



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

**JOSÉ WAGNER LEONEL TAVARES JUNIOR**

**ALTERAÇÕES COGNITIVAS E POLIMORFISMO DA APOLIPOPROTEÍNA E  
(APOE) EM PACIENTES COM NEUROCOVID LONGO**

**FORTALEZA-CE**

**2023**

JOSÉ WAGNER LEONEL TAVARES JUNIOR

ALTERAÇÕES COGNITIVAS E POLIMORFISMO DA APOLIPOPROTEÍNA E (*APOE*)  
EM PACIENTES COM NEUROCOVID LONGO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Braga Neto

Coorientador: Prof. Dr. Manoel Alves Sobreira Neto

FORTALEZA-CE

2023

JOSÉ WAGNER LEONEL TAVARES JÚNIOR

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)

---

T228a Tavares-Júnior, José Wagner Leonel.

Alterações cognitivas e polimorfismo da apolipoproteína E (APOE) em pacientes com neurocovid longo / José Wagner Leonel Tavares-Júnior. – 2023.

109 f. : il.

Tese (doutorado) – 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-19; Comprometimento Cognitivo; SARS-CoV-2; Demência; APOE. I. Título.

CDD 610

---

ALTERAÇÕES COGNITIVAS E POLIMORFISMO DA APOLIPOPROTEÍNA E (*APOE*)  
EM PACIENTES COM NEUROCOVID LONGO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovada em: 24/03/2023.

BANCA EXAMINADORA

---

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

---

Prof. Dr. Norberto Anizio Ferreira Frota  
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

---

Prof. Dr. Reinaldo Barreto Oriá  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. José Ibiapina Siqueira Neto  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Gilberto Sousa Alves  
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

À minha esposa, amiga e companheira, Lígia!  
Meu amor, exemplo de honestidade, compaixão  
e alegria, sem a qual nada faria! À nossa filha  
linda que Deus levou para o Céu, Manu! Aos  
meus pais, Sandra e Wagner, fundamentais na  
minha formação pessoal! Amo vocês!

## AGRADECIMENTOS

Ao excelente orientador, Dr. Pedro Braga Neto, minha gratidão pela paciência e pelas fundamentais correções! Além disso, meu agradecimento por ter aceitado a incumbência de me orientar nesse projeto. Repito sempre que o senhor tem um talento para a pesquisa e para a orientação científica. A forma ponderada e técnica como o senhor direciona seus orientandos estimula e norteia. Sem a orientação do senhor, com certeza, seria impossível a conclusão deste trabalho.

Ao professor Manoel Alves Sobreira Neto, pela fundamental coorientação na elaboração deste projeto e em sua execução! O sr. Também possui um talento nato para o ensino e para a pesquisa, muito obrigado!

Ao colega de projeto, Danilo Oliveira Nunes, sem o qual não conseguiríamos coletar e executar tamanha tarefa! Muito obrigado!

Ao professor José Ibiapina Siqueira-Neto, meu mentor que me convenceu ainda em 2016 a enveredar pela pesquisa, iniciando com o mestrado, além de ter sido fundamental, com seus ensinamentos teóricos e práticos, na minha formação profissional de neurologista com atuação em neurologia cognitiva.

Aos neuropsicólogos Emanuelle Tavares, Artur Victor e Werberly Queiroz, sem cujas avaliações, o trabalho não seria possível!

Às alunas Safira de Brito Gaspar, Carmen Meyve e Letícia Cunha, cujos empenho e dedicação foram fundamentais à execução do projeto!

À professora Raquel Montenegro e toda sua equipe do laboratório de farmacogenética do NPDM, cuja parceria para análise do polimorfismo do gene *APOE* foi essencial.

Aos professores Carlos Augusto Ciarlini Teixeira, Francisco de Assis Aquino Gondim, José Arnaldo Arruda, Otoni do Vale Cardoso (*in memoriam*) e Wagner de Góes Horta, fundamentais na minha formação de neurologista geral e com ensinamentos para o resto de minha vida.

Aos meus amigos de residência de Neurologia, Arlindo, Galeno e Diego Feitosa, fundamentais na convivência diária e no aprendizado mútuo.

Aos funcionários da Neurologia Ineusi, Ana Cleide, Cícera, Rosário, Nágila, Marilu, Wanda e Katiane, sem os quais não seria possível um atendimento de qualidade na neurologia.

Aos funcionários da unidade de pesquisas clínicas da Universidade Federal do

Ceará, representados na figura dos funcionários Flávio e Diana.

À Universidade Federal do Ceará, fundamental na minha graduação, residência médica, mestrado e agora no doutorado, por disponibilizar a estrutura para a realização do trabalho!

À CAPES, fundamental na formação dos pós graduandos do PPGCM.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento na figura do meu orientador Pedro Braga Neto e pelo financiamento da bolsa da acadêmica da Safira de Brito Gaspar, bem como à Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pelo financiamento da bolsa da acadêmica Carmem Meyve Pereira Gomes.

A Lígia, minha esposa! Sem você, nada teria sentido! O seu apoio constante foi fundamental para começar esse projeto, e o seu amor e sua existência foram necessários para seguir adiante e ter forças para finalizar esse projeto! Te amo!

Aos nossos filhotes felinos que tornam o nosso mundo melhor: Muffin e Brigitte!

A Deus, por tudo, além de nos dar forças e ânimo para seguir adiante!

E, por último, os mais importantes: os pacientes e acompanhantes que entregam seus cuidados às nossas mãos, além de aceitar contribuir para o crescimento da ciência nacional ao participar de pesquisa clínicas!

## RESUMO

As manifestações neurológicas associadas à COVID-19 foram descritas desde o início da pandemia. Além das manifestações neurológicas gerais, queixas cognitivas e comprometimento cognitivo associados à COVID-19 foram descritos nas fases aguda/subaguda da doença (<12 semanas da infecção) e após essas fases, em um quadro que recebeu a denominação de Long-Covid ou Covid longa. A apolipoproteína E (apoE) é importante no transporte do colesterol, está relacionada ao risco de doença de Alzheimer esporádica, é codificada pelo gene *APOE* no braço longo do cromossomo 19 e compreende três variantes alélicas (E2, E3 e E4). Com relação à pesquisa do polimorfismo do gene *APOE* em pacientes com COVID-19, quadros de COVID-19 mais graves foram relacionados à presença do alelo E4. Até onde sabemos, apenas uma publicação do nosso grupo avaliou as manifestações cognitivas após a COVID-19 e as correlacionou com polimorfismos do gene *APOE*. O objetivo do nosso estudo foi investigar se o polimorfismo do gene *APOE* está relacionado às manifestações cognitivas em pacientes com Covid longa. Este estudo transversal foi realizado com pacientes com COVID-19, atendidos ambulatorialmente em Fortaleza, entre julho de 2020 até abril de 2022. Além de ficha clínica padronizada, testes para avaliação cognitiva, psiquiátrica e funcional foram aplicados. Os pacientes foram classificados cognitivamente em normais, declínio cognitivo subjetivo (DCS), comprometimento cognitivo leve (CCL) ou demência. Esses três últimos grupos foram reunidos sob o termo declínio cognitivo (DC). Foram coletados tubos de sangue periférico para pesquisa do polimorfismo do gene *APOE*. O número final de pacientes incluídos neste estudo foi de 219, avaliados, em média, 4,5 meses após a COVID-19. Houve predomínio do sexo feminino (64,7%). A média de idade foi de  $46 \pm 15$  anos, com a maioria dos pacientes com escolaridade superior a 8 anos (N = 176; 80,4%). A maioria dos pacientes não foi internada na fase aguda da doença (74,7%). A maioria dos pacientes (64,7%) teve como queixa principal os sintomas de declínio cognitivo, e as alterações cognitivas foram a principal queixa no nosso estudo, mesmo em casos leves de COVID-19 em uma população majoritariamente ambulatorial. O grupo declínio cognitivo apresentou maior frequência do alelo E4 em comparação ao grupo normal (30,6 vs 16,4%, respectivamente,  $p=0,038$ ). O grupo DC também apresentou maior frequência de distúrbios do sono em relação ao grupo normal (35,7 vs 17,1%, respectivamente,  $p=0,004$ ) e maior frequência de sintomas ansiosos em relação ao grupo normal (30,8 vs 17,1%, respectivamente,  $p=0,028$ ). Neste estudo, as queixas de memória foram comuns após as fases aguda e subaguda da doença. Nosso estudo ainda encontrou no grupo com DC uma maior

frequência de queixas de sono e de sintomas de ansiedade. Em nosso estudo, indivíduos com declínio cognitivo não apresentaram frequência maior de depressão. Em relação ao subtipo do declínio cognitivo encontrado, a maior parte dos pacientes apresentou declínio cognitivo subjetivo. Os escores das baterias de avaliação cognitiva não apresentaram diferenças entre os grupos com e sem declínio cognitivo, impedindo traçar no presente estudo um perfil cognitivo com os domínios cognitivos mais afetados. O acompanhamento longitudinal desses pacientes é fundamental para determinar a duração desse comprometimento cognitivo. Também, a avaliação neuropsicológica desses pacientes pode contribuir para uma melhor caracterização dos quadros de DCS ou CCL e determinação dos domínios cognitivos mais afetados. Estudos futuros com avaliação de biomarcadores de doenças neurodegenerativas no líquido cefalorraquidiano ou plasma podem trazer uma ligação entre a COVID-19 e o aparecimento ou agravamento de doenças neurodegenerativas.

**Palavras-chave:** COVID-19; Comprometimento Cognitivo; SARS-CoV-2; Demência; *APOE*.

## ABSTRACT

Neurological manifestations associated with COVID-19 have been described since the beginning of the pandemic. In addition to the general neurological manifestations, cognitive complaints and cognitive impairment associated with COVID-19 have been described in the acute/subacute phases of the disease (<12 weeks of infection) and after these phases, in a condition that has been named Long-Covid. Apolipoprotein E (apoE) is important in cholesterol transport, is related to the risk of sporadic Alzheimer's disease, is encoded by the *APOE* gene on the long arm of chromosome 19, and comprises three allelic variants (E2, E3, and E4). Regarding the investigation of the *APOE* gene polymorphism in patients with COVID-19, more severe COVID-19 conditions were related to the presence of the E4 allele. To the best of our knowledge, only one publication from our group evaluated cognitive manifestations after COVID-19 and correlated them with polymorphisms of the *APOE* gene. The aim of our study was to investigate whether the *APOE* gene polymorphism is related to cognitive manifestations in patients with long-term Covid. This cross-sectional study was carried out with patients with COVID-19, treated as outpatients in Fortaleza, between July 2020 and April 2022. In addition to a standardized clinical record, tests for cognitive, psychiatric and functional assessment were applied. Patients were classified cognitively as normal, subjective cognitive decline (SCD), mild cognitive impairment (MCI) or dementia. These last three groups were brought together under the term cognitive decline (CD). Peripheral blood tubes were collected to investigate the polymorphism of the *APOE* gene. The final number of patients included in this study was 219, evaluated, on average, 4.5 months after COVID-19. There was a predominance of females (64.7%). Mean age was  $46 \pm 15$  years, with most patients having more than 8 years of schooling (N = 176; 80.4%). Most patients were not hospitalized in the acute phase of the disease (74.7%). Most patients (N = 143; 64.7%) had symptoms of memory impairment as their main complaint, and cognitive changes were the main complaint in our study, even in mild cases of COVID-19 in a mostly outpatient population. The cognitive decline group had a higher frequency of the E4 allele compared to the normal group (30.6 vs 16.4%, respectively,  $p=0.038$ ). The CD group also showed a higher frequency of sleep disorders compared to the normal group (35.7 vs 17.1%, respectively,  $p=0.004$ ) and a higher frequency of anxiety symptoms compared to the normal group (30.8 vs 17.1%, respectively,  $p=0.028$ ). In this study, memory complaints were common after the acute and subacute phases of the disease. Our study also found a higher frequency of sleep complaints and anxiety symptoms in the CD group. In our study, individuals

with cognitive decline did not have a higher frequency of depression. Regarding the subtype of cognitive decline found, most patients had subjective cognitive decline. The scores of the cognitive assessment batteries did not show differences between the groups with and without cognitive decline, preventing us from drawing a cognitive profile with the most affected cognitive domains in the present study. Longitudinal follow-up of these patients is essential to determine the duration of this cognitive impairment. Also, the neuropsychological evaluation of these patients can contribute to a better characterization of DCS or MCI and determination of the most affected cognitive domains. Future studies evaluating biomarkers of neurodegenerative diseases in cerebrospinal fluid or plasma may bring a link between COVID-19 and the onset or worsening of neurodegenerative diseases.

**Keywords:** COVID-19; Cognitive Impairment; SARS-CoV-2 Infection; Dementia; *APOE*.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Diagrama de fluxo dos participantes.....	22
Figura 2 –	Comparações das pontuações dos testes aplicados entre os grupos de pacientes em relação ao <i>status</i> cognitivo. ACE-R total e subitens. Gráficos em barras representam média e as barras de erro representam o desvio padrão	36
Figura 3 –	Comparações entre as pontuações dos testes aplicados entre pacientes com e sem comprometimento cognitivo. ACE-R total e subitens. Gráficos em barras representam média e barras de erro representam o desvio padrão	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características sociodemográficas e clínicas da amostra, sintomas pós-COVID e <i>status</i> cognitivo pós-COVID.....	29
Tabela 2 –	Características sociodemográficas, clínicas e sintomas pós-Covid de acordo com <i>status</i> cognitivo.....	31
Tabela 3 –	Características sociodemográficas, clínicas e sintomas pós-Covid nos grupos normal e com declínio cognitivo (DC).....	32
Tabela 4 –	Características sociodemográficas, clínicas e sintomas pós-Covid nos grupos sem e com comprometimento cognitivo (CC).....	33
Tabela 5 –	Pontuações dos testes aplicados no grupo total.....	34
Tabela 6 –	Comparação das pontuações dos testes aplicados em relação ao <i>status</i> cognitivo.....	35
Tabela 7 –	Comparação das pontuações dos testes aplicados entre pacientes normais e com declínio cognitivo.....	36
Tabela 8 –	Comparação das pontuações dos testes aplicados entre pacientes com e sem comprometimento cognitivo.....	37
Tabela 9 –	Comparação das pontuações dos testes aplicados no grupo total de acordo com a faixa etária dos pacientes.....	38
Tabela 10 –	Comparação das pontuações dos testes aplicados no grupo total de acordo com a escolaridade dos pacientes.....	39
Tabela 11 –	Genótipos e alelos <i>APOE</i> no grupo total.....	40
Tabela 12 –	Comparação dos genótipos <i>APOE</i> e seus alelos em relação ao <i>status</i> cognitivo.....	40
Tabela 13 –	Comparação dos genótipos e alelos <i>APOE</i> entre os grupos normal e com declínio cognitivo.....	41
Tabela 14 –	Comparação dos genótipos e alelos <i>APOE</i> entre os grupos com e sem comprometimento cognitivo.....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE-R	<i>Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised</i>
APOE	Gene da Apolipoproteína E
apoE	Apolipoproteína E
AVC	Acidente vascular cerebral
A $\beta$	proteína $\beta$ -amilóide
BPA	Bateria Psicológica para avaliação da Atenção
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DA	Doença de Alzheimer
DC	Declínio cognitivo
DCS	Declínio cognitivo subjetivo
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECA	Enzima conversora de angiotensina
EDTA	<i>ethylenediaminetetraacetic acid</i> – ácido elitenodiaminotetracético
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FAS	Fluência Verbal Fonêmica
FDG-PET	Tomografia por emissão de pósitrons
FDT	Teste dos Cinco Dígitos
FUNCAP	Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico
GDS	Escala de depressão geriátrica
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio

IL	Interleucina
MATTIS	Escala de Avaliação para casos de Demência
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
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PRMQ	<i>Prospective and Retrospective Memory Questionnaire's</i>
RAVLT	Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeo único
STROOP	Teste de Cores e Palavras
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor – <math>\alpha</math></i>
UFC	Universidade Federal do Ceará
UPC	Unidade de pesquisas clínicas
UTI	Unidade de terapia intensiva
WAIS-III	Escala de Inteligência Wechsler para Adultos

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1</b>	<b>COVID-19, epidemiologia, fisiopatologia e manifestações clínicas.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2</b>	<b>Manifestações neurológicas gerais associadas à COVID-19.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3</b>	<b>Manifestações cognitivas associadas à COVID-19.....</b>	<b>17</b>
<b>1.4</b>	<b><i>APOE</i>, COVID-19 e cognição.....</b>	<b>18</b>
<b>1.5</b>	<b>Pergunta de partida.....</b>	<b>20</b>
<b>1.6</b>	<b>Hipóteses.....</b>	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>21</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>21</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
<b>3.1</b>	<b>Participantes, tipo e local do estudo.....</b>	<b>22</b>
<b>3.2</b>	<b>Avaliação clínica, sociodemográfica e cognitiva.....</b>	<b>23</b>
<b>3.3</b>	<b>Análise de genotipagem <i>APOE</i>.....</b>	<b>26</b>
<b>3.4</b>	<b>Análise estatística.....</b>	<b>27</b>
<b>3.5</b>	<b>Aspectos éticos .....</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>50</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>51</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>65</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>69</b>
	<b>PRODUÇÃO CIENTÍFICA.....</b>	<b>82</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 COVID-19, epidemiologia, fisiopatologia e manifestações clínicas

Em meados de novembro de 2019, um surto de pneumonia de causa desconhecida em Wuhan, província de Hubei, na China, começou a despertar atenção das autoridades sanitárias chinesas. A COVID-19, nome dado à nova doença descrita, foi declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020, apresentando elevados índices de contaminação e mortalidade na China, Itália e Espanha, e posteriormente nos Estados Unidos (WHO, 2022).

Até o presente momento, a doença infectou 672.440.247 pessoas no mundo, 36.905.201 pessoas no Brasil e 1.450.221 pessoas no Ceará, causando respectivamente 6.851.332, 697.663 e 28.114 óbitos nos referidos locais (OUR WORLD IN DATA, março de 2023). Particularmente no Ceará, até o momento, a pandemia atravessou três ondas, nome dado a um período de maior contágio e volume de casos, a primeira no primeiro semestre de 2020, a segunda (causada pela variante P.1) no fim de 2020 e início de 2021 e a terceira (causada pela *Ômicron*) no primeiro semestre de 2022 (FIOCRUZ, 2022, OUR WORLD IN DATA, 2023, ROCHA, 2021). O agente causador da COVID-19 é um coronoavírus, um vírus RNA, o qual foi denominado SARS-CoV-2 (LU *et al.*, 2020). Tal agente infecta principalmente células alveolares pulmonares e utiliza sua proteína *spike*, composta pelas subunidades S1 e S2, para interagir com a enzima conversora de angiotensina (ECA) e posterior entrada nas células infectadas (HUANG *et al.*, 2020).

Quanto à infecção no sistema nervoso central (SNC), Matschke *et al.*, (2020) avaliaram 43 pacientes, detectando astrogliose em 86% dos pacientes, além de ativação microglial e infiltração por linfócitos T citotóxicos mais pronunciadas no tronco encefálico e no cerebelo, porém a presença de SARS-CoV-2 no SNC não foi associada à gravidade das alterações neuropatológicas. Já Neumann *et al.*, (2020) analisaram o líquido de 30 pacientes com COVID-19 na fase aguda da doença e sintomas neurológicos associados, todos com reação em cadeia da polimerase (PCR) para SARS-CoV-2 negativo. Já em estudo utilizando organoides cerebrais, Pellegrini *et al.*, (2020) avaliaram a expressão do receptor de ECA em diferentes grupos de células, e a expressão de ECA foi detectada predominantemente em agrupamentos de células epiteliais do plexo coroide, mas não em células neuronais. Esses autores sugerem que os sintomas neurológicos não se devem a um efeito direto nos neurônios, mas sim a uma consequência do dano à barreira hematoliquórica, resultando em extravasamento e alterações

pró-inflamatórias no líquido. Samudyata *et al.* (2022), por sua vez, examinaram organoides cerebrais infectados com SARS-CoV-2 e observaram uma importante redução na densidade pós-sináptica mediada pela micróglia. Já Mesci *et al.* (2022) demonstraram que o SARS-CoV-2 pode replicar-se produtivamente e promover a morte de células neurais, incluindo neurônios corticais.

Na maioria dos casos, a doença se manifesta de maneira similar a outras viroses respiratórias, apresentando sintomas como coriza, febre, mialgia e cefaleia. Alguns casos, no entanto, evoluem com dispneia, chegando a apresentar insuficiência respiratória, sepse e falência de órgãos. Tal evolução pode decorrer de uma super ativação do sistema imune por uma “tempestade de citocinas” (KABBANI; OLDS, 2020).

## **1.2 Manifestações neurológicas gerais associadas à COVID-19**

Em um estudo realizado em três hospitais localizados nas áreas endêmicas para COVID-19 em Wuhan, província de Hubei, foram avaliados retrospectivamente 214 pacientes que apresentavam diagnóstico de COVID-19. Nesse estudo, 36,4 % dos pacientes (total de 78) apresentavam alguma manifestação neurológica, sendo mais comum o envolvimento central (tonturas, cefaleia, alteração do nível de consciência, acidente vascular cerebral (AVC), ataxia e epilepsia). Além disso, os pacientes com doença severa apresentavam maior probabilidade de desenvolverem alterações neurológicas, principalmente distúrbios do nível de consciência, doença cerebrovascular aguda e doença muscular esquelética (ZHU *et al.*, 2020).

Após essa descrição inicial, diversas outras manifestações neurológicas foram sendo relatadas e descritas ao longo da pandemia, no sistema nervoso central e periférico (WU *et al.*, 2020). Dentre as manifestações do sistema nervoso central relatadas nas fases aguda/subaguda da doença (<12 semanas do início do quadro), foram descritas doenças cerebrovasculares e encefalopatia (OXLEY *et al.*, 2020; CAVALCANTI *et al.*, 2020; DIAS *et al.*, 2020; HELMS *et al.*, 2020). Além disso, cefaleia nova ou piora de cefaleia prévia podem ocorrer nas fases aguda/subaguda ou após 12 semanas do início do quadro (ANJOS DE PAULA *et al.*, 2021). Manifestações inflamatórias imunomediadas menos comuns no sistema nervoso central também podem ocorrer associadas à COVID-19, como encefalites autoimunes e mielites (SOMANI *et al.*, 2020; TAVARES-JÚNIOR; COIMBRA; BRAGA-NETO, 2022; VALIUDDIN; SKWIRSK; PAZ-ARABO, 2020).

Com relação aos sintomas referentes ao sistema nervoso periférico, quadros de síndrome de Guillain-Barré podem sobrevir de maneira incomum. Ainda nesse contexto,

hiposmia e hipogeusia são manifestações comuns, mesmo em quadros leves de COVID-19 e podem persistir por longos períodos (TOSCANO *et al.*, 2020; LECHIEN *et al.*, 2020).

### 1.3 Manifestações cognitivas associadas à COVID-19

Além das manifestações neurológicas gerais, queixas cognitivas e comprometimento cognitivo associados à COVID-19 foram descritos nas diferentes fases da COVID-19 (HELMS *et al.*, 2020; REDDY, 2020; ZHOU *et al.*, 2020; BRUTTO *et al.*, 2021; DELORME *et al.*, 2020; CANI *et al.*, 2021). O comprometimento cognitivo também já havia sido relatado de forma associada à infecção por outros coronavírus (ROGERS *et al.*, 2020).

Inicialmente durante a pandemia, os estudos enfatizaram as manifestações cognitivas durante o internamento hospitalar ou logo após a alta hospitalar (JAYWANT *et al.*, 2021; ALEMANNANO *et al.*, 2021). Um estudo chinês, por exemplo, avaliou a cognição de 29 pacientes com COVID-19 por meio de questionários autoperenchidos pelos pacientes à distância, correlacionando queixas cognitivas a níveis elevados de proteína C reativa durante a fase aguda da doença (ZHOU *et al.*, 2020). Além disso, alguns grupos de autores demonstraram na fase aguda da doença quadros de encefalopatia associada a condições graves e mutismo acinético associado ao hipometabolismo frontal no cérebro por meio de tomografia por emissão de pósitrons (FDG-PET) (DELORME *et al.*, 2020; CANI *et al.*, 2021). Em um primeiro momento, a literatura sobre as queixas e o comprometimento cognitivo pós-Covid envolveram estudos realizados em pacientes internados ou avaliados após o internamento na fase subaguda da doença (<12 semanas da infecção) (JAYWANT *et al.*, 2021; ALEMANNANO *et al.*, 2021). Jaywant *et al.*, (2021) avaliaram 57 pacientes internados por COVID-19 ainda na fase aguda da doença e, utilizando o *Brief Memory and Executive Test*, flagraram 81% de comprometimento cognitivo. Também avaliando pacientes internados, com aplicação do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) ou *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* na fase aguda da doença, Alemanno *et al.*, (2021) subdividiram 87 pacientes de acordo com a necessidade de suplementação de oxigênio nessa fase da doença e identificaram 80% de comprometimento cognitivo.

Após a fases aguda/subaguda da doença, as queixas e comprometimento cognitivos foram avaliados por alguns grupos de pesquisadores com foco em pacientes previamente internados (MISKOWIAK *et al.*, 2021; RASS *et al.*, 2021). Miskowiak *et al.*, (2021), por exemplo, utilizaram testes de rastreio cognitivo e avaliaram 29 pacientes após 3-4 meses do internamento, demonstrando 59-65% de comprometimento cognitivo, o qual foi correlacionado

aos níveis de comprometimento pulmonar residual e de d-dímero na fase aguda da doença. Por sua vez, após 3 meses da infecção, Rass *et al.*, (2021) avaliaram 135 pacientes previamente hospitalizados e relataram que o comprometimento cognitivo, avaliado por meio do *MoCA*, variou de acordo com a gravidade clínica da doença, atingindo 29% nos pacientes mais graves.

Posteriormente, manifestações cognitivas após as fases aguda e subaguda da doença passaram a ser relatadas mesmo em pacientes com formas leves ou assintomáticas da doença e foram inicialmente descritas pelos pacientes, inclusive em redes sociais (REDDY, 2020). Tais manifestações normalmente podem cursar com outros sintomas, como fadiga e distúrbios de sono em um quadro que recebeu a denominação de *Long-Covid* ou *Covid longa* (NATH, 2020). Essas queixas relatadas subjetivamente pelos pacientes passaram a ser avaliadas formalmente em diferentes coortes (NATH, 2020; GRAHAM *et al.*, 2021). Graham *et al.*, (2021) avaliaram 50 pacientes ambulatoriais após 4 meses da infecção, compararam a 50 participantes sem infecção e demonstraram piores desempenhos dos pacientes em testes de atenção e memória de trabalho. Brutto *et al.*, (2021), por sua vez, avaliaram pacientes ambulatoriais com quadros leves da doença 6 meses após a infecção e, utilizando o *MoCA*, demonstraram um declínio em 21% dos pacientes comparando a dados dos mesmos pacientes antes da pandemia (GRAHAM *et al.*, 2021).

Os estudos inicialmente utilizaram baterias breves de rastreio cognitivo, porém com a demonstração de comprometimento cognitivo e com relatos por grupos de estudo sobre a insensibilidade dessas ferramentas em flagrar objetivamente tal comprometimento pós Covid, algumas publicações passaram a enfatizar uma avaliação neuropsicológica mais detalhada, visando melhorar a sensibilidade, bem como determinar um possível perfil cognitivo com os domínios cognitivos mais afetados (CRIVELLI *et al.*, 2022; GARCÍA-SÁNCHEZ *et al.*, 2022). Crivelli *et al.*, (2022) por exemplo, compararam 45 pacientes com 45 controles 142 dias após a infecção e, através de uma avaliação neuropsicológica, relataram um prejuízo maior no primeiro grupo nos domínios cognitivos da atenção, memória, funções executivas e linguagem. Já García-Sánchez *et al.*, (2022) avaliaram 63 pacientes, incluindo 33 pacientes previamente hospitalizados, 6 meses após a infecção e relataram a atenção como o domínio cognitivo mais afetado a partir de uma avaliação neuropsicológica extensa.

#### **1.4 APOE, COVID-19 e cognição**

A apolipoproteína E (apoE) apresenta 299 aminoácidos, é produzida principalmente no fígado e desempenha um papel central no metabolismo das lipoproteínas plasmáticas, no

transporte lipídico nos tecidos e na absorção do colesterol no intestino (LIN *et al.*, 1986; KESANIEMI *et al.*, 1987, MAHLEY; RALL, 2000). A presença do alelo E4 potencializa a absorção de colesterol pelo intestino e confere uma vantagem para os portadores em um ambiente com dieta pobre em colesterol (SCACCHI *et al.*, 1997). Raiha *et al.*, (2017) descobriram que a ocorrência do alelo E4 estava associada ao aumento do risco de mortalidade vascular, e a mortalidade vascular ajustada foi 50% maior em indivíduos com o alelo E4 em relação àqueles sem E4. A apoE também desempenha papéis importantes na antioxidação, na resposta inflamatória e na reparação endotelial, e a presença do alelo E4 está associada a uma menor ação antioxidante, menor reparo endotelial e maior reposta pró-inflamatória (JOFRE-MONSENY *et al.*, 2008; MIYATA; SMITH, 1996; EGENSERGER *et al.*, 1998). Rueter, Rimbach e Huebbe (2022) inclusive descreveram que as isoformas da apoE exibem diferentes efeitos na cadeia respiratória mitocondrial e na dinâmica mitocondrial. A apolipoproteína E ajuda a transportar o colesterol para as células cerebrais (ORÍA, 2004). Nos seres humanos, o cérebro é o segundo sítio de maior síntese de apoE, sendo produzida principalmente por astrócitos e pela micróglia (BOYLES *et al.*, 1985). A apoE é codificada pelo gene *APOE* compreendendo três variantes alélicas comuns, E2, E3 e E4 (UTERMANN *et al.*, 1977; ORÍA, 2004). O gene *APOE* é composto por quatro éxons distribuídos ao longo de 6.740 nucleotídeos no genoma humano e está localizado no braço longo do cromossomo 19 (19q13.2) (OLAISEN; TEISBERG.; GEDDE-DAHL,1982). O alelo E3 é o alelo mais representado com frequência média mundial aproximadamente de 78%, enquanto as frequências médias de E4 e E2, respectivamente, em todas as etnias é aproximadamente de 14% e 8% (CORBO; SCACCHI, 1999; SINGH; SINGH; MASTANA, 2006). Estudo prévio na população brasileira também demonstrou que o alelo E3 foi o mais frequente (72%) (MENDES-LANA *et al.*, 2007). As isoformas protéicas produzidas por esses alelos diferem na composição de aminoácidos nas posições 112 e/ou 158: a isoforma E2 possui o aminoácido cisteína nessas duas posições, a isoforma E3 possui a cisteína na posição 112 e a arginina na posição 158, enquanto a isoforma E4 possui argininas nas duas posições (WEISGRABER; RALL; MAHLEY, 1981).

Com relação à pesquisa do polimorfismo do gene *APOE* em pacientes com COVID-19, um estudo desenvolvido no Reino Unido relacionou quadros de COVID-19 mais graves à presença do alelo E4 do gene *APOE*. Os autores desse estudo questionaram se tal associação se deve ao fato do gene *APOE* ser um dos genes mais expressados conjuntamente à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) nas células alveolares dos pulmões (KUO *et al.*, 2020). Posteriormente, outro estudo examinou 249 voluntários com idade média de 49 anos e demonstrou o papel protetor do alelo E2 contra quadros clínicos mais graves de COVID-19

(ESPINOSA-SALINAS *et al.*, 2022). Do mesmo modo, Zhang *et al.*,(2023), avaliaram 142 pacientes com COVID-19 e verificaram que os portadores de *APOE* E4 apresentaram fatores inflamatórios elevados. Os autores examinaram citocinas séricas coletadas de pacientes com COVID-19 ainda durante a hospitalização e observaram níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL (interleucina)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e TNF (fator de necrose tumoral) (ZHANG *et al.*, 2022). Já Wang *et al.*, (2021) demonstraram que a infecção por SARS-CoV-2 ativa preferencialmente astrócitos, promove maior redução do comprimento de neuritos e causam um maior efeito citopatogênico nestas células, além de induzir maior morte de astrócitos portadores do alelo E4 em comparação aos portadores de E3. Em outro estudo, Zorkina *et al.*, (2022) não encontraram influência do *status* sorológico de base para COVID-19 e o polimorfismo do gene *APOE* sobre a reabilitação cognitiva em uma amostra de indivíduos acima de 65 anos aferida através da mudança dos escores do miniexame do estado mental (MEEM). Essa associação é significativa, pois o mesmo alelo confere maior risco de doença de Alzheimer (DA) esporádica (POIRIER, 1996). O mecanismo pelo qual decorre tal risco pode envolver uma maior produção da proteína  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ), sendo este depósito mais severo na presença da isoforma E4, conforme demonstrado em estudos com camundongos transgênicos para o gene, além da ausência de apoE reduzir o depósito de  $\beta$ -amilóide (HUANG *et al.*, 2017; BALES *et al.*, 1997). Além disso, um estudo anterior demonstrou que os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) rs429358 e rs7412 do gene *APOE* estão associados ao infarto cerebral isquêmico, o que é essencial dada a contribuição das doenças cerebrovasculares na fisiopatologia de muitos casos de demência (WU *et al.*, 2020; PENDLEBURY; ROTHWELL, 2019). Até onde sabemos, apenas uma publicação do nosso grupo avaliou as manifestações cognitivas após a COVID-19 e as correlacionou com polimorfismos do gene *APOE* (TAVARES-JÚNIOR *et al.*, 2022a).

#### 1.4 Pergunta de partida

“O polimorfismo do gene *APOE* está relacionado às manifestações cognitivas em pacientes com Covid longa?”

