



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO (PPGNEC)

DANIELE CARVALHAL DE ALMEIDA BELTRÃO

**AVALIAÇÃO DE SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA E DÉFICIT COGNITIVO
EM PACIENTES PÓS ALTA HOSPITALAR POR COVID-19 E A SUA
CORRELAÇÃO COM BIOMARCADORES HEMATOLÓGICOS, HORMONAIS E
INFLAMATÓRIOS**

João Pessoa

2022

DANIELE CARVALHAL DE ALMEIDA BELTRÃO

**AVALIAÇÃO DE SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA E DÉFICIT COGNITIVO
EM PACIENTES PÓS ALTA HOSPITALAR POR COVID-19 E A SUA
CORRELAÇÃO COM BIOMARCADORES HEMATOLÓGICOS, HORMONAIS E
INFLAMATÓRIOS**

Projeto de pesquisa apresentado como critério de qualificação para o processo de obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba.

Área de concentração: Neurociência Cognitiva e Comportamento.

Linha de pesquisa: Neurociência Cognitiva Pré-clínica e Clínica.

Orientadora: Prof.^a Liana Clébia De Morais Pordeus

João Pessoa

2022

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

B453a Beltrão, Daniele Carvalho de Almeida.

Avaliação de sintomatologia depressiva e déficit cognitivo em pacientes pós alta hospitalar por COVID-19 e a sua correlação com biomarcadores hematológicos, hormonais e inflamatórios / Daniele Carvalho de Almeida Beltrão. - João Pessoa, 2022.

100 f. : il.

Orientação: Liana Clébia de Moraes Pordeus.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. COVID-19. 2. Depressão. 3. Cognição - déficit. I. Pordeus, Liana Clébia de Moraes. II. Título.

UFPB/BC

CDU 578.834:616.89-008.454(043)

DANIELE CARVALHAL DE ALMEIDA BELTRÃO

**AVALIAÇÃO DE SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA E DÉFICIT COGNITIVO
EM PACIENTES PÓS ALTA HOSPITALAR POR COVID-19 E A SUA
CORRELAÇÃO COM BIOMARCADORES HEMATOLÓGICOS, HORMONAIS E
INFLAMATÓRIOS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento (PPgNeC), do Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes, da Universidade Federal da Paraíba, como requisito obrigatório para obtenção do título de Mestre pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

APROVADA EM 23 / 11 / 2022

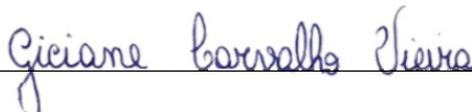
BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Liana Clébia De Moraes Pordeus

Orientadora/ Presidente

(UFPB/ Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes/ PPgNeC)



Prof.^a Dr.^a. Giciane Carvalho Vieira

Membro interno – Titular

(UFPB/ Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes/ PPgNeC)



Prof.^a Dr.^a. Esther Bastos Palitot

Membro externo – Titular

(UFPB/Centro de Ciências Médicas)

Dedico este trabalho a **Deus**, amor e conhecimento supremo, a minha grande família, em especial aos amores da minha vida, meu esposo **Fabyan** e nossos filhos, **Giulia**, **Gabriel** e **Pedro**, a minha orientadora, **Dr^a Liana Clébia de Morais Pordeus** e a todos os meus amigos que indiretamente me ajudaram nesta conquista.

AGRADECIMENTOS

Ao nosso grande Pai, Deus, por sua fonte inesgotável de amor e sabedoria, e por sempre estar iluminando a minha vida.

A minha amada mãe Edna, exemplo de mulher e profissional, que me ensinou a buscar sempre a responsabilidade e o amor em tudo o que fizesse.

Ao meu saudoso pai Pedro, homem íntegro e generoso, por todo o seu apoio nos diversos momentos de minha vida.

Ao meu amado esposo Fabyan, meu porto seguro, companheiro de todas as horas, grande fonte de inspiração e orientação no mundo da pesquisa científica, pelo amor, incentivo, dedicação e paciência. Sem ele seria impossível a realização desse sonho.

Aos meus filhos, Giulia, Gabriel e Pedro, razão do meu viver e alegria de todos os dias. Em especial a minha filha Giulia (futura médica e pesquisadora), que ajudou muito em todas as etapas do projeto e que com certeza construirá uma linda história no campo das ciências.

Aos meus irmãos, Helder e Pedro Augusto, por todo incentivo e inspiração. Parceiros de vida, que contribuíram indiretamente no projeto, através da logística do transporte de amostras laboratoriais entre UFPB e UFBA.

A minha sogra Euda, mulher de amor e de fibra, por me receber como uma filha e também pelas orações dedicadas.

Aos meus cunhados Fabrícia, Fábyo e Fabyanna, que assim como meus irmãos, estão sempre presentes na minha vida.

A minha orientadora Dra. Liana Clébia de Moraes Pordeus, exemplo de pesquisadora, pela confiança, atenção, determinação e ensinamentos.

A todos os colegas da turma de mestrado em neurociências (2021) pela acolhida e companheirismo.

Aos funcionários do PPGNeC, que sempre estiveram prontos a me auxiliar em diferentes etapas do processo.

A minha grande amiga, Fernanda e sua família, pelo apoio, incentivo e ensinamentos.

Aos alunos da residência médica da prefeitura de João Pessoa e da UFPB pela dedicação e empenho ao projeto.

E por fim a todos os pacientes e familiares, sem os quais não seria possível a realização deste trabalho. Minha sincera gratidão!

“aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”

Albert Einstein

Avaliação de sintomatologia depressiva e déficit cognitivo em pacientes pós alta hospitalar por COVID-19 e a sua correlação com biomarcadores hematológicos, hormonais e inflamatórios

