

## Evidências iniciais de disfunção cognitiva associada à infecção pelo vírus SARS-CoV-2

Ruy Abdalla Soares<sup>1</sup>, Augusto Dias Cavalcante<sup>1</sup>, Hellen Caroline Rui Arata<sup>1</sup>, Maria Paula de Brito Araujo<sup>1</sup>, Pedro Augusto Fonseca Tavares<sup>1</sup>, Rick de Oliveira Campanholo<sup>1</sup>, Alisson Martins de Oliveira<sup>2</sup>

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.

2. Docente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.

**RESUMO:** A COVID-19 é uma doença infecciosa respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2. No entanto, além de acometer o sistema respiratório, ele também provoca danos ao sistema nervoso central (SNC). Nesse contexto, a presente mini revisão integrativa foi elaborada com o intuito de identificar a existência de evidências e/ou indícios de que a COVID-19 pode causar disfunção cognitiva em pacientes por ela acometidos ou até mesmo deixar sequelas na função cognitiva, mesmo após o término da fase aguda da patologia. Utilizou-se cinco artigos originais, encontrados nas bases de dados ScienceDirect e PubMed, com a utilização dos seguintes descritores: COVID-19, SARS-CoV-2, Central Nervous System, Cognitive Dysfunction e Hippocampus. Apurou-se, dos artigos revisados, que diversas anormalidades neurocognitivas foram observadas nos participantes dos estudos, sendo as principais: comprometimento moderado da qualidade de vida no aspecto cognitivo, disfunção cognitiva suave a moderada, piores resultados para os domínios de atenção e memória de trabalho, pior fluência verbal, dificuldades com o processamento de informações e com funções executivas, pior velocidade de reação, disfunção na atenção contínua, síndrome neurocognitiva e estado mental alterado. Concluiu-se que os estudos analisados apontaram para a detecção de disfunções neurocognitivas em percentual significativo de seus participantes e que, por isso, é possível afirmar que já existem, na literatura científica, evidências razoáveis de que a contaminação pela COVID-19 é capaz de ocasionar disfunção cognitiva ou até mesmo deixar sequelas na função cognitiva das pessoas por ela acometidas, mesmo após o término da fase aguda da doença. Ponderou-se pela necessidade da realização de estudos com maior período de duração, a fim de se observar a persistência das anormalidades a longo prazo e a possibilidade de que se tornem crônicas.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; sistema nervoso central; disfunção cognitiva; hipocampo

## INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2. No entanto, além de acometer o sistema respiratório, o vírus também provoca danos ao sistema nervoso central (SNC). De fato, existem alguns estudos que estimam a incidência de complicações neurológicas em cerca de 37% dos pacientes infectados, sendo que as manifestações neurológicas centrais incluem cefaleia, alteração de consciência, delirium, encefalopatia, convulsões, encefalite, eventos cerebrovasculares, sequelas psiquiátricas e disfunções cognitivas (NAJJAR et al., 2020).

O sistema nervoso central é fortemente protegido da maioria das infecções virais, em decorrência da barreira hematoencefálica e de todo repertório imunológico local. Entretanto, alguns vírus apresentam capacidades neurotrópicas, ou seja, infectam as células nervosas, além do que podem ser dotados de mecanismos de escape frente ao sistema imune do hospedeiro. Logo, o processo infeccioso cerebral em curso pode resultar em expressivas complicações neurológicas. Ademais, evidências complementares têm mostrado a presença do SARS-CoV-2 no parênquima cerebral e líquido cefalorraquidiano de pacientes com COVID-19, sugerindo, assim, a possível propriedade neurotrópica desse vírus e seu potencial para causar distúrbios neurológicos (YACHOU et al., 2020).

Os vírus com propriedades neuroinvasivas podem adentrar o SNC por vias hematogênicas ou neuronais retrógradas. A rota neuronal depende de transporte axonal retrógrado de nervos periféricos infectados, como, por exemplo, provenientes dos nervos olfatório ou vago. Já na rota hematogênica, ocorre a infecção de células endoteliais microvasculares cerebrais ou de leucócitos que perpassam a barreira hematoencefálica a partir da corrente sanguínea (ANDRADE et al., 2021).