#### 1.5 Hipóteses

Postulamos que o alelo *APOE* E4 em pacientes com Covid longa pode associar-se a maior frequência de manifestações cognitivas, como disfunção executiva, déficits de atenção e de memória episódica.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Determinar a prevalência de queixas cognitivas numa amostra ambulatorial brasileira de indivíduos que apresentaram infecção recente por SARS-COV2 com e sem doença neurológica prévia e determinar a relação dessas queixas com o polimorfismo *APOE* encontrado.

### 2.2 Objetivos Específicos

Avaliar e comparar sintomas cognitivos e comportamentais de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 com outros sintomas neurológicos.

Avaliar a associação do comprometimento cognitivo com a presença do polimorfismo encontrado no gene *APOE*.

Determinar a relação entre hospitalização e a presença de sintomas cognitivos e comportamentais.

Determinar o subtipo de comprometimento cognitivo encontrado [Declínio cognitivo subjetivo (DCS), Comprometimento cognitivo leve (CCL) ou demência].

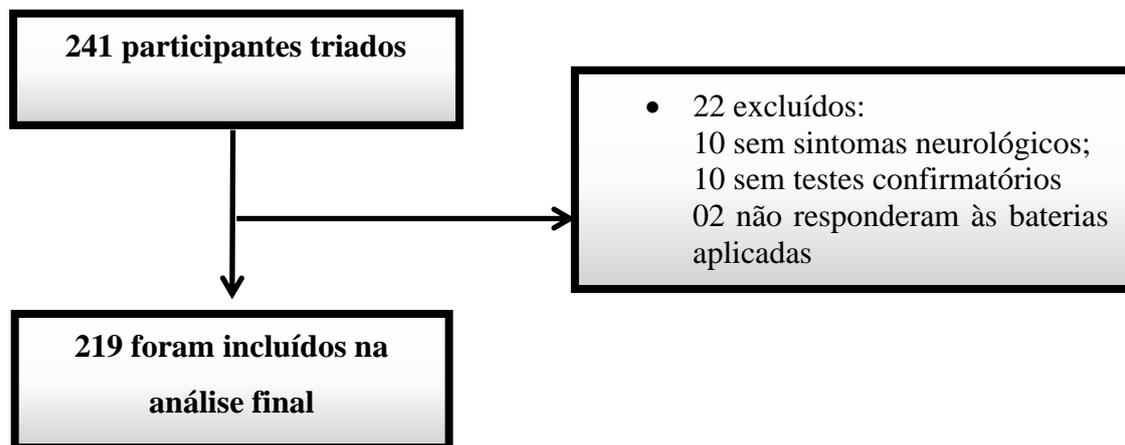
Determinar, nos pacientes com comprometimento cognitivo, os domínios cognitivos (atenção, funções executivas, memória, linguagem, funções visuoespaciais) mais afetados.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Participantes, tipo e local do estudo

Este estudo transversal foi realizado com pacientes com COVID-19, atendidos ambulatorialmente em Fortaleza, recrutados a partir de julho de 2020 até abril de 2022, portanto englobando pacientes infectados nas primeira, segunda e terceira ondas da pandemia no Ceará. O recrutamento dos pacientes foi realizado através de chamadas em redes sociais e em meios de comunicação (como rádio e televisão). Para os pacientes interessados em participar da pesquisa, foi disponibilizado um contato de *whatsapp* para realizar o agendamento das consultas. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado nos últimos doze meses por reação em cadeia da polimerase (PCR) de *swab* nasal ou teste sorológico, com qualquer sintoma neurológico que persistisse por mais de três meses desde o início. As avaliações ocorreram no ambulatório de neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC). Segue abaixo o diagrama de fluxo dos participantes (figura 1).

Figura 1 – Diagrama de fluxo dos participantes.



Fonte: elaboração própria, 2023.

A avaliação clínica dos pacientes foi realizada por dois neurologistas (JWLT-J, DON). 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).

### 3.2 Avaliação clínica, sociodemográfica e cognitiva

A COVID-19, durante a fase aguda, pode cursar com gravidade clínica variável, variando de quadros assintomáticos, leves, moderados, graves e críticos. Os quadros leves, por exemplo, são assim definidos naqueles pacientes com sintomas relacionados à COVID-19, porém sem dispnéia ou necessidade de oxigênio (WIERSINGA *et al.*, 2020). Utilizamos como definição de Covid longa a continuação ou desenvolvimento de novos sintomas 3 meses após a infecção inicial por SARS-CoV-2, segundo definição da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2022).

Foram aplicadas baterias cognitivas, funcionais e de manifestações psiquiátricas validadas para a língua portuguesa. 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 a *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire's* (PRMQ-10) (ANEXO C) para avaliar a memória retrospectivamente dos pacientes sem 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 visuo-espaciais (AMARAL-CARVALHO; CARAMELLI, 2012). 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). O teste da fluência verbal é prático e rápido, sendo capaz de avaliar funções executivas e memória semântica. O teste é realizado através da geração de palavras em 1 minuto, por meio de categorias semânticas (animais, por exemplo) ou fonêmicas (palavras iniciadas com determinada letra) (BRUCKI *et al.*, 1997).

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 idosos com esse objetivo, possui ponto de corte de 3, foi desenvolvida em 1982 por Yesavage *et al.*, (1982) e validada no Brasil em 1999 por Almeida e Almeida (1999). O inventário de depressão de Beck (ANEXO F) foi aplicado aos indivíduos abaixo de 65 anos, possuindo ponto de corte de 10 (GOMES-OLIVEIRA *et al.*, 2012; BECK; STEER; BROWN, 1996).

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 (BEATRIZ; 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 (TAVARES JUNIOR, 2020; CÉSAR *et al.*, 2017). Para o MEEM, os pontos de corte de 19 e 24, respectivamente para 0 e até 4 anos de escolaridade (HERRERA JR, 2002; BRUCKI *et al.*, 2003). 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; BENITES, GOMES, 2007).

Demência foi definida naqueles pacientes com comprometimento cognitivo confirmado objetivamente associado a prejuízo funcional (PETERSEN, 2004). O comprometimento cognitivo leve (CCL) foi definido, neste estudo, quando houve uma queixa cognitiva confirmada por testes de triagem sem comprometimento funcional (PETERSEN,

2004). Pacientes com queixas cognitivas sem comprometimento objetivo nos testes de triagem realizados foram caracterizados como Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS) (JESSEN *et al.*, 2014). Além disso, agrupamos os pacientes com DCS, CCL e demência sob a termo geral declínio cognitivo (DC) para efetuarmos comparações com os pacientes sem queixas cognitivas, os quais denominamos normais. Por último, agrupamos os pacientes com CCL e demência sob o termo geral comprometimento cognitivo (CC) para efetuarmos comparações com os pacientes sem comprometimento cognitivo, os quais foram denominados sem comprometimento cognitivo. Não foi aplicada nenhuma escala de avaliação para ansiedade, porém os pacientes foram questionados de forma subjetiva quanto à presença persistente de sintomas de ansiedade após a COVID-19.

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 pacientes ou cuidadores. A presença de sintomas pós-Covid, como cefaleia, queixas de olfato, queixas cognitivas e distúrbios do sono foram questionadas diretamente aos pacientes. No caso específico da queixa de olfato, esta foi ainda confirmada objetivamente por exame olfativo simples, utilizando-se café como odor teste em ambas as narinas.

### **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 *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).

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 do gene *APOE*. A herança dos genes *APOE* resulta em seis genótipos e fenótipos, três homozigotos e três heterozigotos. 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, 1996).

Definimos como *APOE* E2 ou apenas E2 os participantes portadores deste alelo, o mesmo para *APOE* E3 ou E3 e *APOE* E4 ou E4. Ainda definimos com *APOE* E2/E2 ou apenas E2/E2 os participantes com este genótipo, o mesmo valendo para E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4

e E4/E4.

A metodologia para estabelecer o polimorfismo *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 do gene *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 ácido etilenodiaminotetracético (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) (THERMO FISHER SCIENTIFIC, 2022a). Os genótipos de *APOE* foram determinados por reação em PCR utilizando o sistema de discriminação alélica TaqMan® (*TaqMan® SNP Genotyping Assay, ThermoFisher®*) (THERMO FISHER SCIENTIFIC, 2022b). 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*) (THERMO FISHER SCIENTIFIC, 2022a; 2022b, KOCH *et al.*, 2002).

### 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. Os dados contínuos foram comparados entre 4 grupos de acordo com a classificação do comprometimento cognitivo (normal versus declínio cognitivo subjetivo versus comprometimento cognitivo leve versus demência). Os dados

contínuos foram ainda comparados entre 2 grupos (declínio cognitivo versus normal; e comprometimento cognitivo versus sem comprometimento cognitivo). 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 de acordo com comprometimento cognitivo, 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* (AKRITAS, 1999). 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 recusar-se a participar das atividades e questionamentos propostos.

## 4 RESULTADOS

Foram triados 241 indivíduos, dos quais 22 foram excluídos (10 por não apresentarem sintomas neurológicos, 10 por não terem testado positivo para COVID-19 por meio de exames e 2 por não terem conseguido submeter-se à aplicação das baterias). O número final de pacientes incluídos neste estudo foi de 219, e todas as análises seguintes foram realizadas em relação a eles. Os pacientes foram avaliados, 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 (64,8%). A média de idade foi de 46,4 anos (DP=14,5), com a maioria dos pacientes com escolaridade > 8 anos (80,4%). A maioria dos pacientes não foi internada na fase aguda da doença (74,9%), e uma minoria apresentou quadro clínico grave com necessidade de internação em UTI (5,4%). 143 pacientes (65,3%) tiveram como queixa principal os sintomas de comprometimento da memória. No entanto tal queixa foi confirmada objetivamente por meio de exames de triagem em 36 pacientes (16,4%). Nesses pacientes com déficit cognitivo, detectamos nova demência ou demência anterior deteriorada em 4,9% da amostra total, com uma idade média de 69,8 anos nesses pacientes com demência. 38 pacientes (17,1%) apresentaram depressão, 6 diagnosticados utilizando a GDS e 32 utilizando o inventário de Beck, bem como 57 (25,7%) apresentaram sintomas ansiosos persistentes.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas da amostra, sintomas pós-Covid e *status* cognitivo pós-Covid.

<b>Dados sociodemográficos e clínicos</b>	<b>Grupo Total (n=219)</b>
<b><i>Dados sociodemográficos</i></b>	
<b>Sexo</b>	
Feminino	142 (64,8)
Masculino	77 (35,2)
<b>Idade, anos</b>	46,4 ± 14,5
<b>Faixa etária</b>	
< 50 anos	130 (59,4)
50 a 65 anos	67 (30,6)
> 65 anos	22 (10)
<b>Escolaridade em anos</b>	
0 a 4 anos	16 (7,3)

5 a 8 anos	27 (12,3)
9 anos ou mais	176 (80,4)
<b>Hospitalização</b>	
Não	164 (74,9)
Sim	55 (25,1)
<b>Dados clínicos – sintomas pós-COVID</b>	
<b>Anosmia</b>	
Não	154 (70,3)
Sim	65 (29,7)
<b>Alteração de sono</b>	
Não	155 (71)
Sim	64 (29)
<b>Depressão</b>	
Não	181 (82,6)
Sim	38 (17,4)
<b>Sintomas ansiosos</b>	
Não	162 (74)
Sim	57 (26)
<b>Cefaleia</b>	
Não	150 (68,5)
Sim	69 (31,5)
<b>Formas de comprometimento Cognitivo</b>	
Demência	11 (5)
CCL	25 (11,4)
DCS	107 (48,9)
Normal	76 (34,7)
<b>Declínio Cognitivo (DC) x Normal</b>	
Normal	76 (34,7)
Declínio Cognitivo (DC)	143 (65,3)
<b>Comprometimento cognitivo (CC) x Sem comprometimento Cognitivo</b>	
Sem comprometimento Cognitivo	183 (83,6)
Comprometimento Cognitivo (CC)	36 (16,4)

Dados contínuos expressos como média  $\pm$  desvio padrão. Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. CCL: Comprometimento cognitivo leve; DCS: Declínio cognitivo subjetivo. Fonte: Elaboração própria, 2023.

A Tabela 2 comparou as características sociodemográficas, clínicas e sintomas pós-Covid entre os grupos com demência, CCL, DCS e normal. O grupo demência apresentou idade média mais elevada em relação aos outros grupos (69,8 anos;  $p < 0,001$ ). A Tabela 3 comparou as características sociodemográficas, clínicas e sintomas pós-Covid entre os grupos com

declínio cognitivo (DC) e normal. Não houve diferença entre os grupos com relação a depressão. O grupo declínio cognitivo apresentou maior frequência de sintomas ansiosos em comparação ao grupo normal (30,8 vs 17,1%, respectivamente,  $p=0,028$ ). O grupo DC também apresentou maior frequência de distúrbios do sono em relação ao grupo normal (35,7 vs 17,1%, respectivamente,  $p=0,004$ ). Não houve diferença significativa quanto ao estado cognitivo dos pacientes em relação à escolaridade ou hospitalização. O grupo declínio cognitivo apresentou idade mais elevada em comparação com o grupo normal (48 vs 43 anos,  $p<0,001$ ). A Tabela 4 comparou as características sociodemográficas, clínicas e sintomas pós-Covid entre os grupos com comprometimento cognitivo (CC) e sem comprometimento cognitivo.

Tabela 2 – Comparação das características sociodemográficas, clínicas e sintomas pós-Covid de acordo com *status* cognitivo.

<b>Dados sociodemográficos e clínicos</b>	<b>Normal (n=76)</b>	<b>Demência (n=11)</b>	<b>DCS (n=107)</b>	<b>CCL (n=25)</b>	<b>p*</b>
<b>Sexo</b>					0,197
Feminino	45 (59,2)	5 (45,5)	76 (71)	16 (64)	
Masculino	31 (40,8)	6 (54,5)	31 (29)	9 (36)	
<b>Idade, anos</b>	43,2 ± 14,2	69,8 ± 12,8	45,3 ± 12,7	50,3 ± 13,8	<0,001#
<b>Faixa etária</b>					<0,001
< 50 anos	54 (71,1)	1 (9,1)	63 (58,9)	12 (48)	
50 a 65 anos	16 (21,1)	2 (18,2)	38 (35,5)	11 (44)	
> 65 anos	6 (7,9)	8 (72,7)	6 (5,6)	2 (8)	
<b>Escolaridade em anos</b>					<0,001
0 a 4 anos	6 (7,9)	5 (45,5)	5 (4,7)	0 (0)	
5 a 8 anos	9 (11,8)	3 (27,3)	9 (8,4)	6 (24)	
9 anos ou mais	61 (80,3)	3 (27,3)	93 (86,9)	19 (76)	
<b>Hospitalização</b>					<0,001
Não	60 (78,9)	4 (36,4)	88 (82,2)	12 (48)	
Sim	16 (21,1)	7 (63,6)	19 (17,8)	13 (52)	
<b>Sintomas pós-COVID</b>					
<b>Anosmia</b>					0,018
Não	49 (64,5)	11 (100)	72 (67,3)	22 (88)	
Sim	27 (35,5)	0 (0)	35 (32,7)	3 (12)	
<b>Alteração de sono</b>					0,001
Não	63 (82,9)	11 (100)	67 (62,6)	14 (56)	
Sim	13 (17,1)	0 (0)	40 (37,4)	11 (44)	
<b>Depressão</b>					0,089
Não	66 (86,8)	11 (100)	84 (78,5)	20 (80)	
Sim	10 (13,2)	0 (0)	23 (21,5)	5 (20)	

<b>Sintomas ansiosos</b>					0,052
Não	63 (82,9)	10 (90,9)	72 (67,3)	17 (68)	
Sim	13 (17,1)	1 (9,1)	35 (32,7)	8 (32)	
<b>Cefaleia</b>					0,065
Não	55 (72,4)	11 (100)	69 (64,5)	15 (60)	
Sim	21 (27,6)	0 (0)	38 (35,5)	10 (40)	

Dados contínuos expressos como média  $\pm$  desvio padrão. Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis.

\*Utilizou-se teste qui-quadrado para os dados categóricos e o teste de ANOVA com pós-teste de Tukey para a idade. #  $p < 0,05$  entre o grupo “Demência” vs demais grupos.

DCS: Declínio cognitivo subjetivo; CCL: Comprometimento cognitivo leve. Fonte: Elaboração própria, 2023.

Tabela 3 – Comparação das características sociodemográficas, clínicas e sintomas pós-Covid entre os grupos normal e com declínio cognitivo (DC).

<b>Dados sociodemográficos e clínicos</b>	<b>Normal (n=76)</b>	<b>DC (n=143)</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b>			0,090
Feminino	45 (59,2)	97 (67,8)	
Masculino	31 (40,8)	46 (32,2)	
<b>Idade, anos</b>	43 $\pm$ 14	48 $\pm$ 14	<0,001
<b>Faixa etária</b>			0,035
< 50 anos	54 (71,1)	76 (53,1)	
50 a 65 anos	16 (21,1)	51 (35,7)	
> 65 anos	6 (7,9)	16 (11,2)	
<b>Escolaridade em anos</b>			0,962
0 a 4 anos	6 (7,9)	10 (7)	
5 a 8 anos	9 (11,8)	18 (12,6)	
9 anos ou mais	61 (80,3)	115 (80,4)	
<b>Hospitalização</b>			0,312
Não	60 (78,9)	104 (72,7)	
Sim	16 (21,1)	39 (27,3)	
<b>SINTOMAS PÓS-COVID</b>			
<b>Anosmia</b>			0,167
Não	49 (64,5)	105 (73,4)	
Sim	27 (35,5)	38 (26,6)	
<b>Alteração de sono</b>			0,004
Não	63 (82,9)	92 (64,3)	
Sim	13 (17,1)	51 (35,7)	
<b>Depressão</b>			0,232
Não	66 (86,8)	115 (80,4)	
Sim	10 (13,2)	28 (19,6)	
<b>Sintomas ansiosos</b>			0,028
Não	63 (82,9)	99 (69,2)	

Sim	13 (17,1)	44 (30,8)	0,368
<b>Cefaleia</b>			
Não	55 (72,4)	95 (66,4)	
Sim	21 (27,6)	48 (33,6)	

Dados contínuos expressos como média  $\pm$  desvio padrão. Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis.

\*Utilizou-se teste qui-quadrado para os dados categóricos e o teste t de Student para a idade.

DC: Declínio cognitivo. Fonte: Elaboração própria, 2023.

Tabela 4 – Comparação das características sociodemográficas, clínicas e sintomas pós-Covid nos grupos sem e com comprometimento cognitivo (CC).

Dados sociodemográficos e clínicos	Sem comprometimento Cognitivo (n=183)	CC (n=36)	p*
<b>Sexo</b>			0,371
Feminino	121 (66,1)	21 (58,3)	
Masculino	62 (33,9)	15 (41,7)	
<b>Idade, anos</b>	44,4 $\pm$ 13,4	56,3 $\pm$ 16,1	
<b>Faixa etária</b>			<0,001
< 50 anos	117 (63,9)	13 (36,1)	
50 a 65 anos	54 (29,5)	13 (36,1)	
> 65 anos	12 (6,6)	10 (27,8)	
<b>Escolaridade em anos</b>			0,012
0 a 4 anos	11 (6)	5 (13,9)	
5 a 8 anos	18 (9,8)	9 (25)	
9 anos ou mais	154 (84,2)	22 (61,1)	
<b>Hospitalização</b>			<0,001
Não	148 (80,9)	16 (44,4)	
Sim	35 (19,1)	20 (55,6)	
<b>SINTOMAS PÓS-COVID</b>			
<b>Anosmia</b>			0,002
Não	121 (66,1)	33 (91,7)	
Sim	62 (33,9)	3 (8,3)	
<b>Alteração de sono</b>			0,848
Não	130 (71)	25 (69,4)	
Sim	53 (29)	11 (30,6)	
<b>Depressão</b>			0,548
Não	150 (82)	31 (86,1)	
Sim	33 (18)	5 (13,9)	
<b>Sintomas ansiosos</b>			0,878
Não	135 (73,8)	27 (75)	
Sim	48 (26,2)	9 (25)	
<b>Cefaleia</b>			0,598

Não	124 (67,8)	26 (72,2)
Sim	59 (32,2)	10 (27,8)

Dados contínuos expressos como média  $\pm$  desvio padrão. Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis.  
 \*Utilizou-se teste qui-quadrado para os dados categóricos e o teste t de Student para a idade.  
 CC: Comprometimento cognitivo. Fonte: Elaboração própria, 2023.

A tabela 5 apresenta as pontuações dos testes aplicados na amostra total. Em relação à comparação dos escores dos testes aplicados entre os grupos com demência, CCL, DCS e normal, o grupo demência apresentou piores escores no MEEM, ACE-R total e em todos os subitens, além de maiores escores na Pfeffer e CDR (Tabela 6 e figura 2). A tabela 7 apresenta a comparação das pontuações dos testes aplicados entre os grupos normal e com declínio cognitivo, sem diferença entre os grupos. A tabela 8 apresenta a comparação das pontuações dos testes aplicados entre os grupos com e sem comprometimento cognitivo (CC). O grupo CC apresentou menores pontuações de MEEM, ACE-R total e subitens da ACE-R. Em relação à comparação das pontuações dos testes aplicados no grupo total de acordo com a faixa etária dos pacientes (<50 anos, entre 50-65 anos e > 65 anos), os pacientes com > 65 anos apresentaram menores escores, com relação aos demais grupos, de MEEM, ACE-R total e de todos os subitens, exceto para habilidade visuoespacial, na qual houve menores escores nos grupos 50-65 anos e > 65 anos em relação ao grupo < 50 anos. (Tabela 9). Em relação à comparação das pontuações dos testes aplicados no grupo total de acordo com a escolaridade (<4 anos, entre 5-8 anos e > 8 anos), os pacientes com <4 anos apresentaram os menores escores de MEEM e ACE-R total, e os pacientes com >8 anos de escolaridade, os maiores escores (Tabela 10).

Tabela 5 - Pontuações dos testes aplicados no grupo total

<b>Escores testes aplicados</b>	<b>Grupo total (n=219)</b>
PFEFFER mediana (mín – máx)	0 (0 - 30)
Escala de Beck (AIQ)	0 (0 - 11)
GDS (AIQ)	3 (0 - 5)
CDR, mediana (mín – máx)	0 (0 - 3)
PRMQ, média $\pm$ DP	7 $\pm$ 4
MEEM, média $\pm$ DP	26,6 $\pm$ 6,1
ACE-R, média $\pm$ DP	80,2 $\pm$ 20,6
Orientação/Atenção, média $\pm$ DP	16,1 $\pm$ 3,8
Memória, média $\pm$ DP	18,7 $\pm$ 6,1

Fluência Verbal, média ± DP	9,5 ± 3,4
Linguagem, média ± DP	22,8 ± 5,9
Habilidade visuo-espacial, média ± DP	13,2 ± 4

AIQ: amplitude interquartil. DP: desvio padrão.

GDS: Escala de depressão geriátrica ; CDR: *Clinical Dementia Rating*; PRMQ: *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire's*; MEEM: *Miniexame do estado mental*; ACE-R: *Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised*. Fonte: Elaboração própria, 2023.

Tabela 6 – Comparação das pontuações dos testes aplicados em relação ao *status* cognitivo

	Normal (n=76)	Demência (n=11)	DCS (n=107)	CCL (n=25)	p*
<b>PFEFFER mediana (mín – máx)</b>	0 (0 - 7)	29 (0 - 30)	0 (0 - 26)	0 (0 - 3)	<0,001 <sup>A</sup>
<b>Escala de Beck (AIQ)</b>	0 (0 - 6)	0 (0 - 0)	2 (0 - 12)	0 (0 - 13)	0,067
<b>GDS (AIQ)</b>	3,5 (1 - 5,5)	2 (1 - 5)	3 (0 - 5)	4,5 (1,5 - 8,5)	0,807
<b>CDR, mediana (mín – máx)</b>	0 (0 - 0)	3 (0 - 3)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	<0,001 <sup>A</sup>
<b>PRMQ, média ± DP</b>	6 ± 3	13 ± 8	7 ± 3	7 ± 4	<0,001 <sup>A</sup>
<b>MEEM, média ± DP</b>	26,8 ± 6,6	15,2 ± 6,7	27,7 ± 4,9	26,2 ± 2,4	<0,001 <sup>A</sup>
<b>ACE-R, média ± DP</b>	81,6 ± 21,5	36,7 ± 20,1	85,8 ± 16	71,5 ± 6	<0,001 <sup>A,B</sup>
<b>Orientação/Atenção, média ± DP</b>	16,2 ± 4,1	8,6 ± 4,5	16,8 ± 3,1	16,2 ± 2	<0,001 <sup>A</sup>
<b>Memória, média ± DP</b>	19,6 ± 6,3	9,2 ± 7,3	20,1 ± 4,7	14,1 ± 3,9	<0,001 <sup>C,D</sup>
<b>Fluência Verbal, média ± DP</b>	9,7 ± 3,3	3,2 ± 3	10,4 ± 2,9	7,8 ± 2,5	<0,001 <sup>A,D</sup>
<b>Linguagem, média ± DP</b>	22,9 ± 6,1	10,8 ± 8,6	24,1 ± 4,5	22,2 ± 2,5	<0,001 <sup>A</sup>
<b>Habilidade visuo-espacial, média ± DP</b>	13,4 ± 4,2	4,9 ± 3,6	14,1 ± 3,1	12,4 ± 2,2	<0,001 <sup>A</sup>

AIQ: amplitude interquartil. DP: desvio padrão. DCS: Declínio cognitivo subjetivo; CCL: Comprometimento cognitivo leve.

\*Utilizou-se o teste de ANOVA com pós-teste de Tukey para médias e o teste de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas para medianas.

A: p<0,05 entre: “Demência” vs demais grupos. B: CCL vs DCS. C: “Demência” vs DCL e normal. D: CCL vs DCS e normal.

GDS: Escala de depressão geriátrica ; CDR: *Clinical Dementia Rating*; PRMQ: *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire's*; MEEM: *Miniexame do estado mental*; ACE-R: *Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised*. Fonte: Elaboração própria, 2023.

Figura 2. Comparações das pontuações dos testes aplicados entre os grupos de pacientes em

relação ao *status* cognitivo. ACE-R total e subitens. Gráficos em barras representam média e as barras de erro representam o desvio padrão.

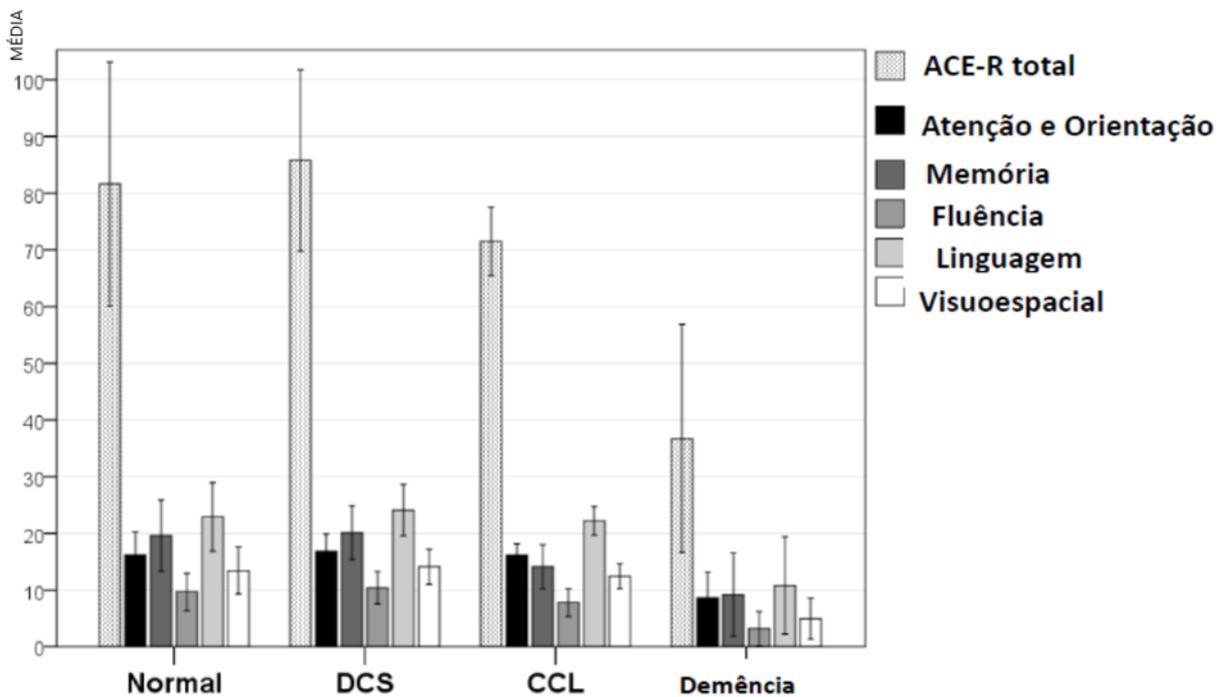


Tabela 7 – Comparação das pontuações dos testes aplicados entre pacientes normais e com declínio cognitivo

	Normal (n=76)	DC (n=143)	p
<b>PFEFFER mediana (mín – máx)</b>	0 (0 - 7)	0 (0 - 30)	0,144
<b>Escala de Beck (AIQ)</b>	0 (0 - 6)	2 (0 - 12)	0,048
<b>GDS (AIQ)</b>	3,5 (1 - 5,5)	3 (0 - 5)	0,790
<b>CDR, mediana (mín – máx)</b>	0 (0 - 0)	0 (0 - 3)	0,013
<b>PRMQ, média ± DP</b>	6 ± 3	7 ± 4	0,084
<b>MEEM, média ± DP</b>	26,8 ± 6,6	26,5 ± 5,8	0,69
<b>ACE-R, média ± DP</b>	81,6 ± 21,5	79,5 ± 20,2	0,465
<b>Orient/Atenção, média ± DP</b>	16,2 ± 4,1	16,1 ± 3,7	0,855
<b>Memória, média ± DP</b>	19,6 ± 6,3	18,2 ± 5,9	0,106

<b>Fluência Verbal, média ± DP</b>	9,7 ± 3,3	9,4 ± 3,5	0,593
<b>Linguagem, média ± DP</b>	22,9 ± 6,1	22,8 ± 5,8	0,868
<b>Habilidade Visuo-espacial, média ± DP</b>	13,4 ± 4,2	13,1 ± 3,9	0,626

\*Utilizou-se teste t de Student para comparações de médias, e o de Mann-Whitney para comparação das medianas. AIQ: amplitude interquartil. DP: desvio padrão. DC: Declínio Cognitivo. GDS: Escala de depressão geriátrica ; CDR: *Clinical Dementia Rating*; PRMQ: *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire's*; MEEM: *Miniexame do estado mental*; ACE-R: *Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised*. Fonte: Elaboração própria, 2023.

Tabela 8 – Comparação das pontuações dos testes aplicados entre pacientes com e sem comprometimento cognitivo.

	<b>Sem comprometimento cognitivo (n=183)</b>	<b>CC (n=36)</b>	<b>p*</b>
<b>PFEFFER mediana (mín – máx)</b>	0 (0 - 26)	0 (0 - 30)	<0,001
<b>Escala de Beck (AIQ)</b>	0 (0 - 11)	0 (0 - 12)	0,785
<b>GDS (AIQ)</b>	3 (0 - 5)	3 (1 - 6)	0,69
<b>CDR, mediana (mín – máx)</b>	0 (0 - 0)	0 (0 - 3)	<0,001
<b>PRMQ, média ± DP</b>	6 ± 3	9 ± 6	0,033
<b>MEEM, média ± DP</b>	27,4 ± 5,7	22,9 ± 6,6	<0,001
<b>ACE-R, média ± DP</b>	84,1 ± 18,5	60,9 ± 20,1	<0,001
<b>Orientação/Atenção, média ± DP</b>	16,6 ± 3,5	13,9 ± 4,6	<0,001
<b>Memória, média ± DP</b>	19,9 ± 5,4	12,6 ± 5,6	<0,001
<b>Fluência Verbal, média ± DP</b>	10,1 ± 3,1	6,4 ± 3,4	<0,001
<b>Linguagem, média ± DP</b>	23,6 ± 5,2	18,7 ± 7,3	<0,001
<b>Habilidade Visuo-espacial, média ± DP</b>	13,8 ± 3,6	10,1 ± 4,4	<0,001

\*Utilizou-se teste t de Student para comparações de médias, e o de Mann-Whitney para comparação das medianas. AIQ: amplitude interquartil. DP: desvio padrão. CC: Comprometimento cognitivo. GDS: Escala de depressão geriátrica ; CDR: *Clinical Dementia Rating*; PRMQ: *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire's*; MEEM: *Miniexame do estado mental*; ACE-R: *Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised*. Fonte: Elaboração própria, 2023.

Figura 3. Comparações entre as pontuações dos testes aplicados entre pacientes com e sem comprometimento cognitivo. ACE-R total e subitens. Gráficos em barras representam média e barras de

erro representam o desvio padrão.

