
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 repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas. Registre o número de tentativas:						[Escore 0-3] <input type="text"/> <input type="text"/>
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] <input type="text"/> <input type="text"/>
MEMÓRIA - Recordação						
> Pergunte quais as palavras que o indivíduo acabara de repetir. Dar um ponto para cada						[Escore 0-3] <input type="text"/> <input type="text"/>
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] <input type="text"/>
	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] <input type="text"/>

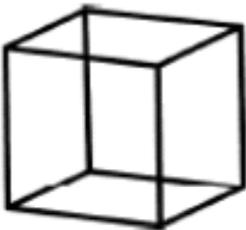
ORIENTAÇÃO
ATENÇÃO E CONCENTRAÇÃO
MEMÓRIA

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA																					
FLUÊNCIA VERBAL – Letra "P" e Animais																					
<p>> Letras</p> <p>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".</p>			<p>[Escore 0-7]</p> <input type="text"/>																		
0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg																		
			<table border="1"> <tr><td>17</td><td>7</td></tr> <tr><td>14-17</td><td>6</td></tr> <tr><td>11-13</td><td>5</td></tr> <tr><td>8-10</td><td>4</td></tr> <tr><td>5-7</td><td>3</td></tr> <tr><td>4-5</td><td>2</td></tr> <tr><td>2-3</td><td>1</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>total</td><td>acertos</td></tr> </table>	17	7	14-17	6	11-13	5	8-10	4	5-7	3	4-5	2	2-3	1	2	0	total	acertos
17	7																				
14-17	6																				
11-13	5																				
8-10	4																				
5-7	3																				
4-5	2																				
2-3	1																				
2	0																				
total	acertos																				
<p>> Animais</p> <p>Diga: "Agora você poderia dizer o maior número de animais que conseguir, começando com qualquer letra?"</p>			<p>[Escore 0-7]</p> <input type="text"/>																		
0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg																		
			<table border="1"> <tr><td>21</td><td>7</td></tr> <tr><td>17-21</td><td>6</td></tr> <tr><td>14-16</td><td>5</td></tr> <tr><td>11-13</td><td>4</td></tr> <tr><td>9-10</td><td>3</td></tr> <tr><td>7-8</td><td>2</td></tr> <tr><td>5-6</td><td>1</td></tr> <tr><td>5</td><td>0</td></tr> <tr><td>total</td><td>acertos</td></tr> </table>	21	7	17-21	6	14-16	5	11-13	4	9-10	3	7-8	2	5-6	1	5	0	total	acertos
21	7																				
17-21	6																				
14-16	5																				
11-13	4																				
9-10	3																				
7-8	2																				
5-6	1																				
5	0																				
total	acertos																				
LINGUAGEM - Compreensão																					
<p>> Mostre a instrução escrita e peça 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):</p>			<p>[Escore 0-1]</p> <input type="text"/> <input type="text"/>																		
<h1>Feche os olhos</h1>																					
<p>> Comando :</p> <p>" Pegue este papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque-o no chão."</p> <p>Dar um ponto para cada acerto. Se o indivíduo pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.</p>			<p>[Escore 0-3]</p> <input type="text"/> <input type="text"/>																		
LINGUAGEM - Escrita																					
<p>> 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.</p>			<p>[Escore 0-1]</p> <input type="text"/> <input type="text"/>																		