Segundo Karuppan et al. (2020), o mecanismo mais provável de invasão viral do SARS-CoV-2 é por transferência transsináptica, provavelmente através da rota olfatória e dos nervos cranianos. Inicialmente, no nariz, o vírus se desloca para cima pelo bulbo olfatório, em direção às regiões superiores do cérebro, incluindo o tronco cerebral. Dessa maneira, considerando a hipótese de que o SARS-CoV-2 atinge o cérebro pelo nervo vago, o vírus invade o tronco cerebral começando com o núcleo vagal e áreas circundantes, incluindo o centro de controle respiratório. Como resultado, segundo os autores, nota-se maiores disfunções respiratórias, exacerbando os danos causados pela infecção primária nos pulmões, de modo a corroborar com a hipótese de que esse vírus pode, além de lesionar o sistema nervoso central, provocar expressivas complicações sistêmicas.

Nesse contexto, a presente mini revisão integrativa foi elaborada com o intuito de identificar a existência, na literatura científica, de evidências e/ou indícios de que a COVID-19, doença provocada pelo SARS-CoV-2, pode causar disfunção cognitiva em pacientes por ela acometidos e deixar sequelas na função cognitiva, mesmo após o término da fase aguda da patologia.

## METODOLOGIA

Este trabalho apresenta uma mini revisão de literatura, do tipo integrativa, norteadada pela seguinte pergunta-problema: “Existem indícios e/ou evidências, na literatura científica, de que COVID-19 pode causar disfunção cognitiva e/ou deixar sequelas na função intelectual, mesmo após o término da fase aguda da patologia?”. Inicialmente, foram buscados artigos científicos nas bases de dados *ScienceDirect* e *PubMed*, com auxílio dos seguintes descritores: COVID-19, SARS-CoV-2, *Central Nervous System*, *Cognitive Dysfunction* e *Hippocampus*, tendo sido encontrados 86 resultados na base de dados *ScienceDirect* e 17 resultados no *PubMed*. Os critérios de inclusão do trabalho foram: pacientes do sexo masculino e feminino, com idade preponderante de 18 a 60 anos, sem comorbidades neurocognitivas prévias à contaminação pelo SARS-CoV-2, publicados entre março de 2020 e setembro de 2021, com número amostral superior a 50 participantes. Foram excluídos os estudos com enfoque em participantes com idade inferior a 18 e superior a 60 anos, gestantes, portadores de comorbidades neurocognitivas prévias à COVID-19, tais como doença de Alzheimer, Parkinson, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e hemorrágico, esquizofrenia e acometimento por trauma cranioencefálico (TCE). Também foram excluídos todos os estudos de revisão. Em um segundo momento, os artigos que preenchiam os critérios de inclusão e não feriam os de exclusão estabelecidos foram selecionados, perfazendo um total de cinco publicações com alta qualidade metodológica.

## RESULTADOS

O estudo prospectivo de Graham et al. (2021) foi realizado com cem (100) pacientes que apresentaram manifestações clínicas de COVID-19 de longa duração, isto é, com persistência dos sintomas superior a seis semanas, mas com sintomas respiratórios leves. Do total de pacientes estudados, cinquenta (50) testaram positivo para o SARS-CoV-2 e cinquenta (50), negativo. Os dados apurados mais relevantes são as informações (1) declaradas pelos pacientes sobre sua qualidade de vida quanto ao domínio cognitivo, por meio da utilização do *Patient Reported Outcome Measurement Information System* (PROMIS); e as (2) obtidas pela avaliação da função cognitiva dos pacientes atendidos presencialmente, segundo critérios do *National Institutes of Health (NIH) Toolbox v2.1*.