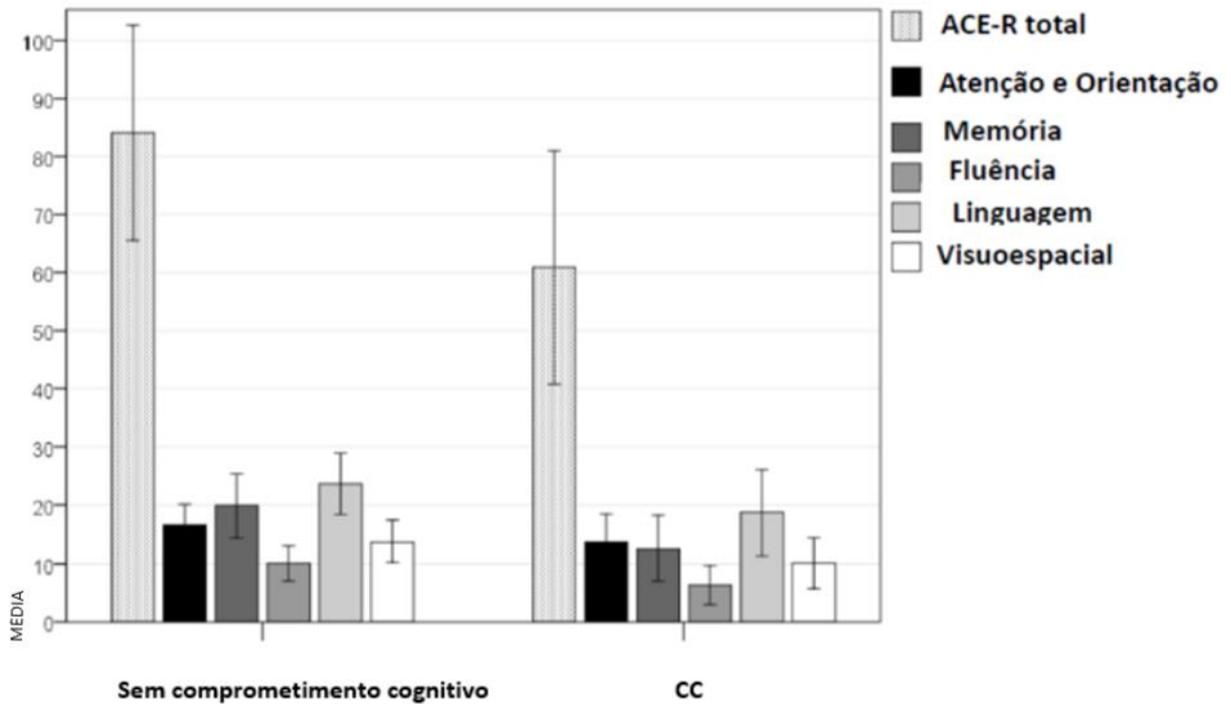


Tabela 9 – Comparação das pontuações dos testes aplicados no grupo total de acordo com a faixa etária dos pacientes

	Faixa etária			P
	< 50 anos	50 a 65 anos	> 65 anos	
<b>PFEFFER mediana (mín – máx)</b>	0 (0 - 30)	0 (0 - 20)	0 (0 - 30)	<0,001 <sup>A</sup>
<b>Escala de Beck (AIQ)</b>	0 (0 - 10)	2 (0 - 12)	0 (0 - 17)	0,801
<b>GDS (AIQ)</b>	0 (0 - 0)	4 (0 - 6)	3 (1 - 5)	0,455
<b>CDR, mediana (mín – máx)</b>	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0 (0 - 3)	<0,001 <sup>A</sup>
<b>PRMQ, média ± DP</b>	7 ± 3	6 ± 2	10 ± 8	<0,001 <sup>A</sup>
<b>MEEM, média ± DP</b>	27,9 ± 4,1	26,3 ± 6,4	20,3 ± 10,1	<0,001 <sup>A</sup>
<b>ACE-R, média ± DP</b>	84,9 ± 14,2	79,7 ± 20,9	54,4 ± 31,1	<0,001 <sup>A</sup>
<b>Orientação/Atenção, média ± DP</b>	16,8 ± 2,7	16,1 ± 3,9	12,2 ± 6,5	<0,001 <sup>A</sup>
<b>Memória, média ± DP</b>	19,6 ± 5,1	19 ± 5,7	12,3 ± 8,5	<0,001 <sup>A</sup>
<b>Fluência Verbal, média ± DP</b>	10,2 ± 2,9	9,5 ± 3,3	5,4 ± 3,9	<0,001 <sup>A</sup>
<b>Linguagem, média ± DP</b>	24,1 ± 3,8	22,6 ± 6,3	16 ± 9,4	<0,001 <sup>A</sup>

<b>Habilidade Visuo-espacial, média ± DP</b>	14,2 ± 2,8	12,9 ± 4,4	8,6 ± 5	<0,001 <sup>B</sup>
--	------------	------------	---------	---------------------

AIQ: amplitude interquartil. DP: desvio padrão. \*Utilizou-se o teste de ANOVA com pós-teste de Tukey para médias e o teste de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas para medianas. A: p<0,05 entre: > 65 anos vs demais grupos; B: p<0,05 entre: entre todos os grupos  
GDS: Escala de depressão geriátrica ; CDR: *Clinical Dementia Rating*; PRMQ: *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire's*; MEEM: *Miniexame do estado mental*; ACE-R: *Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised*.  
Fonte: Elaboração própria, 2023.

Tabela 10 – Comparação das pontuações dos testes aplicados no grupo total de acordo com a escolaridade dos pacientes

	Escolaridade			P
	0 a 4 anos	5 a 8 anos	9 anos ou mais	
<b>PFEFFER mediana (mín – máx)</b>	0 (0 - 30)	0 (0 - 30)	0 (0 - 29)	<0,001 <sup>A</sup>
<b>Escala de Beck (AIQ)</b>	7,5 (0 - 12)	0 (0 - 16)	0 (0 - 11)	0,582
<b>GDS (AIQ)</b>	3 (2 - 8)	0 (0 - 2)	4 (1 - 6)	0,057
<b>CDR, mediana (mín – máx)</b>	0 (0 - 3)	0 (0 - 3)	0 (0 - 3)	<0,001 <sup>B</sup>
<b>PRMQ, média ± DP</b>	8 ± 5	7 ± 5	7 ± 3	0,441
<b>MEEM, média ± DP</b>	17,7 ± 12,1	24,5 ± 7	27,7 ± 4,2	<0,001 <sup>C</sup>
<b>ACE-R, média ± DP</b>	48,5 ± 36,2	68,3 ± 22,5	85 ± 14,4	<0,001 <sup>C</sup>
<b>Orientação/Atenção, média ± DP</b>	10,3 ± 7,7	15 ± 4,2	16,8 ± 2,6	<0,001 <sup>C</sup>
<b>Memória, média ± DP</b>	11,6 ± 9,7	15,1 ± 6,1	19,9 ± 4,9	<0,001 <sup>D</sup>
<b>Fluência Verbal, média ± DP</b>	5,1 ± 4,3	7,4 ± 3,4	10,2 ± 2,9	<0,001 <sup>C</sup>
<b>Linguagem, média ± DP</b>	14,1 ± 10,3	20 ± 7,4	24 ± 4,1	<0,001 <sup>C</sup>
<b>Habilidade Visuo-espacial, média ± DP</b>	7,6 ± 5,9	10,9 ± 4,1	14,1 ± 3,1	<0,001 <sup>C</sup>

AIQ: amplitude interquartil. DP: desvio padrão. \*Utilizou-se o teste de ANOVA com pós-teste de Tukey para médias e o teste de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas para medianas. A: p<0,05 entre: 0 a 4 anos vs demais grupos; B: p<0,05 entre: 0 a 4 anos vs 9 anos ou mais; C: p<0,05 entre: entre todos os grupos; D: p<0,05 entre: 9 anos ou mais vs demais grupos.  
GDS: Escala de depressão geriátrica ; CDR: *Clinical Dementia Rating*; PRMQ: *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire's*; MEEM: *Miniexame do estado mental*; ACE-R: *Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised*. Fonte: Elaboração própria, 2023.

A Tabela 11 demonstrou que o genótipo *APOE* mais frequente foi o E3/E3 com 65,9% dos casos, com predomínio do alelo E3 (96,7%), em segundo lugar o genótipo E3/E4 correspondendo a 23,2% de todos os casos, e o alelo E4 foi o segundo alelo mais frequente (25,9%). A tabela 12 apresenta a comparação da genotipagem da *APOE* e seus haplótipos entre

os grupos demência, CCL, DCS e normal, sem diferença entre os grupos. A tabela 13 apresenta a comparação do genótipo e alelos *APOE* entre os grupos normal e com declínio cognitivo (DC). O grupo declínio cognitivo apresentou maior frequência do alelo *APOE* E4 em comparação ao grupo normal (30,8 vs 16,4, respectivamente,  $p=0,038$ ). Já a comparação da genotipagem e dos alelos *APOE* entre os grupos com e sem comprometimento cognitivo não apresentou diferenças (Tabela 14).

Tabela 11 – Genótipos e alelos *APOE* no grupo total

Genótipos e alelos	(n=185)*	
	N (%)	
<b><i>APOE</i></b>		
E2/E2	1 (0,55)	
E2/E3	14 (7,7)	
E2/E4	1 (0,55)	
E3/E3	122 (65,9)	
E3/E4	43 (23,2)	
E4/E4	4 (2,2)	
<b>Alelos</b>		
<b>E2</b>		
Não	169 (91,3)	
Sim	16 (8,6)	
<b>E3</b>		
Não	6 (3,2)	
Sim	179 (96,7)	
<b>E4</b>		
Não	137 (74,05)	
Sim	48 (25,9)	

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. *APOE*: Gene da Apolipoproteína E. \*Pacientes que coletaram sangue para análise de polimorfismo *APOE*.  
Fonte: Elaboração própria, 2023.

Tabela 12 – Comparação dos genótipos *APOE* e seus alelos em relação ao *status* cognitivo

<i>APOE</i>	Normal (n=61)/%	Demência	DCS	CCL	p
		(n=11)/%	(n=90)/%	(n=23)/%	
E2/E2	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	0,923
E2/E3	5 (8,2)	1 (9,1)	6 (6,7)	2 (8,7)	

E2/E4	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	
E3/E3	46 (75,4)	6 (54,5)	55 (61,1)	15 (65,2)	
E3/E4	9 (14,8)	4 (36,4)	25 (27,8)	5 (21,7)	
E4/E4	1 (1,6)	0 (0)	2 (2,2)	1 (4,3)	
<b>Alelos</b>					
<b>E2</b>					0,999
Não	56 (91,8)	10 (90,9)	82 (91,1)	21 (91,3)	
Sim	5 (8,2)	1 (9,1)	8 (8,9)	2 (8,7)	
<b>E3</b>					0,618
Não	1 (1,6)	0 (0)	4 (4,4)	1 (4,3)	
Sim	60 (98,4)	11 (100)	86 (95,6)	22 (95,7)	
<b>E4</b>					0,190
Não	51 (83,6)	7 (63,6)	62 (68,9)	17 (73,9)	
Sim	10 (16,4)	4 (36,4)	28 (31,1)	6 (26,1)	

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis.

Utilizou-se teste qui-quadrado ou exato de Fisher. DCS: Declínio cognitivo subjetivo; CCL: Comprometimento cognitivo leve; APOE: Apolipoproteína E. Fonte: Elaboração própria, 2023.

Tabela 13 – Comparação dos genótipos e alelos *APOE* entre os grupos normal e com declínio cognitivo

	Normal (n=61)	DC (n=124)	P
<b><i>APOE</i></b>			0,391
E2/E2	0 (0)	1 (0,8)	
E2/E3	5 (8,2)	9 (7,3)	
E2/E4	0 (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)	
<b>Alelos</b>			
<b>E2</b>			0,878
Não	56 (91,8)	113 (91,1)	
Sim	5 (8,2)	11 (8,9)	
<b>E3</b>			0,665
Não	1 (1,6)	5 (4)	

Sim	60 (98,4)	119 (96)	
<b>E4</b>			0,038
Não	51 (83,6)	86 (69,4)	
Sim	10 (16,4)	38 (30,6)	

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Utilizou-se teste qui-quadrado ou exato de Fisher. DC: Declínio cognitivo; APOE: Apolipoproteína E. Fonte: Elaboração própria, 2023.

Tabela 14 – Comparação dos genótipos e alelos *APOE* entre os grupos com e sem comprometimento cognitivo

	<b>Sem comprometimento cognitivo (n=151)</b>	<b>CC (n=34)</b>	<b>p</b>
<b>APOE</b>			0,966
E2/E2	1 (0,7)	0 (0)	
E2/E3	11 (7,3)	3 (8,8)	
E2/E4	1 (0,7)	0 (0)	
E3/E3	101 (66,9)	21 (61,8)	
E3/E4	34 (22,5)	9 (26,5)	
E4/E4	3 (2)	1 (2,9)	
<b>Alelos</b>			
<b>E2</b>			0,968
Não	138 (91,4)	31 (91,2)	
Sim	13 (8,6)	3 (8,8)	
<b>E3</b>			1,000
Não	5 (3,3)	1 (2,9)	
Sim	146 (96,7)	33 (97,1)	
<b>E4</b>			0,610
Não	113 (74,8)	24 (70,6)	
Sim	38 (25,2)	10 (29,4)	

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Utilizou-se teste qui-quadrado ou exato de Fisher. CC: Comprometimento cognitivo; APOE: Apolipoproteína E. Fonte: Elaboração própria, 2023.

## 5 DISCUSSÃO

As alterações cognitivas foram a principal queixa no nosso estudo, mesmo em casos leves de COVID-19 em uma população majoritariamente ambulatorial. Além disso, o alelo E4, as queixas de sono e os sintomas ansiosos foram mais frequentes no grupo declínio cognitivo comparado ao grupo normal (TAVARES JÚNIOR *et al.*, 2022a).

Neste estudo, as queixas de memória foram comuns após as fases aguda e subaguda da doença. A presença de queixas cognitivas nesta fase é comum e relatada em outros estudos (TAVARES-JÚNIOR *et al.*, 2022b). Além disso, as queixas cognitivas também são comuns durante as fases aguda/subaguda (<12 semanas) da COVID-19 (ALEMANNO *et al.*, 2021). Essa diferenciação é importante, uma vez que, além da COVID-19, outros fatores podem contribuir para as queixas cognitivas na fase aguda da doença, como hospitalização, hipoxemia e delirium (HONARMAND *et al.*, 2020; PFOH *et al.*, 2015; SARTORI *et al.*, 2012). Explicações possíveis para isto incluem o fato de que os pacientes hospitalizados apresentam um quadro clínico mais grave de COVID-19 e conseqüentes complicações sistêmicas, maior resposta inflamatória e hospitalização mais prolongada, todos fatores relacionados a piores desfechos cognitivos (LETH *et al.*, 2021; MAZZA *et al.*, 2021).

Negrini *et al.*, (2021) avaliaram comprometimento cognitivo em pacientes que estiveram hospitalizados e demonstraram que o prejuízo cognitivo esteve linearmente associado com a duração do internamento na unidade de terapia intensiva (UTI). Esse quadro clínico, inicialmente relatado por pacientes como *brain fog*, possui similaridades com a encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crônica e com sintomas descritos após infecções por influenza (BECKER *et al.*, 2021; PILOTTO *et al.*, 2021; TAQUET *et al.*, 2021). Entretanto, os sintomas pós-Covid ocorrem numa frequência maior do que após influenza (TAQUET *et al.*, 2021). Nosso estudo encontrou declínio cognitivo em uma frequência elevada em pacientes com COVID-19 leve, semelhante a outros estudos com avaliação cognitiva pós-Covid (TAVARES-JÚNIOR, 2022). Nesse sentido, Amalakanti, Arepalli e Jillella (2021) avaliaram 93 pacientes pós-Covid ambulatoriais assintomáticos com uma idade média de 36,2 anos (DP=11,7) utilizando o MoCA, e os pacientes apresentaram fluências verbal e fonêmica piores em relação aos controles saudáveis. Nosso estudo demonstrou a persistência dos sintomas após 4 meses do início dos sintomas, porém antes de um ano da infecção. A dúvida quanto à permanência dos sintomas após a COVID-19 persiste, porém Del Brutto *et al.*(2022) apontaram a reversão dos déficits inicialmente encontrados ao reavaliarem os pacientes 1 ano após utilizando o MoCA. Nosso estudo encontrou ainda poucos com demência nova (após a Covid-19) ou pior após a

COVID-19, numa prevalência menor do que a prevalência de 17,5% encontrada em estudo nacional realizado por CÉSAR *et al.*, (2016).

Realizamos a pesquisa do polimorfismo *APOE* para os SNPs rs429358 e rs7412 nos pacientes e encontramos uma maior frequência do alelo E4 no grupo com declínio cognitivo (FARRER *et al.*, 1997). O alelo E4 da *APOE* está associado a um risco aumentado de doença de Alzheimer (DA) (POIRIER, 1996). A presença de um único alelo E4 aumenta o risco de DA em 2-3 vezes, e a homozigose para esse alelo aumenta o risco em 5-15 vezes (FARRER *et al.*, 1997). Da mesma forma, os indivíduos que possuem o alelo E2 apresentam redução de 43% no risco de DA, sugerindo um papel protetor desse alelo (EWBANK *et al.*, 2002). A apoE também desempenha papéis importantes na antioxidação, na resposta inflamatória e na reparação endotelial (JOFRE-MONSENY *et al.*, 2008). Nesse sentido, Miyata e Smith (1996) demonstraram que a atividade antioxidante do gene *APOE* é maior com o alelo E2 e menor com o alelo E4, e o mecanismo responsável por essa atividade antioxidante pode envolver o sequestro de metais. Com relação à atuação da apoE na resposta inflamatória, Egensperger *et al.*, (1998) demonstraram que o alelo E4 estimula a ativação microglial nos córtices frontal e temporal. Do mesmo modo, Jofre-Monseny *et al.*, (2007) avaliaram citocinas no sobrenadante utilizando *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* e encontraram um desequilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias produzidas, após estímulo por lipopolissacarídeo, pelos macrófagos relacionado ao polimorfismo do gene *APOE*, sendo o alelo E4 relacionado a uma maior produção de TNF $\alpha$  e a uma menor produção da citocina anti-inflamatória IL-10 em relação ao alelo E3.

Em termos de reparo endotelial, Ulrich *et al.*, (2014) relataram que o alelo E4 não estimula esse processo, uma vez que não induz migração celular endotelial nem amortece a adesão celular endotelial. Até o momento, os estudos que citaram a participação da apoE nas manifestações da COVID-19 se concentraram nas manifestações clínicas e não há outros estudos até o momento demonstrando o papel da apoE na gênese das manifestações cognitivas pós-Covid (KUO *et al.*, 2020; ESPINOSA-SALINAS *et al.*, 2022). Kuo *et al.*, (2020) por exemplo, compararam por regressão logística o polimorfismo do gene *APOE* com a infecção por COVID-19 em uma coorte de 622 participantes no Reino Unido e demonstraram que os pacientes com genótipo E4/E4 apresentaram uma maior chance de infecção por COVID-19 ( $OR = 2.31$ , 95% IC: 1.65-3.24,  $p = 1.19 \times 10^{-6}$ ) independente do histórico de diabetes, doenças cardiovasculares ou demência. Além disso, Espinosa-Salinas *et al.*,(2022) utilizaram testes de múltipla comparação e investigaram a associação entre o polimorfismo do gene *APOE* com o risco de infecção por COVID-19, documentando um efeito protetor do alelo E2 ( $OR: 0.207$ ; IC:

0.0796, 0.538;  $p = 0.001$ ). É importante ainda contextualizar a frequência do alelo E4 em pacientes com DCS e CCL relatada em outros estudos. Nesse sentido, Ali, Smart e Gawryluk, (2018) realizaram uma revisão sistemática sobre a relação entre *APOE* E4 e DCS, na qual incluíram 36 artigos, dos quais 27 forneceram dados claros sobre a prevalência de *APOE* E4 em amostras de DCS. A idade média nos estudos variou de 55-85 anos, e a frequência média de *APOE* E4 foi de 28,60%. Já Mattsson *et al.*,(2018) avaliaram a prevalência de *APOE* E4 em indivíduos  $\beta$ -amilóide positivos com CCL e DA. Eles avaliaram 3.451 pacientes, e o grupo com CCL (1.810 pacientes) apresentou idade média de 70,2 anos e prevalência do alelo E4 de 64%. Tais frequências de E4 no DCS foram semelhantes às encontradas no nosso estudo, porém em uma amostra com idade mais elevada. Com relação à CCL, do mesmo modo, a idade média também foi maior do que no nosso estudo, com uma frequência de E4 também superior.

Nosso estudo ainda encontrou no grupo com DC uma maior frequência de queixas de sono e de sintomas de ansiedade. Pacientes com queixas de sono podem apresentar maior frequência de DCS, bem como maior frequência de sintomas de ansiedade, como relatado previamente por Jessen *et al.*, (2014). Além disso, a Covid longa pode cursar com distúrbios de sono, como insônia ou sonolência excessiva (MOURA *et al.*, 2022). Com relação à ansiedade na COVID-19, estudos prévios demonstraram sua presença tanto na fase aguda da doença como em pacientes com Covid longa (ISMAEL *et al.*, 2021; PREMRAJ *et al.*, 2022). Ismael *et al.*, (2021) avaliaram 895 casos leves de COVID-19 no Brasil dois meses após a infecção quanto à presença de depressão, ansiedade e estresse pós-traumático, evidenciando respectivamente esses quadros em 26.2%, 22.4% e 17.3% da coorte. Han *et al.*,(2022) realizaram uma revisão sistemática quanto às sequelas de longo prazo da COVID-19 e incluíram 18 estudos com dados de seguimento de 1 ano, nos quais a presença de ansiedade variou de 15 a 29%.

Várias hipóteses sobre a gênese dos sintomas cognitivos após a COVID-19 foram formuladas, incluindo alterações cerebrais isquêmicas, lesão endotelial e reação inflamatória (SOLOMON *et al.*, 2020; VARGA *et al.*, 2020). Esse último achado é importante, pois a inflamação microglial está associada à DA (MANDREKAR; LANDRETH, 2010). Com relação à doença de Alzheimer, há evidências de que o alelo *APOE* E4 estimula a amiloidogênese cerebral por meio do aumento da produção de beta amilóide em uma proporção maior do que as outras isoformas do gene *APOE*, bem como aumenta a hiperfosforilação da tau sob estresse (HUANG *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2013). Ramani *et al.*, (2020) avaliaram neurônios de organoides cerebrais e revelaram que a exposição ao SARS-CoV-2 induz estresse cuja resposta leva a uma aberrante fosforilação da proteína tau e aparente morte neuronal. Ainda Segev *et al.*, (2015) forneceram evidências de que o alelo E4 promove comprometimento da

memória mediado pela resposta integrada ao estresse. Além disso, um vínculo importante pode ser criado entre achados fisiopatológicos recentes relacionados a sintomas neurológicos pós COVID-19 e doenças neurodegenerativas. Crunfli *et al.*, (2022) demonstraram que as manifestações neurológicas pós-Covid podem estar relacionadas à astrocitopatia. Além disso, modelos animais sugerem que o alelo *APOE* E4 pode ser o responsável pela ativação microglial nos estágios iniciais da doença de Alzheimer (LEE *et al.*, 2022).

Zhang *et al.*, (2022) por sua vez, utilizando cultura de células e modelos animais, avaliaram o papel da apoE na interação da proteína *spike* do SARS-CoV-2 com a ECA e a posterior entrada nas células infectadas. Os referidos autores evidenciaram um possível papel protetor da apoE com relação à entrada viral nas células, papel este pior desempenhado pela isoforma E4 em comparação à E3, provavelmente devido à estrutura mais compacta da isoforma E4 e, pois, à sua menor interferência espacial em impedir a interação entre vírus e célula. Nesse sentido, por meio desses achados, podemos presumir que o alelo *APOE* E4 concorre para uma maior gênese de comprometimento cognitivo em pacientes com Covid longa, uma vez que protege menos contra a infecção por COVID-19, estimula uma resposta pró inflamatória em pacientes com COVID-19, bem como reduz os reparos endoteliais e atividade antioxidante destes pacientes, além de induzir uma maior ativação microglial. Além disso, o possível desenvolvimento de comprometimento cognitivo em pacientes com Covid longa portadores do alelo *APOE* E4 encerra preocupações quanto ao posterior desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (principalmente doença de Alzheimer), dado o conhecido papel de tal alelo como fator de risco para doença de Alzheimer esporádica, corroborado por modelos animais que evidenciam seu papel indutor de amiloidogênese cerebral.

Não encontramos no nosso estudo diferença significativa entre as escalas de avaliação cognitiva, funcionalidade e psiquiátrica aplicadas. Esse mau desempenho das baterias breves de rastreio cognitivo na avaliação cognitiva pós-Covid também foi relatado por outros autores (RASS *et al.*, 2021). Khanna *et al.*, (2022) avaliaram 284 pacientes na Índia, 6 meses após a infecção, utilizando o MoCA e não encontraram declínio global com a referida bateria e concluíram enfatizando a importância de uma avaliação neuropsicológica detalhada. Por sua vez, Lynch *et al.*, (2022) compararam o desempenho do MoCA com uma avaliação neuropsicológica avaliando 60 pacientes pós-Covid, e o MoCA apresentou uma acurácia de 63,3% em detectar algum grau de desempenho neuropsicológico reduzido. Apesar de subjetivas, as queixas relatadas pelos pacientes no nosso estudo envolveram sintomas concernentes aos domínios cognitivos da atenção, funções executivas e memória (MESULAM, 2000). Esse perfil cognitivo com prejuízo nesses domínios cognitivos também foi encontrado

em estudos com avaliação cognitiva mais detalhada (TAVARES-JÚNIOR, 2022). García-Sanchez *et al.*, (2021) avaliaram 63 pacientes com queixas cognitivas subjetivas mais de 3 meses após a infecção por COVID-19 com uma avaliação neuropsicológica extensa, denotando que os domínios cognitivos mais afetados foram atenção, funções executivas e memória. Já Delgado-Alonso *et al.*, (2022) examinaram 50 pacientes, através de uma avaliação neuropsicológica detalhada, com uma média de idade de 51 anos (DP=11,65) semelhante ao nosso estudo, avaliados mais de 6 meses após a infecção, identificando também como domínios cognitivos mais afetados a atenção, as funções executivas e a memória. Em outros estudos, o domínio cognitivo mais afetado foi a memória (JAYWANT *et al.*, 2021; PUCHNER *et al.*, 2021). Isso é importante, uma vez que as estruturas límbicas, epicentro do domínio cognitivo da memória, podem ser afetadas por quadros associados à neuroinflamação (RAZ; RODRIGUE, 2006). Da mesma forma, as queixas de memória nos pacientes que apresentaram quadros clínicos mais graves podem ser ocasionadas pelo fato do hipocampo ser sensível a baixas concentrações de oxigênio (SHAW *et al.*, 2021).

Nesse sentido, Hosp *et al.*, (2021) avaliaram PET-FDG de crânio em pacientes na fase aguda da COVID-19 e demonstraram envolvimento límbico associado a outras estruturas cerebrais. Já Hugon *et al.*, (2021, 2022) em duas diferentes publicações, avaliaram, utilizando PET-FDG de crânio, pacientes com quadros leves de COVID-19 e posterior Covid longa com déficits de memória, atenção e disfunção executiva, apontando hipometabolismo na ponte em 3 casos e no córtex do cíngulo em outros 2 casos. Tanto a ponte como o cíngulo anterior são estruturas cujas lesões podem causar disfunção executiva, sendo, pois, um substrato anatômico possível responsável por parte da sintomatologia cognitiva nos pacientes com Covid longa (MESULAM, 2000).

Nosso estudo encontrou uma relação inversa entre comprometimento cognitivo e anosmia. Isso está em desacordo com outros estudos. Cristillo *et al.* (2021) encontraram uma associação direta entre comprometimento cognitivo e distúrbios olfatórios em pacientes após COVID-19, mas em uma população com idade mais elevada possivelmente sinalizando um marcador de envelhecimento cerebral, semelhante ao encontrado em outros estudos (YAHIAOUI-DOKTOR *et al.*, 2019). Por último, nosso estudo não encontrou associações entre comprometimento cognitivo e cefaleia. Apesar disso, essa associação de cefaleia e comprometimento cognitivo pode ser encontrada em pacientes após a fase aguda de COVID-19 (MARTELLETTI *et al.*, 2021).

Além disso, a origem das queixas cognitivas pode ser devido distúrbios psiquiátricos (OWNBY *et al.*, 2006). Da mesma forma, os sintomas depressivos são

comumente associados a queixas cognitivas como no DCS (JESSEN *et al.*, 2014). Em nosso estudo, indivíduos com declínio cognitivo não apresentaram frequência maior de depressão. Ismael *et al.*, (2021) avaliaram pacientes com COVID-19 leve e demonstraram que 26.2% dos pacientes persistiram com sintomas depressivos 2 meses após a infecção. Da mesma forma, o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes pode contribuir para sintomas depressivos (SANTOMAURO *et al.*, 2021).

Nosso estudo tem algumas limitações significativas. Primeiro, não havia grupo controle. Em segundo lugar, incluímos apenas pacientes com sintomas neurológicos que nos procuraram após anúncio em mídias sociais e meios de comunicação, o que indica um viés de seleção. Nós realizamos o agendamento por *whatsapp*, e isso pode ter contribuído para um viés de seleção adicional, possivelmente privilegiando uma população com maior acesso e facilidade para essa tecnologia como indivíduos mais jovens e com maior escolaridade. Terceiro, não possuímos avaliação cognitiva prévia dos pacientes. Além disso, o padrão ouro para a classificação dos pacientes em CCL ou DCS envolve uma avaliação neuropsicológica detalhada e não como foi realizado neste estudo, ou seja, através apenas de testes de rastreio cognitivo e anamnese direcionada.

Também é importante avaliar como os sintomas cognitivos se comportarão após o tratamento da depressão naqueles pacientes com esse diagnóstico. Além disso, a presença de sintomas ansiosos foi mais frequente nos pacientes com DC, porém esta queixa não foi avaliada por nenhuma escala objetiva. É importante também pontuar a limitação adicional de não termos diferenciado as queixas entre aquelas relatadas espontaneamente ou apenas após questionamento pelo pesquisador, uma vez que o relato espontâneo das queixas pode denotar um maior impacto na vida do paciente. Do mesmo modo, o fato do alelo E4 correlacionar-se a comprometimento de memória associado à ausência de grupo controle no nosso estudo estabelece uma dificuldade em determinar o papel causal direto da Covid longa nas manifestações cognitivas dos portadores desse alelo. Por fim, não houve avaliação por neuroimagem, impossibilitando a análise de associações entre queixas e correlações radiológicas.

Os pontos positivos do nosso estudo incluem o fato deste estudo enfatizar as queixas cognitivas em pacientes ambulatoriais após a fase aguda da doença. Nossa amostra foi composta principalmente por pacientes <50 anos e com alta escolaridade, fatores ligados a uma maior reserva cognitiva (refletida em maiores pontuações nos testes aplicados quando comparado por idade e escolaridade), bem como com formas leves da doença e após as fases aguda/subaguda da doença, permitindo demonstrar a persistência dos sintomas mesmo nessa população

(DEHAENE *et al.*, 2015). Manifestações cognitivas pós-Covid em pacientes com formas leves e reserva cognitiva elevada sugerem um importante e maior papel direto da COVID-19 como fator causal daquelas. Além disso, agruparmos os pacientes com demência, CCL e DCS sob o termo DC evidenciou a elevada frequência das queixas cognitivas, do mesmo modo que valorizou as queixas subjetivas trazidas pelos pacientes e que motivaram a busca por atendimento. Isso foi importante, uma vez que as queixas cognitivas subjetivas relatadas na pandemia não foram inicialmente valorizadas, porém posteriormente tais queixas foram objetivamente confirmadas, principalmente quando avaliadas por avaliação neuropsicológica detalhada (GARCÍA-SANCHEZ *et al.*, 2021). Além disso, a análise do polimorfismo *APOE* e possíveis associações com sintomas cognitivos, algo inédito na literatura até o momento, fortalecem nosso estudo.

## 6 CONCLUSÃO

No nosso estudo, as queixas cognitivas foram comuns em pacientes após a COVID-19, mesmo após a fase aguda da doença e em casos leves. Além disso, os pacientes com declínio cognitivo do nosso estudo apresentaram maior frequência de queixas de sono, sintomas ansiosos e do alelo *APOE* E4. Nosso estudo foi inédito na avaliação de sintomas cognitivos na Covid longa e o papel do polimorfismo *APOE* na gênese desses sintomas. Não houve diferença em relação à hospitalização com relação ao comprometimento cognitivo. Em relação ao subtipo do declínio cognitivo encontrado, a maior parte dos pacientes apresentou declínio cognitivo subjetivo. O polimorfismo *APOE* não apresentou relação com prejuízo objetivo em algum domínio cognitivo específico. Os escores das baterias de avaliação cognitiva não apresentaram diferenças entre os grupos com e sem declínio cognitivo, impedindo traçar no presente estudo um perfil cognitivo com os domínios cognitivos mais afetados.

A avaliação neuropsicológica desses pacientes pode ser importante para melhor caracterização dos quadros de DCS ou CCL e determinação dos domínios cognitivos mais afetados.

Estudos futuros com avaliação de biomarcadores de doenças neurodegenerativas no líquido cefalorraquidiano ou plasma podem trazer uma ligação entre a COVID-19 e o aparecimento ou agravamento de doenças neurodegenerativas. Da mesma forma, o acompanhamento longitudinal desses pacientes é fundamental para determinar a duração desse comprometimento cognitivo.