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

L I N G U A G E M - Repetição		
> Peça ao indivíduo para repetir: "hipopótamo"; "excentricidade"; "ininteligível"; "estatístico". 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] <input type="text"/>	
> Peça ao indivíduo que repita: "Acima, além e abaixo"	[Escore 0-1] <input type="text"/>	
> Peça ao indivíduo que repita: "Nem aqui, nem ali, nem lá"	[Escore 0-1] <input type="text"/>	
L I N G U A G E M - Nomeação		
> Peça ao indivíduo para nomear as figuras a seguir:	[Escore 0-2] caneta + relógio <input type="text"/>	M E G A U G L I
 <input type="text"/>  <input type="text"/>  <input type="text"/>	[Escore 0-10] <input type="text"/>	
 <input type="text"/>  <input type="text"/>  <input type="text"/>		
 <input type="text"/>  <input type="text"/>  <input type="text"/>		
 <input type="text"/>  <input type="text"/>  <input type="text"/>		
L I N G U A G E M - Compreensão		
> Utilizando as figuras acima, peça ao indivíduo para:	[Escore 0-4] <input type="text"/>	
<ul style="list-style-type: none"> • 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 _____ 		

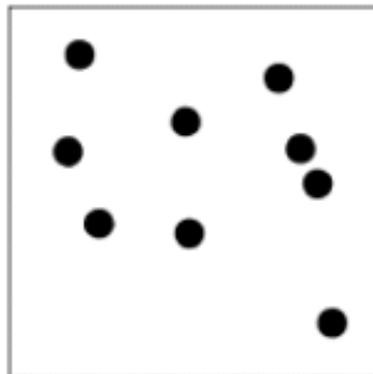
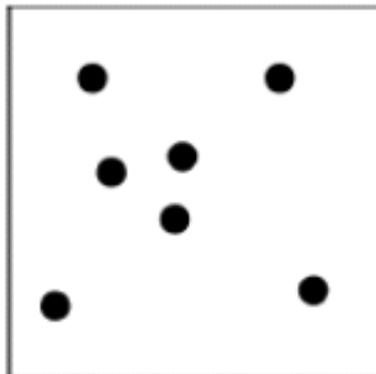
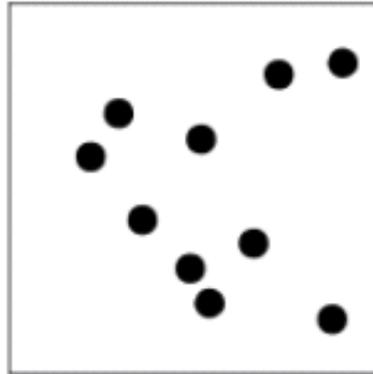
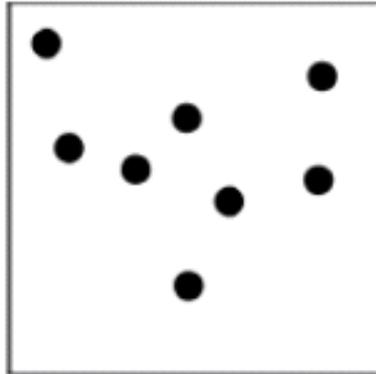
EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

LINGUAGEM - Lettura		L I N G U A G E M
> Peça ao indivíduo para ler as seguintes palavras: (Pontuar com 1, se todas estiverem corretas) <p style="text-align: center;"> táxi testa saxofone fixar ballet </p>	[Escore 0-1] <input type="text"/>	
HABILIDADES VISUAIS-ESPACIAIS		V I S U A L - E S P A C I A L
> Pentágonos sobrepostos: Peça ao indivíduo para copiar o desenho e para fazer o melhor possível.	[Escore 0-1] <input type="text"/>	
		
> Cube: Peça ao indivíduo para copiar este desenho (para pontuar, veja guia de instruções)	[Escore 0-2] <input type="text"/>	
		
> 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] <input type="text"/>	

HABILIDADES PERCEPTIVAS

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

[Escore 0-4]



V I S U A L - E S P A C I A L

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

HABILIDADES PERCEPTIVAS			
> Peça ao indivíduo para identificar as letras:			(Escore 0-4) <input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
			