De modo geral, os resultados obtidos pelos dois métodos não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos, tendo sido identificado, para ambos, comprometimento moderado da qualidade de vida no aspecto cognitivo e disfunção cognitiva suave a moderada. Entretanto, ao comparar os resultados dos dois grupos aos dados esperados para a população demográfica correspondente dos Estados Unidos, tanto os pacientes que testaram positivo quanto os que testaram negativo apresentaram desempenho significativamente pior que o esperado. Na realização do teste PROMIS, no quesito qualidade de vida para cognição, os pacientes que testaram positivo tiveram uma pontuação média de 38 vs. 50, da média da população dos Estados Unidos correspondente ao grupo amostral; os

que testaram negativo tiveram pontuação média de 33 pontos vs. 50, da média. Quanto à função cognitiva, avaliada pelo método NIH Toolbox, os que testaram positivo tiveram piores resultados para os domínios de atenção (41,5 vs. 50, da média esperada) e memória de trabalho (43 vs. 50, da média), enquanto os que testaram negativo não apresentaram significância estatística em todos os domínios relacionados à cognição. Por fim, ao correlacionar os dados obtidos de pacientes submetidos aos dois testes de função cognitiva, PROMIS e NIH Toolbox, os coeficientes foram similares para ambos os grupos, com a exceção de que os pacientes que testaram negativo demonstraram forte correlação inversa entre a gravidade da fadiga observada como sintoma da COVID-19 e a função de atenção, enquanto os pacientes que testaram positivo para o SARS-CoV-2 não demonstraram correlação entre a gravidade da fadiga e a função atenção.

A pesquisa empreendida por Mazza et al. (2021) foi alicerçada em uma série de testes envolvendo avaliação psicopatológica e cognitiva com um grupo de 226 pacientes sobreviventes da COVID-19, dentro de um período de um a três meses após alta hospitalar. Os resultados evidenciaram que tanto a existência de psicopatologias como a inflamação sistêmica, geram efeitos negativos sobre a capacidade neurocognitiva dos pacientes estudados. Os resultados mostraram, ainda, que os pacientes com psicopatologia, como ansiedade e depressão, um mês após a alta hospitalar, obtiveram pior desempenho no teste de fluência verbal, dificuldades com o processamento de informações e com funções executivas, enquanto os pacientes que participaram da pesquisa, após três meses de alta mostraram piora progressiva do processamento de informações.

De modo geral, na totalização dos testes cognitivos, incluindo 130 pacientes, foram coletados dados acerca da memória verbal (8,4 % com desempenho ruim), fluência verbal (30% com pobre atuação), memória de trabalho (23% com baixo desempenho), atenção e processamento de informações (33% com pobre atuação), psicomotricidade/coordenação (55% com baixo desempenho) e funções executivas (46% com baixo desempenho). Concluiu-se, então, ao final dos testes, que 19% dos pacientes apresentaram pontuações normais em todos os domínios cognitivos, enquanto o restante apresentou pelo menos uma variação de disfunção cognitiva dentre os seis testes realizados. Não obstante, uma parcela de 2% do total de pacientes do estudo revelaram baixo desempenho em todos os testes cognitivos aplicados.

O trabalho de autoria de Zhou et al. (2020) estabeleceu uma linha de pesquisa acerca dos possíveis impactos do SARS-CoV-2 nas funções cognitivas, relacionados aos processos inflamatórios disseminados, em pacientes recuperados. O estudo foi realizado com a participação de 29 indivíduos recuperados da COVID-19 (grupo pacientes) e mais 29 indivíduos que nunca entraram em contato com o SARS-CoV-2 (grupo controle). Foram efetuados testes neuropsicológicos, que abordam meios cognitivos, incluindo habilidades de percepção e execução, velocidade de processamento, atenção e memória.