## REFERÊNCIAS

- AKRITAS, M. G. **Book Review:** Nonparametric statistical methods, 2nd edition. Stat Methods Med Res. 1999.
- ALEMANNI, F.; HOUDAYER, E.; PARMA, A.; SPINA, A.; DEL FORNO, A.; SCATOLINI, A. *et al.* COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID rehabilitation unit experience. **PLoS One.**, v. 16, n. 2, 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33556127/>. Access on: 15 Dez. 2022
- ALI, J.I.; SMART, C.M.; GAWRYLUK, J.R. Subjective Cognitive Decline and APOE  $\epsilon$ 4: A Systematic Review. **J Alzheimers Dis.**; v. 65, n. 1, p.303-20, 2018. Doi:10.3233/JAD-180248
- ALMEIDA, O. P.; ALMEIDA, S. A. Confiabilidade da versão brasileira da escala de depressão em geriatria (GDS) versão reduzida. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 57, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1999000300013>. Access on: 15 Dez. 2022
- AMALAKANTI, S.; AREPALLI, K. V. R.; JILLELLA, J. P. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. **Virusdisease.**, v. 32, n. 1, p :146–9, 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33614860/>. Access on: 15 Dez. 2022
- AMARAL-CARVALHO, V.; CARAMELLI, P. Normative Data for Healthy Middle-Aged and Elderly Performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. **Cogn Behav Neurol.**, v. 25, n. 2, p:72-6. 2012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22596112/>. Access on: 15 Dez. 2022
- ANJOS DE PAULA, R. C.; VASCONCELOS, T. M. F.; COSTA, F. B. S.; BRITO, L. A.; TORRES, D. M.; MOURA, A.E. F. *et al.* Characterization of Headache in COVID-19: a Retrospective Multicenter Study. **Mol Neurobiol.**, v. 58, n. 9, p:4487–94, 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34036488/>. Access on: 15 Dez. 2022.
- BALES, K. R.; VERINA, T.; DODEL, R.C.; DU, Y.; ALTSTIEL, L.; BENDER, M. *et al.* Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid  $\beta$ -peptide deposition. **Nature Genetics**, v. 17, n. 3, p. 263–264, nov. 1997.
- BEATRIZ, M. M.; MONTAÑO, M. M.; RAMOS, L. R. Validade da versão em português da Clinical Dementia Rating. **Rev Saude Publica** , v. 39, n. 6, p:912-917, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/K3TRXLdkq7T7C3chjHTPV6S/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 15 Dez. 2022.
- BECK, A.T.; STEER, R. A.; BROWN, G.K. **Manual for the Beck Depression Inventory-II.** San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1996.
- BECKER, J. H.; LIN, J. J.; DOERNBERG, M.; STONE, K.; NAVIS, A.; FESTA, J. R. *et al.* Assessment of Cognitive Function in Patients after COVID-19 Infection. **JAMA Netw Open**, v. 4; n. 10, p: e2130645, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8536953/>. Access on: 15 Dez. 2022.
- BENITES, D.; GOMES, W. B.. Tradução, adaptação e validação preliminar do Prospective

and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ). **PsicoUSF**, v. 12, n. 1, p. 45-54, jun. 2007. Disponível em [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-82712007000100006&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-82712007000100006&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 17 dez. 2022.

BOYLES, J. K. et al. Apolipoprotein E associated with astrocytic glia of the central nervous system and with nonmyelinating glia of the peripheral nervous system. *Journal of Clinical Investigation*, v. 76, n. 4, p. 1501–1513, 1 out. 1985.

BRUCKI, S. M. D.; FLEURY MALHEIROS, S. M.; OKAMOTO, I. H.; BERTOLUCCL, P. H. F. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 55, n. 1, p: 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1997000100009>. Acesso em: 17 dez. 2022.

BRUCKI, S. M. D.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P. H. F.; OKAMOTO, I. H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 61, n. 3, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500014>. Acesso em: 17 dez. 2022.

BRUTTO, O. H.; WU, S.; MERA, R. M.; COSTA, A. F.; RECALDE, B. Y.; ISSA, N. P. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. **Eur J Neurol.**, v. 28, n. 10, p :3245–53, 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33576150/>. Access on: 15 Dez. 2022.

CALERO, O.; GARCÍA-ALBERT, L.; RODRÍGUEZ-MARTÍN, A.; VEIGA, S.; CALERO, M. A fast and cost-effective method for apolipoprotein e isotyping as an alternative to APOE genotyping for patient screening and stratification. **Sci Rep.** v. 8, n. 1, p: 5969, 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899170/>. Access on: 15 Dez. 2022.

CANI, I.; BARONE, V.; D'ANGELO, R.; PISANI, L.; ALLEGRI, V.; SPINARDI, L.; *et al.* Frontal encephalopathy related to hyperinflammation in COVID-19. **J Neurol.**, v.268, n. 1, p: 16-19, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353824/>. Access on: 15 Dez. 2022.

CAVALCANTI, D. D.; RAZ, E.; SHAPIRO, M.; DEHKHARGHANI, S.; YAGHI, S.; LILLEMOR, K. *et al.* Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. **AJNR Am J Neuroradiol.**, v. 41, n. 8, p: 1370-1376, 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7658892/>. Access on: 15 Dez. 2022.

CÉSAR, K.G.; BRUCKI, S.M.; TAKADA, L.T.; NASCIMENTO, L.F.; GOMES, C.M.; ALMEIDA, M.C. *et al.* Prevalence of cognitive impairment without dementia and dementia in Tremembé, Brazil. **Alzheimer Dis Assoc Disord.**; v. 30, n. 3, o. 264-71, 2016. Doi: 10.1097/WAD.0000000000000122

CÉSAR, K. G.; YASSUDA, M. S.; PORTO, F.H.G.; BRUCKI, S.M.D.; NITRINI, R. Addenbrooke's cognitive examination-revised: Normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. **Int Psychogeriatr.**, v. 29, n. 8, p :1345–53, 2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28511735/>. Access on: 15 Dez. 2022.

CONOVER, W. J. **Practical nonparametric statistics**. 3rd ed. New York, NY John Wiley & Sons, 1999.

CORBO, R. M.; SCACCHI, R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE \* 4 a 'thrifty' allele? **Annals of Human Genetics**, v. 63, n. 4, p. 301–310, jul. 1999.

CRISTILLO, V.; PILOTTO, A.; COTTI PICCINELLI, S.; ZOPPI, N.; BONZI, G.; GIPPONI, S. *et al.* Age and subtle cognitive impairment are associated with long-term olfactory dysfunction after COVID-19 infection. **J Am Geriatr Soc.**, v.69, n. 10, p:2778- 2780, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8242714/>. Access on: 15 Dez. 2022.

CRIVELLI, L ; CALANDRI, I; CORVALÁN, N; CARELLO, M.A.; KELLER, G.; MARTÍNEZ, C. *et al.* cognitive consequences of cOViD-19: results of a cohort study from South America. **Arq Neuropsiquiatr.** v.80, n. 3, p :240–7, 2022.

CRUNFLI, F.; CARREGARI, V.C.; VERAS, F. P.; SILVA, L. S.; NOGUEIRA, M. H.; ANTUNES, A. S. L. M. *et al.* Morphological, cellular, and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 119, n. 35, p: e2200960119, 2022. Available from: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2200960119>. Access on: 15 Dez. 2022.

DEHAENE, S.; COHEN, L.; MORAIS, J.; KOLINSKY, R. Illiterate to literate: behavioural and cerebral changes induced by reading acquisition. **Nat Rev Neurosci.**, v. 16, n. 4, p. 234, 2015

DEL BRUTTO, O. H.; RUMBEEA, D.A.; RECALDE, B.Y.; MERA, R.M. Cognitive sequelae of long COVID may not be permanent: A prospective study. **Eur. J. Neurol.**, v. 29, n. 4, p. 1218–1221, 28 abr. 2022.

DELGADO-ALONSO, C. ; VALLES-SALGADO, M.; DELGADO-ÁLVAREZ, A.; YUS, M.; GÓMEZ-RUIZ, N.; JORQUERA, M. Cognitive dysfunction associated with COVID-19: A comprehensive neuropsychological study. **J. Psychiatr. Res.**, v. 150, p. 40–46, jun. 2022.

DELORME, C.; PACCOUD, O.; KAS, A.; HESTERS, A.; BOMBOIS, S.; SHAMBROOK, P. *et al.* COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. **Eur J Neurol.**; v. 27, n. 12, p:2651–7, 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461074/>. Access on: 15 Dez. 2022.

DIAS, D. A.; BRITO, L. A.; NEVES, L. O.; PAIVA, R. G. S.; BARBOSA JÚNIOR, O. A.; TAVARES-JÚNIOR, J. W. L. Hemorrhagic PRES: An unusual neurologic manifestation in two COVID-19 patients. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v.78, n. 11, p:739-740, 2020. Available from: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200184>. Access on: 15 Dez. 2022.

DUTRA, M. C. **Validação do questionário de pfeffer para população idosa brasileira**. 2014. 72f. Dissertação (Mestrado).Universidade Católica de Brasília. Programa de Pós-Graduação em Gerontologia, Brasília, 2014. Disponível em: <https://bdtd.ucb.br:8443/jspui/bitstream/123456789/1199/1/Marina%20Carneiro%20Dutra.pdf> f. Access on: 15 Dez. 2022.

EGENSPERGER, R.; KÖSEL, S.; VON EITZEN, U.; GRAEBER, M.B. Microglial Activation in Alzheimer Disease: Association with APOE Genotype. **Brain Pathology**, v. 8, n. 3, p. 439–447, 5 abr. 1998.

ESPINOSA-SALINAS, I.; COLMENAREJO, G.; FERNÁNDEZ-DÍAZ, C. M.; GÓMEZ DE CEDRÓN, M.; MARTINEZ, J. A.; REGLERO, G. *et al.* Potential protective effect against SARS-CoV-2 infection by APOE rs7412 polymorphism. **Sci Rep.**, v. 12, n. 1, 2022. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-10923-4>. Access on: 15 Dez. 2022.

EWBANK, D. C. A Multistate Model of the Genetic Risk of Alzheimer’s Disease. **Exp. Aging Res.**, v. 28, n. 4, p. 477–499, 1 set. 2002.

FARRER, L. A.; CUPPLES, L. A.; HAINES, J. L.; HYMAN, B.; KUKULL, W. A.; MAYEUX, R. *et al.* Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. **JAMA**, v. 278, n. 16, p:1349-1356, 1997. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9343467/>. Access on: 15 Dez. 2022.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). **Observatório Covid-19 aponta fase de extinção da "terceira onda" no Brasil.** 2022. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/observatorio-covid-19-aponta-fase-de-extincao-da-terceira-onda-no-brasil>. Acesso em: 10 fev. 2023.

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. **J Psychiatr Res.**, v. 12, n. 3, p:189-98, 1975. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1202204/>. Access on: 15 Dez. 2022

GARCÍA-SÁNCHEZ, C.; CALABRIA, M.; GRUNDEN, N.; PONS, C.; ARROYO, J. A.; GÓMEZ-ANSON, B. *et al.* Neuropsychological deficits in patients with cognitive complaints after COVID-19. **Brain Behav.**, v.12, n. 3, 2022.

GOMES-OLIVEIRA, M. H.; GORENSTEIN, C.; NETO, F.L.; ANDRADE LH, WANG, Y.P. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. **Braz. J. Psychiatry.**, v. 34, n. 4, p: 389-394. 2012. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.03.005>. Access on: 15 Dez. 2022.

GRAHAM, E. L.; CLARK, J. R.; ORBAN, Z. S.; LIM, P. H.; SZYMANSKI, A. L.; TAYLOR, C. *et al.* Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers.” **Ann Clin Transl Neurol.**, v. 8, n. 5, p:1073–1085, 2021. Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc8108421>. Access on: 15 Dez. 2022.

HAN, Q.; ZHENG, B.; DAINES, L.; SHEIKH, A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Followi-Up Studies on Post-COVID Symptoms. **Pathogens**, v. 11, n. 2, p. 269, 19 fev. 2022.

HELMS, J.; KREMER, S.; MERDJI, H.; CLERE-JEHL, R.; SCHENCK, M.; KUMMERLEN, C. *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. **N Engl J**

**Med.**, v. 382, n. 23, p:2268–70, 2020. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294339/>. Access on: 15 Dez. 2022.

HERRERA JR, E.; CARAMELLI, P.; SILVIA, A. S. B.; NITRINI, R. Epidemiologic Survey of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. **Alzheimer Dis Assoc Disord.**, v. 16, n. 2, p: 103-108, 2002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12040305/>. Access on: 15 Dez. 2022.

HONARMAND, K.; LALLI, R. S.; PRIESTAP, F.; CHEN, J. L.; MCINTYRE, C. W.; OWEN, A. M. *et al.* Natural history of cognitive impairment in critical illness survivors a systematic review. **Am J Respir Crit Care Med.**, v. 202, n. 2, p: 193-201, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32078780/>. Access on: 15 Dez. 2022.

HOSP, J. A.; DRESSING, A.; BLAZHENETS, G.; BORMANN, T.; RAU, A.; SCHWABENLAND, M. *et al.* Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. **Brain.**; v. 144, n. 4, p :1263–1276, 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822001/>. Access on: 15 Dez. 2022.

HUANG, Y. W. A.; ZHOU, B.; WERNIG, M.; SÜDHOF, T.C. ApoE2, ApoE3, and ApoE4 Differentially Stimulate APP Transcription and A $\beta$  Secretion. **Cell.**, v.168, n. 3, p: 427-441, p:e21, 2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111074/>. Access on: 15 Dez. 2022.

HUANG, Y.; YANG, C.; XU, X.F.; XU, W.; LIU, S.W. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. **Acta Pharmacol Sin.**; v. 41, n. 9, p.1141-49, 2020. Doi:10.1038/s41401-020-0485-4.

HUGHES, C. P.; BERG, L.; DANZIGER, W. L.; COBEN, L. A.; MARTIN, R. L. A new clinical scale for the staging of dementia. **Br J Psychiatry.**, v.140, n. 6, p:566-572, 1982. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7104545/>. Access on: 15 Dez. 2022.

HUGON, J.; MSIKA, E.F.; QUENEAU, M.; FARID, K.; PAQUET, C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. **J. Neurol.**, v. 269, n. 1, p. 44–46, 18 jan. 2022.

HUGON, J.; QUENEAU, M.; SANCHEZ ORTIZ, M.; MSIKA, E.F.; FARID, K.; PAQUET, C. Cognitive decline and brainstem hypometabolism in long COVID: A case series. **Brain and Behavior**, v. 12, n. 4, 15 abr. 2022b.

ISMAEL, F.; BIZARIO, J. C. S.; BATTAGIN, T.; ZARAMELLA, B.; LEAL, F.E.; TORALES, J. *et al.* Post-infection depressive, anxiety and post-traumatic stress symptoms: A prospective cohort study in patients with mild COVID-19. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** v. 111, p: 110341, 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33940097/>. Access on: 15 Dez. 2022.

JAYWANT, A.; VANDERLIND, W. M.; ALEXOPOULOS, G. S.; FRIDMAN, C. B.; PERLIS, R. H.; GUNNING, F. M. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. **Neuropsychopharmacology.**, v. 46, n. 13, p :2235–4220, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884062/>. Access on: 15 Dez. 2022.

JESSEN, F.; AMARIGLIO, R.E.; VAN BOXTEL, M.; BRETILER, M.; CECCALDI, M.; CHÉTELAT, G. *et al.* A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement.**, v. 10, n. 6, p :844-52, 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317324/>. Access on: 15 Dez. 2022.

JOFRE-MONSENY, L.; LOBODA, A.; WAGNER, A.E.; HUEBBE, P.; BOESCH-SAADATMANDI, C.; JOZKOWICZ, A. *et al.* idEffects of apoE genotype on macrophage inflammation and heme oxygenase-1 expression. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 357, n. 1, p. 319–324, maio 2007.

JOFRE-MONSENY, L.; MINIHANE, A.-M.; RIMBACH, G. Impact of apoE genotype on oxidative stress, inflammation and disease risk. **Mol Nutr Food Res**, v. 52, n. 1, p. 131–145, jan. 2008.

KABBANI, N.; OLDS, J. L. Does COVID19 Infect the Brain? If So, Smokers Might Be at a Higher Risk. **Mol Pharmacol.**, v. 97, n. 5, p:351–353, 2020.

KESÄNIEMI, Y. A.; EHNHOLM, C.; MIETTINEN, T. A. Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apoprotein E phenotype. **J. Clin. Investig.**, v. 80, n. 2, p. 578–581, 1 ago. 1987.

KHANNA, S. *et al.* Profiling cognitive impairment in mild COVID-19 patients: A case-control study at a secondary healthcare centre in the hilly region of North India. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 0, n. 0, p. 0, 2022.

KOCH, W.; EHRENHAFT, A.; GRIESSER, K.; PFEUFER, A.; MÜLLER, J.; SCHÖMIG, A. *et al.* TaqMan systems for genotyping of disease-related polymorphisms present in the gene encoding apolipoprotein E. **Clin Chem Lab Med.**, v. 40, n. 11, p:1123-1131, 2002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12521230/>. Access on: 15 Dez. 2022.

KOVELIS, D.; SEGRETTI, N. O.; PROBST, V. S.; LAREAU, S. C.; FERNANDO BRUNETTO, A.; PITAA, F. *et al.* Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. **J Bras Pneumol.**, v. 34, n. 12, 2008. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200005>. Access on: 15 Dez. 2022.

KUO, C. L.; PILLING, L. C.; ATKINS, J. L.; MASOLI, J. A. H.; DELGADO, J.; KUCHEL, G. A. *et al.* APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK biobank community cohort. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.**, v. 75, n. 11, p:2231-2232, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32451547/>. Access on: 15 Dez. 2022.

LECHIEN, J. R.; CHIESA-ESTOMBA, C. M.; SIATI, D. R.; HOROI, M.; LE BOM, S. D.; RODRIGUEZ, A. *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **Eur Arch Otorhinolaryngol.** v. 277, n. 8, p :2251–61, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253535/>. Access on: 15 Dez. 2022.

LEE, S.; DEVANNEY, N.A.; GOLDEN, L. R.; SMITH, C. T.; SCHWARZ, J. L.; WALSH,

A. E. *et al.* APOE modulates microglial immunometabolism in response to age, amyloid pathology, and inflammatory challenge. **BioRxiv**, 2022. Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.05.17.492361>. Access on: 15 Dez. 2022.

LETH, S.; GUNST, J. D.; MATHIASSEN, V.; HANSEN, K.; SØGAARD, O.; ØSTERGAARD, L. *et al.* Persistent symptoms in patients recovering from COVID-19 in Denmark. **Open Forum Infect Dis.**, v. 8, n. 4, p: ofab042, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7928683/>. Access on: 15 Dez. 2022.

LIN, C. T.; XU, Y.F.; WU, J.Y.; CHAN, L. Immunoreactive apolipoprotein E is a widely distributed cellular protein. Immunohistochemical localization of apolipoprotein E in baboon tissues. **J Clin Invest**, v. 78, n. 4, p. 947–958, 1 out. 1986.

LIU, C.; KANEKIYO, T.; XU, H.; BU, G. “Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy.” **Nature reviews. Neurology** v. 9, n. 2, 2013, p. 106-18. Doi:10.1038/nrneurol.2012.263

LYNCH, S.; FERRANDO, S.J.; DORNBUSH, R.; SHAHAR, S.; SMILEY, A.; KLEPACZ, L. Screening for brain fog: Is the montreal cognitive assessment an effective screening tool for neurocognitive complaints post-COVID-19? **General Hospital Psychiatry**, v. 78, p. 80–86, set. 2022.

LU, R.; ZHAO, X.; LI, J.; NIU, P.; YANG, B.; WU, H. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet.** , v. 395, n. 10224, p.565-74, 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

MAHLEY, R.W.; RALL, S.C. Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. **Annul Rev Genomics Hum Genet.**; v. 1, p.507-37, 2000. Doi:10.1146/annurev.genom.1.1.507

MANDREKAR, S.; LANDRETH, G. E. Microglia and Inflammation in Alzheimer’s Disease. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, v. 9, n. 2, p:156-167, 2010. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20205644/>. Access on: 15 Dez. 2022.

MARTELLETTI, P.; BENTIVEGNA, E.; SPUNTARELLI, V.; LUCIANI, M. Long-COVID Headache. **SN Compr Clin Med.**; v. 3, n. 8, p:1704-1706, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8136258/>. Access on: 15 Dez. 2022.

MATSCHKE, J.; LÜTGEHETMANN, M.; HAGEL, C.; SPERHAKE, J.P.; SCHRÖDER, A.S.; EDLER, C. *et al.* Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. **Lancet Neurol.**, v.19, n. 11, p: 919-29, 2020. Doi:10.1016/S1474-4422(20)30308-2 .

MATTSSON, N.; GROOT, C.; JANSEN, W.J.; LANDAU, S.M.; VILLEMAGNE, V.L.; ENGELBORGHS, S. *et al.* Prevalence of the apolipoprotein E ε4 allele in amyloid β positive subjects across the spectrum of Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement.**, v. 14, n. 7, p. 914-24. Doi:10.1016/j.jalz.2018.02.009

MAZZA, M.G.; PALLADINI, M.; DE LORENZO, R.; MAGNAGHI, C.; POLETTI, S.; FURLAN, R.; *et al.* Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19

survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. **Brain Behav Immun.** v. 94, p:138–47, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7903920/>. Access on: 15 Dez. 2022.

MENDES-LANA, A.; PENA, G.G.; FREITAS, S.N.; LIMA, A.A.; NICOLATO, R.L.; NASCIMENTO-NETO, R.M. *et al.* Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. **Braz. J. Med. Biol.** v. 40, n. 1, p. 49–56, jan. 2007.

MESCI, P.; de SOUZA, J.S.; MARTIN-SANCHO, L.; MACIA, A.; SALEH, A.; YIN, X. *et al.* SARS-CoV-2 infects human brain organoids causing cell death and loss of synapses that can be rescued by treatment with Sofosbuvir. **PLoS Biol.**, v.20, n. 11, p. e3001845, 2022. Doi:10.1371/journal.pbio.3001845.

MESULAM, MM. **Principles of behavioral and cognitive neurology.** 2 ed. New York: Oxford University Press, 2000.

MISKOWIAK, K. W.; JOHNSEN, S.; SATTLER, S. M.; NIELSEN, S.; KUNALAN, K.; RUNGBY, J. *et al.* Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. **Eur Neuropsychopharmacol.**, v. 46, p :39–48, 2021.

MIYATA, M.; SMITH, J. D. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and  $\beta$ -amyloid peptides. **Nature Genetics**, v. 14, n. 1, p. 55–61, set. 1996.

MOURA, A.E.F.; OLIVEIRA, D.N.; TORRES, D.M.; TAVARES-JÚNIOR, J.W.L.; NÓBREGA, P.R.; BRAGA-NETO, P.; SOBREIRA-NETO, M.A. Central hypersomnia and chronic insomnia: expanding the spectrum of sleep disorders in long COVID syndrome - a prospective cohort study. **BMC Neurol.** v.22, p:417, 2022. Available from: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-022-02940-7>

MORRIS, J. C. The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules. **Neurology.**, v. 43, n. 11, p: 2412-2414, 1993. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8232972/>. Access on: 15 Dez. 2022.

NATH, A. Long-Haul COVID. **Neurology.**, v. 95, n. 13, p :559–60, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788251/>. Access on: 15 Dez. 2022.

NEGRINI, F.; FERRARIO, I.; MAZZIOTTI, D.; BERCHICCI, M.; BONAZZI, M.; DE SIRE, A. *et al.* Neuropsychological Features of Severe Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients at Clinical Stability and Clues for Postacute Rehabilitation. **Arch Phys Med Rehabil.**, v. 102, n. 1, p:155–158, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7521874/>. Access on: 15 Dez. 2022.

NEUMANN, B.; SCHMIDBAUER, M. L.; DIMITRIADIS, K.; OTTO, S.; KNIER, B., NIESEN, W.D. *et al.* Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. **J Neurol Sci.**, v. 418, p.117090, 2020. Doi:10.1016/j.jns.2020.117090  
OLAISEN, B.; TEISBERG, P.; GEDDE-DAHL, T. The locus for apolipoprotein E (apoE) is linked to the complement component C3 (C3) locus on chromosome 19 in man. Human

**Genetics**, v. 62, n. 3, p. 233–236, dez. 1982.

ORIÁ, R. B. **Genotipagem da apolipoproteína E e sua associação com déficits cognitivos em crianças com diarreia e desnutrição no nordeste do Brasil**. 2004. 200f. Tese (Doutorado). Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia; Doutorado em Farmacologia, Fortaleza, 2004.

OUR WORLD IN DATA. **Coronavírus (COVID-19)-Worldwide**. 2023. Disponível em: <https://news.google.com/covid19/map?hl=ptR&mid=%2Fm%2F02j71&gl=BR&ceid=BR%3Apt-419>. Acesso em: 10 Feb 2023

OWNBY, R. L.; CROCCO, E.; ACEVEDO, A.; JOHN, V.; LOEWENSTEIN, D. Depression and risk for Alzheimer disease: Systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. **Arch Gen Psychiatry**, v. 63, n. 5, p: 530–538, 2006. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3530614/>. Access on: 15 Dez. 2022.

OXLEY, T. J.; MOCCO, J.; MAJIDI, S.; KELLNER, C. P.; SHOIRAH, H.; SINGH, I. P. *et al.* Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. **N Engl J Med.**, v. 382, n. 20, p :e60, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343504/>. Access on: 15 Dez. 2022.

PELLEGRINI, L.; ALBECKA, A.; MALLERY, D.L.; KELLNER, M.J.; PAUL, D.; CARTER, A.P. *et al.* SARS-CoV-2 Infects the Brain Choroid Plexus and Disrupts the Blood-CSF Barrier in Human Brain Organoids. **Cell Stem Cell**. v. 27, n. 6, p. 951-61, 2020. Doi:10.1016/j.stem.2020.10.001

PENDLEBURY, S.T.; ROTHWELL, P. M. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. **Lancet Neurol.**, v. 18, n. 3, p :248–58, 2019. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30442-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(18)30442-3/fulltext). Access on: 15 Dez. 2022.

PETERSEN, R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. **J Intern Med.**, v.256, n. 3, p: 183-194, 2004. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15324362/>. Access on: 15 Dez. 2022.

PFEFFER, R. I.; KUROSAKI, T. T.; HARRAH, C. H.; CHANCE, M. J. M.; FILOS, S. Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community. **J Gerontol.**, v. 37, n. 3, p: 323-329, 1982. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7069156/>. Access on: 15 Dez. 2022.

PFOH, E. R.; CHAN, K.S.; DINGLAS, V.D.; GIRARD, T. D.; JACKSON, J. C.; MORRIS, P. E. *et al.* Cognitive screening among acute respiratory failure survivors: A cross-sectional evaluation of the Mini-Mental State Examination. **Crit Care.**, v. 19, n. 1, 2015. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939482/>. Access on: 15 Dez. 2022.

PILOTTO, A.; CRISTILLO, V.; PICCINELLI, S. C.; ZOPPI, N.; BONZI, G.; SATTIN D. *et al.* Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. **Neurol Sci.**, v. 42, p: 4903–4907, 2021. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05586-4>. Access on: 15 Dez. 2022.

POIRIER, J. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. **J Psychiatry Neurosci.**, v. 21, n. 2, p: 128–134, 1996. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1188752/>. Access on: 15 Dez. 2022.

PREMRAJ, L.; KANNAPADI, N.V.; BRIGGS, J.; SEAL, S.M.; BATTAGLINI, D.; FANNING, J. *et al.* Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. **J. Neurol. Sci.**, v. 434, p. 120162, mar. 2022.

PUCHNER, B., SAHANIC, S.; KIRCHMAIR, R.; PIZZINI, A.; SONNWEBER, B.; WÖLL, E. *et al.* Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: An observational cohort study. **Eur J Phys Rehabil Med.**, v. 57, n. 2, p :189–98, 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33448756/>. Access on: 15 Dez. 2022.

RAIHA, I.; MARNIEMI, J.; PUUKKA, P.; TOIKKA, T.; EHNHOLM, C.; SOURANDER, L. Effect of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins on vascular and nonvascular mortality in the elderly. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 17, p. 1224–32, 1997.

RAMANI, A.; MÜLLER, L.; OSTERMANN, P.N.; GABRIEL, E.; ABIDA-ISLAM, P.; MÜLLER-SCHIFFMANN, A. *et al.* SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. **EMBO J.**; v. 39, n. 20, p.e106230, 2020. Doi:10.15252/embj.2020106230

RASS, V.; BEER, R.; SCHIEFECKER, A. J.; KOFLER, M.; LINDNER, A.; MAHLKNECHT, P. *et al.* Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. **Eur J Neurol.**; v. 28, n. 10, p :3348–59, 2021.

RAZ, N.; RODRIGUE, K. M. Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. **Neurosci Biobehav Rev.**, v. 30, n. 6, p:730-748, 2006. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6601348/>. Access on: 15 Dez. 2022.

REDDY, S. Three Months In, These Patients Are Still Ravaged by Covid's Fallout. **The Wall Street Journal**, 2020. Available from: <https://www.wsj.com/articles/three-months-in-these-patients-are-still-ravaged-by-covids-fallout-11593612004>. Access on: 15 Dez. 2022.

ROCHA, L. CNN BRASIL. **O que são ondas da Covid-19 e por que o Brasil pode estar diante da terceira.** 2021. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/o-que-sao-ondas-da-covid-19-e-por-que-o-brasil-pode-estar-diante-da-3/#:~:text=%E2%80%9CQuando%20observamos%20os%20gr%C3%A1ficos%20da,teve%20o%20pico%20em%20mar%C3%A7o>. Acesso em: 10 Fev. 2023.

ROGERS, J. P.; CHESNEY, E.; OLIVER, D.; POLLAK, T. A.; MCGUIRE, P.; FUSAR-POLI, P. *et al.* Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. **Lancet Psychiatry.**,v. 7, n. 7, p: 611–627, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437679/>. Access on: 15 Dez. 2022.

RUETER, J.; RIMBACH, G.; HUEBBE, P. Functional diversity of apolipoprotein E: from subcellular localization to mitochondrial function. **Cell Mol Life Sci.** v. 79, n. 9, p.499, 2022. Doi:10.1007/s00018-022-04516-7

SAMUDYATA; OLIVEIRA, A.O.; MALWADE, S.; RUFINO DE SOUSA, N.; GOPARAJU, S.K. et al. SARS-CoV-2 promotes microglial synapse elimination in human brain organoids. **Mol Psychiatry**. v. 27, n. 10, p. 3939-50, 2022. Doi:10.1038/s41380-022-01786-2.

SANTOMAURO, D. F.; MANTILLA, H. A. M.; SHADID, J.; ZHENG, P.; ASHBAUGH, C.; PIGOTT, D. M. *et al.* Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. **Lancet.**, v. 398, n. 10312, p:1700-1712, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8500697/>. Access on: 15 Dez. 2022.

SARTORI, A. C.; VANCE, D. E.; SLATER, L. Z.; CROWE, M. The impact of inflammation on cognitive function in older adults: Implications for healthcare practice and research. **J Neurosci Nurs.**, v. 44, n. 4, p: 206-217, 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3390758/>. Access on: 15 Dez. 2022.

SCACCHI, R.; CORBO, R.M.; RICKARDS, O.; MANTUANO, E.; GUEVARA, A.; DE STEFANO, G.F.; 1997. Apolipoprotein B and E genetic polymorphisms in the Cayapa Indians of Ecuador. **Hum. Biol.**; v. 69, n. 3, p. 375–82, 1997.

SCIENTIFIC TF. SNP APOE, C\_\_3084793\_20 [Internet]. Available from: <https://www.bioz.com/result/snp>

SEGEV, Y.; BARRERA, I.; OUNALLAH-SAAD, H.; WIBRAND, K.; SPORILD, I.; LIVNE, A. *et al.* PKR inhibition rescues memory deficit and ATF4 overexpression in ApoE epsilon4 human replacement mice. **J Neurosci.**; v. 35, p. 12986–12993. 2015.

SINGH, P. P.; SINGH, M.; MASTANA, S. S. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. **Annals of Human Biology**, v. 33, n. 3, p. 279–308, 9 jan. 2006.

SNP ABI3, C\_2270073\_20 [Internet]. Available from: <https://www.bioz.com/result/snp>

SHAW, K.; BELL, L.; BOYD, K.; GRIJSEELS, D. M.; CLARKE, D.; BONNAR, O. *et al.* Neurovascular coupling and oxygenation are decreased in hippocampus compared to neocortex because of microvascular differences. **Nat Commun.**, v. 12, n. 1, p: 3190, 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34045465/>. Access on: 15 Dez. 2022.

SOLOMON, I. H.; NORMANDIN, E.; BHATTACHARYYA, S.; MUKERJI, S. S.; KELLER, K.; ALI, A. S. *et al.* Neuropathological Features of Covid-19. **N Engl J Med.**, v. 383, n. 10, p :989-992, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32530583/>. Access on: 15 Dez. 2022.

SOMANI, S.; PATI, S.; GASTON, T.; CHITLANGIA, A.; AGNIHOTRI, S. De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19. **Ann Clin Transl Neurol.**, v. 7, n. 7, p:1249-1244, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32407609/>. Access on: 15 Dez. 2022.

TAQUET, M.; DERCON, Q.; LUCIANO, S.; GEDDES, J. R.; HUSAIN, M.; HARRISON, P. J. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. **PLoS Med.**, v. 18, n. 9, 2021. Available

from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003773>. Access on: 15 Dez. 2022.

TAVARES JUNIOR, J. W. L. **Avaliação da acurácia da escala de *addenbrooke* como Instrumento de rastreio cognitivo de pacientes idosos com baixa escolaridade**. 2020.105f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, Ceará, 2020. Disponível em: [https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/49684/1/2020\\_dis\\_jwltavaresjunior.pdf](https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/49684/1/2020_dis_jwltavaresjunior.pdf). Acesso em: 15 Dez. 2022.

TAVARES-JÚNIOR, J. W. L.; COIMBRA, P. P. A.; BRAGA-NETO, P. Post Coronavirus Disease 2019 Vaccine-associated Acute Myeloneuropathy Responsive to Plasmapheresis. **Rev Soc Bras Med Trop**. v.55, p: e0015, 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35674552/>. Access on: 15 Dez. 2022

TAVARES-JÚNIOR, J.W. L.; OLIVEIRA, D. N.; SILVA, J. B.S.; FEITOSA, W. L. Q.; SOUSA, A. V. M.; CUNHA, L. C.V. *et al.* Long-covid cognitive impairment: Cognitive assessment and apolipoprotein E (APOE) genotyping correlation in a Brazilian cohort. **Front Psychiatry**., v.13, p: 947583, 2022a. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9423011/>. Access on: 15 Dez. 2022

TAVARES-JÚNIOR, J. W. L.; DE SOUZA, A. C. C.; BORGES, J. W. P.; OLIVEIRA, D.N.; SIQUEIRA-NETO, J. I.; SOBREIRA-NETO, M. A. *et al.* COVID-19 associated cognitive impairment: A systematic review. **Cortex**, v. 152, p:77-97, 2022b. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35537236/>. Access on: 15 Dez. 2022

THERMO FISHER SCIENTIFIC. **PureLink™ Genomic DNA Mini Kit**. 2022a. Available from: <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/br/pt/K182002>. Access on: 15 Dez. 2022.