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) <input type="text"/>	M E M Ó R I A
> 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) <input type="text"/>	
Ricardo Moreira	Renato Moreira	Renato Nogueira	
Bela Vida	Boa Vista	Bela Vista	Recordação
37	73	76	Recordação
Santana	Santarém	Belém	Recordação
Pará	Ceará	Paraná	Recordação
Escores Gerais			
		MEEM	/30
		ACE-R	/100
Subtotais			
		Atenção e Orientação	/18
		Memória	/28
		Fluência	/14
		Linguagem	/28
		Visual-espacial	/18
ESCORES			

ANEXO B – MINIEXAME DO ESTADO MENTAL

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL
(Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()

Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
(alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

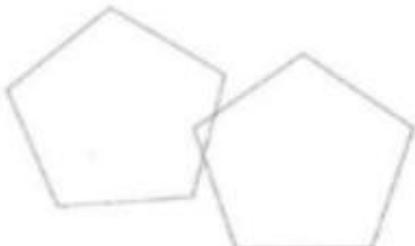
EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão" (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

SCORE: (____/30)



**ANEXO C – PROSPECTIVE AND RETROSPECTIVE MEMORY
QUESTIONNAIRE'S (PRMQ 10)**

Tabela 1 – Itens e categorias do PRMQ

Item nº	Descrição do item	Prospectiva <i>PS</i> retrospectiva	Curto <i>PS</i> longo prazo	Pista interna <i>PS</i> pista externa
2	Você falha em reconhecer um lugar que você tenha visitado antes?	Retrospectiva	Longo prazo	Pista externa
4	Você esquece alguma coisa que lhe foi contada alguns minutos antes?	Retrospectiva	Curto prazo	Pista interna
6	Você falha em reconhecer um personagem em um programa de rádio ou de TV de uma cena para outra?	Retrospectiva	Curto prazo	Pista externa
8	Você falha ao lembrar coisas que aconteceram com você nos últimos dias?	Retrospectiva	Longo prazo	Pista interna
15	Você esquece o que você viu na televisão no dia anterior?	Retrospectiva	Longo prazo	Pista interna

**ANEXO D – ESCALA FUNCIONAL DE PFEFFER – QUESTIONÁRIO DE
ATIVIDADES FUNCIONAIS (Pfeffer,1982)**

1) Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?

- | | |
|-------------------------|---|
| 0= Normal | 0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1= Faz, com dificuldade | 1= Nunca o fez e agora teria dificuldade |
| 2= Necessita de Ajuda | |
| 3= Não é capaz | |

2) Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho(a)?

- | | |
|-------------------------|---|
| 0= Normal | 0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1= Faz, com dificuldade | 1= Nunca o fez e agora teria dificuldade |
| 2= Necessita de ajuda | |
| 3= Não é capaz | |

3) Ela (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?

- | | |
|-------------------------|---|
| 0= Normal | 0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1= Faz, com dificuldade | 1= Nunca o fez e agora teria dificuldade |
| 2= Necessita de ajuda | |
| 3= Não é capaz | |

4) Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?

- | | |
|-------------------------|---|
| 0= Normal | 0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1= Faz, com dificuldade | 1= Nunca o fez e agora teria dificuldade |
| 2= Necessita de ajuda | |
| 3= Não é capaz | |

5) Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da Comunidade

ou da vizinhança?

- | | |
|-------------------------|---|
| 0= Normal | 0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1= Faz, com dificuldade | 1= Nunca o fez e agora teria dificuldade |
| 2= Necessita de ajuda | |
| 3= Não é capaz | |

6) Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal

ou uma revista?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

7) Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

8) Ele (Ela) É capaz de manusear seus próprios remédios?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

9) Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

10) Ele (Ela) pode ser deixado(a) em casa sozinho(a) de forma segura?