Dos quatro testes neuropsicológicos realizados, apenas o Teste de Desempenho Contínuo (CPT) apresentou resultado com diferenças significativas entre os grupos, uma vez que o grupo pacientes

teve sua performance inferior em acertos e em velocidade de reação, comparado ao grupo controle (ZHOU et al., 2020). Além disso, na análise de marcadores inflamatórios, constatou-se níveis de inflamação maiores no grupo pacientes, confirmada pelos aumentos da concentração sérica da Proteína C-Reativa (PCR). Quanto à depressão e à ansiedade avaliada pelos testes PHQ-9 e GAD-7, respectivamente, o grupo pacientes demonstrou certa gravidade associada a esses distúrbios neuropsiquiátricos, em comparação ao grupo controle. Diante do exposto, os autores propuseram a existência de potencial correlação entre níveis séricos de PCR e disfunção cognitiva na atenção contínua, em pacientes pós-COVID-19, demonstrada pelos testes de CPT, conclusão sustentada, segundo eles, pelo estudo de Shen et al. (2019), que sugere a participação do processo inflamatório sistêmico associado ao comprometimento cognitivo.

O estudo de Frontera et al. (2021) buscou estimar a prevalência de sintomas cognitivos e psicológicos em indivíduos com ou sem diagnóstico para a COVID-19, dando ênfase em sinais como ansiedade, depressão, fadiga, anormalidades do sono e disfunções cognitivas, como a perda de memória e a dificuldade de concentração. Para tanto, um total de novecentos e noventa e nove (999) pacientes utilizaram uma plataforma online de pesquisa, que analisou aspectos demográficos, por exemplo a idade, o sexo, a raça e o nível de escolaridade, bem como analisou o diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2, classificando-o em três tipos: positivo, positivo com sintomas prolongados, que persistem por mais de um mês, e negativo. Além disso, a pesquisa também priorizou a análise de aspectos psicossociais, a exemplo do isolamento social, do desemprego, da morte de um familiar, do histórico de depressão ou de transtornos de humor e das dificuldades no relacionamento com a família, relacionando-os com os distúrbios cognitivos e psicológicos causados pela COVID-19.

Dessa forma, constatou-se que manifestações relacionadas aos sinais psicológicos, como ansiedade, depressão, fadiga e dificuldade para dormir se tornaram comuns no contexto pandêmico, independentemente da contaminação ou não pelo SARS-CoV-2. Porém, há uma nítida desigualdade quanto aos aspectos cognitivos, de modo que os indivíduos que testaram positivo para a COVID-19, com ou sem sintomas prolongados, relataram maior prejuízo, especialmente em alterações relacionadas à atenção e à memória. A partir do estudo, observou-se um predomínio de distúrbios cognitivos e psicológicos em jovens hispânicos, do sexo feminino, em isolamento social, desempregados, que testaram positivo para a COVID-19, com histórico de depressão e com problemas familiares.

O trabalho de Varatharaj et al. (2020) buscou analisar, por meio de uma rede *online* nacional de resposta rápida, em conjunto com portais de notificação nacionais britânicos, síndromes clínicas amplas, apresentações neurológicas e neuropsiquiátricas graves associadas à COVID-19 no Reino Unido. Dos 153 pacientes do banco de dados, 125 pacientes, que testaram positivo para infecção, provável infecção e possível infecção, os dados apresentaram 39 pacientes com estado mental alterado, dos quais 26% tiveram uma síndrome neurocognitiva. Desses, 67% estavam com casos confirmados de infecção pelo

SARS-CoV-2 e 33% estavam situados em possíveis casos de infecção pelo vírus. O estudo recebeu a notificação de idade dos 39 pacientes com estado mental alterado, segundo a qual 49% eram menores de 60 anos e o restante se enquadra em idades superiores a 60 anos, visto que a idade média do estudo é de 71 anos.

## DISCUSSÃO

A pesquisa conduzida por Graham et al. (2021), em suma, evidenciou a presença de múltiplos sintomas neurológicos e disfunção cognitiva em pacientes com quadro de COVID-19 persistente e sem sintomas respiratórios graves. Aqueles com maior destaque foram piora na memória de curto prazo, nas funções de atenção, na qualidade de vida em áreas de cognição e na memória de trabalho. Esses achados estão em consonância com os estudos de Groiss et al. (2020).