RESUMO

Introdução: Parâmetros biológicos, como fatores endócrinos, metabólicos e hematológicos, alteram o prognóstico da doença por coronavírus 2019 (COVID-19). Além disso, o comprometimento da cognição e os sintomas depressivos podem ser um resultado da COVID-19. Nosso objetivo é analisar a influência de parâmetros biológicos nas alterações neuropsicológicas em pacientes com infecção moderada a grave por SARS-CoV-2 após a alta hospitalar. **Métodos:** Neste estudo de coorte prospectivo, entre junho e agosto de 2020, foram coletados dados laboratoriais (função tireoidiana, vitamina D, biomarcadores inflamatórios e índices hematológicos) de 274 pacientes hospitalizados com COVID-19. Após a alta hospitalar (30 – 45 dias), 74 pacientes (filtrados por critérios de elegibilidade) foram acompanhados por dois meses. Os pacientes foram divididos em grupos de sem comprometimento cognitivo (47) e com comprometimento cognitivo (27) com base em uma pontuação >23 ou ≤ 23 no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), e em depressivos (28) e não depressivos (46), com base em uma pontuação >9 ou ≤ 9 no Inventário de Depressão de Beck (IDB-13), respectivamente. Foi realizado teste de Mann-Whitney, curva ROC, regressão logística univariada e multivariada para identificar biomarcadores de resultados cognitivos pós-COVID-19 ruins. **Resultados:** 74 pacientes [masculino 66,2%; idade média: 56 (45–68) anos] foram estratificados. O tempo médio de internação hospitalar foi de 6 (4-8) dias. Foram encontrados preditores de comprometimento cognitivo pós-COVID-19 usando a curva ROC (pontuação AUC): idade (0,82), hemoglobina (0,70), RDW (0,69), DHL (0,69), IL-6 sérica (0,68), vitamina D (0,63) e TSH (0,63) e depressão: D-dímero (0,70), hemoglobina (0,66), idade (0,65), RDW (0,62) e vitamina D (0,61). Na regressão logística multivariada (corrigida por comorbidades) os biomarcadores representaram fatores de risco independentes relacionados para comprometimento cognitivo à síndrome pós-COVID-19: (i) TSH $> 3,63$ $\mu\text{IU/mL}$ (OR 14,9 IC 2,06-309, $p=0,02$); (ii) idade > 60 anos (OR 9,06 IC 2,7 – 35, $p=0,0006$); (iii) Hemoglobina < 13 g/dL (OR 4,46 IC 1,59-13, $p=0,003$); (iv) IL-6 > 68 pg/mL (OR 4,24 IC 1,45-13, $p=0,009$); (v) Área do músculo (AM) < 101 cm^2 (OR 3,65 IC 1,21-11,7, $p=0,024$); e (vi) 25-OH vitamina D $< 21,3$ (OR 3,61 IC 1,26-11, $p=0,019$). Foi feita a mesma análise para depressão pós-COVID-19 e foi encontrada: (i) idade > 56 anos (OR 5,63 IC 1,69 – 21, $p=0,007$); (ii) D-dímero > 730 ng/mL (OR 5,52 IC 1,93-17, $p=0,002$); (iii) Hemoglobina $< 13,4$ g/dL (OR 3,86 IC 1,38-11,6, $p=0,011$); (iv) RDW $> 13,6\%$ (OR 3,57 IC 1,27-10,8, $p=0,018$); (v) 25-OH vitamina D < 25 (OR 3,11 IC 1,16-8,7, $p=0,026$). **Conclusão:** Os biomarcadores de admissão hospitalar, TSH, hemoglobina, dímero D, RDW, IL-6 e níveis séricos de vitamina D, podem ser usados para prever comprometimento cognitivo e depressão pós-COVID-19.

Palavras-Chave: COVID-19; cognição; depressão; hemoglobina; RDW; IL-6; Vitamina D; D-dímero

Analysis of depressive symptoms and cognitive impairment in hospital-discharged COVID-19 patients and its correlation with hematological, hormonal and inflammatory biomarkers

ABSTRACT

Introduction: Endocrine, metabolic, and hematological factors influence the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Additionally, COVID-19 may worsen or cause impaired cognition and depressive symptoms. We aim to analyze the impact of biological parameters on neuropsychological changes in patients with moderate to severe SARS-CoV-2 infection after hospital discharge. **Methods:** In this prospective cohort study, between June and August 2020, we collected laboratory data (thyroid function, vitamin D, inflammatory biomarkers, and hematological features) from 273 hospitalized COVID-19 patients. After hospital discharge (30 – 45 days), 74 patients (filtered by eligibility criteria) were followed up for two months. We split them into preserved cognition (47) and cognitive impairment (27) groups based on a Mini-Mental State Examination (MMSE) score of >23 or ≤ 23 (respectively). We also split into depressed (28) and nondepressed (46), based on a Beck Depression Inventory (BDI-13) score of >9 or ≤ 9 (respectively). We performed data analysis to identify biomarkers that affect neuropsychological outcomes. **Results:** 74 patients [male 66.2%; mean age: 56 (45–68) years] were stratified. The mean hospital length stay was 6 (4–8) days. We found features that predicted post-COVID-19 cognitive impairment using the ROC curve (AUC score): age (0.82), hemoglobin (0.70), RDW (0.69), LDH (0.69), IL-6 serum (0.68), vitamin D (0.63) and TSH (0.63). We also found ROC curve (AUC score) predictors for depression outcome: D-dimer (0.70), hemoglobin (0.66), age (0.65), RDW (0.62) and vitamin D (0.61). In multivariate logistic regression (corrected for comorbidities), biomarkers were independent risk factors for cognitive impairment after COVID-19: TSH > 3.63 $\mu\text{IU/mL}$ (OR 14.9 CI 2.06-309, $p=0.02$); age > 60 years (OR 9.06 CI 2.7–35, $p=0.0006$); hemoglobin < 13 g/dL (OR 4.46 CI 1.59-13, $p=0.003$); IL-6 > 68 pg/ml (OR 4.24 CI 1.45-13, $p=0.009$); Muscle area (MA) < 101 cm^2 (OR 3.65 CI 1.21-11.7, $p=0.024$); and 25-OH vitamin D < 21.3 (OR 3.61 CI 1.26-11, $p=0.019$). We performed the same analysis for post-COVID-19 depression and found: age > 56 years (OR 5.63 CI 1.69 – 21, $p=0.007$); D-dimer > 730 ng/ml (OR 5.52 CI 1.93-17, $p=0.002$); hemoglobin < 13.4 g/dL (OR 3.86 CI 1.38-11.6, $p=0.011$); RDW $> 13.6\%$ (OR 3.57 CI 1.27-10.8, $p=0.018$); 25-OH vitamin D < 25 (OR 3.11 CI 1.16-8.7, $p=0.026$). **Conclusion:** Hospital admission biomarkers, TSH, hemoglobin, D-dimer, RDW, IL-6, and serum vitamin D levels may predict cognitive impairment and depression in COVID-19 patients after discharge.

Keywords: COVID-19; cognition; depression; hemoglobin; RDW; IL-6; vitamin D; D-dimer

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
SARS CoV2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
CCL	Comprometimento cognitivo leve
APOE	Apolipoproteína E
HSV-1	Vírus herpes simplex tipo 1
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
EBV	Vírus Epstein-Barr
SNC	Sistema nervoso central
IL	Interleucina
LCR	Líquido cefalorraquidiano
GZMB	Granzima B
CSIRC	Células do sistema imune inato residentes no cérebro
GBS	Síndrome de Guillain-Barré
BHE	Barreira hematoencefálica
HEV67	Vírus da encefalomielite hemaglutinante 67
AVC	Acidente vascular cerebral
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
OMS	Organização Mundial da Saúde
CDC	Centro para Controle e Prevenção de Doenças
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
T3l	Triiodotironina livre
TSH	Hormônio estimulador da tireoide.
SIVEP-Gripe	Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.
PCR	Proteína C Reativa.
UTI	Unidade de terapia intensiva.
DM	Diabetes Mellitus.
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa quantitativa
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio arterial
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
SOFA	Avaliação Sequencial de Falência Orgânica
NEWS2	Pontuação Nacional de Alerta Prévio 2
GLP-1	Peptídeo semelhante a glucagon 1
IMC	Índice de massa corpórea
SAO ₂	Saturação arterial de oxi-hemoglobina.
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IRPM	Insuflações respiratórias por minutos
CK	Creatinoquinase
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
AST	Aspartato aminotransferase

ALT	Alanina aminotransferase
NLR	Razão neutrófilos / linfócitos
TC	Tomografia Computadorizada
IQR	Intervalo interquartil.

SUMÁRIO

1 Introdução.....	12
2 Referencial teórico.....	13
2.1 Pandemia da infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	13
2.2 Patogenia do COVID-19	14
2.3 Comprometimento Cognitivo e COVID-19	16
2.3.1 Comprometimento Cognitivo - Epidemiologia.....	16
2.3.2 Cognição e infecções virais.....	20
3 Objetivos.....	35
4 Abordagem metodológica.....	35
4.1 Tipo de Estudo.....	35
4.2 População e amostra.....	35
4.3 Critérios de elegibilidade.....	36
4.4 Coletas de dados.....	36
4.4.1 Protocolo Experimental.....	36
4.4.2 Dosagem de Biomarcadores hormonais e imunológicos.....	37
4.4.3 Tomografia de tórax.....	38
4.5 Análise Estatísticas.....	39
Referências.....	40
Resultados.....	50
Apêndices.....	51
Apêndice A – Artigo 1.....	52
Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	87
Anexos.....	89

..