THERMO FISHER SCIENTIFIC. **TaqMan™ SNP Genotyping Assay, human**. 2022b. Available from: <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/4351379>. Access on: 15 Dez. 2022.

TOSCANO, G.; PALMERINI, F.; RAVAGLIA, S.; RUIZ, L.; INVERNIZZI, P.; CUZZONI, M. G. *et al.* Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. **N Engl J Med.**, v. 382, n. 26, p:2574–6, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302082/>. Access on: 15 Dez. 2022

ULRICH, V.; KONANIAH, E. S.; HERZ, J.; GERARD, R.D.; JUNG, E.; YUHANNA, I.S. *et al.* Genetic variants of ApoE and ApoER2 differentially modulate endothelial function. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 111, n. 37, p. 13493–13498, 16 set. 2014.

UTERMANN, G.; HEES, M.; STEINMETZ, A. Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. **Nature**, v. 269, n. 5629, p. 604–607, 1 out. 1977.

VARGA, Z.; FLAMMER, A. J.; STEIGER, P.; HABERECKER, M.; ANDERMATT, R.; ZINKERNAGEL, A. S. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **Lancet**, v. 395, n. 10234, p:1417-1418, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325026/>. Access on: 15 Dez. 2022

WANG, C.; ZHANG, M.; GARCIA, G. Jr; TIAN, E.; CUI, Q.; CHEN, X. *et al.* ApoE-Isoform-Dependent SARS-CoV-2 Neurotropism and Cellular Response. **Cell Stem Cell.**; v.28, n. 2, p. 331-342.e5, 2021. Doi:10.1016/j.stem.2020.12.018

WEISGRABER, K. H.; RALL, S. C.; MAHLEY, R. W. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. **J. Biol. Chem.**, v. 256, n. 17, p. 9077–83, 10 set. 1981.

WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A.C.; PEACOCK, S.J.; PRESCOTT, H.C.. IPathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782, 25 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Coronavirus disease (COVID-19) pandemic Technical guidance**. 2022. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Access on: 15 Dez. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO). **Post COVID-19 condition (Long COVID)**. 2022. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition#:~:text=It%20is%20defined%20as%20the,months%20with%20no%20other%20explanation>. Access on: 23 Feb. 2023

WU, Y.; XU, X.; CHEN, Z.; DUAN, J.; HASHIMOTO, K.; YANG, L. *et al.* Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. **Brain Behav Immun.**; v. 87, p: 18-22, 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146689/>. Access on: 15 Dez. 2022.

WU, H.; HUANG, Q.; YU, Z.; WU, H.; ZHONG, Z. The SNPs rs429358 and rs7412 of APOE gene are association with cerebral infarction but not SNPs rs2306283 and rs4149056 of SLCO1B1 gene in southern Chinese Hakka population. **Lipids Health Dis.**, v.19, n. 202, 2020. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-020-01379-4>. Access on: 15 Dez. 2022.

YAHIAOUI-DOKTOR, M.; LUCK, T.; RIEDEL-HELLER, S. G.; LOEFFLER, M.; WIRKNER, K.; ENGEL, C. Olfactory function is associated with cognitive performance: Results from the population-based LIFE-Adult-Study. **Alzheimers Res Ther.**; v. 11, n. 1, p: 43, 2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077241/>. Access on: 15 Dez. 2022.

YESAVAGE, J. A.; BRINK, T.L.; ROSE, T.L.; VIRWNIA, H.; ADFY, M.; LEIRER, V.O. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. **J Psychiatr Res.**, v. 17, n. 1, p :37-49, 1982. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7183759/>. Access on: 15 Dez. 2022.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med.**, v. 383, n. 8, p: 727-733, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>. Access on: 15 Dez. 2022.

ZHANG, H.; SHAO, L.; LIN, Z.; LONG, Q. X.; YUAN, H.; CAI, L. *et al.* APOE interacts

with ACE2 inhibiting SARS-CoV-2 cellular entry and inflammation in COVID-19 patients. **Signal Transduct Target Ther.**, v. 7, n. 1, p: 261, 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9340718/>. Access on: 15 Dez. 2022.

ZHOU, H.; LU, S.; CHEN, J.; WEI, N.; WANG, D.; LYU, H. *et al.* The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. **J Psychiatr Res.**, v.129, p :98–102, 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7324344/>. Access on: 15 Dez. 2022.

ZORKINA, Y.; SYUNYAKOV, T.; ABRAMOVA, O.; ANDRYUSHCHENKO, A.; ANDREUYK, D.; ABBAZOVA, E. *et al.* Positive Effect of Cognitive Training in Older Adults with Different APOE Genotypes and COVID-19 History: A 1-Year Follow-Up Cohort Study. **Diagnostics.**, v. 12, n. 10, p :2312, 2022.

## 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 AVALIAÇÃO DO PACIENTE****NOME/IDADE/GÊNERO:****ESCOLARIDADE:****SINTOMAS CLÍNICOS FASE AGUDA DA COVID-19:****QUEIXAS ATUAIS ESPONTÂNEAS:****QUEIXAS ATUAIS PÓS-COVID (SURGIMENTO OU PIORA; HÁ QUANTO TEMPO?):** **ANOSMIA** **DISGEUSIA** **COGNITIVAS (MEMÓRIA, ATENÇÃO, RACIOCÍNIO LENTO)** **CEFALEIA** **SINTOMAS SONO (DIFICULDADE PARA DORMIR; INÍCIO, MEIO OU FIM?;)** **SINTOMAS ANSIOSOS/DEPRESSIVOS****DIAGNÓSTICOS ANTES DO COVID:****DIAGNÓSTICOS PÓS-COVID:****MEDICAÇÕES EM USO:****HISTÓRIA FAMILIAR:****RESUMO DA HISTÓRIA:****EXAMES COMPLEMENTARES REALIZADOS COM DATA:****EXAME NEUROLÓGICO:****ESCALAS > MEEM:\_\_\_/30 GDS:\_\_\_\_\_ BECK:\_\_\_\_\_****CDR:\_\_\_\_\_****FCS:****NNCC:**

**FORÇA TONUS E TROFISMO:**

**REFLEXOS:**

**COORDENAÇÃO:**

**SENSIBILIDADE:**

**MARCHA / ROMBERG:**

**CONDUTA:**

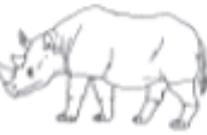
ANEXOS

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

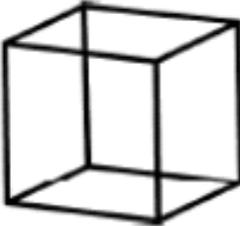
<b>EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA</b> Título original: Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R)						
Referências bibliográficas - Versão original: Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21:1 073-08. Versão adaptada: Amarel Carvalho V & Carmelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. Dementia & Neuropsychologia 2007; 2: 212-216.						
Nome: _____ Data de nascimento: _____ Nome do Hospital: _____	Data da avaliação: ...../...../..... Nome do examinador:..... Escolaridade:..... Profissão:..... Dominância manual:.....					
<b>ORIENTAÇÃO</b>						
> 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"/>
<b>REGISTRO</b>						
> 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"/>
<b>ATENÇÃO &amp; CONCENTRAÇÃO</b>						
> 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"/>
<b>MEMÓRIA - Recordação</b>						
> Pergunte quais as palavras que o indivíduo acabara de repetir. Dar um ponto para cada .....						[Escore 0-3] <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>MEMÓRIA - Memória anterógrada</b>						
> 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	.....	.....	.....			
<b>MEMÓRIA - Memória Retrógrada</b>						
> 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"/>

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA																								
<b>FLUÊNCIA VERBAL - Letra "P" e Animais</b>																								
<p>&gt; <b>Letras</b></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> <p><input type="text"/></p>																							
<table border="1"> <tr> <td>0-15 seg</td> <td>16-30 seg</td> <td>31-45 seg</td> <td>46-60 seg</td> <td> <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>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>total</td><td>acertos</td></tr> </table> </td> </tr> </table>	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>0</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	0	0	total	acertos	A I C Z E J F M E A U O G N L
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>0</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	0	0	total	acertos		
17	7																							
14-17	6																							
11-13	5																							
8-10	4																							
5-7	3																							
4-5	2																							
2-3	1																							
0	0																							
total	acertos																							
<p>&gt; <b>Animais</b></p> <p>Diga: "Agora você poderia dizer o maior número de animais que conseguir, começando com qualquer letra?"</p>	<p>[Escore 0-7]</p> <p><input type="text"/></p>																							
<table border="1"> <tr> <td>0-15 seg</td> <td>16-30 seg</td> <td>31-45 seg</td> <td>46-60 seg</td> <td> <table border="1"> <tr><td>21</td><td>7</td></tr> <tr><td>17-21</td><td>6</td></tr> <tr><td>14-18</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>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>total</td><td>acertos</td></tr> </table> </td> </tr> </table>	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>14-18</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>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>total</td><td>acertos</td></tr> </table>	21	7	17-21	6	14-18	5	11-13	4	9-10	3	7-8	2	5-6	1	0	0	total	acertos	
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>14-18</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>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>total</td><td>acertos</td></tr> </table>	21	7	17-21	6	14-18	5	11-13	4	9-10	3	7-8	2	5-6	1	0	0	total	acertos		
21	7																							
17-21	6																							
14-18	5																							
11-13	4																							
9-10	3																							
7-8	2																							
5-6	1																							
0	0																							
total	acertos																							
<b>LINGUAGEM - Compreensão</b>																								
<p>&gt; 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> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p>																							
<h1>Feche os olhos</h1>																								
<p>&gt; Comando :</p> <p>" Pegue este papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque-o no olho."</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> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p>																							
<b>LINGUAGEM - Escrita</b>																								
<p>&gt; 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> <p><input type="text"/> <input type="text"/></p>																							

## 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 C A U G N 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• A apontar para aquela que está associada com a monarquia _____</li> <li>• A apontar para aquela que é encontrada no Pantanal _____</li> <li>• A apontar para aquela que é encontrada na Antártica _____</li> <li>• A apontar para aquela que tem uma relação náutica _____</li> </ul>	[Escore 0-4] <input type="text"/>	

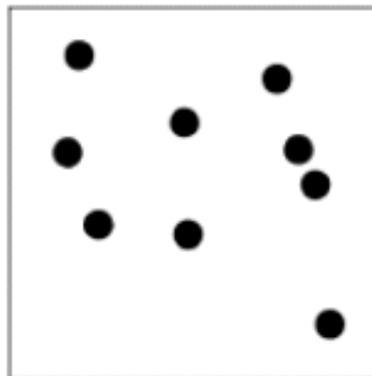
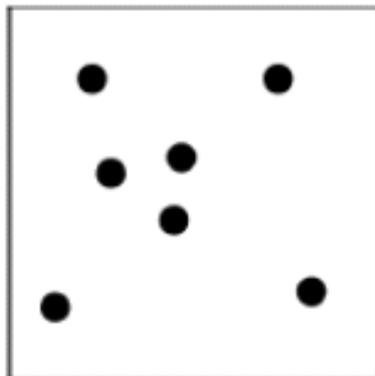
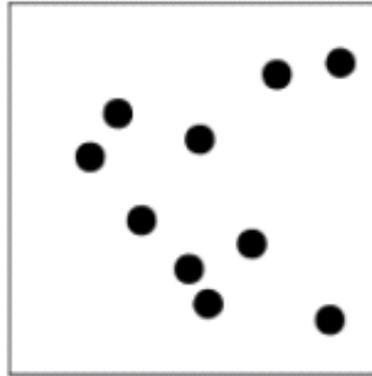
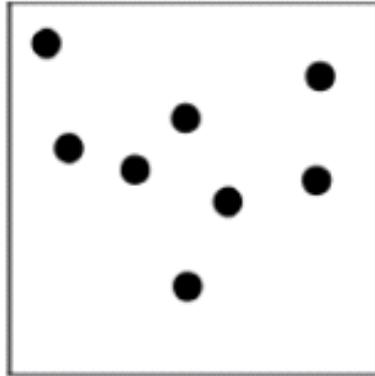
## EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

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

<b>HABILIDADES PERCEPTIVAS</b>					VISUAL-ESPACIAL
➤ Peça ao indivíduo para identificar as letras:			[Escore 0-4]	<input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>	
					
<input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>	<input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>		
<b>RECORDAÇÃO &amp; RECONHECIMENTO</b>					MEMÓRIA
➤ Peça "Agora você vai me dizer o que você se lembra daquele nome e endereço que nós repetimos no começo".			[Escore 0-7]	<input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>	
<b>Renato Moreira</b> Rua Bela Vista 73 Santarém Pará	..... ..... ..... .....				
➤ 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 style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/>	
Ricardo Moreira	Renato Moreira	Renato Nogueira	Recordação		
Bela Vida	Boa Vista	Bela Vista	Recordação		
37	73	76	Recordação		
Santana	Santarém	Belém	Recordação		
Pará	Ceará	Paraná	Recordação		
<b>Escores Gerais</b>					
	MEEM	/30			
	ACE-R	/100			
<b>Subtotais</b>					
	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)

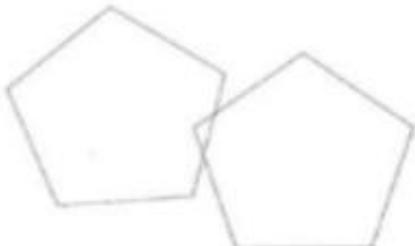
**EVOCAÇÃO**

- 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? <sup>10,4,1</sup>	1	0
2. Você deixou muitos de seus interesses e atividades? Have you dropped many of your activities and interests? <sup>10,4</sup>	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? <sup>10</sup>	0	1
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo? Are you in good spirits most of the time? <sup>10</sup>	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? <sup>10,4</sup>	1	0
8. Você sente que sua situação não tem saída? Do you feel helpless? <sup>10</sup>	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? <sup>10,4</sup>	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? <sup>10</sup>	0	1
13. Você se sente cheio de energia? Do you feel full of energy? <sup>10</sup>	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? <sup>10</sup>	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.

# PRODUÇÃO CIENTÍFICA

## ARTIGO 1 PUBLICADO

CORTEX 152 (2022) 77–97



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

**ScienceDirect**

Journal homepage: [www.elsevier.com/locate/cortex](http://www.elsevier.com/locate/cortex)



### Review

## COVID-19 associated cognitive impairment: A systematic review



José W.L. Tavares-Júnior <sup>a,\*</sup>, Ana C.C. de Souza <sup>b</sup>, José W.P. Borges <sup>c</sup>, Danilo N. Oliveira <sup>a</sup>, José I. Siqueira-Neto <sup>a</sup>, Manoel A. Sobreira-Neto <sup>a</sup> and Pedro Braga-Neto <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Medicine, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil

<sup>b</sup> Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza-CE, Brazil

<sup>c</sup> Department of Nursing, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brazil

<sup>d</sup> Center of Health Sciences, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 5 October 2021

Reviewed 7 February 2022

Revised 7 March 2022

Accepted 9 April 2022

Action editor Brad Dickerson

Published online 18 April 2022

##### Keywords:

COVID-19

Cognitive impairment

SARS-CoV-2 infection

Dementia

Risk factor

#### ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 has a wide range of clinical manifestations. Neurological manifestations in COVID-19 patients were demonstrated during the pandemic, including cognitive impairment. This study aimed to determine any relationship between COVID-19 and cognitive complaints, such as dementia, mild cognitive impairment (MCI), or subjective cognitive decline (SCD).

**Methods:** We performed a systematic review of MEDLINE via Ebsco, Cochrane EMBASE, SCOPUS, and LILACS electronic databases of observational studies with COVID-19 patients confirmed by serology or PCR who developed new cognitive impairment or deteriorated from previous cognitive impairment after infection. This review protocol was recorded on PROSPERO with registration number CRD 42021241590.

**Results:** A total of 3,520 articles were retrieved and read. Twenty-two studies were selected for our review. A wide range of cognitive assessment tools ( $n = 25$ ) was used. The most described affected domains in these studies were executive functions, attention, and episodic memory. Thirteen studies showed a pattern of cognitive impairment in processing speed, inattention, or executive dysfunction assessed through working memory.

**Conclusion:** This review highlights the high frequency of cognitive impairment after COVID-19 infection. However, we were unable to differentiate whether the cognitive impairment found corresponded to mild cognitive impairment or dementia through data from selected studies, and this issue serves as one objective of future studies to be addressed on this topic.

© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Abbreviations:** AD, Alzheimer's disease; MoCA, Montreal cognitive assessment; MCI, Mild cognitive impairment.

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [wagnerleonejr@gmail.com](mailto:wagnerleonejr@gmail.com) (J.W.L. Tavares-Júnior), [anaciacs.doc@gmail.com](mailto:anaciacs.doc@gmail.com) (A.C.C. de Souza), [josewictoborges@gmail.com](mailto:josewictoborges@gmail.com) (J.W.P. Borges), [danielonunesoliveira@gmail.com](mailto:danielonunesoliveira@gmail.com) (D.N. Oliveira), [jibiapinaneto@yahoo.com.br](mailto:jibiapinaneto@yahoo.com.br) (J.I. Siqueira-Neto), [manoelsobreira@yahoo.com.br](mailto:manoelsobreira@yahoo.com.br) (M.A. Sobreira-Neto), [pbraganeto@ufc.br](mailto:pbraganeto@ufc.br) (P. Braga-Neto).

<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.04.006>

0010-9452/© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

In November 2019, an unknown cause outbreak of pneumonia in Wuhan, Hubei province, China, began to attract Chinese health authorities' attention. COVID-19 was declared a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020, with high levels of contamination and mortality in China, Italy, and Spain, and later in other countries (WHO, 2021). COVID-19 has a wide range of clinical manifestations (Guan et al., 2019). Of note, neurological manifestations in COVID-19 patients were demonstrated during the pandemic (Wu et al., 2020). In a study conducted in Wuhan, Hubei province, 36.4% of the patients presented some neurological manifestation, with central involvement being more common (dizziness, headache, altered level of consciousness, stroke, ataxia, and epilepsy). Also, patients with severe disease were more likely to develop neurological disorders, especially disorders of consciousness, acute cerebrovascular disease, and musculoskeletal disease (Mao et al., 2020).

Aside from general neurological manifestations, cognitive impairment was evaluated in COVID-19 patients. A Chinese study evaluated the cognition of 29 COVID-19 patients using digital questionnaires, relating cognitive complaints to high C-reactive protein levels during the disease's acute phase (Zhou et al., 2020). Another study evaluated cognitive impairment in outpatients, using Mini-Mental State Evaluation (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Hamilton Rating Scale for Depression, and Functional Independence Measure (FIM), finding 80% of cognitive impairment (Alemanno et al., 2021). Moreover, different cognitive presentations have been described, such as encephalopathy associated with severe conditions (Delorme et al., 2020) and akinetic mutism associated with severe neurological manifestations in patients with APOE 4 allele of Apolipoprotein E has been described (Lumsden et al., 2020). This association is significant since the same allele confers a higher risk of sporadic Alzheimer's disease (AD) (Poirier et al., 1993).

The growing population aging over the past few decades has been associated with increased cognitive disorders. Data from Alzheimer's Disease International (ADI) report 46.8 million people living with dementia worldwide in 2015. This number is estimated to be around 74.5 million in 2030 and 131.5 million in 2050. Alzheimer's disease is the most common form of dementia and accounts for 50–70% of dementia cases (Prince et al., 2015). The prevalence of mild cognitive impairment (MCI) is 12–18% among adults over 65 years of age, and the annual progression rates from MCI to AD are 10–15% (Ding et al., 2015). Neuropathological alterations of amnesic MCI are intermediate between normal individuals and those with Alzheimer's disease, involving tau protein neurofibrillary tangles, beta-amyloid deposits, and neurodegeneration. Also, a minor injury burden emerges when MCI represents a stage before AD, which is theoretically susceptible to medicating action (Petersen et al., 2006). Besides these conditions, subjective cognitive decline is a condition before MCI and a possible dementia precursor. It represents individuals with cognitive complaints without objective evidence of cognitive

impairment (Jessen et al., 2014). Therefore, it is crucial to identify whether COVID-19 possible neurologic lesions are associated with more significant cognitive impairment.

This study aimed to determine any relationship between COVID-19 and cognitive complaints, such as dementia, mild cognitive impairment (MCI), or subjective cognitive decline (SCD).

## 2. Methods

We performed a systematic review of observational studies based on the recommendation from the Cochrane Collaboration (Higgins & Green, 2011). This review protocol was registered on PROSPERO – International Prospective Register of Systematic Reviews— under registration number CRD 42021241590.

### 2.1. Search strategy

The search strategy will be performed to enhance methodological transparency and improve the reproducibility of the findings, following the PRISMA checklist (Moher et al., 2015). This systematic review study included six stages: 1 – formulating the central research question (theme identification); Step 2 – defining the inclusion and exclusion criteria and literature search; Step 3 – categorizing primary studies (defining data to be extracted from the selected studies); Step 4 – assessing the studies included; Step 5 – interpreting results; 6 – performing knowledge synthesis of the results obtained from the studies assessed (Jackson, 1980; Mendes et al., 2008; Whittemore & Knaf, 2005).

Additionally, we used the PICo method (Population: Interest evaluated (cognitive impairment); and “Co” is the context (risk of developing cognitive impairment). Then, we elaborated the guiding question of this review to ensure scientific literature systematic search: “Do COVID-19 patients develop greater cognitive impairment?”.

Studies were retrieved from five electronic bibliographic databases: MEDLINE via Ebsco, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Excerpta Medica database (EMBASE), SCOPUS, and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), from inception until March 30, 2021. No restriction regarding the publication date was considered in this systematic review. No filters were used in order to find as many results as possible, leaving this filtering for a later decision. The reference section of the included studies was considered for additional relevant studies. The search strategy consisted only of crucial terms according to a pre-established PICo acronym. Two researchers (JWLTJ and ACCS) carried out a search strategy in all databases independently. Also, bibliographic software EndNote (<https://www.myendnoteweb.com/>) was used to store, organize, and manage all the references and ensure a systematic and comprehensive search.

First of all, we identified the existence of specific subject headings index in each database (such as MeSH terms, Emtree terms, and DeCS-Health Science Descriptors) and their

synonyms (keywords). The natural language was used with controlled language (descriptors) to expand search results (Araújo, 2020; Siddaway et al., 2019). The search terms were combined using the Boolean operators 'AND' and 'OR' (Nunes et al., 2018).

## 2.2. Study selection

We included studies with COVID-19 patients confirmed by serology or PCR who developed new cognitive impairment or worsened from previous cognitive impairment after infection. There was no restriction regarding age, previous disease, gender, or ethnicity. Inclusion criteria were articles in English, and COVID-19 confirmed by serology or PCR with new or deteriorated cognitive impairment with detailed cognitive evaluation. Exclusion criteria were studies focusing on psychiatric manifestations, guidelines, and institutional protocols. Regarding the study design, we included prospective or retrospective and cross-sectional studies. This systematic review had no restrictions concerning the settings of the target population.

## 2.3. Screening and data extraction

Initially, two researchers independently conducted a database search and sent it to the Mendeley reference manager to exclude duplicate documents. After duplicates exclusion, two independent investigators (JWLJ and ACCS) screened the studies from their titles and abstracts information. Any disagreement ensued a new evaluation of the article and, if disagreement persisted, a third reviewer (PBN) would make a final decision. The resulting studies were evaluated according to eligibility criteria. Then, articles were read in their entirety

using the same previous procedure. Study selection results were reported using PRISMA Flowchart. A standardized form was used for data extraction once achieving consensus on selected studies. Information extracted included country, author, year, objectives, study design, the prevalence of cognitive impairment in selected studies, primary results, median age, sample size and type, time of evaluation from COVID-19 onset, and the cognitive and functional assessment instruments used for diagnosis.

## 2.4. Qualitative synthesis

For the qualitative synthesis of the systematic review, the analyzes will follow three steps: 1) preliminary synthesis of the included studies, from the identification of their characteristics, their clinical contexts, the tools used to measure cognitive decline and the cognitive results found; 2) exploration of the relationships between study data, identifying those that work with similar instruments and outcomes or even different instruments dealing with similar outcomes; 3) and evaluation of the robustness of the synthesis, which includes criticism about the methodological quality of the included studies and how this quality influences the results of the primary studies (Popay et al., 2006).

In addition, we dicotomized studies between those that included acute and subacute phase patients (<12 weeks from COVID-19 onset) from those that evaluated cognitive

impairment after this phase (>12 weeks from COVID-19 onset), in order to differentiate COVID-19 acute and subacute from chronic effects on cognition (Nalbandian et al., 2021).

At the end of the synthesis process, the analysis of the relationships within and between the studies described led to an overall assessment of the strength of the available evidence to draw conclusions based on a narrative synthesis (Popay et al., 2006). Display data matrices were developed in the form of tables to present the results of the systematic review. Heterogeneity was qualitatively explored in the organization of the analysis process, considering methodological similarities and differences between the included studies.

## 2.5. Risk of bias in individual studies

Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool was employed to classify the included studies' risk of bias, considering the following domains: inadequate patient selection and inclusion; controlling for confounding factors; blinding of investigators and outcome evaluators; incomplete outcome data. Risk of bias was thus classified as low, high, or unknown » <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.

## 3. Results

Fig. 1 shows the flowchart of the study selection process according to the PRISMA guidelines. A total of 3,520 articles were retrieved and read. Twenty-two studies were selected for our review. Sixteen studies included patients in COVID-19 acute and subacute phases and 6 involved only patients after 12 weeks of onset.

Table 1 describes the studies assessed. Sample sizes ranged from 14 to 195 participants. The studies were conducted in 10 countries, and most of them were from Italy (27.7%) and Germany (18.8%). Median age ranged from 36.2 years (SD = 11.7) (Amalakanti et al., 2021) to 67.23 years (SD = 12.89) (Alemanno et al., 2021). Regarding the type of studies found, 63.6% were cohort, 31.9% were cross-sectional, and 4.5% were case-control.

Different types of samples were found. Most involved hospitalized or discharged patients (81.8%), while the others evaluated only outpatients never hospitalized due to COVID-19 (18.1%).

Not all studies cited the frequency of cognitive impairment. In the studies cited in Table 1, cognitive impairment varied from 2.6% (Monti et al., 2021) to 81% (Jaywant et al., 2021). In studies after 12 weeks, cognitive impairment varied from 21% (Del Brutto et al., 2021) to 65% (Ferrucci et al., 2021; Miskowiak et al., 2021).

A wide range of cognitive assessment tools (n = 25) were used. Of note, the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was the most frequently used (50.0%). In addition, the frontal assessment battery and the mini mental state examination (MMSE) were used in only 2 studies each. In the case of the MMSE, in one of the studies a telephone version was used. Another battery used by telephone in a study was the Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-M). Studies that detailed education showed participants with high

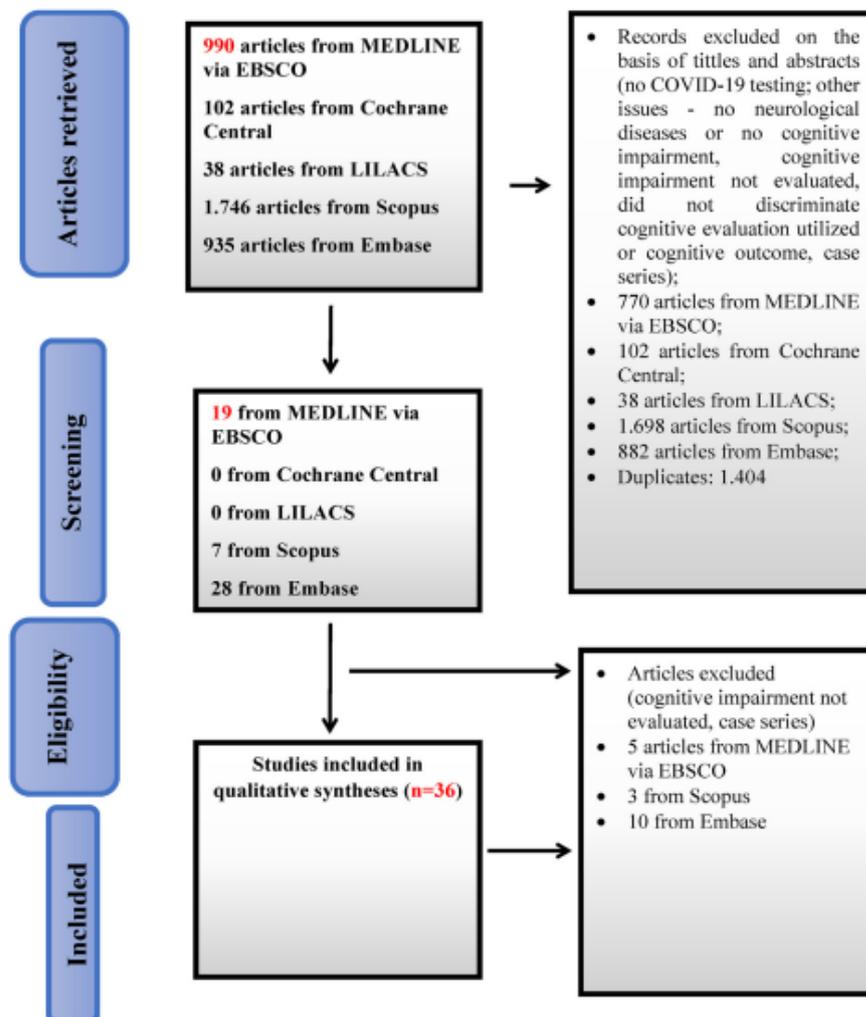


Fig. 1 – Flowchart of the study selection process.

education, with only one including patients with less than eight study years (Woo et al., 2020). Importantly, detailed information about patients' education was not available in more 40.9% of studies.

Thirteen of the 22 selected studies used tests that listed the most affected cognitive domains and described them. The affected domains most described in these studies were executive functions, attention, and episodic memory, described respectively in 9, 7, and 7 studies. All 13 studies showed a pattern of cognitive impairment in processing speed, inattention, or executive dysfunction assessed through working memory (Table 3). However, data from selected studies could not differentiate whether the cognitive impairment found corresponded to mild cognitive impairment or dementia. The studies have not evaluated the loss in daily life activities.

Table 4 shows the studies that cite the average scores found for the MMSE, MoCA and FAB.

Regarding the studies that evaluated patients in the acute/subacute phases (Table 1), all of them evaluated patients who were still or previously hospitalized. In comparison, in the studies that evaluated patients only after 12 weeks (Table 2), 50% included only outpatients subjects. Also, regarding sample differences, 75% of the studies in Table 1 included patients who had been in the ICU at some point, whereas only 16.6% of the studies in Table 2 had patients admitted to the ICU at some time. Furthermore, regarding the main objectives, 50% of the studies in Table 1 had as the main objective to assess cognitive impairment due to the disease, while 66.6% of the studies in Table 2 aimed to assess cognitive impairment after 12 weeks of illness.

**Table 1 – Articles with cognitive assessment before or at 12 weeks of COVID-19 infection.**

Authors, Year	Country	Study Design	Primary Study Objective	Sample type and evaluation date	Sample Size	Participant Age	Cognitive Assessment Tool used	Main Results
Jaywant et al. (2021)	United States	Cross-sectional	To assess frequency, severity and profile of cognitive dysfunction	Hospitalized patients; 43.2 (SD = 19.2) days after initial admission.	57 patients	Mean age (SD) 64.5 years (13.9)	Brief Memory and Executive Test (BMET)	81% had cognitive impairment, ranging from mild to severe. Deficits in working memory (55%), set-shifting (47%), divided attention (46%), and processing speed (40%).
Puchner et al. (2021)	Austria	Observational cohort study	To explore the dysfunctions and outcome of COVID-19 survivors after early post-acute rehabilitation	Discharged critical or severe COVID-19 individuals (mean in-hospital stay of 30 days)	14 patients	57 (SD ± 10) years*	Logical Memory I & II of Wechsler Memory Scale-IV (WMSIV), subtest of the verbal and visual memory test (VVM) and test of attentional performance (TAP)	29% with cognitive deficits of concentration, memory and/or executive functions
Darley et al. (2021)	Australia	Prospective cohort study	To determine the prevalence of persistent symptoms, lung function, quality of life, neurocognitive and olfactory abnormalities during the recovery period	69 days after diagnosis; IQR, 64–83 days. Discharged patients	78 patients	47 years (standard deviation, 16 years)	CogState Cognitive Test Battery	Cognitive impairment no dementia in 8 patients (10.25%)
Alemanno et al. (2021)	Italy	Prospective cohort study	To investigate COVID-19 impact on cognitive functions in disease sub-acute phase	Five to twenty days after symptoms onset discharged	87 patients	Mean age 67.23 ± 12.89 years	MoCA, MMSE	80% with cognitive impairment
Blazhenets et al. (2021)	Germany	Prospective cohort study	To assess 18 F-FDG PET and MoCA performance in eight selected patients presenting for a follow-up in the chronic stage	37 ± 19 days after COVID-19 symptom onset; discharged	31 patients	66.00 (14.23) [39–89]	MoCA	8 patients with cognitive impairment and FDG-PET alteration detected and included
Monti et al. (2021)	Italy	Prospective cohort study	To assess the quality of life of invasively ventilated COVID-19 ARDS survivors.	By phone by a trained investigator after a median of 61 (51–71) days from ICU discharge.	39 patients	56 ± 10.5 years	MMSE telephone version	1 (2.6%) with cognitive impairment
Zhou et al. (2020)	China	Cross-sectional	To evaluate the impacts of COVID-19 on cognitive functions in recovered patients and its relationship with inflammatory profiles	Did not mention evaluation time after Covid; recovered patients	29 patients and 29 controls	Patients (47.00 ± 10.54 years) and controls (42.48 ± 6.94 years)	iFad-based online neuropsychological tests, including the Trail Making Test (TMT), Sign Coding Test (SCT), Continuous Performance	CPT - COVID-19 patients had a lower correct number CPT 2 and CPT 3 compared with the controls (9.83 ± 1.93 vs 8.21 ± 1.90).