De fato, na investigação promovida por Groiss et al. (2020), foram encontradas evidências de significativa deterioração cognitiva com duração de semanas após a infecção aguda por SARS-CoV-2, quando aplicados testes que avaliam funções cognitivas, como o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), o *Mini Mental State Examination* (MMSE) e o *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT). Apesar de se tratar de uma observação com menor número de participantes e com manifestações clínicas de maior gravidade, realizada em estágio ainda inicial da pandemia, nota-se que as constatações por ela obtidas, de que pacientes acometidos pela COVID-19 podem apresentar distúrbios cognitivos depois do término da fase aguda da doença, foram posteriormente corroboradas pelo trabalho de Graham et al. (2021).

O estudo de Mazza et al. (2021) demonstrou a presença de sintomas que indicam disfunções cognitivas nos pacientes após a infecção por SARS-CoV-2, o que foi possível porque os autores adotaram o acompanhamento psicopatológico e a investigação da inflamação sistêmica como norteadores da pesquisa. Como mencionado por Mazza et al. (2021), o perfil plasmático das citocinas inflamatórias, tais como IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , CXCL10 e CCL2, pode estar associado às psicopatologias, de forma que atuam como possíveis biomarcadores de depressão, além do que podem estar relacionados no processo da identificação das disfunções neurocognitivas (MAZZA et al., 2020, apud MAZZA et al., 2021). Além disso, outros estudos também demonstraram a existência de um efeito protetor gerado pelos fármacos que modulam a ação biológica das citocinas pró-inflamatórias, o qual pode contribuir para a redução dos efeitos deletérios do processo inflamatório sobre as funções neurocognitivas (BENEDETTI et al. 2020 apud MAZZA et al., 2021; HUANG et al., 2019, apud MAZZA et al., 2021).

Em conjunto, esses trabalhos apontam para um alto índice de déficits cognitivos, observados pelos pacientes após infecção por COVID-19, cujos efeitos foram influenciados tanto pelas psicopatologias, como depressão e ansiedade, quanto pela inflamação sistêmica. Apesar disso, é importante ressaltar que a presença das psicopatologias atua como um agravante no comprometimento cognitivo, e não como determinante que sobrepõe o fator da infecção viral. Os autores concluem que a

relação entre depressão, inflamação e cognição foi investigada por um período de curto a médio prazo e que é preciso adotar uma amplitude temporal maior para que mais hipóteses sejam confirmadas a longo prazo, de forma que haja melhora na capacidade de tratamento da doença (BENEDETTI et al., 2020, apud MAZZA et al., 2021).

Consoante aos achados prévios, o estudo de Zhou et al. (2020) acrescentou contribuições aos dados atualmente disponíveis, no sentido de que as infecções virais estão relacionadas às disfunções cognitivas. Sendo assim, os autores concluíram que a COVID-19 atua de maneira semelhante a outros tipos de infecções virais, como, por exemplo, à do vírus HIV, que prejudica a atenção, memória e aprendizado (KANMOGNE et al., 2020, apud ZHOU et al., 2020) e a do Zika vírus (ZIKV), que apresentou impacto a longo prazo no desenvolvimento neurológico, induzindo deficiências cognitivas (RAPER et al., 2020, apud ZHOU et al., 2020). Nesse contexto, os dados suportam a hipótese de que a COVID-19 comporta-se de maneira semelhante a outras infecções virais, em especial as que acometem o sistema cardiopulmonar e o sistema nervoso central, pois nesses casos nota-se decréscimo das funções cognitivas e retardo do neurodesenvolvimento (CHANG et al., 2007, apud ZHOU et al., 2020).

No estudo de Zhou et al. (2020), os dados mostraram, ainda, que existe uma possível correlação entre os níveis plasmáticos de PCR e a função cognitiva dos pacientes com COVID-19, que foram corroborados pelos achados do estudo de Zheng e Xie (2018, apud ZHOU et al., 2020), que destaca a associação significativa dos níveis elevados de PCR com o declínio da função cognitiva, a longo prazo.