1 Introdução:

Na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, no final de 2019, surgiu um novo coronavírus denominado SARS-CoV-2 (Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2), ocasionando um surto de pneumonia viral incomum. A doença de coronavírus 2019 (COVID-19), devido à alta transmissibilidade do seu agente causador, alcançou rapidamente todo o mundo (Joseph T Wu, 2020). Em março de 2020, a OMS (Organização Mundial da Saúde), declarou a COVID-19, como uma pandemia de caráter global.

Os pacientes acometidos pela doença podem ser assintomáticos, apresentar sintomas leves, ou até mesmo desenvolver formas graves que envolvem danos pulmonares e, conseqüentemente, até a insuficiência respiratória, podendo inclusive evoluir para o óbito (MAVEDDAT et al., 2020). Não obstante, a COVID-19 também pode levar a manifestações e complicações extrapulmonares que contribuem para a morte. Segundo o CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de quadros graves: idade (> 65 anos) e comorbidades como hipertensão arterial, diabetes, obesidade, câncer, doenças cardiovasculares e doença pulmonar obstrutiva crônica (LIU et al., 2020a; SANYAOLU et al., 2020).

Alguns estudos vêm apontando para a ocorrência de manifestações neurológicas na COVID-19, incluindo sintomas como a cefaleia, anosmia e ageusia, podendo levar até ao delirium e ao acidente vascular cerebral (HELMS et al., 2020a). O coronavírus se liga aos receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2), presente nas células humanas, incluindo em todo o SNC (sistema nervoso central). A compreensão completa dos mecanismos envolvidos nesse processo é essencial para a sua identificação precoce e a tomada de condutas mais assertivas (ZUBAIR et al., 2020).

Além do quadro neurológico agudo ocasionado pela doença, existem também os sintomas neurológicos prolongados, o que tem sido evidenciado pela literatura, como distúrbios do sono, depressão e déficit cognitivo, muito relacionados com a idade, comorbidades e gravidade da doença, o que demonstra a vulnerabilidade do sistema nervoso ao SARS-Cov-2, provavelmente devido a uma intensa resposta inflamatória, dano endotelial e resposta imune mediada exacerbada (PILOTTO et al., 2021).

A alta complexidade da COVID-19, que envolve múltiplos sistemas do organismo humano, inclusive o SNC, e as suas diversas conseqüências levantam a necessidade de se compreender melhor, no que se refere a sua fisiopatologia, a correlação existente entre os

sintomas neurológicos e biomarcadores laboratoriais (hematológicos, hormonais e inflamatórios), permitindo intervir de forma antecipada e assim prevenir e tratar esses possíveis desdobramentos ao longo da vida do paciente.

2 Referencial teórico:

2.1 Pandemia da infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)

Dois betacoronavírus altamente patogênicos, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente médio (MERS-CoV), foram detectados em humanos, respectivamente, em 2002 e 2012, causando quadros respiratórios graves, fazendo com que os coronavírus se tornassem uma preocupação de saúde pública em todo o mundo (HU et al., 2020a). Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foram detectados os primeiros casos de uma pneumonia viral desconhecida, que rapidamente seria identificada como doença do coronavírus 2019 (COVID-19), tendo como agente transmissor o vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) (DENG; PENG, 2020). A organização mundial da saúde, em março de 2020, decretou a COVID-19 como uma pandemia de caráter global, devido à alta taxa de transmissibilidade do SARS-CoV-2 e a susceptibilidade da maioria da população (RABI et al, 2020).

Segundo dados disponibilizados pela Organização Mundial da Saúde, até 15 de novembro de 2022, cerca de 631,9 milhões de infecções por SARS-CoV-2 e 6.588.850 mortes por COVID-19 foram relatadas em todo o mundo. O Brasil se destaca como o segundo país com maior número absoluto de mortes (688.567), perdendo apenas para os EUA (1.062.721). No entanto, se for considerada a mortalidade em relação à população, o Brasil aparece em vigésimo lugar, com 3,198 mortes por milhão de habitantes (WHO, 2022).

O vírus da SARS-Cov-2 é um RNA vírus altamente patogênico, do subgênero Sarbecovírus e gênero Betacoronavírus que infecta principalmente os mamíferos morcegos, felinos e pangolin, sendo responsável por causar síndrome respiratória e gastrointestinal. Na literatura, há outros tipos de coronavírus que podem causar doença no trato respiratório superior e inferior, principalmente em pacientes imunodeprimidos, crianças e portadores de comorbidades (HU et al., 2020; PARK et al., 2020; RABI et al., 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 possui um espectro clínico bem variado, que vão desde sintomas gripais leves, até a insuficiência respiratória aguda grave e morte pela falência de múltiplos órgãos. O seu período de incubação varia em média de 5,2 dias até 12,5 dias. O quadro clínico da COVID-19 é caracterizado, na maioria dos pacientes, por uma sintomatologia geral, que inclui febre, adinamia, mialgia, astenia, cefaleia, rinorreia, anosmia e ageusia. Os seus sintomas respiratórios também são comuns, sendo caracterizados por tosse, dispneia e dor torácica, além dos sintomas do trato gastrointestinal que incluem diarreia, náuseas, vômitos, dor e distensão abdominal. Entretanto, o quadro clínico que mais chama a atenção é o respiratório, sendo o maior responsável pelas hospitalizações, especialmente entre pacientes portadores de fatores de risco (idade superior a 60 anos, doença cardiovascular, hipertensão arterial e obesidade). Os pacientes hospitalizados apresentam uma taxa de mortalidade entre 11% e 15% (AL-SHAMSI et al., 2020; CHEN et al., 2020; HU et al., 2020).

Os exames laboratoriais assumem um papel de relevância no acompanhamento dos pacientes internados por COVID-19, sendo úteis para o diagnóstico e prognóstico, dando suporte para o estabelecimento de condutas terapêuticas. Diversos biomarcadores hematológicos, hormonais e inflamatórios, como hemoglobina, RDW, interleucina 6, vitamina D, DHL e D-dímero, dentre outros, podem ser usados para avaliação de risco, além de previsão de gravidade e mortalidade dos pacientes hospitalizados. (AL-SHAMSI et al., 2020; CHATTERJEE et al., 2020; CHEN et al., 2020; YE et al., 2020). A tomada de decisões com relação às condutas terapêuticas necessita de uma melhor caracterização do perfil dos pacientes internados, direcionando com maior precisão a utilização dos recursos disponíveis (POSTON; PATEL; DAVIS, 2020). Algumas comorbidades têm sido apontadas como fatores de risco para morbimortalidade dos pacientes acometidos pela COVID-19, como Diabetes Mellitus e obesidade (DIETZ; SANTOS-BURGOA, 2020; GUPTA et al., 2020; MADDALONI; BUZZETTI, 2020; MUNIYAPPA; GUBBI, 2020; RYAN; RAVUSSIN; HEYMSFIELD, 2020).