**Table 1 – (continued)**

Authors, Year	Country	Study Design	Primary Study Objective	Sample type and evaluation date	Sample Size	Participant Age	Cognitive Assessment Tool used	Main Results
Hellmuth et al. (2020)	United States	Prospective cohort study	To present early findings on reported cognitive symptoms in an observational cohort of SARS-CoV-2 in recovery.	At least 14 days from symptom onset, Recovered patients; Outpatient and previous hospitalized patients	100 patients	41 years (IQR range: 36–55) **	Questionnaire about deterioration or new concentration, memory, or thinking complaint	20 reported cognitive complaints
Hosp et al. (2021)	Germany	Prospective cohort study	To comprehensively characterize the neurological sequelae of COVID-19 in the subsample of patients affected severely enough to require inpatient treatment.	<30 days symptom onset, Hospitalized patients	29 patients, with 26 completed MoCA and 15 extensive neuropsychological testing	65.2 (14.4) *	MoCA (26); Extensive neuropsychological testing (Hopkins verbal learning revised (HVLIT-R), Trail Making Test, Stroop test, Digit span and Fluency) (15)	MoCA test, 14 (54%) were mild to moderately impaired (MoCA 18–25) and four (15%) were severely impaired (MoCA 10–17).
Almeria et al. (2020)	Spain	Prospective cohort study	To evaluate the impact of COVID-19 on neurocognitive performance.	10 and 35 days from hospital discharge	39 patients	47.6 (8.9)	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) with three lists for the Learning, Interference and Recognition to assess verbal memory; Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale –IV (WMSIV), Digits forward and Backward, Letter and Numbers, Trail Making Test A and B (TMT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Stroop, Phonemic and Semantic fluency and Boston Naming	Pathological scores (PT > 30) were seen in TAVEC-1 (2 [5.7%]), TAVEC-5 (2 [5.7%]), TAVECTotal (1 [2.9%]), TAVEC-B (2 [5.7%]), TAVEC-IMR (1 [2.9%]), TAVEC-IMRSC (2 [5.7%]), TAVEC-DFR (2 [5.7%]), TAVEC-DFRSC (3 [8.6%]), TAVEC-REC (2 [5.7%]), Inverse Digits (3 [8.6%]), TMT-A (1 [2.9%]), TMT-B (3 [8.6%]), SDMT (2 [5.7%]), Stroop Color (1 [2.9%]), Stroop Interference (1 [2.9%]), Semantic Fluency (2 [5.7%]), Phonemic Fluency (4 [11.4%]), FCRO copy (1 [2.9%]), BNT (1 [2.9%]).
Versace et al. (2021)	Italy	Cross-sectional	To explore, with TMS, the activity of the main inhibitory intracortical circuits within the primary motor cortex (M1) in a sample of patients complaining of fatigue and presenting executive dysfunction after resolution of COVID-19	Discharged patients, 9–13 weeks from disease onset	12 patients; 10 controls.	67 ± 9.6 patients	FAB	Diminished executive functions, as documented by abnormal scores corrected for age and education on the FAB (12.2 ± 7)

Ortelli et al. (2021)	Italy	Cross-sectional	To provide a comprehensive clinical, neurophysiological, and neuropsychological profile of fatigued patients suffering from neurological manifestations related to SARS-CoV-2, who recovered from the acute phase of COVID-19.	Discharged patients, 9 –13 weeks from disease onset	12 patients, 12 controls	67 ± 9.6 patients 64.3 ± 10.5 controls	MoCA, FAB, computerized attentive tasks: Vigilance Task (VT), Stroop Interference Task (SIT), Navon Task (NT)	Patients X Controls; Montreal Cognitive Assessment (MoCA) 17.8 (5.3) X 26.8 (3.1); Frontal Assessment Battery (FAB) 12.3 (2.3) X 16.7 (1.2); SD in brackets
Woo et al. (2020)	Germany	Cross-sectional	To detect cognitive deficits in 18 young patients without diagnosed cognitive pre-conditions after recovery from COVID-19 and discovered widespread sub-clinical deficits.	11 discharged non-ICU patients (61%), 6 outpatients (33%) and 1 patient did not seek medical care (6%); 20 –105 days from disease onset	18 patients; 10 controls	Patients - mean, 42.2 years; SD, 14.3 years; Controls - mean, 38.4 years; SD, 14.4 years.	Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-M)	Post-COVID-19 patients scored significantly lower results in the TICS-M (mean, 38.83; range, 31–46) compared to healthy controls (mean, 45.8; range, 43–50) (Fig. 1A), especially regarding short-term memory, attention and concentration/language tasks
Méndez et al. (2021)	Spain	Cross-sectional	To evaluate neurocognitive function, psychiatric symptoms and QoL in COVID-19 survivors shortly after hospital discharge.	Discharged patients by telephone 1–3 months from onset	179 patients	57 (49, 67) (Median [1st, 3rd quartile])	Verbal learning – immediate, and delayed memory subtests from the Subtest Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP), animal naming test (ANT) from the Controlled Oral Word Association Test (COWAT) for semantic verbal fluency and the subtest Digit Span backward from the Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-III) for working memory	Immediate verbal memory - 38% moderate and 11.2% severe Impairment; Delayed memory - 11.8% moderate and 2.8% severe; Semantic verbal fluency - 34.6% moderate and 8.4% severe; Working memory - 6.1% moderate and 1.1% severe; Overall, 58.7% moderate and 18.4% severe neurocognitive impairment.
Ermis et al. (2021)	Germany	Prospective cohort	To investigate the spectrum of symptoms	Hospitalized in-house patients.	53 total patients; 13 patients with cognitive evaluation	Median age 63 years IQR 54 –73 years)*	MoCA	cognitive impairment (61.5%); deficits primarily in executive function, attention, language and delayed recall
De Lorenzo et al. (2020)	Italy	Retrospective and prospective cohort	To investigate whether COVID-19 leaves behind residual dysfunction, and identify patients who might benefit from post-discharge rehabilitation	31.9% Discharged from ED 68.1% had been hospitalized Patients were assessed after a median IQR time from hospital discharge of 23 (10, 40) days	185 patients	57 (48, 67)	MoCA	47 (25.4%) cognitive impairment

Table 1 – (continued)

Authors, Year	Country	Study Design	Primary Study Objective	Sample type and evaluation date	Sample Size	Participant Age	Cognitive Assessment Tool used	Main Results
Soldati et al. (2021)	Brazil	Prospective cohort study	To evaluate TICS' utility to screen cognitive dysfunction in severe COVID patients.	Discharged patients; 43 –136 days after from discharge.	23 patients	Mean age 53.6 ± 11.7 years.	TICS	MCI was detected in 13% patients.
Leth et al. (2021)	Denmark	Prospective cohort study	To inform the duration of symptoms after the initial phase of COVID-19, including hospitalized and nonhospitalized patients.	Discharged patients <12 weeks after discharge.	49 patients	Median age (IQR) 58 years (48 –73)	Orientation, memory, and concentration (OMC) test	Impaired OMC test at 6 weeks 8/38 (21%); at 12 weeks 4/38 (11%)
Mazza et al. (2021)	Italy	Prospective cohort study	To study psychopathological and neurocognitive impact of COVID-19 in survivors three-month after clinical recovery.	Discharged patients in an ambulatory evaluation 3 months after discharge.	130 patients were cognitive evaluated.	mean age 58.5 ± 12.8, age range from 26 to 87 years* total sample	Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)	78% of the sample showed poor performances in at least one cognitive domain, with executive functions and psychomotor coordination being impaired in 50% and 57% of the sample.
van den Borst et al. (2021)	Netherlands	Prospective cohort study	To comprehensively assess health domains in patients from acute COVID-19.	Discharged and non hospitalized patients 3 months after recovery.	124 patients (97 discharged patients).	Age, mean (SD), years 59 (14)	Telephone Interview of Cognitive Status (TICS), Cognitive Failure Questionnaire (CFQ)	Problems in mental and/or cognitive function were found in 36% of patients.

Animal naming test (ANT) from the Controlled Oral Word Association Test (COWAT), Brief Memory and Executive Test (BMET), Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-NT), Cognitive Failures Questionnaire (CFQ), Continuous Performance Test (CPT), Digital Span Test (DST), Frontal Assessment Battery (FAB), Hopkins verbal learning revised (HVL-R), Logical Memory I & II of Wechsler Memory Scale-IV (WMSIV), Mini-Mental State Examination (MMSE), Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-M), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Navon Task (NT), Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry Danish Version (SCIP-D), Sign Coding Test (SCT), Stroop Interference Task (SIT), Subtest of the verbal and visual memory test (VVM), Subtest Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), Test of attentional performance (TAP), Trail Making Test (TMT), Vigilance Task (VT), Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale-IV (WMSIV), Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition (WAIS-III), Orientation, memory, and concentration (OMC) test, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS).

\* Mean age of the total sample (does not discriminate from those who only performed the cognitive assessment).

\*\* Only refers to the mean age of those who reported cognitive symptoms.

**Table 2 – Articles with cognitive assessment after 12 weeks of COVID-19 infection.**

Authors, Year	Country	Study Design	Primary Study Objective	Sample type and evaluation date	Sample Size	Participant Age	Cognitive Assessment Tool used	Main Results
Del Brutto et al. (2021)	Ecuador	Prospective cohort study	To assess cognitive decline 6 months after mild Covid-19.	Outpatients 6 months from disease onset	52 patients; 41 controls.	Mean age of participants was 62.6 ± 11 years	MoCA (compare pre-pandemic with post-pandemic MoCA decay (≥4 points))	Cognitive decline in 21% patients and in 2% controls
Graham et al. (2021)	United States	Prospective cohort study	To characterize the spectrum of neurologic manifestations in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”.	On average at 4.72 months after symptom onset in the SARS-CoV-2+ group compared to 5.82 months in the SARS-CoV-2 group	100 ambulatory patients (50 + e 50); 36 with cognitive evaluation	43.2 (SD-11.3) years*	NIH Toolbox	SARS-CoV-2 patients had significantly worse attention (median Tscore 41.5) and working memory (median T-score 43);
Miskowski et al. (2021)	Denmark	Prospective cohort study	To investigate frequency, pattern and severity of cognitive impairments 3–4 months after COVID-19 hospital discharge, their relation to subjective cognitive complaints, quality of life and illness Variables	Discharged patients 3–4 months after discharge	29 patients	56.2 (10.6)	Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry Danish Version (SCIP-D), Trail Making Test- Part B (TMT-B), Cognitive Failures Questionnaire (CFQ)	Using SCIP total scores ≥ 5 SD as cut-off, a total of n = 19 (65%) of patients was classified as cognitively impaired.
Amalakanti et al. (2021)	India	Case control study	To detect MCI in asymptomatic COVID-19 subjects with MoCA	Outpatients;	93 asymptomatic patients; 102 controls.	Patients was 36.2 ± 11.7 and that of the controls was 35.6 ± 9.8	MoCA	COVID-19 patients secured lower scores than controls in the domains of visuoception, naming and fluency Fluency 9 ± 6 × 1.6 ± 7 Visuoception 2.4 ± 7 × 2.8 ± 7 Naming 3.6 ± 5 × 3.9 ± 0.2
Ferrucci et al. (2021)	Italy	Cross-sectional	To study the occurrence of cognitive abnormalities in the months following hospital discharge.	Neuropsychological assessment between 4 and 5 months (Mean ± SD = 4.43 ± 1.22 months) after hospital discharge.	38 patients	53.45 (12.64)	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-NIT)	Cognitive impairment in 60.5% (had obtained scores below cutoffs in at least one task of the BRB-NIT) 42.1% had processing speed deficits, while 26.3% showed delayed

**Table 2 – (continued)**

Authors, Year	Country	Study Design	Primary Study Objective	Sample type and evaluation date	Sample Size	Participant Age	Cognitive Assessment Tool used	Main Results
Crivelli et al. (2022)	Argentina	Prospective cohort study	To describe the cognitive profile of a cohort of COVID-19 survivors that attended a neurological clinic	Outpatients 142 days from disease onset	45 patients; 45 controls	Mean age of participants was 50 (43–63) years	MoCA, Trail Making A, Digit Span Forwards, Digit-Symbol Coding, Craft Story, Rey Auditory Verbal Learning Test, Delayed Recall from the Benson Figure Test, Trail Making B, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test, phonological fluency, Benson Figure and Clock Drawing Test, Multilingual Naming Test and semantic fluency	No significant differences were found in the screening measures (MoCA $p = .15$ ). Significant differences between groups were found in cognitive composites of memory ( $p = .016$ , Cohen's $d = .73$ ), attention ( $p < .001$ , Cohen's $d = 1.2$ ), executive functions ( $p < .001$ , Cohen's $d = 1.4$ ), and language ( $p = .002$ , Cohen's $d = .87$ ).
Becker et al. (2021)	United States	Cross-sectional	To investigate rates of cognitive impairment in survivors of COVID-19 who were treated in outpatient, emergency department (ED), or inpatient hospital settings.	Ambulatory or discharged patients 7.6 months from disease onset	Total = 740; Outpatients = 379, Emergency department = 165, Hospital = 196.	Mean age 49.0 (14.2) years	Number Span forward and backward, Trail Making Test Parts A and B, phonemic and category fluency and the Hopkins Verbal Learning Test-Revised	Hospitalized patients more impairments in attention (odds ratio [OR]: 2.8; 95%CI: 1.3–5.9), executive functioning (OR: 1.8; 95%CI: 1.0–3.4), category fluency (OR: 3.0; 95%CI: 1.7–5.2), memory encoding (OR: 2.3; 95%CI: 1.3–4.1) and memory recall (OR: 2.2; 95%CI: 1.3–3.8) than outpatient group. ED Patients more impaired category fluency (OR: 1.8; 95%CI: 1.1–3.1) and memory encoding (OR: 1.7; 95% CI: 1.0–3.0) than outpatients.
Pilotto et al. (2021)	Italy	Prospective cohort study	To evaluate general and neurological manifestations after 6 months of follow-up and their potential relationship with premorbid conditions and severity of respiratory infection.	Discharged patients 6 months from discharge.	105 were evaluated using a standard neurological examination and cognitive screening.	64.8 ± 12.6 years	MoCA	Cognitive deficits in 17.5%.

Albu et al. (2021)	Spain	Cross-sectional	To characterize persistent symptoms, physical, neurological and respiratory sequelae and their impact on daily life activities and quality of life in post COVID-19 patients.	Discharged patients 89 –124 days from onset.	30 patients total; 16 post-ICU patients & 14 non-ICU patients.	54 (43.8–64.7) years	Barcelona Test which is based on the Benton Temporal Orientation Test, Digit Span forward, Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Digit Span backward, FMR task (a Spanish version of the FAS letter fluency task)	Cognitive impairment was found in 63.3% of patients, with a similar profile in both sub-groups.
Gautam et al. (2022)	United Kingdom	Retrospective case series	To assess the medium-term effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on survivors of severe disease.	Discharged patients 4–7 months after disease onset.	200 patients	Mean age (SD) 56.5 years (13.2)	MoCA	In 12.5% of patients, some cognitive impairment was noted, mainly in concentration and short-term recall.
Froneira et al. (2021)	United States	Prospective cohort study	To compare global functional outcomes between COVID-19 hospital survivors with and without neurological complications using an ordinal analysis of the modified Rankins Scale (mRS).	Discharged patients 6-month from infection. Assessments were conducted by telephone interview among case and control hospital survivors.	196 cases and 186 controls	Median Age (IQR)-years Cases 68 (55–77); Controls 69 (57–78).	Telephone MoCA	(50%) had impaired cognition (telephone MOCA < 18)
García-Sánchez et al. (2022)	Spain	Prospective cohort study	To analyze the frequency of deficits for specific cognitive domains and to discern the frequency of single and multiple-domain impairments and to understand which combinations of deficits were a specific feature of post-COVID-19 cognitive impairment.	Discharged and outpatients, 187 days after diagnosis.	63 patients (33 previous hospitalized).	Mean age of 51.1 years (SD = 12.5; range: 22–78)	MoCA, CPT-II, RAVLT, ROCFT, Digit Span Forward and Backward, BNT, Block Design, Coding, Symbol Search, TMT, Stroop, verbal fluency tasks, and the 15-Objects Test	Multiple-domain impairment (60.3%) was more frequent than impairment in only one domain (39.7%) ( $p = .02$ ). Attention deficits were the most frequent types of deficits in patients with single-domain impairment (19.0%), significantly exceeding deficits in EF ( $p = .01$ ), ST/WM ( $p = .001$ ), and Language ( $p < .001$ ). Furthermore, attention was the cognitive domain that was most frequently impaired in conjunction with other

Table 2 – (continued)

Authors, Year	Country	Study Design	Primary Study Objective	Sample type and evaluation date	Sample Size	Participant Age	Cognitive Assessment Tool used	Main Results
Valdes et al. (2022)	United States	Prospective cohort study	To investigate the relationship between demographics, social determinants of health and cognitive outcomes 6-months after hospitalization for COVID-19.	Discharged patients 6-month from infection. Assessments were conducted by telephone interview.	215 patients.	Median Age years (IQR)-normal Moca patients: 62 years (51–69); abnormal Moca patients: 68 (57–77).	Telephone MoCA	106/215 [49%] abnormal t-MoCA results). Significant univariate predictors of abnormal t-MoCA included older age, $\leq 12$ years of education, unemployment pre-COVID, Black race, and a pre-COVID history of cognitive impairment (all $p < .05$ ).
Walle-Hansen et al. (2021)	Norway	Prospective cohort study	To study age related change in functional status and mortality among patients aged 60 years and older after hospitalisation due to COVID-19.	Discharged patients 6-month from infection in an ambulatory evaluation.	106 patients.	Mean age was 74.3 years (range 60–96)	MoCA	Forty-six of the participants (43%) experienced a negative change in cognitive function 6 months after the COVID-19 hospitalisation, with a higher proportion reporting cognitive decline among persons 75 years and older, compared to younger persons (59% vs 37%, $p < .05$ ).
Vannorsdall et al. (2022)	United States	Prospective cohort study	To characterize post-acute neuropsychiatric functioning.	Discharged patients four months after an initial diagnosis of COVID-19 by telephone interview.	82 patients	Age, mean (sd); range, years 54.5 (14.6); 26–85	Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Oral Trail Making Test parts A and B, digit span forward and backward, Phonemic and semantic verbal fluency,	67% demonstrated at least 1 abnormally low cognitive score.

Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-NT), Cognitive Failures Questionnaire (CFQ), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Navon Task (NT), Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry Danish Version (SCIP-D), Trail Making Test (TMT), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF), Boston Naming Test (BNT), Continuous Performance Test (CPT-II).

\* Mean age of the total sample (does not discriminate from those who only performed the cognitive assessment).

Table 3 – Articles with detailed impaired cognitive domains.

Authors, Year	Cognitive Assessment Tool used	Impaired cognitive domains	Sample type
Jaywant et al. (2021)	Brief Memory and Executive Test (BMET)	Working memory [55%], set-shifting (21/44 [47%]), divided attention (18/39 [46%])	Inpatients
Puchner et al. (2021)	Logical Memory I & II of Wechsler Memory Scale-IV (WMSIV), subtest of the verbal and visual memory test (VVM), and test of attentional performance (TAP)	Processing speed: psychomotor speed was the most frequent impairment	Discharged patients
Darley et al. (2021)	CogState Cognitive Test Battery	Cognitive of concentration, memory, or executive function deficits were found.	64–83 days after discharge
Graham et al. (2021)	NIH Toolbox	Attention (median Tscore 41.5 [37, 48.25]; $p < .001$ vs US median of 50) and working memory	Ambulatory 4 months after SARS-CoV2 +
Zhou et al. (2020)	iPad-based online neuropsychological tests, including the Trail Making Test (TMT), Sign Coding Test (SCT), Continuous Performance Test (CPT), and Digital Span Test (DST)	Attention function changes	–
Hosp et al. (2021)	MoCA (26); Extensive neuropsychological testing (Hopkins' verbal learning revised (HVL-R), Trail Making Test, Stroop test, Digit span and Fluency) (15)	The Word list learning on the Hopkins Verbal Learning Test–Revised (representing the cognitive domain memory) was affected most frequently (7/14) as were executive functions [digit span reverse (6/15); categorical fluency (6/13)]. Tests for attention were less frequently impaired	Inpatients
Miskowiak et al. (2021)	Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry Danish Version (SCIP-D), Trail Making Test- Part B (TMT-B), Cognitive Failures Questionnaire (CFQ)	Comparing patients with the matched HC group; Patients displayed moderate impairments in verbal learning and working memory Patients' delayed memory performance was unimpaired, whereas there was only a non-significant trend toward verbal fluency and psychomotor speed impairments in patients compared with HC (VFT: $p = .08$ ; PMT: $p = .09$ ).	3–4 months after discharge
Almeria et al. (2020)	Test de Aprendizaje Verbal Española-Complutense (TAVEC) with three lists for the Learning, Interference and Recognition to assess verbal memory; Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale-III (V-R) for working memory	Attention, memory and executive function domains; T score lower than 30 was observed in memory domains, attention and semantic fluency (2 [5.7%]) in working memory and mental flexibility (2 [5.7%]) in verbal fluency and working memory	10–35 days after discharge

Table 3 – (continued)

Authors, Year	Cognitive Assessment Tool used	Impaired cognitive domains	Sample type
Versace et al. (2021)	FAB	Executive functions	2–3 months after discharge
Ortelli et al. (2021)	MoCA, FAB, computerized attentive tasks: Vigilance Task (VT), Stroop Interference Task (SIT), Navon Task (NT)	Executive dysfunction	2–3 months after discharge
Woo et al. (2020)	Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-M)	Short-term memory, attention and concentration/language tasks	20–100 days from Covid-19
Méndez et al. (2021)	Verbal learning – immediate, and delayed memory subtests from the Subtest Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP), animal naming test (ANT) from the Controlled Oral Word Association Test (COWAT) for semantic verbal fluency and the subtest Digit Span backward from the Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition (WAIS-III) for working memory	Amongst survivors, the prevalence of moderately impaired immediate verbal memory and learning was 38%, delayed verbal memory (11.8%), verbal fluency (34.6%) and working memory (executive function) (6.1%), respectively.	Discharged patients by telephone 1–3 months from onset
Ferrucci et al. (2021)	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-NT)	Of all patients, 42.1% had processing speed deficits, while 26.3% showed delayed verbal recall deficits	Neuropsychological assessment between 4 and 5 months (mean $\pm$ SD = 4.43 $\pm$ 1.22 months) after hospital discharge.
Crivelli et al. (2022)	MoCA, Trail Making A, Digit Span Forwards, Digit-Symbol Coding, Craft Story, Rey Auditory Verbal Learning Test, Delayed Recall from the Benson Figure Test, Trail Making B, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test, phonological fluency, Benson Figure and Clock Drawing Test, Multilingual Naming Test and semantic fluency	Memory ( $p = .016$ , Cohen's $d = .73$ ), attention ( $p < .001$ , Cohen's $d = 1.2$ ), executive functions ( $p < .001$ , Cohen's $d = 1.4$ ), and language ( $p = .002$ , Cohen's $d = .87$ ).	Outpatients 142 days from disease onset
Becker et al. (2021)	Number Span forward and backward, Trail Making Test Parts A and B, phonemic and category fluency and the Hopkins Verbal Learning Test–Revised	Hospitalized patients more impairments in attention (odds ratio [OR]: 2.8; 95%CI: 1.3–5.9), executive functioning (OR: 1.8; 95%CI: 1.0–3.4), category fluency (OR: 3.0; 95%CI: 1.7–5.2), memory encoding (OR: 2.3; 95%CI: 1.3–4.1) and memory recall (OR: 2.2; 95%CI: 1.3–3.8) than outpatient group. ED Patients more impaired category fluency (OR: 1.8; 95%CI: 1.1–3.1) and memory encoding (OR: 1.7; 95%CI: 1.0–3.0) than outpatients.	Ambulatory or discharged patients 7.6 months from disease onset
Albu et al. (2021)	Barcelona Test which is based on the Benton Temporal Orientation Test, Digit Span forward, Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Digit Span backward, FMR task (a Spanish version of the FAS letter fluency task)	Low scores on orientation [X2 (1) = .97, $p = .33$ ], attention [X2 (1) = 1.01, $p = .32$ ], verbal learning [X2 (1) = 1.77, $p = .18$ ], long-term verbal memory [X2 (1) = .28, $p = .60$ ], verbal recognition [X2 (1) = 1.44, $p = .23$ ], working memory [X2 (1) = 1.45, $p = .50$ ] or executive control [X2 (1) = .18, $p = .89$ ].	Discharged patients 89–124 days from onset.

García-Sánchez et al. (2022)	MoCA, CPT-II, RAVLT, ROCFT, Digit Span Forward and Backward, BNT, Block Design, Coding, Symbol Search, TMT, Stroop, verbal fluency tasks, and the 15-Objects Test	Attention deficits were the most frequent types of deficits in patients with single-domain impairment (19.0%), significantly exceeding deficits in EF ( $p = .01$ ), ST/WM ( $p = .001$ ), and Language ( $p < .001$ ). Furthermore, attention was the cognitive domain that was most frequently impaired in conjunction with other domains in patients with multiple-domain impairment, especially with Learning and Long-Term Memory and Executive Functioning.	Discharged and outpatients, 187 days after diagnosis.
Vannorsdall et al. (2022)	Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) Oral Trail Making Test parts A and B, digit span forward and backward, Phonemic and semantic verbal fluency,	Non-ICU patients -> Mild/moderate impairment was particularly common on Oral Trail Making Test part A, category-cued verbal fluency, RAVLT acquisition, and RAVLT delayed recall. Post-ICU patients -> elevated rates of impairment were observed across all domains with the exception of number span forward. More than onethird of post-ICU patients performed in the mild/moderately impaired range on the Oral Trail Making Test part A, letter- and category-cued verbal fluency, RAVLT acquisition, and RAVLT delayed recall.	Discharged patients four months after an initial diagnosis of COVID-19 by telephone interview.
Animal naming test (ANT) from the Controlled Oral Word Association Test (COWAT), Brief Memory and Executive Test (BMET), Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-NT), Cognitive Failures Questionnaire (CFQ), Continuous Performance Test (CPT), Digital Span Test (DST), Frontal Assessment Battery (FAB), Hopkins verbal learning revised (HVLt-R), Logical Memory I & II of Wechsler Memory Scale-IV (WMSIV), Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-M), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Navon Task (NT), Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry Danish Version (SCIP-D), Sign Coding Test (SCT), Stroop Interference Task (SIT), Subtest of the verbal and visual memory test (VVM), Subtest Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), Test of attentional performance (TAP), Trail Making Test (TMT), Vigilance Task (VT), Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale-IV (WMSIV), Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition (WAIS-III), Continuous Performance Test (CPT-II), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT), Boston Naming Test (BNT), Trail Making Test (TMT).			

**Table 4 – MMSE/MoCA and FAB mean scores.**

Authors, Year	Cognitive Assessment Tool used	MMSE/MoCA values	FAB values
Alemanno et al. (2021)	MoCA, MMSE	MoCA: group 1 (21.65 ± 5.23), group 2 (16.83 ± 7.11), group 3 (15.90 ± 6.97), group 4 (19.11 ± 6.83); MMSE: group 1 (26.77 ± 2.77), group 2 (22.78 ± 5.80), group 3 (22.24 ± 6.23), group 4 (22.89 ± 6.97)	
Blazhenets et al. (2021)	MoCA	MoCA (± standard deviation) global score of 19.1 ± 4.5 at the subacute stage; 23.4 ± 3.6 at the post acute stage	
Monti et al. (2021)	MMSE telephone version	Italian telephone Mini Mental State Examination (1-tel MMSE), median (IQR) 22 (21–22)	
Hosp et al. (2021)	MoCA; Extensive neuropsychological testing (Hopkins verbal learning revised (HVLt-R), Trail Making Test, Stroop test, Digit span and Fluency),	MoCA global score <26 = 18 patients (69%) mean score (SD) 19.11 (4.14), MoCA global score 18–25 = 14 patients (54%) mean score (SD) 20.93 (2.05), MoCA global score 10–17 = 4 patients (15%) mean score (SD) 12.75 (2.49), MoCA global score ≥ 26 = 8 patients (31%) mean score (SD) 27.75 (1.16)	
Versace et al. (2021) Ortelli et al. (2021)	FAB MoCA, FAB, computerized attentive tasks: Vigilance Task (VT), Stroop	Mean MoCA scores -> patients - 17.8 (5.3);	FAB (12.2 ± .7) Mean FAB scores -> patients - 12.3 (2.3); controls - 16.7
Amalakanti et al. (2021)	MoCA	Age 18–29 -> Mean MoCA Score in cases 25.9 ± 2.1 × Mean MoCA score in controls 27 ± 1.7; Age 30–49 -> Mean MoCA Score in cases 25.9 ± 2.3 × Mean MoCA score in controls 25.6 ± 4.3; Age 50 and above -> Mean MoCA Score in cases 24 ± 3.5 × Mean MoCA score in controls 24.5 ± 3.5	
Rass et al. (2021)	MoCA	All patients MoCA <26–29 patients, Mean scores (SD) MoCA 28 (26–29); Severe disease requiring ICU MoCA <26 - 8 patients, Mean scores (SD) MoCA 28 (25–28); Moderate severity, hospitalization, non-ICU MoCA <26 -20 patients, Mean scores (SD) 28 (25–29); Mild severity, outpatient, MoCA <26–1 patient, Mean scores (SD) 29 (28–30)	
Crivelli et al. (2022)	MoCA, Trail Making A, Digit Span Forwards, Digit-Symbol Coding, Craft Story, Rey Auditory Verbal Learning Test, Delayed Recall from the Benson Figure Test, Trail Making B, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test, phonological fluency. Benson Figure and Clock Drawing Test, Multilingual Naming Test and semantic fluency	Mean MoCA scores -> Controls - 27.22 (1.99); Patients - 26.49 (2.90).	
Frontera et al. (2021)	Telephone MoCA	101 cases – median MoCA 17 (13–19) 114 controls - median MoCA 18 (15–19)	

Table 4 – (continued)

Authors, Year	Cognitive Assessment Tool used	MMSE/MoCA values	FAB values
García-Sánchez et al. (2022)	MoCA, CPT-II, RAVLT, ROCFT, Digit Span Forward and Backward, BNT, Block Design, Coding, Symbol Search, TMT, Stroop, verbal fluency tasks, and the 15-Objects Test	Hospitalized patients had lower MoCA scores (M = 15.8; SD = 3.8) than non-hospitalized ones (M = 17.8; SD = 2.5).	
Walle-Hansen et al. (2021)	MoCA	MoCA total score g < 75 years 25.3 (3.8), ≥ 75 years 21.7 (5.8)	
Animal naming test (ANT) from the Controlled Oral Word Association Test (COWAT), Brief Memory and Executive Test (BMET), Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-NT), Cognitive Failures Questionnaire (CFQ), Continuous Performance Test (CPT), Digital Span Test (DST), Frontal Assessment Battery (FAB), Hopkins verbal learning revised (HVLt-R), Logical Memory I & II of Wechsler Memory Scale-IV (WMSIV), Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-M), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Navon Task (NT), Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry Danish Version (SCIP-D), Sign Coding Test (SCT), Stroop Interference Task (SIT), Subtest of the verbal and visual memory test (VVM), Subtest Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC), Test of attentional performance (TAP), Trail Making Test (TMT), Vigilance Task (VT), Visual Reproduction of the Wechsler Memory Scale-IV (WMSIV), Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition (WAIS-III).			

The studies did not find specific alterations in structural neuroimaging exams (brain computed tomography or magnetic resonance imaging). Two of the selected studies evaluated patients in the acute phase with a cranial positron emission tomography scan, finding frontoparietal hypometabolism in patients with encephalopathy (Blazhenets et al., 2021; Hosp et al., 2021).

All articles were submitted to bias risk assessment (Fig. 2). The overall risk of selection bias was high in 20 studies, while

#### 4. Discussion

We carried out a critical review of cognitive impairment in confirmed COVID-19 patients. Our results revealed a possibility of cognitive impairment, even in mildly symptomatic subjects six months after disease onset (Del Brutto et al., 2021). The importance of this systematic review showed a possible relationship between SARS-Cov2 infection and the development or deterioration of complaints and cognitive impairment. Moreover, cognitive impairment does not occur only in severe cases and in the acute disease phase.

Neurologic symptoms may persist in the postacute phase and constitute a “long Covid” syndrome (Graham et al., 2021). Because of this, and to differentiate cognitive impairment during acute/subacute phase from chronic phase, we separated the studies according to disease phase of patients' evaluation. Cognitive impairment still occurred after 12 weeks of disease onset (Table 2). However, we still need more data to determine whether this cognitive impairment, when it occurs, is lasting or improves after a certain period of time.

Cognitive impairment was found after other infections, including coronavirus infections (Rogers et al., 2020). Furthermore, as COVID-19 can cause critical illnesses in some patients, ARDS and delirium may occur, both previously related to cognitive impairment (Honarmand et al., 2020; Pfoh et al., 2015). Thus, Rass et al (Rass et al., 2021) showed

cognitive impairment in 23% of COVID-19 patients (in severe COVID-19 patients 29%, moderate 30%, and mild 3%). Additionally, the disease leading to hypoxemia with repercussions on memory is expected since the hippocampus is sensitive to low oxygen concentrations (Sartori et al., 2012).

Most selected studies evaluated previously hospitalized patients or even hospitalized patients. We cannot rule out that the cognitive impairment was caused by injuries related to hospitalization, delirium, or even the remaining acute phase telephone. No significant differences were found regarding the instrument applied between the groups. Another possible cause that has not yet found support in the medical literature was a direct virus action. Such a direct role of the virus does not provide robust evidence in studies of general neurological manifestations evaluating cerebrospinal fluid or necropsy studies (Matschke et al., 2020; Neumann et al., 2020).

Conversely, Del Brutto and coworkers evaluated only outpatients without previous hospitalization and with mild disease (Del Brutto et al., 2021). In this study, patients had mild COVID-19, not requiring hospitalization. They were followed up on an outpatient basis before the pandemic and had a regular cognitive assessment. The authors evaluated patients six months after symptom onset with a control group and identified a drop  $\geq 4$  points in the MoCA applied to patients before the pandemic.