O estudo empreendido por Frontera et al. (2021), mostrou que, além dos danos neurológicos causados pela infecção do SARS-CoV-2, as mudanças no estilo de vida e nas relações interpessoais, necessárias na realidade atual, geraram condições extremamente prejudiciais associadas ao humor, ao sono e às questões cognitivas, principalmente questões como dificuldade de concentração, alteração de memória, esquecimento e falta de clareza mental. Isso se deve, sobretudo, ao fato de o cenário de isolamento social propiciar mudanças comportamentais ou agravar doenças mentais pré-existentes, pois trata-se de um momento de incertezas, marcado por uma doença potencialmente letal e de difícil tratamento (JR STEARDO; STEARDO; VERKHRATSKY, 2021).

Assim, apesar de todos os indivíduos estarem sujeitos aos impasses psíquicos e cognitivos, comuns ao contexto de pandemia, devido às vulnerabilidades socioeconômicas e aos estresses psicossociais, indivíduos imersos em problemáticas como a violência doméstica, o desemprego e a insegurança alimentar, além da contaminação pela COVID, vivenciam, de forma mais intensa, os sintomas psicológicos e, especialmente, as disfunções cognitivas (FRONTERA et al., 2021).

O estudo de Varatharaj et al. (2020), consoante aos achados dos demais artigos, também identificou diversas manifestações relacionadas à disfunção cognitiva em seus participantes. Nesse sentido, Najjar et al. (2020) sugerem, ainda, que exista uma correlação entre a infecção por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento de alterações cognitivas e doenças psiquiátricas, de modo semelhante ao observado

nos sobreviventes da pandemia de Influenza Espanhola, tudo isso como consequência de uma sinalização imune inata aberrante do SNC, causada pelo SARS-CoV-2.

Por fim, constata-se, como limitações deste trabalho, a escassez de estudos originais disponíveis em que os pacientes tenham sido observados por períodos maiores, o que ainda não foi possível tendo em vista, inclusive, o recente surgimento da COVID-19. Logo, em concordância com os achados de Zhou et al. (2020), estudos longitudinais acerca dessa temática serão importantes para aprofundar a investigação sobre a dinâmica das funções cognitivas e sua relação com as consequências observadas a longo prazo nessa enfermidade. Nesse contexto, os achados de Graham et al. (2021) e de Mazza et al. (2021) vão parcialmente ao encontro dessa necessidade, servindo como reforço aos achados iniciais apontados por Zhou et al. (2020), tendo em vista que o estudo de Graham et al. (2021) foi realizado com participantes que apresentaram sintomas neurológicos persistentes por, pelo menos, seis semanas após o início dos sintomas, enquanto que o estudo de Mazza et al. (2021) contou com participantes observados em período de até três meses após alta hospitalar. Ainda assim, sugere-se que estudos com um número maior de participantes e por períodos mais amplos poderão consubstanciar e reafirmar os achados iniciais aqui apontados, sobre a possível associação entre infecção por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento de distúrbios cognitivos.

## CONCLUSÃO

Diante desse cenário, esta mini revisão mostrou que diversos pacientes, previamente hígidos à contaminação pelo SARS-CoV-2, passaram a apresentar quadro de disfunção cognitiva mensurada pela realização de exames e testes padronizados e direcionados para a identificação desses distúrbios. Logo, as principais anormalidades encontradas pelos estudos revisados foram: comprometimento moderado da qualidade de vida no aspecto cognitivo, disfunção cognitiva suave a moderada, piores resultados para os domínios de atenção e memória de trabalho, perda da fluência verbal, dificuldades com o processamento de informações e com funções executivas, diminuição da velocidade de reação, disfunção na atenção contínua, síndrome neurocognitiva e estado mental alterado. Além disso, também notou-se, em um dos estudos, que esses sintomas persistiram, em alguns pacientes, por até três meses após a alta hospitalar.