2.2 Patogenia do COVID-19

Os CoVs da família Coronaviridae são vírus de RNA de fita simples de sentido positivo e envelopados. Todos os coronavírus altamente patogênicos, incluindo o SARS-CoV-2, pertencem à família Betacoronovírus e o seu genoma codifica diversas proteínas, sendo quatro delas consideradas estruturais: spike (S), envelope (E), membrana (M) e

nucleocapsídeo (N), que são responsáveis pela infecção do hospedeiro. O papel das suas proteínas não estruturais está ligado à replicação viral e à transcrição (HARRISON; LIN; WANG, 2020).

No curso da infecção viral, a proteína S é clivada nas subunidades S1 e S2. S1 contém o domínio de ligação *receptor binding domain* (RBD) que se liga ao receptor da célula hospedeira que, por sua vez, é a enzima conversora de angiotensina II (ECA 2), enquanto S2 fica responsável pela fusão da membrana (YAN et al., 2020). A ECA 2 é expressa em diversos órgãos do corpo humano, tornando-os alvo para a infecção pelo SARS-CoV-2. Proteases proteolíticas como a tripsina, furina, catepsina L e serina protease transmembrana 2 participam da fusão do vírus com o seu receptor (CRUZ et al., 2021; HOFFMANN et al., 2020).

Apesar da ACE 2 estar presente em vários tecidos do corpo humano, sua maior expressão está no intestino delgado, rins, tireoide, coração, testículos e tecido adiposo, enquanto seus níveis mais baixos estão presentes no sangue, medula óssea, cérebro, músculos, vasos sanguíneos e baço (Li et al., 2020). Estudos recentes demonstraram que as células da tireoide expressam de maneira abundante o RNA mensageiro (mRNA) da ECA 2, caracterizando essa glândula como alvo potencial do SARS-CoV-2 (ROTONDI et al., 2020).

A COVID-19 tem sua fisiopatogenia dividida em três fases distintas, sendo elas a pulmonar, a pró-inflamatória e a pró-trombótica. Na primeira ocorre a infecção dos pneumócitos tipo 1 e 2, levando a um desequilíbrio do sistema renina-aldosterona (SRA), ativando a cascata da bradicinina pulmonar e agravando a deficiência de ECA 2 (LEE; CHOI, 2021). O SRA tem papel relevante nas funções orgânicas, participando das vias de sinalização intracelular relacionadas à lesão tecidual e consequente falência de múltiplos órgãos. Além disso, participa da manutenção da pressão arterial, metabolismo dos íons sódio e potássio e do balanço hídrico. A expressão de mediadores pró-inflamatórios, a estimulação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o aumento da permeabilidade vascular, a produção de espécies ativas de oxigênio (EROs), o crescimento e apoptose celular, a angio e fibrogênese, a disfunção endotelial, a migração, adesão e diferenciação de células do sistema imune, além da expressão de moléculas de adesão endotelial são eventos importantes que ocorrem com a mediação da angiotensina II (BENIGNI; CASSIS; REMUZZI, 2010; CORRÊA; TAKALA; JAKOB, 2015). Estudos demonstraram que portadores de patologias como hipertensão arterial, obesidade, Diabetes Mellitus e doença cardiovascular possuem níveis mais baixos de

expressão de ECA 2, aumentando a sua susceptibilidade ao desequilíbrio do SRA induzido pelo SARS-CoV-2 (LEE; CHOI, 2021).

Os pneumócitos tipo 2 são as células pulmonares mais acometidas pela COVID-19. A ação direta do vírus e das citocinas inflamatórias aumentam a espessura das paredes alveolares e levam a lesão bilateral difusa. Essa cascata de eventos inclui também a hiperproliferação de fibroblastos intersticiais, a redução de surfactante alveolar, o acúmulo de exsudato celular proteico e o aumento da permeabilidade da membrana capilar, culminando com a SDRA, que se caracteriza por edema pulmonar, descamação de pneumócitos, hipóxia e formação de membrana hialina (LEE; CHOI, 2021; ROCHE; ROCHE, 2020).

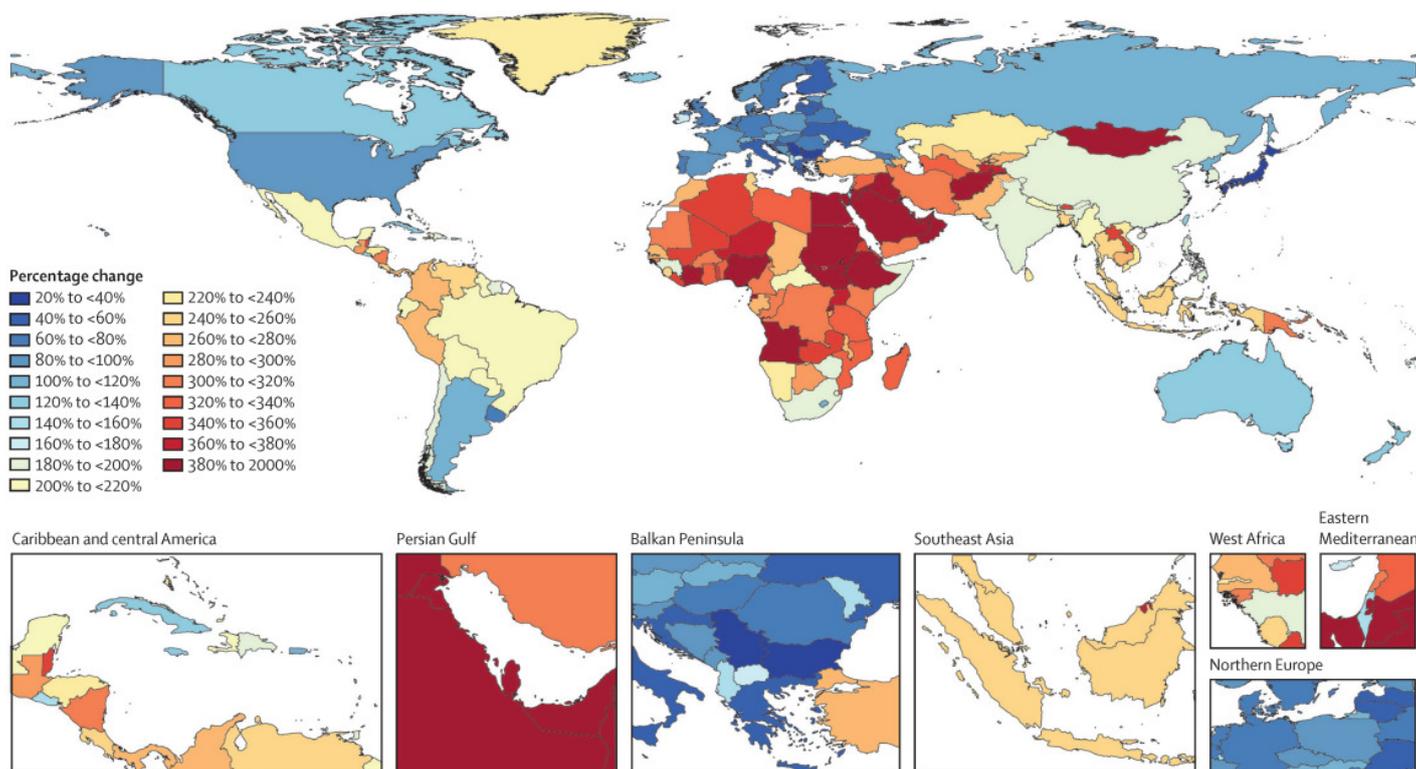
A ativação da imunidade inata dá início a chamada fase pró-inflamatória, gerando sinalização para macrófagos alveolares, células epiteliais pulmonares e células dendríticas que, por sua vez, produzem citocinas e quimiocinas inflamatórias. A imunidade inata está relacionada aos possíveis padrões moleculares associados aos patógenos (PAMP) produzidos pelo SARS-CoV-2 (LEE; CHOI, 2021; RICO-MESA; WHITE; ANDERSON, 2020). Os efeitos extrapulmonares são desencadeados por essa tempestade de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-2, IL-6 e IL-1 β), como a síndrome de ativação de macrófagos (SAM) que se caracteriza por hipercitocinemia sistêmica (LEE; CHOI, 2021; MELQUIST et al., 2020).