Other studies have pointed out possible causes of COVID-19 related cognitive impairment. Zhou et al. evaluated discharged patients through scales applied via digital devices, finding compromised attention of patients, also relating such findings to high inflammatory markers (Zhou et al., 2020). This last finding is interesting, as previous evidence shows a possible causal role of microglial inflammation and the later emergence of Alzheimer's disease (Mandrekar-Colucci & Landreth, 2010). Another possible cause of cognitive impairment associated with COVID-19 is ischemic changes associated with COVID-19 since cerebrovascular changes denote the



cognitive reserve, adversely affects cognition after the COVID-19 condition.

This review highlights the high frequency of cognitive impairment after COVID-19 infection. However, we could not differentiate whether the cognitive impairment identified corresponded to mild cognitive impairment or dementia through data from selected studies, which is one objective of future studies to be addressed on this topic.

### Author contributions

Conception and design of work: JT-J, AS, JB and PB-N. Acquisition, analysis or interpretation of data and work: JT-J, AS, JB and PB-N. Drafting the work: JT-J, AS, JB, MS-N, DO, JS-N and PB-N. All authors were involved in critical revision of the manuscript for important intellectual content.

### Declaration of competing interest

One of the authors (Pedro Braga Neto) received funding from the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) as research grant funding and from the Brazilian Funding Grant Number 88881.505364/2020-01 from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

### Acknowledgments

One of the authors (Pedro Braga Neto) received funding from the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) as research grant funding. We also acknowledge the Brazilian Funding Grant Number 88881.505364/2020-01 from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

### Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.04.006>.

### REFERENCES

- Albu, S., Zozaya, N. R., Murillo, N., García-Molina, A., Chacón, C. A. F., & Kumru, H. (2021). What's going on following acute covid-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program. *NeuroRehabilitation*, 48(4). <https://doi.org/10.3233/NRE-210025>
- Alemanno, F., Houdayer, E., Parma, A., et al. (2021). Covid-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A covid-rehabilitation unit experience. *Plos One*, 16(2), Article e0246590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>. (Accessed 8 February 2021)
- Almeria, M., Cejudo, J. C., Sotoca, J., Deus, J., & Krupinski, J. (2020). Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain, Behavior, & Immunity – Health*, 9, 100163.
- Amalakanti, S., Arepalli, K. V. R., & Jillella, J. P. (2021). Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *VirusDis*, 32(1), 146–149. <https://doi.org/10.1007/s13337-021-00663-w>
- Araújo, W. C. O. (2020). Recuperação da informação em saúde: Construção, modelos e estratégias. *Convergências em Ciência da Informação*, 3(2), 100–134. <https://doi.org/10.33467/conci.v3i2.13447>
- Becker, J. H., Lin, J. L., Doernberg, M., Stone, K., Navis, A., Festa, J. R., et al. (2021). Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection. *JAMA Network Open*, 4(10). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645>
- Blazhenets, G., Schröter, N., Bormann, T., et al. (2021). Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *Journal of Nuclear Medicine*. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262128>
- Cani, I., Barone, V., D'Angelo, R., et al. (2021). Frontal encephalopathy related to hyperinflammation in COVID-19. *Journal of Neurology*, 268(1), 16–19. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10057-5>
- Crivelli, L., Calandri, I., Corvalán, N., Carello, M. A., Keller, G., Martínez, C., et al. (2022). Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 80(3).
- Darley, D. R., Dore, J. G., Cysique, L., et al. (2021). Persistent symptoms up to four months after community and hospital-Dei Brutto, O. H., Wu, S., Mera, R. M., Costa, A. F., Recalde, B. Y., & Issa, N. P. (2021). Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *European Journal of Neurology: the Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 1–9.
- Delorme, C., Paccoud, O., Kas, A., et al. (2020). Covid-19-related encephalopathy: A case series with brain FDG-PET/CT findings. *European Journal of Neurology*, 27(12), 2651–2657.
- Ding, D., Zhao, Q., Guo, Q., et al. (2015). Prevalence of mild cognitive impairment in an urban community in China: A cross-sectional analysis of the Shanghai aging study. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 11(3), 300–309. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.11.002>. Available from:
- Ermis, U., Rust, M. I., Bungenberg, J., et al. (2021). Neurological symptoms in COVID-19: A cross-sectional monocentric study of hospitalized patients. *Neurological Research and Practice*, 3(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00116-1>
- Ferrucci, R., Dini, M., Groppo, E., et al. (2021). Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19. *Brain Sciences*, 11(2), 235. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020235>
- Frontera, J. A., Yang, D., Lewis, A., Patel, P., Medicherla, C., Arena, V., et al. (2021). A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *Journal of the Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117486>
- García-Sánchez, C., Calabria, M., Grunden, N., Pons, C., Arroya, J. A., Gómez-Anson, B., et al. (2022). Neuropsychological deficits in patients with cognitive

- complaints after COVID-19. *Brain and Behavior*, 12(3). <https://doi.org/10.1002/brb3.2508>
- Gautam, N., Madathil, S., Tahani, N., Bolton, S., Parekh, D., Stockley, J., et al. (2022). Medium-Term Outcomes in Severely to Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 74(2).
- Graham, E. L., Clark, J. R., & Orban, Z. S. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(5), 1073–1085. <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., et al. (2019). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 1708–1720.
- Hellmuth, J., Barnett, T. A., Asken, B. M., et al. (2021). Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *Journal of NeuroVirology*, 27(1), 191–195. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00954-4>
- Higgins, J. P. T., Green, S., & The Cochrane Collaboration. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. [Online]. Available: <http://handbook.cochrane.org>. (Accessed 4 April 2021).
- Honarmand, K., Lalli, R. S., Priestap, F., et al. (2020). Natural history of cognitive impairment in critical illness survivors a systematic review. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(2), 193–201.
- Hosp, J. A., Dressing, A., Blazhenets, G., et al. (2021). Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*, 144(4), 1263–1276.
- Iqbal, M. H. (2020). Telemedicine: An innovative twist to primary 00346543050003438
- Jaywant, A., Vanderlind, W. M., Alexopoulos, G. S., Fridman, C. B., Perlis, R. H., & Gunning, F. M. (2021). Gunning. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*, 1–6.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., et al. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 844–852.
- Leth, S., Gunst, J. D., Dahl, V. N., Hansen, K. S., Sogaard, O., Østergaard, L., et al. (2021). Persistent symptoms in patients recovering from COVID-19 in Denmark. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(4). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab042>
- Lumsden, A. L., Mulugeta, A., Zhou, A., & Hyppönen, E. (2020). Apolipoprotein E (APOE) genotype-associated disease risks: A phenotype-wide, registry-based, case-control study utilizing the UK Biobank. *EBioMedicine*, 59, 102954. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102954> 2352-3964. The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license. Available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.
- Mandrekar-Colucci, S., & Landreth, G. E. (2010). Microglia and inflammation in Alzheimer's disease. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 9(2), 156–167. <https://doi.org/10.2174/187152710791012071>
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., et al. (2020). Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study (February 24, 2020). *Lancet Neurology*. Manuscript Draft.
- Matschke, J., Lütgehetmann, M., Hagel, C., et al. (2020). Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: A post-mortem case series. *Lancet Neurology*, 19(11), 919–929. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2). (Accessed 5 October 2020)
- Mazza, M. G., Palladini, M., Lorenzo, R., Magnaghi, C., Polletti, S., Furlan, S., et al. (2021). Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain, Behavior and Immunity*. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.021>
- McLoughlin, B. C., Miles, A., Webb, T. E., et al. (2020). Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med*, 11(5), 857–862. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00353-8>. (Accessed 14 July 2021)
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: Método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto – enferm*, 17(4), 758–764. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
- Mendez, R., Balanzá-Martínez, V., & Luperdi, S. C. (2021). Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *Journal of Internal Medicine*.
- Miller, S. A. (2001). *PICO worksheet and search strategy*. Los Angeles: US National Center for Dental Hygiene Research. University of Southern California.
- Miskowiak, K. W., Johnsen, S., Sattler, S. M., et al. (2021). Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology*, 46, 39–48.
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., et al. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis. *Nature Reviews*, 14(10), 757–762.
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., et al. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27, 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Neumann, B., Schmidbauer, M. L., Dimitriadis, K., et al. (2020). Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Journal of the Neurological Sciences*, 418, 117090.
- Nunes, M. D. R., Bomfim, E., Olson, K., et al. (2018). Interventions minimizing fatigue in children/adolescents with cancer: An integrative review. *J Child Health Care*, 22(2), 186–204.
- Ortelli, P., Ferrazzoli, D., & Sebastianelli, L. (2021). Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *Journal of the Neurological Sciences*, 420, 117271.
- Pendlebury, S. T., Rothwell, P. M., & Oxford Vascular, S. (2019). Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: Analysis of the population-based Oxford Vascular study. *Lancet Neurology*, 18(3), 248–258.
- Petersen, R. C., Parisi, J. E., Dickson, D. W., et al. (2006). Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 63(5), 665–672.
- Pfoh, E. R., Chan, K. S., Dinglas, V. D., et al. (2015). Cognitive screening among acute respiratory failure survivors: A cross-sectional evaluation of the mini-mental state examination. *Critical Care: the Official Journal of the Critical Care Forum*, 19(1), 1–11.
- Pilotto, A., Cristillo, V., Cotti Piccinelli, S., Zoppi, N., Bomzi, G., Sattin, D., et al. (2021). Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. *Neurological Sciences*, 42(12). <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05586-4>

- Poirier, J., Davignon, J., Bouthillier, D., et al. (1993). Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *The Lancet*, 342(8873), 697–699.
- Popay, J., Roberts, H., Sowden, A., Petticrew, M., Arai, L., Rodgers, M., Britten, N., Roen, K., & Duffy, S. (2006). *Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews. Results of an ESRC funded research project*. UK: University of Lancaster. Unpublished report.
- Prince, M. J., Wimo, A., Guerchet, M. M., Ali, G. C., Wu, Y. T., & Prina, M. (2015). *World Alzheimer report 2015—the global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*.
- Puchner, B., Kirchmair, R., Pizzini, A., et al. (2021). Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in European. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*, 189–198. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06549-7>
- Rass, V., Beer, R., Schiefecker, A. J., et al. (2021). Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *European Journal of Neurology: the Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 1–12.
- Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., et al. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*, 7(7), 611–627. Available at [www.thelancet.com/psychiatry](http://www.thelancet.com/psychiatry). Accessed July 7, 2020.
- Sartori, A. C., Vance, D. E., Slater, L. Z., & Crowe, M. (2012). The impact of inflammation on cognitive function in older adults: Implications for health care practice and research. *The Journal of Neuroscience Nursing: Journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, 44(4), 206. <http://doi:10.1097/JNN.0b013e3182527690>.
- Siddaway, A. P., Wood, A. M., & Hedges, L. V. (2019). How to do a systematic review: A best practice guide for conducting and reporting narrative reviews, meta-analyses, and meta-syntheses. *Annual Review of Psychology*, 70(1), 747–770. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102803>
- Silagy, C. A., Middleton, P., & Hopewell, S. (2002). Publishing protocols of systematic reviews: Comparing what was done to what was planned. *JAMA*, 287(21), 2831–2834.
- Soldati, A. B., Almeida, C., Lima, M., Araujo, A., Araújo-Leite, M. A., Silva, M. T. T., et al. (2021). Telephone Screening of Cognitive Status (TICS) in severe COVID-19 patients: Utility in the era of social isolation. *eNeurologicalSci*. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2021.100322>
- Solomon, I. H., Normandin, E., Bhattacharyya, S., et al. (2020). Neuropathological features of Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383(10), 989–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>
- Valdes, E., Fuchs, B., Morrison, C., Charvet, L., Lewis, A., Thawani, S., et al. (2022). Demographic and social determinants of cognitive dysfunction following hospitalization for COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120146>
- van den Borst, B., Peters, J. B., Brink, M., Schoon, Y., Bleeker-Rovers, C. P., Schers, S., et al. (2021). Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>
- Vannorsdall, T. D., Brigham, E., Fawzy, A., Raju, S., Gorgone, A., Pletnikova, A., et al. (2022). Cognitive Dysfunction, Psychiatric Distress, and Functional Decline After COVID-19. *Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jaclp.2021.10.006>
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 395(10234), 1417–1418.
- Versace, V., Sebastianelli, L., Ferrazzoli, D., et al. (2021). Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clinical Neurophysiology*, 132(5), 1138–1143.
- Walle-Hansen, M. M., Ranhoff, A. H., Mellingsater, M., Wang-Hansen, M. S., & Myrstad, M. (2021). Health-related quality of life, functional decline, and long-term mortality in older patients following hospitalisation due to COVID-19. *BMC Geriatrics*. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02140-x>
- Weller, R. O., Subash, M., Preston, S. D., Mazanti, I., & Carare, R. O. (2008). Perivascular drainage of amyloid- $\beta$  peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathology*, 18(2), 253–266.
- Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: Updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, 52(5), 546–553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>
- WHO. (2021). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. (Accessed 17 August 2021).
- Woo, M. S., Malsy, J., Pöttgen, J., et al. (2020). Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Communications*, 2(2). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205>.
- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., et al. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>, 2020 Jul. Available at Elsevier BV.
- Zhou, H., Lu, S., Chen, J., et al. (2020). The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *Journal of Psychiatric Research*, 129, 98–102.

## ARTIGO 2 PUBLICADO



Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine

Vol.:55 | (e0015-2022) | 2022

doi <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0015-2022>



## Images in Infectious Diseases

# Post Coronavirus Disease 2019 Vaccine-associated Acute Myeloradiculoneuropathy Responsive to Plasmapheresis

José Wagner Leonel Tavares-Júnior<sup>[1]</sup>,  
Pablo Picasso de Araújo Coimbra<sup>[2]</sup>, Pedro Braga-Neto<sup>[1,3]</sup>

[1]. Universidade Federal do Ceará, Departamento de Medicina Clínica, Fortaleza, CE, Brasil.

[2]. Uniclínica Diagnóstico por Imagem - UDI Fortaleza, Centro Universitário Christus, Fortaleza, CE, Brasil.

[3]. Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Fortaleza, CE, Brasil.



**FIGURE 1:** MRI cervical spine in sagittal T1 (a), sagittal T2 (b), sagittal short tau inversion recovery (STIR) (c), and axial T2 (d). Images demonstrate a longitudinally extensive hyperintense signal (b, c, and d - arrows). Suggestive of longitudinally extensive transverse myelitis.

A 31-year-old male patient presented with acute tetraparesis and urinary retention 1 day after the first dose of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine. COVID-19 PCR (polymerase chain reaction) was negative, and IgM (Immunoglobulin M) COVID-19 was reactive. Electromyography revealed an asymmetric motor-sensory axonal polyneuropathy. Cervical magnetic resonance imaging (MRI) revealed longitudinally extensive transverse cervical myelitis (Figure 1). Immunoglobulin treatment for five days improved arm strength. Methylprednisolone was started for five days without improvement. In addition, the patient underwent plasmapheresis with improvement. Blood and cerebrospinal fluid tests were

performed, excluding autoimmune diseases, other infections, and neuromyelitis optica (Figure 2). He returned to walking unassisted after 60 days with mild hypoesthesia in his left foot and mild urinary retention. Previous studies reported similar and worse outcomes after the COVID-19 vaccine and other viral infections<sup>1,2</sup>. Our report presents one of the earliest cases described after vaccination; however, it has already been registered at a similar time<sup>3</sup>. Such cases usually occur with extended latency periods, probably by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) antigens in the COVID-19 vaccine or its chimpanzee adenovirus adjuvant. These antigens can cause myelitis via immune mechanisms<sup>2</sup>.

**Corresponding author:** José Wagner Leonel Tavares-Junior. **e-mail:** [wagnerleoneljr@gmail.com](mailto:wagnerleoneljr@gmail.com)

**Authors' contribution:** Conception and design of work: JT-J and PB-N. Acquisition, analysis, or interpretation of data and work: JT-J and PB-N. Drafting the work: JT-J, PPAC and PB-N. All authors were involved in the critical review of the manuscript for important intellectual content.

**Conflict of Interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Received** 21 January 2022 | **Accepted** 25 March 2022



Variables	Patient	Reference Values
<b>Serum tests</b>		
Hemoglobin (g/dL)	14.7	13–17.5
Leukocytes (cells/mm <sup>3</sup> )	8,100	4,000–11,000
Lymphocytes (cells/mm <sup>3</sup> )	1,701	1,000–3,500
Platelets (number/mm <sup>3</sup> )	253,000	150,000–450,000
C-reactive protein (mg/dL)	>0.6	< 0.6
Aspartate transaminase (U/L)	12	< 37
Alanine transaminase (U/L)	28	< 41
Creatine phosphokinase (U/L)	490	< 190
Anti SSA, Anti SSB antibodies	Negative	Negative
ANCA antibodies	Negative	Negative
Erythrocyte sedimentation rate (mm)	46	0–15
Antiaquaporin-4 antibody	Negative	Negative
Serum Varicella-Zoster IgM	0.65	< 0.8
HIV antibody test	Negative	Negative
Anti-CMV IgM (AU/mL)	0.17	< 1.0
Anti-CMV IgG (AU/mL)	1.10	< 0.5
Anti-HBs hepatitis B (mIU/mL)	< 2.0	< 10.0
Vitamin B12 (pg/mL)	353	211–911
Serum Varicella-Zoster IgG (UI/mL)	567	> 110
VDRL	Non-reactive	Non-reactive
Anti-HCV hepatitis C antibody	Non-reactive	Non-reactive
Antinuclear antibodies	Non-reactive	Non-reactive
Rheumatoid factor	Non-reactive	< 6
Potassium (mmol/L)	4.0	3.5–5.1
Calcium ionized (mg/dL)	8.7	8.6–10.3
Magnesium (mg/dL)	1.8	1.6–2.6
Blood Urea Nitrogen test (mg/dL)	24	15–50
Creatinine (mg/dL)	0.8	0.5–1.3
<b>Analysis of cerebrospinal fluid</b>		
Cells (cells/mm <sup>3</sup> )	30	0–4
Cells differential	70% lymphocytes	-
Protein (mg/dL)	61.3	15–45
Glucose (mg/dL)	59	-
VDRL	Not reactive	Not reactive
Gram stain	Negative	Negative
India ink stain	Negative	Negative
Acid-fast stain	Negative	Negative

FIGURE 2: Results of laboratory tests.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for the funding of the Fellowship to author Pedro Braga Neto and to Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel – Brazil (CAPES) for the funding to author Pedro Braga Neto (88881.505364/2020-01).

#### REFERENCES

- Vasconcelos TMF, Oliveira DN, Ferreira GM, Torres FC, Castro JDV, Braga-Neto P, et al. Covid-19 post-infectious acute transverse myelitis responsive to corticosteroid therapy: report of two clinical cases. *J Neurovirol.* 2021;27(5):791–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13365-021-01010-x>. Epub ahead of print. PMID: 34449062; PMCID: PMC8393787.
- Román GC, Gracia F, Torres A, Palacios A, Gracia K, Harris D. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). *Front Immunol.* 2021;12:653786. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653786>. PMID: 33981305; PMCID: PMC8107358.
- Khan E, Shrestha AK, Colantonio MA, Liberio RN, Sriwastava S. Acute transverse myelitis following SARS-CoV-2 vaccination: a case report and review of literature [published online ahead of print, 2021 Sep 5]. *J Neurol.* 2021;269:1121–32. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10785-2>

## ARTIGO 3 PUBLICADO



## OPEN ACCESS

EDITED BY  
Katie Palmer,  
Karolinska Institutet (KI), Sweden

REVIEWED BY  
Joey Ward,  
University of Glasgow, United Kingdom  
Sónia Martins,  
University of Porto, Portugal

\*CORRESPONDENCE  
José Wagner Leonel Tavares-Júnior  
wagnerleoneljr@gmail.com

†These authors have contributed  
equally to this work

SPECIALTY SECTION  
This article was submitted to  
Aging Psychiatry,  
a section of the journal  
Frontiers in Psychiatry

RECEIVED 25 May 2022  
ACCEPTED 11 July 2022  
PUBLISHED 10 August 2022

CITATION  
Tavares-Júnior JW, Oliveira DN, da  
Silva JBS, Feitosa WLQ, Sousa AVM,  
Cunha LCV, Gaspar SdB, Gomes CMP,  
de Oliveira LLB, Moreira-Nunes CA,  
Montenegro RC, Sobreira-Neto MA  
and Braga-Neto P (2022) Long-covid  
cognitive impairment: Cognitive  
assessment and apolipoprotein E  
(APOE) genotyping correlation in a  
Brazilian cohort.  
*Front. Psychiatry* 13:947583.  
doi: 10.3389/fpsy.2022.947583

COPYRIGHT  
© 2022 Tavares-Júnior, Oliveira, da  
Silva, Feitosa, Sousa, Cunha, Gaspar,  
Gomes, de Oliveira, Moreira-Nunes,  
Montenegro, Sobreira-Neto and  
Braga-Neto. This is an open-access  
article distributed under the terms of  
the Creative Commons Attribution  
License (CC BY). The use, distribution  
or reproduction in other forums is  
permitted, provided the original  
author(s) and the copyright owner(s)  
are credited and that the original  
publication in this journal is cited, in  
accordance with accepted academic  
practice. No use, distribution or  
reproduction is permitted which does  
not comply with these terms.

# Long-covid cognitive impairment: Cognitive assessment and apolipoprotein E (APOE) genotyping correlation in a Brazilian cohort

José Wagner Leonel Tavares-Júnior<sup>1\*</sup>,  
Danilo Nunes Oliveira<sup>1†</sup>, Jean Breno Silveira da Silva<sup>2†</sup>,  
Werbety Lucas Queiroz Feitosa<sup>1</sup>, Artur Victor Menezes Sousa<sup>1</sup>,  
Letícia Chaves Vieira Cunha<sup>1</sup>, Safira de Brito Gaspar<sup>3</sup>,  
Carmem Meyve Pereira Gomes<sup>3</sup>,  
Laís Lacerda Brasil de Oliveira<sup>2</sup>,  
Caroline Aquino Moreira-Nunes<sup>2</sup>,  
Raquel Carvalho Montenegro<sup>2</sup>, Manoel Alves Sobreira-Neto<sup>1</sup>  
and Pedro Braga-Neto<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Neurology Section, Department of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brazil, <sup>2</sup>Drug Research and Development Center (NPDM), Pharmacogenetics Laboratory, Federal University of Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brazil, <sup>3</sup>Center of Health Sciences, State University of Ceará, Fortaleza, CE, Brazil

**Introduction:** Few studies have objectively evaluated cognitive deficits after the acute phase of COVID-19 disease. Moreover, the role of apolipoprotein E (APOE) genotypes in cognitive decline in patients with COVID-19 has not been evaluated yet.

**Methods:** This cross-sectional study was conducted in confirmed cases of COVID-19 patients with neurological symptoms that persisted for more than 3 months from the onset. We determined APOE genotypes.

**Results:** The final sample consisted of 141 patients. The most frequent APOE genotype was E3/E3 ( $N = 95$ ; 67.3%). In total, 93 patients (65.9%) had memory impairment symptoms as the main complaint, objectively confirmed through screening tests in 25 patients (17.7%). Patients with cognitive impairment had a lower frequency of anosmia than the normal and subjective cognitive decline (SCD) groups ( $p = 0.005$ ). In addition, depression was recurrent in the cognitive impairment group and the SCD group ( $p = 0.046$ ). Cognitive impairment was significantly more frequent in hospitalized patients and those with a lower education level. Cognitive status was not associated with APOE genotypes.

**Discussion:** Hospitalized patients had more severe infection with a greater possibility of systemic complications, greater inflammatory response, and prolonged hospitalization, which could impact cognitive performance. Cognitive impairment in patients with COVID-19 does not necessarily involve specific APOE polymorphisms. However, psychiatric disorders may also be responsible for cognitive complaints. Cognitive complaints are frequent in patients with COVID-19, even after the acute phase of the disease and in mild

cases. Hospitalized participants and depressed patients may have a higher risk of cognitive impairment. APOE genotypes or haplotypes may not significantly play a role in COVID-19 cognitive impairment.

#### KEYWORDS

COVID-19, cognitive impairment, SARS-CoV-2 infection, dementia, risk factor

## Introduction

The COVID-19 outbreak started in Wuhan, China and was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) on 11 March 2020, with high infection and mortality levels worldwide.<sup>1</sup> COVID-19 has a wide range of clinical manifestations, such as neurological manifestations (1, 2). In a study conducted in Wuhan, 36.4% of the patients had some neurological manifestation, with central or peripheral neurological involvement, such as dizziness, headache, altered level of consciousness, stroke, ataxia, and epilepsy (3).

Aside from general neurological manifestations, cognitive impairment was evaluated in different COVID-19 phases. A Chinese study evaluated the cognition of 29 patients with COVID-19, correlating cognitive complaints to high C-reactive protein (CRP) levels during the disease's acute phase (4). Another study evaluated cognitive impairment in outpatients using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), finding cognitive impairment in patients with mild symptomatic COVID-19 after 12 weeks of COVID-19 onset (5). Moreover, different cognitive presentations have been described in acute patients, such as encephalopathy associated with severe conditions and akinetic mutism associated with frontal hypometabolism in brain fluorodeoxyglucose (FDG)-PET (6, 7).

More severe COVID-19 manifestations in patients have been correlated with the APOE-4 allele of the apolipoprotein E (APOE) gene (8). This association is significant since the same allele confers a higher risk of sporadic Alzheimer's disease (AD) (9). Furthermore, a previous study showed that single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs429358 and rs7412 of the APOE gene are associated with ischemic cerebral infarction, which is essential given the contribution of cerebrovascular diseases in the pathophysiology of many dementia cases (10, 11). As far as we know, no publications have evaluated cognitive manifestations after COVID-19 and correlated them with APOE polymorphisms. Similarly, we observed a limited number of studies in the literature evaluating cognitive manifestations in patients after the COVID-19 acute phase.

This study aimed to determine the relationship between COVID-19 and cognitive impairment and APOE gene polymorphisms in an outpatient public university hospital in Northeast Brazil.

<sup>1</sup> <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019> (accessed August 17, 2021).

## Methods

### Patients and clinical assessment

This cross-sectional study was conducted with COVID-19 outpatients at the Walter Cantídio University Hospital in Fortaleza, Northeast Brazil. Patients were recruited from July to August 2020 from an ongoing prospective longitudinal study by our research group.

We included patients with a diagnosis of COVID-19 confirmed in the past 12 months by nasal swab reverse transcription (RT)-polymerase chain reaction (PCR) or serological test, with any neurological symptom that persisted for more than 3 months from the onset. We excluded patients who did not undergo confirmatory testing for COVID-19 and those without neurological complaints (e.g., headaches, cognitive complaints, and others). Evaluations were performed in the neurology outpatient clinic of the Walter Cantídio University Hospital of the Federal University of Ceará, Brazil.

Patients were clinically evaluated by two independent neurologists (JWLTJ and DNO). The same clinical evaluation and identification form was applied to all patients. Age, gender, schooling, initial neurological symptoms, hospitalization, COVID-19 test type, complementary tests, comorbidities, alcohol abuse, and tobacco history were questioned. Moreover, the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale was applied to assess dyspnea before and after COVID-19 (12).

### Cognitive assessment

Participants were submitted to Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R), the Mini-Mental State Examination (MMSE), and the Clinical Dementia Rating (CDR). Pfeffer's instrumental activities of the daily living scale were applied to assess functionality, and the Geriatric Depression Scale (GDS) was applied to assess mood, or the Beck Inventory, depending on the age of the patient (13–18). Furthermore, the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ) scale was applied for retrospective memory assessment (19). The values of 58, 76, and 83 were used as the cutoff points for the ACE-R, respectively, for <4, 4–8, and > 8 schooling years (20, 21). Concerning the MMSE, we employed the cutoff points of 19 and 24, respectively, for 0 and up to 4 schooling years (22, 23). In addition, patients

were defined as healthy if CDR = 0 and cognitively impaired if CDR = 0.5 (15). Functional impairment was defined by a score of 3 on the Pfeffer scale (24). Regarding psychiatric evaluation, we used a cutoff point of 3 on the GDS and 10 on the Beck inventory to diagnose depression (18, 25). In this study, cognitive impairment was defined when a cognitive complaint was confirmed by screening tests, regardless of functional impairment. Patients with cognitive complaints without objective impairment in the tests performed were characterized as subjective cognitive decline (SCD) (26).

### APOE genotyping analysis

According to the manufacturer's instructions, the patient's blood samples were collected in EDTA tubes, and subsequently, genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes with the commercial PureLink™ Genomic DNA Mini Kit® (Invitrogen) (25). APOE genotypes were determined by real-time PCR (qPCR) using the TaqMan® allelic discrimination system (TaqMan® SNP Genotyping Assay, ThermoFisher®) (26). To this end, we used probes per sequences provided by the manufacturer: C\_\_3084793\_20 (rs429358) and C\_\_904973\_10 (rs7412), observing the information contained in the catalog number: 4351379, and similar protocols were used, described in the literature, for performing the technique. All analyses were performed in the QuantStudio® 5 qPCR platform (Applied Biosystems®, Foster City, CA, USA) (27).<sup>2, 3, 4, 5</sup>

### Statistical analysis

Categorical data were expressed as absolute counts and percentages. Chi-square tests were used to evaluate the association among categorical data. Continuous data were first evaluated for normal distribution using the Kolmogorov–Smirnov test (28). Normal data were expressed as mean ± standard deviation (SD) and non-normal data as the median and interquartile range (IQR). Continuous data were compared among three groups per cognitive impairment (normal or cognitive unimpaired [CU] vs. cognitive impairment vs. subjective cognitive decline [SCD]). We compared normal data using one-way ANOVA with Tukey's *post hoc* test, and we adopted the Kruskal–Wallis test with Dunn's *post hoc* test for non-normal data (29). We analyzed data using SPSS software for

Macintosh, version 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

### Ethical aspects

The Research Ethics Committee of the Walter Cantidio University Hospital approved the study project under the number 4.092.933. All patients signed an Informed Consent Form with the right to privacy and confidentiality of the information obtained and could refuse to participate in the proposed activities and questions.

### Results

In total, 207 individuals were screened, of which 66 were excluded (48 for not having performed blood collection, 10 for not showing neurological symptoms, and 8 for not having tested positive for COVID-19 through tests) (Figure 1). The final number of patients included in this study was 141, and all the following analyses were conducted on them. Patients were evaluated, on average, 4.5 months after COVID-19.

Table 1 presents a descriptive summary of the patients' characteristics. There was a female predominance (63.1%). The mean age was 48 years (16–90; SD = 14), with most patients having schooling >12 years (54.6%) (Figure 2). Most patients were not hospitalized in the acute phase of the disease (65.2%), and a minority had a severe clinical condition requiring admission to the intensive care unit (ICU) (3.5%). The most frequent APOE genotype was E3/E3 with 67.3% of cases, with a predominance of the E3 allele (96.5%); the second was the genotype E3/E4, corresponding to 23.4% of all cases, and the E4 allele (26.2%). In addition, 93 of the 141 patients (65.9%) had memory impairment symptoms as the main complaint. However, such complaint was objectively confirmed through screening tests in 25 patients (17.7%). In patients with cognitive impairment, we detected new dementia or deteriorated previous dementia in 2.8% of the total sample.

Regarding ACE-R and its sub-items evaluation, the cognitive impairment group showed a worse profile in total ACE-R and all sub-items (Tables 2, 3). The cognitive impairment group had decreased total ACE-R and sub-items than the normal and SCD groups ( $p < 0.001$ ) (Figure 3).

Furthermore, other tests showed alterations in the cognitive impairment group. The MEEM score decreased in the cognitive impairment group compared with the normal and SCD groups (median of 23.5 [IQR of 17.5–26.5] vs. 29 [28–30] vs. 29 [28–30], respectively,  $p < 0.001$ ). Concerning Beck's depression inventory, a statistical difference was only observed between the SCD group and the normal group, where SCD had increased levels ( $p = 0.030$ ). Regarding Pfeffer's score, cognitive impairment had increased levels compared with the normal and SCD groups (Table 4; Figure 4). Before and after, there was no

2 <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/K182002#/K182002>

3 <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/4351379#/4351379>

4 [https://www.thermofisher.com/order/genome-database/details/genotyping/C\\_\\_3084793\\_20?CID=&ICID=&subtype=](https://www.thermofisher.com/order/genome-database/details/genotyping/C__3084793_20?CID=&ICID=&subtype=)

5 [https://www.thermofisher.com/order/genome-database/details/genotyping/C\\_\\_904973\\_10?CID=&ICID=&subtype=](https://www.thermofisher.com/order/genome-database/details/genotyping/C__904973_10?CID=&ICID=&subtype=)

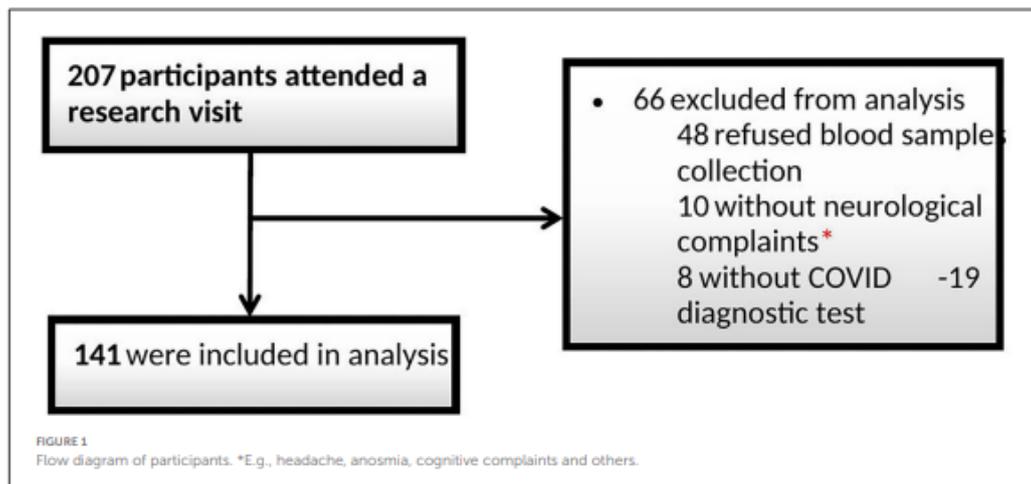


TABLE 1 Participant demographics, clinical characteristics, APOE genotype and cognition impairment.