0= Normal

0= Nunca ficou, mas poderia ficar agora

1= Sim, mas com precauções

1= Nunca ficou e agora teria dificuldade

2= Sim, por períodos curtos

3= Não poderia

ESCORE = ____

ANEXO E – ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA (GDS)

1. Você está basicamente satisfeito com sua vida? Are you basically satisfied with your life? ^{10,4,1}	1	0
2. Você deixou muitos de seus interesses e atividades? Have you dropped many of your activities and interests? ^{10,4}	0	1
3. Você sente que sua vida está vazia? Do you feel that your life is empty?	0	1
4. Você se aborrece com frequência? Do you often get bored? ¹⁰	0	1
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo? Are you in good spirits most of the time? ¹⁰	1	0
6. Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer? Are you afraid that something bad is going to happen to you?	0	1
7. Você se sente feliz a maior parte do tempo? Do you feel happy most of the time? ^{10,4}	1	0
8. Você sente que sua situação não tem saída? Do you feel helpless? ¹⁰	0	1
9. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas? Do you prefer to stay at home, rather than going out and doing new things? ^{10,4}	0	1
10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria? Do you feel you have more problems with your memory than most?	0	1
11. Você acha maravilhoso estar vivo? Do you think it is wonderful to be alive?	1	0
12. Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias? Do you feel pretty worthless the way you are now? ¹⁰	0	1
13. Você se sente cheio de energia? Do you feel full of energy? ¹⁰	1	0
14. Você acha que sua situação é sem esperanças? Do you feel that your situation is hopeless?	0	1
15. Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você? Do you think that most people are better off than you are? ¹⁰	0	1

ANEXO F – INVENTÁRIO DE BECK**BECK (se <60 anos)**

1. Tristeza
 2. Pessimismo
 3. Fracasso passado
 4. Perda de prazer
 5. Sentimentos de culpa
 6. Sentimentos de punição
 7. Auto-estima
 8. Autocrítica
 9. Pensamentos ou desejos suicidas
 10. Choro
 11. Agitação
 12. Perda de interesse
 13. Indecisão
 14. Desvalorização
 15. Falta de energia
 16. Alterações no padrão do sono
 17. Irritabilidade
 18. Alterações de apetite
 19. Dificuldades de concentração
 20. Cansaço ou fadiga
 21. Perda de interesse por sexo
-

ANEXO G – CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR)

Dano	Nenhum (0)	Questionável (0,5)	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)
Memória	Sem perda de memória ou perda leve e inconstante.	Esquecimento constante, recordação parcial de eventos.	Perda de memória moderada, mais para eventos recentes, atrapalha as atividades de vida diária.	Perda grave de memória, apenas assunto altamente aprendido é recordado.	Perda de memória grave. Apenas fragmentos são recordados.
Orientação	Completa orientação.	Completamente orientado com dificuldade leve em relação ao tempo.	Dificuldade moderada com relação ao tempo, orientado em áreas familiares.	Dificuldade grave com relação ao tempo, desorientado quase sempre no espaço.	Apenas orientado em relação a pessoas.
Julgamento e solução de problemas	Resolve problemas diários, como problemas financeiros; julgamento preservado.	Dificuldade leve para solucionar problemas, similaridades e diferenças.	Dificuldade moderada em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social mantido.	Dificuldade séria em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social danificado.	Incapaz de fazer julgamento ou resolver problemas.
Relações comunitárias	Função independente no trabalho, compras, grupos sociais.	Leve dificuldade nestas tarefas.	Não é independente nestas atividades, parece normal em uma inspeção casual.	Não há independência fora de casa, parece bem o bastante para ser levado fora de casa.	Não há independência fora de casa, parece doente o bastante para ser levado fora de casa.
Lar e passatempos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida em casa, passatempos, interesses intelectuais levemente prejudicados.	Prejuízo suave em tarefas em casa, tarefas mais difíceis, passatempo e interesses abandonados.	Apenas tarefas simples são preservadas, interesses muito restritos e pouco mantidos.	Sem função significativa em casa.
Cuidados pessoais	Completamente capaz de cuidar-se.	Completamente capaz de cuidar-se.	Necessita de ajuda.	Requer assistência ao vestir-se, para higiene.	Muita ajuda para cuidados pessoais, incontinências frequentes.