2.3 Comprometimento Cognitivo e COVID-19

2.3.1 Comprometimento Cognitivo - Epidemiologia

O envelhecimento da população mundial e do Brasil é uma tendência demográfica que se intensificará nas próximas décadas e a sua causa está atrelada à diminuição da natalidade e principalmente à elevação da expectativa de vida. A nível mundial, estima-se que o número de pessoas afetadas pela demência aumentou 117% entre 1990 e 2016, em grande parte devido ao envelhecimento da população. Segundo estudo, o número de pessoas com demência irá aumentar de 57,4 milhões de casos globalmente em 2019 para 152,8 (130,8 a 175,9) milhões de casos em 2050 e o Brasil com projeção para aumento entre 200 e 220% (vide figura 1) (NICHOLS et al., 2022).

Figura 1 - Variação percentual entre 2019 e 2050 no número de indivíduos com demência em todas as idades por país:



Adaptado de (NICHOLS et al., 2022)

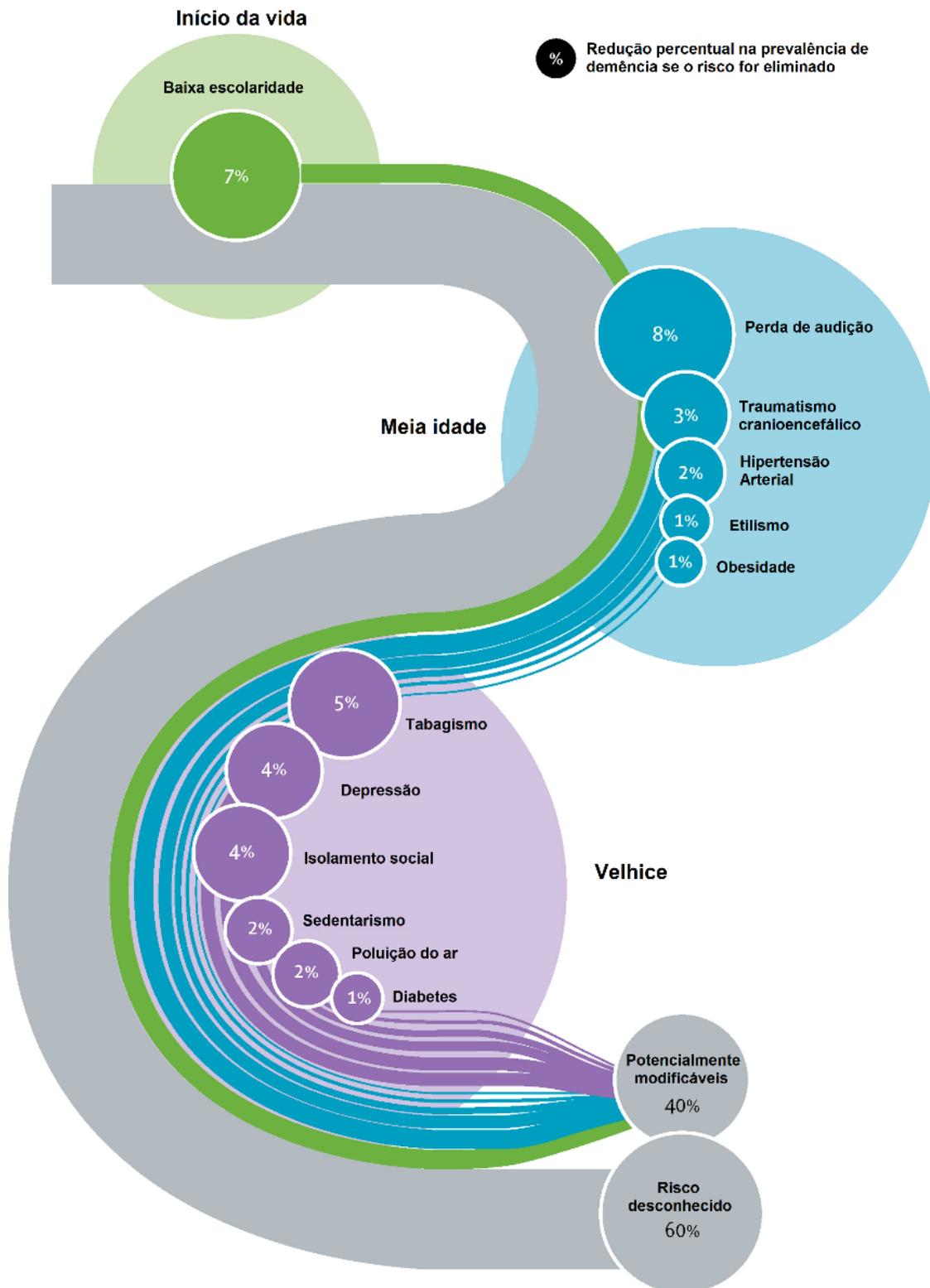
O comprometimento cognitivo caracteriza-se por indivíduos (a maioria idosos) com declínio nas habilidades mentais (memória, concentração e pensamento) do que seria normalmente esperado para a idade e nível educacional do indivíduo. A caracterização da transição entre o envelhecimento cognitivo normal e as primeiras manifestações de transtornos demenciais, tem sido uma área de grande interesse nas últimas décadas. Atualmente, o termo comprometimento cognitivo leve (CCL) é o estágio intermediário entre as alterações cognitivas do envelhecimento normal e a demência. Apresenta uma prevalência em pacientes idosos entre 10 e 20% (JIA et al., 2014) e está fortemente associado a demências (mais da metade desses indivíduos progride para demência em 5 anos) e a maior risco de mortalidade. (DUAN et al., 2020; NG et al., 2016).

As demências, têm consequências enormes para os indivíduos, suas famílias, o sistema de saúde e a economia global. Nos Estados Unidos, as demências aumentam exponencialmente com o aumento da idade e são uma das principais causas de morte, internações hospitalares e cuidados de saúde domiciliares (HUGO; GANGULI, 2014). Entre os fatores de risco potencialmente modificáveis relacionados a demência podemos

citar: o nível de escolaridade, HAS (hipertensão arterial sistêmica), obesidade, diabetes mellitus, depressão, distúrbio do sono, sedentarismo, isolamento social, traumatismo cranioencefálico, poluição do ar, deficiência sensorial (auditiva), tabagismo e etilismo (figura 2) (LIVINGSTON et al., 2020).

Fatores de risco não modificáveis para demências incluem sexo feminino, raça negra, etnia hispânica e fatores genéticos como o gene da apolipoproteína E (*APOE*) (HOLTZMAN; HERZ; BU, 2012).

Figura 2 - Fração atribuível à população de fatores de risco potencialmente modificáveis para demência:



Adaptado de (LIVINGSTON et al., 2020).