Portanto, considera-se que todos os estudos analisados apontaram a detecção de alterações neurocognitivas em um percentual significativo de seus participantes e que, por isso, é possível afirmar que já existem, na literatura científica, evidências iniciais que sustentam a hipótese de que a contaminação pelo SARS-CoV-2 é capaz de deixar sequelas na função cognitiva das pessoas por ela acometidas, mesmo após o término da fase aguda da doença.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, Elisa Gonçalves de et al. Microglia Fighting for Neurological and Mental Health: On the Central Nervous System Frontline of COVID-19 Pandemic. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [S.l.], v. 15, n. 647378, fev. 2021. Disponível em: [10.3389/fncel.2021.647378](https://doi.org/10.3389/fncel.2021.647378). Acesso em: 24 set. 2021.

BENEDETTI, Francesco et al. Can Cytokine Blocking Prevent Depression in COVID-19 Survivors?. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 16, n. 1, p. 1-3, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09966-z>. Acesso em: 24 set. 2021.

CHANG, Luan-Yin et al. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 12, p. 1226-1234, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa065954>. Acesso em: 24 set. 2021.

FRONTERA, Jennifer A. et al. Prevalence and Predictors of Prolonged Cognitive and Psychological Symptoms Following COVID-19 in the United States. **Frontiers in aging neuroscience**, p. 357, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.690383>. Acesso em: 24 set. 2021.

GRAHAM, Edith L. et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. **Annals of clinical and translational neurology**, v. 8, n. 5, p. 1073-1085, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>. Acesso em: 24 set. 2021.

GROISS, Stefan Jun et al. Prolonged Neuropsychological Deficits, Central Nervous System Involvement, and Brain Stem Affection After COVID-19—A Case Series. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.574004>. Acesso em: 24 set. 2021.

HUANG, Huaping et al. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39150-0>. Acesso em: 24 set. 2021.

KANMOGNE, Georgette D. et al. Attention/working memory, learning and memory in adult cameroonians: Normative Data, effects of HIV infection and viral genotype. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 26, n. 6, p. 607-623, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1355617720000120>. Acesso em: 24 set. 2021.

KARUPPAN, Mohan Kumar Muthu et al. SARS-CoV-2 infection in the central and peripheral nervous system-associated morbidities and their potential mechanism. **Molecular neurobiology**, p. 1-16, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02245-1>. Acesso em: 24 set. 2021.

MAZZA, Mario Gennaro et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. **Brain, behavior, and immunity**, v. 89, p. 594-600, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>. Acesso em: 24 set. 2021.

MAZZA, Mario Gennaro et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. **Brain, behavior, and immunity**, v. 94, p. 138-147, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.021>. Acesso em: 24 set. 2021.

NAJJAR, Souhel et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. **Journal of Neuroinflammation**, [S.l.], v. 17, n. 231, ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>. Acesso em: 24 set. 2021.

RAPER, Jessica et al. Long-term alterations in brain and behavior after postnatal Zika virus infection in infant macaques. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16320-7>. Acesso em: 24 set. 2021.

STEARDO, Luca; VERKHRATSKY, Alexei. Psychiatric face of COVID-19. **Translational psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00949-5>. Acesso em: 24 set. 2021.

VARATHARAJ, Aravinthan et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. **The Lancet Psychiatry**, v. 7, n. 10, p. 875-882, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X). Acesso em: 24 set. 2021.

YACHOU, Yassine et al. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. **Neurological Sciences**, p. 1-13, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>. Acesso em: 24 set. 2021.

ZHENG, Fanfan; XIE, Wuxiang. High-sensitivity C-reactive protein and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. **Psychological medicine**, v. 48, n. 8, p. 1381-1389, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/s0033291717003130>. Acesso em: 24 set. 2021.

ZHOU, Hetong et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. **Journal of psychiatric research**, v. 129, p. 98-102, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.022>. Acesso em: 24 set. 2021.