Variables	n	%
<b>Gender</b>		
Male	52	36.9%
Female	89	63.1%
<b>Scholarity (years)</b>		
0	4	2.8%
1–4	6	4.3%
5–8	17	12.1%
9–12	37	26.2%
>12	77	54.6%
<b>Hospitalization</b>		
No	92	65.2%
Yes	36	25.5%
<b>APOE genotype</b>		
E2/E2	1	0.7%
E2/E3	8	5.7%
E2/E4	1	0.7%
E3/E3	95	67.3%
E3/E4	33	23.4%
E4/E4	3	2.1%
<b>APOE allele</b>		
E2	10	7.1%
E3	136	96.5%
E4	37	26.2%
<b>Cognition</b>		
Normal	48	34.0%
CI	25	17.7%
SCD	68	48.2%

CI, cognitive impaired; SCD, Subjective cognitive decline.

statistical significance between the groups for evaluations with other scores, such as PRMQ, GDS, and MRC.

Table 5 shows the correlation between patients' cognitive impairment and other symptoms (anosmia, depression, and headache). The cognitive impairment group had a lower frequency of anosmia than the normal and SCD groups (4 vs. 40 vs. 34%, respectively,  $p = 0.005$ ). Depression was more frequent in the SCD and cognitive impairment groups than in the normal group (50 vs. 40 vs. 27%, respectively,  $p = 0.046$ ). A total of 48 patients developed depression after COVID-19. In total, nine patients were hospitalized in the acute phase of the disease. Moreover, they had a mean ACER score of 85.7 [62–99], 63% were women, and the mean age was 43.4 years.

Table 6 shows patients' demographics and APOE genotyping with cognitive status correlation. Cognitive status had no association with APOE genotypes ( $p = 0.840$ ) or alleles (Table 6). Conversely, the cognitive impairment was significantly more frequent in hospitalized patients and those with a lower education level (Table 6). Table 7 describes age comparisons concerning patients' cognitive status. The cognitive impairment group was significantly older than the SCD and normal groups (Table 7; Figure 2).

## Discussion

Cognitive complaints are common during and after COVID-19, but few studies have objectively evaluated such complaints, especially after the acute phase of the disease (5). Furthermore, the literature has not yet reported the assessment of specific APOE haplotypes or genotypes with such cognitive complaints after COVID-19. In this study, we evaluated an outpatient population. Cognitive changes were the main complaints, even

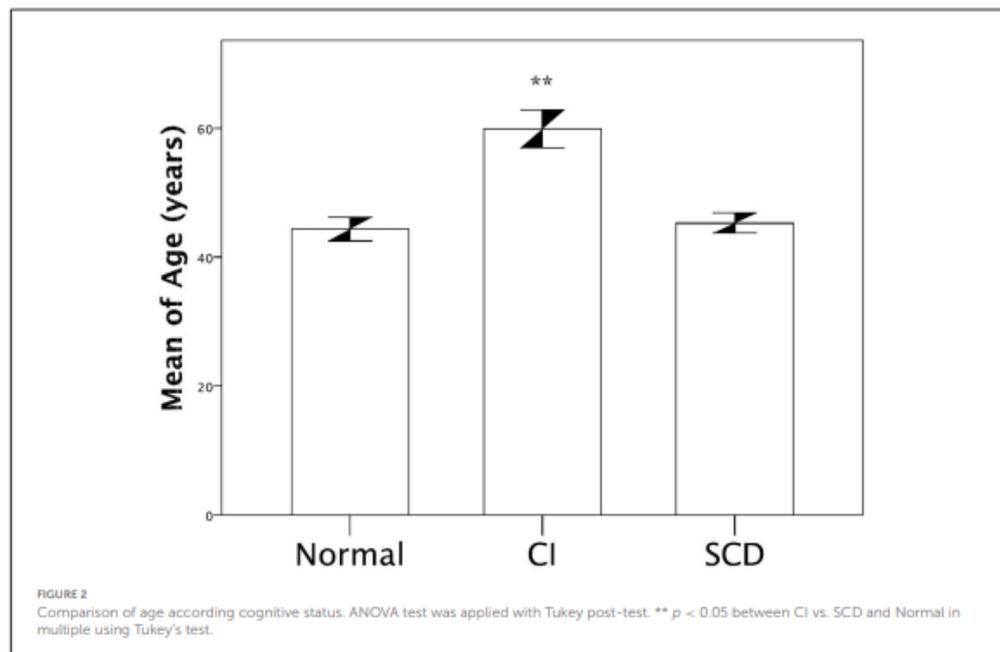


TABLE 2 Total ACE-R, ACE-R subitems, MMSE, PRMQ, Beck, GDS, Pfeffer, and MRC scores.

Instruments	Mean	Minimum	Maximum	Standard deviation	Median	Mean (95%CI)	
						LL	UL
Total ACE-R	82.5	12.0	100.0	15.1	87.0	80.0	85.1
Attention and orientation	16.5	4.0	18.0	2.6	18.0	16.1	17.0
Memory	19.4	0.0	26.0	5.1	20.0	18.6	20.3
Fluency	9.6	0.0	14.0	3.1	10.0	9.1	10.1
Language	23.5	4.0	26.0	4.3	25.0	22.7	24.2
Visuospatial	13.6	0.0	20.0	2.9	14.0	13.1	14.0
MMSE	27.4	10.0	30.0	3.7	29.0	26.8	28.0
PRMQ	7.0	5.0	25.0	4.0	5.0	6.3	7.7
Beck	5.2	0.0	21.0	6.6	0.0	4.0	6.4
GDS	3.7	0.0	12.0	3.6	3.0	2.1	5.3
Pfeffer	1.7	0.0	30.0	6.7	0.0	0.6	2.8
MRC before	0.0	0.0	2.0	0.2	0.0	0.0	0.1
MRC after	0.6	0.0	3.0	0.9	0.0	0.4	0.7

LL, Lower limit; UL, Upper limit; ACE-R, Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised; CDR, Clinical Dementia Rating; MMSE, Mini-Mental State Examination; MRC, Medical Research Council; GDS, Geriatric Depression Scale; PRMQ, Prospective and Retrospective Memory Questionnaire's scale.

in mild cases with a low mean age of 48 years and an average assessment of 4 months after the COVID-19 diagnosis. Analyzed by a cognitive screening instrument, we confirmed objective cognitive deficits in some subjects. Furthermore, depression

was more common in subjects with SCD compared to the normal group.

Other studies have evaluated the association between cognitive impairment and COVID-19, both in the

acute/subacute phase (<12 weeks) or after this period (>12 weeks) of the disease (30, 31). This differentiation is crucial since other factors can contribute to cognitive complaints, such as hospitalization, hypoxemia, and delirium in the acute phase of the disease (32–34). Our study, for example, found a significantly higher number of subjects with cognitive complaints and cognitive impairment hospitalized during the

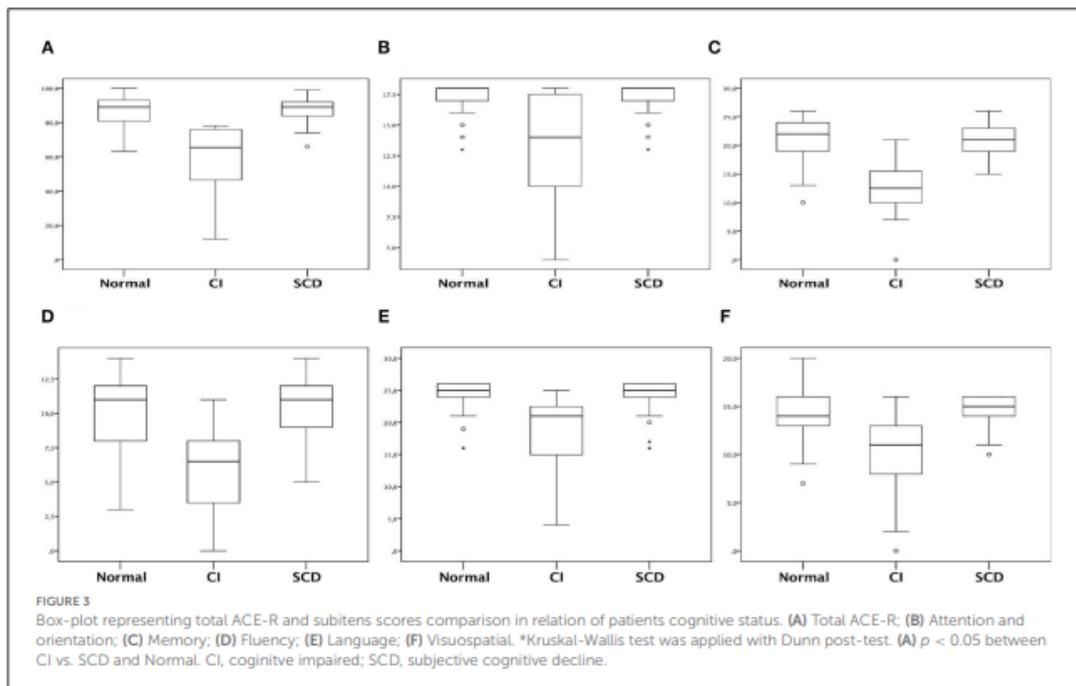
acute phase of the disease. Possible explanations could be that hospitalized patients had more severe infection with a greater possibility of systemic complications, more significant inflammatory response, and prolonged hospitalization, all related to worse cognitive performance (33, 34). Negrini et al. evaluated cognitive impairment in discharged patients and demonstrated that cognitive malfunctioning appears to be linearly associated with the length of stay in the intensive care unit (35). Furthermore, two recent systematic reviews, one with meta-analysis, found a lower general cognition in patients with COVID-19 (36, 37). The meta-analysis with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) showed lower scores for patients with COVID-19 compared to healthy controls (37). Conversely, other factors may account for the symptoms after the acute phase, such as inflammatory markers (4). This last finding is important, as previous evidence shows a possible causal role of microglial inflammation and Alzheimer's disease (38).

To correlate a possible genetical predisposition and a significant risk of developing cognitive impairment, we performed an APOE genotyping for SNPs rs429358 and rs7412 in those patients, which are widely discussed in the literature as responsible for increasing the risk of dementia and cognitive impairment (39–42). APOEs play a vital role in lipid transport and metabolism, thus influencing the risk of cardiovascular disease (10). They also have neuroprotective functions, including the E4 haplotype associated with an

TABLE 3 Total ACE-R and subitens scores comparison in relation of patients cognitive status.

	Cognitive status			P-value*
	Normal (n = 48)	CI (n = 25)	SCD (n = 68)	
Total ACE-R	89 (81–93)	65.5 (46.5–76)	89 (84–92)	<0.001 <sup>A</sup>
Attention and orientation	18 (17–18)	14 (10–17.5)	18 (17–18)	<0.001 <sup>A</sup>
Memory	22 (19–24)	12.5 (10–15.5)	21 (19–23)	<0.001 <sup>A</sup>
Fluency	11 (8–12)	6.5 (3.5–8)	11 (9–12)	<0.001 <sup>A</sup>
Language	25 (24–26)	21 (15–22.5)	25 (24–26)	<0.001 <sup>A</sup>
Visuospatial	14 (13–16)	11 (8–13)	15 (14–16)	<0.001 <sup>A</sup>

Continuous data expressed as median and interquartile range between parenthesis.  
 \*Kruskal-Wallis test was applied with Dunn post-test. A:  $p < 0.001$  between CI vs. SCD, and  $p < 0.001$  between CI vs. Normal.  
 CI, cognitive impaired; SCD, Subjective cognitive decline.



increased risk of Alzheimer's disease (9). The E3 allele, in turn, does not display a greater or lesser risk of developing Alzheimer's disease. Most of our sample had E3/E3 genotype (67.3%), and the E4 allele was detected in 26.2% of the cases, similar to previous studies in the Brazilian population where the E3/E3

genotype was predominant (43). Our study did not evidence significant difference between groups regarding genotypes found or specific alleles, perhaps due to a low number of participants, mainly in the cognitive impairment group, despite a trend of a direct correlation between the cognitive impairment/SCD groups and the E4 allele, the same implicated in an increased risk of sporadic Alzheimer's disease (9). However, other factors could trigger cognitive impairment and do not necessarily involve specific APOE polymorphisms, such as inflammation, cerebral ischemia, and hypoxemia. To the best of our knowledge, no study has evaluated this association of post-COVID cognitive impairment with APOE polymorphism to date.

After the acute disease phase of COVID-19 infection, some patients have described some persistent symptoms, such as memory complaints, receiving the name "long-haulers" by some authors (44). This clinical picture is similar to that of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and the symptoms described after influenza (45, 46). However, post-COVID-19 symptoms occur at a higher frequency than influenza (46).

In this study, memory complaints without objective evidence were common and found in 65.9% of patients. Similarly, objective cognitive impairment detected through screening tests occurred in 17.7% of patients. These two backdrops refer to subjective cognitive decline and mild cognitive impairment conditions, whose gold standard for the diagnosis lies in extensive neuropsychological assessment not

TABLE 4 MEEM, PRMQ, Beck, GDS, Pfeffer, and MRC scores comparison in relation of patients cognitive status.

	Cognitive status			P-value*
	Normal (n = 48)	CI (n = 25)	SCD (n = 68)	
MEEM	29 (28-30)	23.5 (17.5-26.5)	29 (28-30)	<0.001 <sup>A</sup>
PRMQ	5 (5-5.5)	5 (5-13)	5 (5-7)	0.079
Beck	0 (0-5)	1.5 (0-14.5)	4 (0-12)	0.030 <sup>B</sup>
GDS	3 (0-4)	3 (2-11)	1.5 (0-6)	0.407
Pfeffer	0 (0-0)	0 (0-22)	0 (0-0)	<0.001 <sup>A</sup>
MRC before	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.885
MRC after	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.333

Continuous data expressed as median and interquartile range between parenthesis. The bold values indicate the statistically significant signaled values.

\*Kruskal-Wallis test was applied with Dunn post-test.

A:  $p < 0.001$  between CI vs. SCD and  $p < 0.001$  between CI vs. Normal.

B:  $p = 0.024$  between Normal vs. SCD.

CI, cognitive impaired; SCD, Subjective cognitive decline.

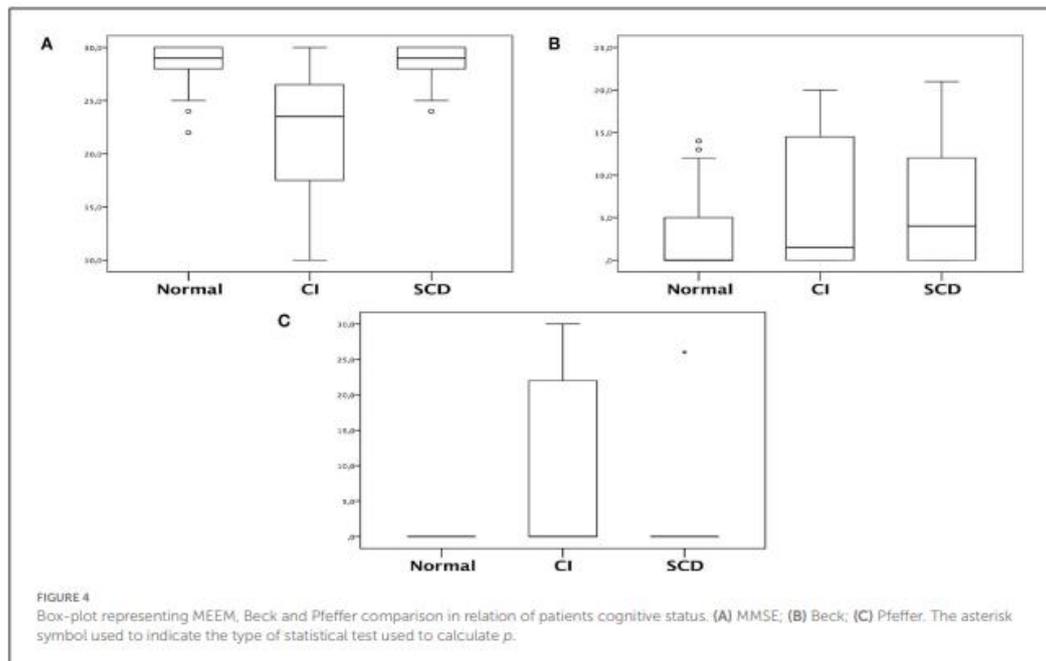


TABLE 5 Comparison between cognitive impairment in relation to other symptoms.

	Cognitive status			P-value*
	Normal = 48 n (%)	CI = 25 n (%)	SCD = 68 n (%)	
<b>Anosmia</b>				<b>0.005</b>
No	29 (60.4)	24 (96)	45 (66.2)	
Yes	19 (39.6)	1 (4)	23 (33.8)	
<b>Depression</b>				<b>0.046</b>
No	35 (72.9)	15 (60)	34 (50)	
Yes	13 (27.1)	10 (40)	34 (50)	
<b>Headache</b>				0.291
No	37 (77.1)	19 (76)	44 (64.7)	
Yes	11 (22.9)	6 (24)	24 (35.3)	

Categorical data expressed as absolute count and percentages between parenthesis. The bold values indicate the statistically significant signaled values.

\*Chi-square test was used.

CI, cognitive impaired; SCD, Subjective cognitive decline.

performed in these patients (26, 47). These conditions are essential given the possible progression to Alzheimer's disease (48, 49).

Psychiatric disorders may also be responsible for cognitive complaints (50). In our study, subjects with SCD had significantly higher scores on Beck's depression inventory than the normal group, which is relevant since patients with SCD had more depressive symptoms (26). Furthermore, Ismael et al. of patients had depressive symptoms 2 months after infection (51). Moreover, the impact on patients' lives also contributes to depressive symptoms (52).

In addition, our study found an inverse correlation between cognitive impairment and anosmia, which was in disagreement with other studies. Cristillo et al. found a direct association between cognitive impairment and olfactory dysfunction in patients after COVID-19 but in an old sample, making it possible as a brain aging marker (53). Previous studies demonstrated that olfactory dysfunction occurred in elderly patients along with cognitive impairment as brain aging markers (54). Finally, our study did not find associations between cognitive impairment and headache. Notwithstanding this, this association between headache and cognitive impairment can be found in patients after the acute phase of COVID-19 (55).

The most affected cognitive impairment group domain in ACE-R sub-items was the memory, as found in other studies (56, 57), which is relevant because limbic structures may suffer from inflammation (58). Hosp et al. evaluated brain PET-FDG in patients with acute phase COVID-19 and showed limbic involvement besides other brain structures (30). There was also a worse performance in the other ACE-R sub-items of attention,

TABLE 6 Comparison between patients demographics and APOE genotype in relation to cognitive status.

	Cognitive status			P-value*
	Normal = 48 n (%)	CI = 25 n (%)	SCD = 68 n (%)	
<b>Gender</b>				0.104
Female	22 (45.8)	11 (44)	19 (27.9)	
Male	26 (54.2)	14 (56)	49 (72.1)	
<b>Scholarly (years)</b>				<b>&lt;0.001</b>
Until 8 years	5 (10.4)	12 (48)	10 (14.7)	
9 years or more	43 (89.6)	13 (52)	58 (85.3)	
<b>Hospitalization</b>				<b>&lt;0.001</b>
No	34 (79.1)	9 (36)	49 (81.7)	
Yes	9 (20.9)	16 (64)	11 (18.3)	
<b>APOE genotype</b>				0.840
E2/E2	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	
E2/E3	2 (4.2)	2 (8)	4 (5.9)	
E2/E4	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	
E3/E3	37 (77.1)	16 (64)	42 (61.8)	
E3/E4	8 (16.7)	6 (24)	19 (27.9)	
E4/E4	1 (2.1)	1 (4)	1 (1.5)	
<b>APOE allele</b>				
E2	2 (4.2)	2 (8)	6 (8.8)	0.618
E3	47 (97.9)	24 (96)	65 (95.6)	0.793
E4	9 (18.8)	7 (28)	21 (30.9)	0.335

Categorical data expressed as absolute count and percentages between parenthesis. The bold values indicate the statistically significant signaled values.

\*Chi-square test was used.

CI, cognitive impaired; SCD, Subjective cognitive decline.

TABLE 7 Total sample age and according cognitive status.

	Age (years)				P-value*
	Mean	Standard deviation	Minimum	Maximum	
<b>Total sample</b>	48	14	16	90	-
<b>Cognitive status</b>					<b>&lt;0.001</b>
Normal	44	13	17	69	
CI	60	15	23	90	
SCD	45	13	16	74	

\*ANOVA test was applied with Tukey post-test for multiple comparisons:  $p < 0.001$  between CI vs. SCD and  $p < 0.001$  between CI vs. Normal.

fluency, language, and visuospatial functions, but it was lighter than the memory sub-item.

Our study has some significant limitations. First, there was no control group. Additionally, our study has a selection

bias, as we selected patients with neurological symptoms. We also did not perform a broader neuropsychological assessment to determine which cognitive domains were more affected and objectively assess other patients with subjective memory complaints without objective evidence in screening tests. Furthermore, a neuropsychological assessment is part of the diagnostic criteria for cognitive impairment and SCD; as it was not performed, the diagnosis of these conditions was impaired.

Moreover, despite differences found between cognitive impairment and normal/SCD groups' ACE-R scores, we should mention that there were essential differences between these groups regarding age and schooling, respectively, lower and higher in the normal/SCD groups, which may explain these differences found in ACE-R. Furthermore, selecting patients whose symptoms persisted for more than 3 months created a noteworthy bias since those whose symptoms disappeared before this period did not seek care. Furthermore, as the number of dementia cases found was low, we did not adjust for the total sample, and this study may achieve only a moderate effect if it exists since the total sample size should be  $n = 1,283$  to achieve a small effect ( $w = 0.3$ ) with a power of 80% for an association between APOE status and cognition on independence tests (59). Finally, there was no neuroimaging evaluation, precluding analysis of associations between complaints and radiological correlations. Nonetheless, this study is the most extensive series of patients so far, emphasizing cognitive complaints in an outpatient setting after the disease's acute phase. Furthermore, our sample consisted of patients with mild forms of the disease and after the acute and subacute phases of the disease, allowing us to show the persistent symptoms even in this population. Finally, APOE polymorphism analysis and possible associations with other symptoms strengthen our study.

In conclusion, our study helps to build knowledge about patients with post-COVID-19 cognitive manifestations. Our study reveals that cognitive complaints are common in patients with COVID-19, even after the acute disease phase and in mild cases, similar to other studies in the literature (36, 37). Hospitalized participants may have a higher risk of cognitive impairment. Moreover, APOE genotypes or haplotypes may not significantly play a role in the COVID-19 cognitive impairment. Longitudinal follow-up of these patients is critical to determine whether this cognitive impairment persists after a certain period. Furthermore, a neuropsychological assessment of these patients is crucial for better characterization of SCD or MCI and determining the most affected cognitive domains. Finally, it would be necessary for those with cognitive impairment to evaluate biomarkers of neurodegenerative diseases in cerebrospinal fluid or plasma, such as amyloid Beta 1–42, phosphorylated tau, and light chain neurofilament, thus bringing a link between COVID-19 and the onset or worsening of neurodegenerative diseases (60, 61).

## Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Research Ethics Committee of the Walter Cantidio University Hospital under the number 4.092.933. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## Author contributions

Conception and design of work: JT-J, MS-N, and PB-N. Acquisition, analysis, or interpretation of data and work and drafting the work: JT-J and PB-N. All authors were involved in the critical review of the manuscript for important intellectual content.

## Funding

The authors are grateful to the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for the funding of the Fellowship to authors PB-N and RM; to the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel—Brazil (CAPES) for the funding to authors PB-N and RM (88881.505364/2020-01); and to the Ceará Foundation to Support Scientific and Technological Development (FUNCAP) for the funding to author CG.

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## References

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W-H, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* (2019) 382:1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* (2020) 87:18–22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* (2020) 77:683–90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res.* (2020) 129:98–102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022
- Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Issa NP. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol.* (2021) 28:1–9. doi: 10.1111/ene.14775
- Delorme C, Paccoud O, Kas A, Hesters A, Bombois S, Shambrook P, et al. COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. *Eur J Neurol.* (2020) 27:2651–7. doi: 10.1111/ene.14478
- Cani I, Barone V, D'Angelo R, Pisani L, Allegri V, Spinardi L. Frontal encephalopathy related to hyperinflammation in COVID-19. *J Neurol.* (2021) 268:16–19. doi: 10.1007/s00415-020-10057-5
- Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, Kuchel GA, et al. APOE ε4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank community cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* (2020) 75:2231–2. doi: 10.1093/gerona/glaa131
- Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S, et al. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet.* (1993) 342:697–9. doi: 10.1016/0140-6736(93)91705-Q
- Wu H, Huang Q, Yu Z, Wu H, Zhong Z. The SNPs rs429358 and rs7412 of APOE gene are associated with cerebral infarction but not SNPs rs2306283 and rs4149056 of SLC01B1 gene in southern Chinese Hakka population. *Lipids Health Dis.* (2020) 19:202. doi: 10.1186/s12944-020-01379-4
- Pendlebury ST, Rothwell PM, Oxford Vascular S. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular study. *Lancet Neurol.* (2019) 18:248–58. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30442-3
- Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the modified pulmonary functional status and dyspnea questionnaire and the medical research council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* (2008) 34:1008–18. doi: 10.1590/S1806-37132008001200005
- 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) 21:1078–85. doi: 10.1002/gps.1610
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res.* (1975) 12:129–133. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* (1982) 140:566–72. doi: 10.1192/bjp.140.6.566
- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrach CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol.* (1982) 37:323–9. doi: 10.1093/geronj/37.3.323
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* (1982–1983) 17:37–49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4
- Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory Manual. Psychological Corporation, San Antonio. -References-Scientific Research Publishing, disponível em: acesso em: 2 set 2020 (1993).
- Benites D, Gomes WB. The Prospective and Retrospective Memory Questionnaire's (PRMQ) translation, adaptation and preliminary validation. *Psico-USF.* (2007) 12:45–54. doi: 10.1590/S1413-82712007000100006
- Tavares Júnior, José Wagner Leonel. Avaliação da acurácia da escala de Addenbrooke como instrumento de rastreio cognitivo de pacientes idosos com baixa escolaridade/José Wagner Leonel Tavares Júnior (2020).
- César KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. Addenbrooke's cognitive examination-revised: normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. *Int Psychogeriatr.* (2017) 29:1345–53. doi: 10.1017/S1041610217000734
- Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* (2002) 16:103–8. doi: 10.1097/00002093-200204000-00007
- Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* (2003) 61:777–81. doi: 10.1590/S0004-282X2003000500014
- Dutra, MC. Validação do questionário de Pfeffer para população idosa brasileira. 72 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Universidade Católica de Brasília, Brasília (2014).
- Almeida OP, Almeida SA. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão em Geriatria (GDS) versão reduzida. *Arq Neuropsiquiatr.* (1999) 57:421–6. doi: 10.1590/S0004-282X1999000300013
- Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. Subjective cognitive decline initiative (SCD-I) working group: a conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* (2014) 10:844–52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001
- Koch W, Ehrenhaft A, Griesser K, Pfeufer A, Müller J, Schömig A, et al. TaqMan systems for genotyping of disease-related polymorphisms present in the gene encoding apolipoprotein E. *Clin Chem Lab Med.* (2002) 40:1123–31. doi: 10.1515/cclm.2002.197
- Conover WJ, Conover WJ. *Practical nonparametric statistics.* 3rd ed. New York, NY John Wiley & Sons (1999).
- Akritis MG. *Nonparametric statistical methods.* 2nd ed. First Published August 1 (1999). doi: 10.1177/096228029900800405
- Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain.* (2021) 144:1263–76. doi: 10.1093/brain/awab009
- Amalakanti S, Arepalli KVR, Jillella JP. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *VirusDis.* (2021) 32:146–9. doi: 10.1007/s13337-021-00663-w
- Honarmand K, Lalli RS, Priestap F, Chen JL, McIntyre CW, Owen AM, et al. Natural History of Cognitive Impairment in Critical Illness Survivors. A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* (2020) 202:193–201. doi: 10.1164/rccm.201904-0816CI
- Pfoh ER, Chan KS, Dinglas VD, Girard TD, Jackson JC, Morris PE, et al. Cognitive screening among acute respiratory failure survivors: a cross-sectional evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Crit Care.* (2015) 19:220. doi: 10.1186/s13054-015-0934-5
- Sartori AC, Vance DE, Slater LZ, Crowe M. The impact of inflammation on cognitive function in older adults: implications for health care practice and research. *J Neurosci Nurs.* (2012) 44:206. doi: 10.1097/JNN.0b013e3182527690
- Negrini F, Ferrario I, Mazziotti D, Berchicci M, Bonazzi M, de Sire A, et al. Neuropsychological features of severe hospitalized coronavirus disease (2019) patients at clinical stability and clues for postacute rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* (2021) 102:155–8. doi: 10.1016/j.apmr.2020.09.376
- Tavares-Júnior JW, de Souza ACC, Borges JWP, Oliveira DN, Siqueira-Neto JI, Sobreira-Neto MA, et al. COVID-19 associated cognitive impairment: a systematic review. *Cortex.* (2022) 152:77–97. doi: 10.1016/j.cortex.2022.04.006
- Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* (2022) 18:1047–66. doi: 10.1002/alz.12644
- Mandrekar-Colucci S, Landreth GE. Microglia and inflammation in Alzheimer's disease. *CNS Neural Disord Drug Targets.* (2010) 9:156–67. doi: 10.2174/187152710791012071
- Ibarreta L, Gómez-Isla T, Portera-Sánchez A, Parrilla R, Ayuso-Parrilla MS. Apolipoprotein E genotype in Spanish patients of Alzheimer's or Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* (1995) 134:146–9. doi: 10.1016/0022-510X(95)00238-3
- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer disease meta analysis consortium. *JAMA.* (1997) 278:1349–56. doi: 10.1001/jama.278.16.1349
- Zhen J, Huang X, Halm-Lutterodt V, Dong S, Ma W, Xiao R, et al. ApoE rs429358 and rs7412 Polymorphism and gender differences of serum lipid profile

- and cognition in aging Chinese population. *Front Aging Neurosci.* (2017) 9:248. doi: 10.3389/fnagi.2017.00248
42. González RD, Gomes I, Gomes C, Rocha R, Durães L, Sousa P, et al. APOE variants in an Iberian Alzheimer cohort detected through an optimized sanger sequencing protocol. *Genes.* (2021) 12:4. doi: 10.3390/genes12010004
43. Mendes-Lana A, Pena GG, Freitas SN, Lima AA, Nicolato RL, Nascimento-Neto RM, et al. Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. *Braz J Med Biol Res.* (2007) 40:49–56. doi: 10.1590/S0100-879X2007000100007
44. Graham EL, Clark JR, Orban ZS. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol.* (2021) 8:1073–85. doi: 10.1002/acn3.51350
45. Nath AMD. Long-Haul COVID. *Neurology.* (2020) 95:559–60. doi: 10.1212/WNL.00000000000010640
46. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* (2021) 18:e1003773. doi: 10.1371/journal.pmed.1003773
47. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* (2004) 256:183–94. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
48. Wolfgruber S, Polcher A, Koppa A, Kleineidam L, Frölich I, Peters O, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and clinical progression in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* (2017) 58:939–50. doi: 10.3233/JAD-161252
49. Eckerström C, Olsson E, Bjerke M, Malmgren H, Edman A, Wallin A, et al. A combination of neuropsychological, neuroimaging, and cerebrospinal fluid markers predicts conversion from mild cognitive impairment to dementia. *J Alzheimers Dis.* (2013) 36:421–31. doi: 10.3233/JAD-122440
50. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry.* (2006) 63:530–8. doi: 10.1001/archpsyc.63.5.530
51. Ismael F, Bizario JCS, Battagin T, Zaramella B, Leal FE, Torales J, et al. Post-infection depressive, anxiety and post-traumatic stress symptoms: a prospective cohort study in patients with mild COVID-19. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* (2021) 111:110341. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110341
52. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet.* (2021) 398:1700–12. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
53. Cristillo V, Pilotto A, Cotti Piccinelli S, Zoppi N, Bonzi G, Gipponi S, et al. Age and subtle cognitive impairment are associated with long-term olfactory dysfunction after COVID-19 infection. *J Am Geriatr Soc.* (2021) 69:2778–80. doi: 10.1111/jgs.17296
54. Yahiaoui-Doktor M, Luck T, Riedel-Heller SG, Loeffler M, Wirkner K, Engel C. Olfactory function is associated with cognitive performance: results from the population-based LIFE-Adult-Study. *Alzheimers Res Ther.* (2019) 11:43. doi: 10.1186/s13195-019-0494-z
55. Martelletti P, Bentivegna E, Spuntarelli V, Luciani M. Long-COVID Headache. *SN Compr Clin Med.* (2021) 20:1–3. doi: 10.1080/14740338.2021.1907342
56. Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology.* (2021) 1–6. doi: 10.1101/2020.10.28.20221887
57. Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, Pizzini A, Sonnweber B, Wöll E, et al. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med.* (2021) 57:189–98. doi: 10.23736/S1973-9087.21.06549-7
58. Raz N, Rodrigue KM. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev.* (2006) 30:730–48. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.07.001
59. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Routledge (2013). doi: 10.4324/9780203771587
60. Palmqvist S, Mattsson N, Hansson O. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral 1022 amyloid-beta accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain.* (2016) 139:1226–36. doi: 10.1093/brain/aww015
61. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative accuracy of plasma Phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA.* (2020) 324:772–81. doi: 10.1001/jama.2020.12134