2.3.2 Cognição e infecções virais

O impacto do sistema imunológico na etiopatogenia de doenças neurodegenerativas e psiquiátricas, incluindo as demências e a depressão, é uma área de investigação em rápido crescimento. Estudos com pacientes humanos e modelos animais demonstram uma conexão entre infecções virais neurotrópicas, infiltrantes no cérebro, como potenciais condutores da patologia das doenças neurodegenerativas. Patógenos virais, incluindo, Japanese encephalitis, West Nile vírus encephalitis, Zika vírus, coronaviruses, vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1), vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus varicela-zoster, vírus Epstein-Barr (EBV), hepatite C e influenza foram implicados em declínio cognitivo infeccioso e, em alguns casos, quadros demenciais permanentes, seja por invasão direta do sistema nervoso central (SNC) ou por mecanismos de defesa antivirais indiretos mediados pelo sistema imunológico do hospedeiro (REAGIN; FUNK, 2022).

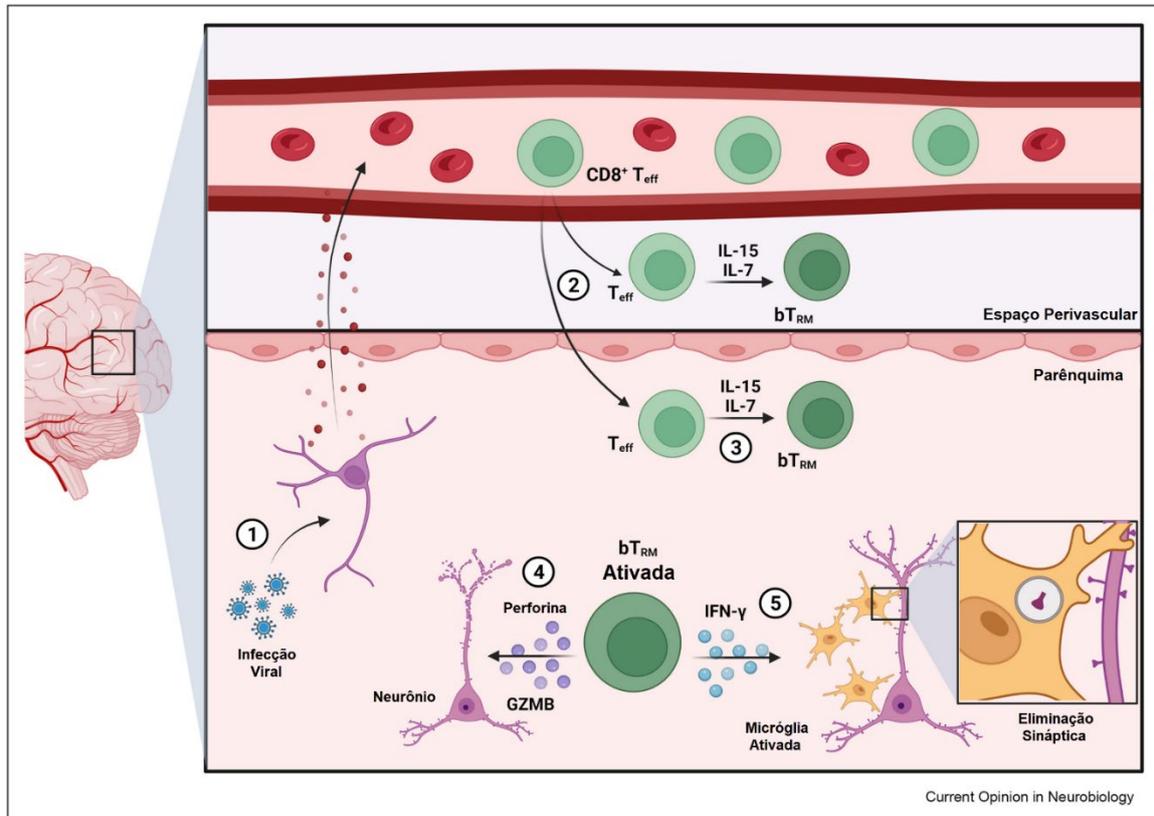
As principais portas de entrada dos vírus neuro trópicos começam no epitélio pulmonar ou na pele, provocando uma resposta imune aguda que, posteriormente, desencadeia uma inflamação sistêmica, que pode resultar em vazamento da barreira hematoencefálica, permitindo que os patógenos virais penetrem no SNC (DANIELS; KLEIN, 2015). Alguns vírus podem penetrar no SNC por vias alternativas, incluindo os nervos trigêmeo, ocular ou olfativo (ARONSSON et al., 2004).

Com relação a inflamação neurológica promovida pelos vírus no SNC, a ativação das células gliais (astrócitos e micróglia) desempenham um papel importante na sinalização da infecção e resposta imune através da produção de citocinas (IL-1, IL-6, IL-7, IL-15, TNF- α e IFN- γ) e quimiocinas (CXCL9 e CXCL10) para as defesas imunológicas. Entretanto, as células gliais ativadas podem ser vistas como prejudiciais para a função e regeneração neuronal devido a constante liberação de citocinas antineurogênicas, mesmo após a eliminação do vírus, potencializando ainda mais o microambiente inflamatório (GARBER et al., 2018; KLEIN et al., 2019).

Com relação ao sistema de defesa do SNC, células T na periferia e líquido cefalorraquidiano (LCR) podem estar associadas a comprometimento da cognição, morte neuronal e função motora prejudicada em pacientes humanos com quadros demenciais e murinos da doença de Parkinson (KARIKARI et al., 2022; LUEG et al., 2015). Um dos possíveis mecanismos de lesão cerebral desencadeado pelas células T (CD8) pode envolver a produção de granzima B (GZMB) e a perforina (proteínas efetoras citotóxicas)

que desencadeiam aumento de apoptose e influxo de macrófagos no SNC após dano a barreira hematoencefálica (DAGLAS et al., 2019; MRACSKO et al., 2014).

Figura 3 Mecanismos potenciais de comprometimento cognitivo mediado por células do sistema imune inato residentes no cérebro (CSIRC) (microglia e os astrócitos).



(1) Entrada do vírus no SNC e estimulação das respostas inflamatórias com ativação e entrada de células T CD8 + efetoras (CD8 T eff) (2) no espaço perivascular cerebral e parênquima onde citocinas, incluindo IL-7 e IL-15 (3) suportam sua transição para T_{RM}. Após a reativação, as CSIRC produzem grânulos citolíticos de perforina e granzima B (GZMB) (4), que podem contribuir diretamente para a morte neuronal e apoptose no SNC. Além disso, as CSIRC podem produzir citocinas inflamatórias, incluindo IFN- γ (5), que ativa a microglia local e promove a eliminação sináptica de neurônios adjacentes.

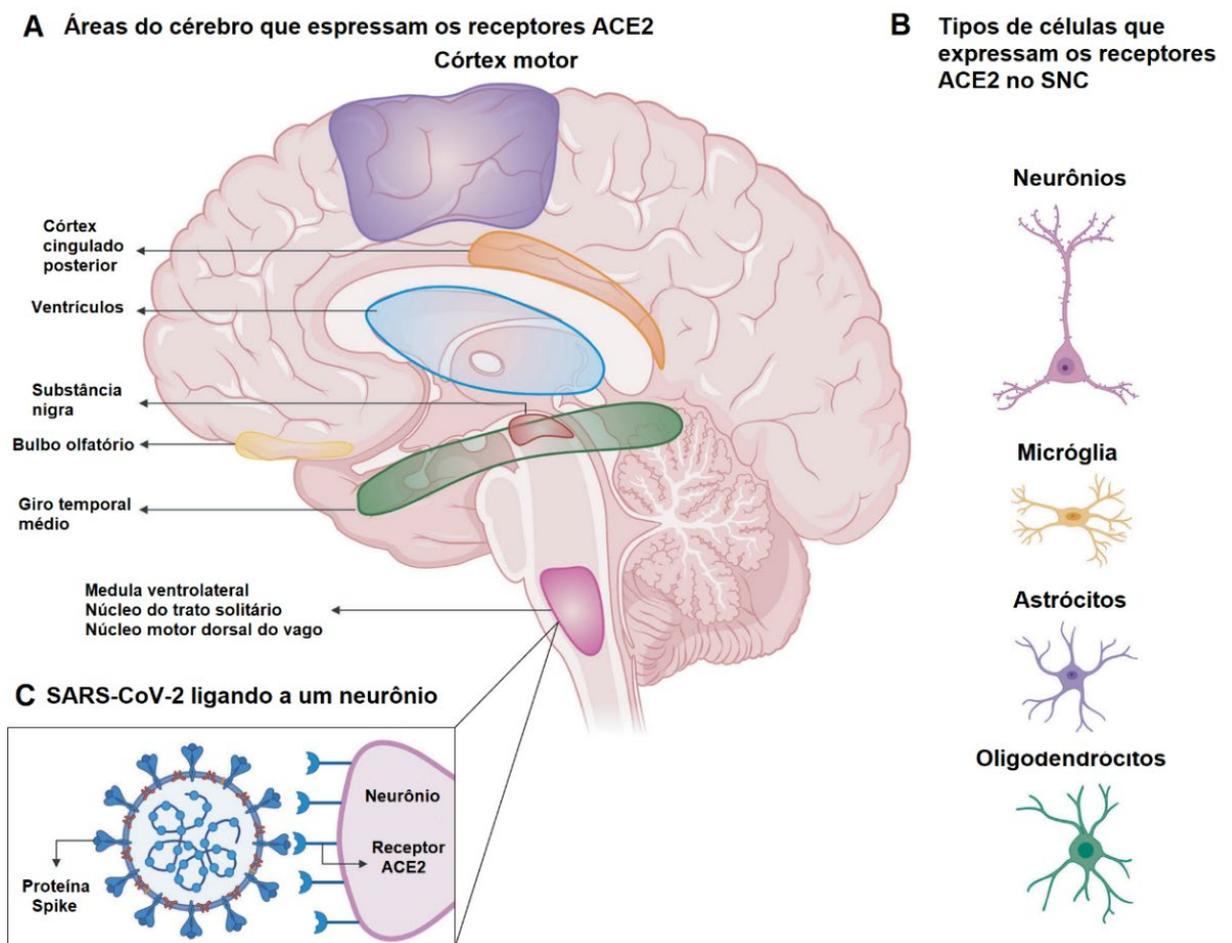
Adaptado de (REAGIN; FUNK, 2022).

Durante a pandemia de SARS de 2002-2003 (SARSCoV-1) que compartilha homologia de sequência genética e o mesmo receptor (ECA 1) com o SARSCov-2, complicações neurológicas foram relatadas em um subconjunto de pacientes. Na época

foram publicados artigos relacionando a infecção viral com casos de síndrome de Guillain-Barré (GBS), neuropatia, miopatia, acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) e crises convulsivas ((TSAI et al., 2004).

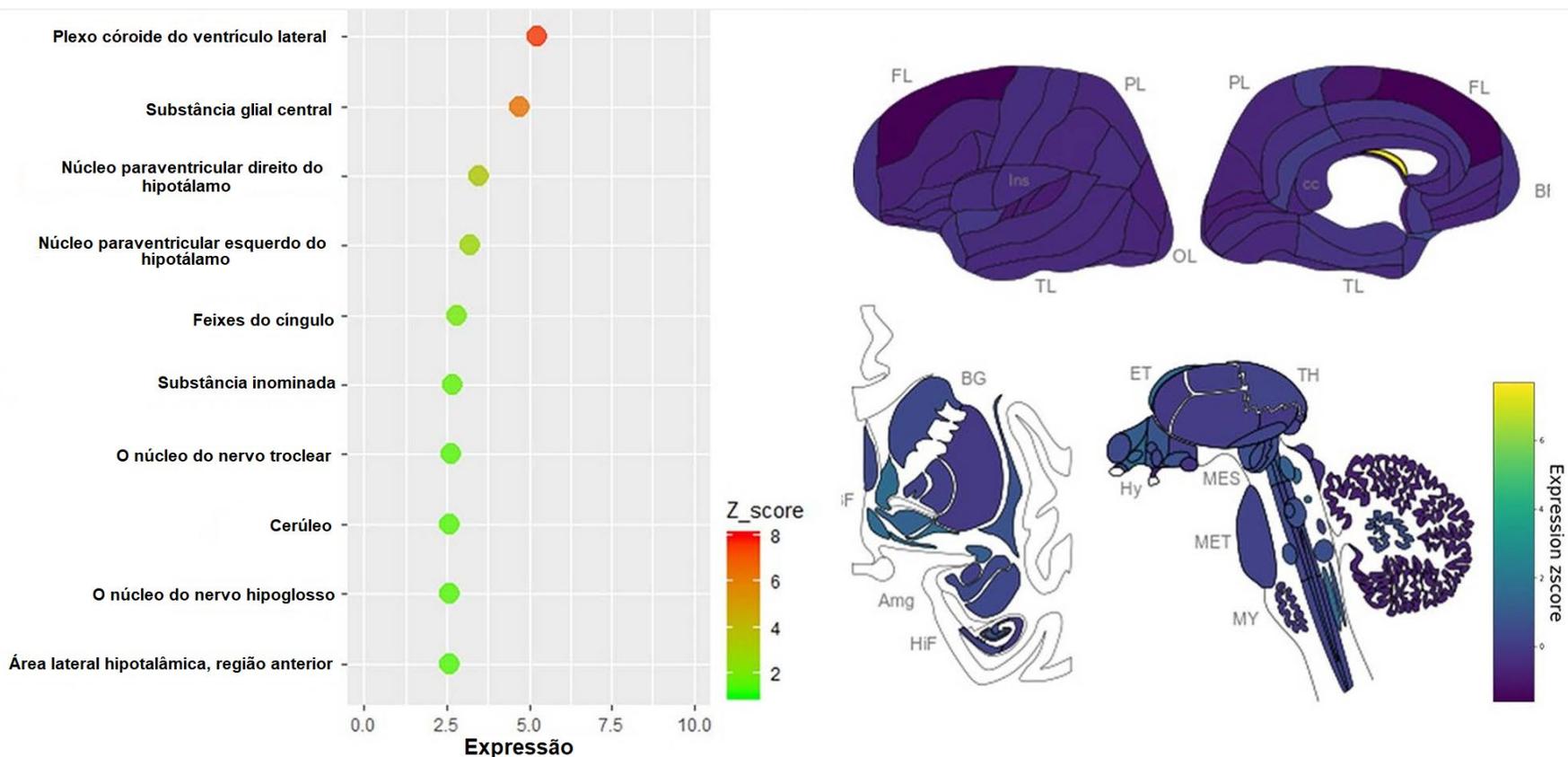
Recentemente, Chen et al (2020) avaliaram a expressão de ECA 2 no cérebro analisando bancos de dados de transcriptomas cerebrais disponíveis no Allen Mouse Brain Atlas (<http://mouse.brain-map.org>) e descobriram que a expressão nuclear da ECA 2 foi encontrada em neurônios excitatórios e inibitórios e algumas células não neuronais (principalmente astrócitos, oligodendrócitos, e células endoteliais) localizados, principalmente, no giro temporal médio humano, bulbo olfatório e no córtex cingulado posterior e não foi detectado no córtex pré-frontal (figura 4 e 5).

Figura 4 - Áreas do cérebro e tipos de células que expressam os receptores ECA 2 no SNC:



Adaptado de (CHEN et al., 2021)

Figure 5 - Distribuição espacial de ECA 2 no cérebro humano de acordo com os dados agrupados do Allen Human Brain Atlas:



(A) A intensidade de expressão e pontuação z score do receptor da ACE2 nas 10 principais áreas do cérebro. (B) A vista de distribuição da expressão de ACE2 no cérebro humano. Os dados originais estão disponíveis no Allen Human Brain Atlas (<http://human.brain-map.org/microarray/search>). Abreviaturas de regiões cerebrais: FL, lobo frontal; PL, lobo parietal; TL, lobo temporal; OL, lobo occipital; BF, pro encéfalo basal; BG, gânglios da base; AmG, amígdala; HiF, formação hipocampal; EP, epitálamo; TH, tálamo; Hy, hipotálamo; MES, mesencéfalo; MET, metencéfalo; MEU, mielencéfalo. Adaptado de (CHEN et al., 2021).

Embora existam vários relatos de complicações neuropsiquiátricas em pacientes com COVID-19, não está claro se o vírus SARS-CoV-2 é neuro trópico em humanos. A penetração do vírus no SNC poderia plausivelmente ser alcançada pelas seguintes vias: (vide figura 6)

A. Transmissão por via endotelial:

Partículas virais do SARS-CoV-2 foram encontradas através de imagens de microscopia eletrônica no endotélio capilar e neurônios do lobo frontal em autópsias de pacientes com COVID-19.

B. Transmissão por via leucocitária com posterior migração através da barreira hematoencefálica (BHE):

O vírus SARS-CoV-1, e possivelmente o SARS-CoV-2, podem infectar células imunológicas que expressam os receptores ECA 2, como linfócitos, granulócitos e monócitos. Denominado mecanismo do cavalo de Tróia (infecção de leucócitos que passam pela BHE), técnica utilizada por vários vírus para penetrar no SNC, principalmente o HIV.

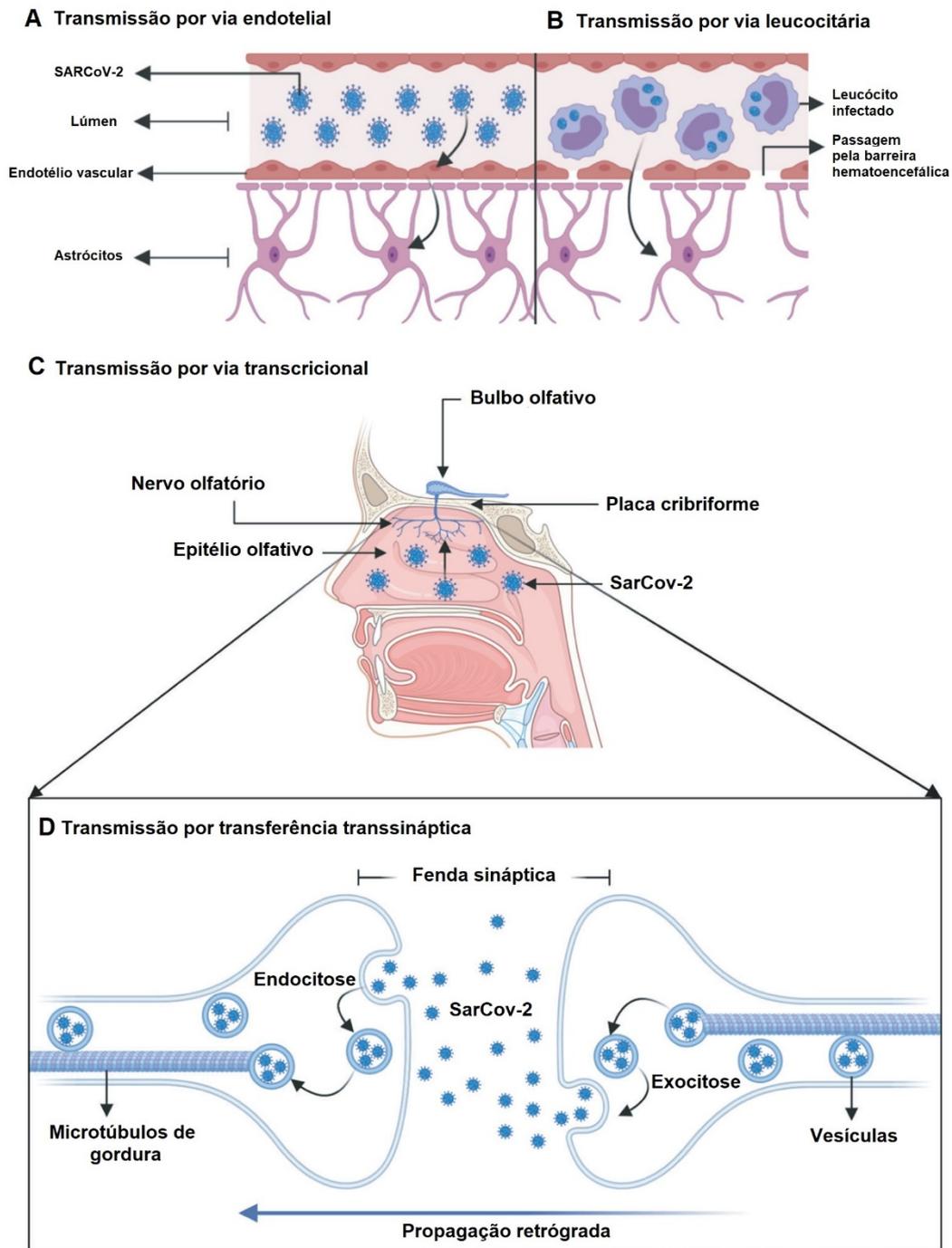
C. Transmissão por via transcricional pelo nervo olfativo:

Anosmia e ageusia com ou sem sintomas respiratórios foram amplamente relacionados ao SARS-CoV-2 e, possivelmente, a entrada direta ao longo do nervo olfatório é outro mecanismo potencial para a penetração do vírus (MEINHARDT et al., 2020).

D. Transmissão transsináptica através de neurônios infectados:

Realizadas por vários vírus como o HCoV-OC43, herpes simples, HIV, vírus da encefalomielite hemaglutinante 67 (HEV67) e vírus da bronquite aviária. A transmissão é realizada através dos nervos periféricos com migração retrógrada para o gânglio da raiz dorsal, terminando nos neurônios medulares.

Figura 6 - Possíveis vias de penetração do SARS-CoV-2 no SNE:



Adaptado de (CHEN et al., 2021).

Atualmente, os pesquisadores avaliaram três formas de ação deletéria do vírus no SNC: i. efeitos diretos do vírus no SNC após passagem da barreira hematoencefálica (KRASEMANN et al., 2022) ou através da migração pelo trato olfativo (MEINHARDT et al., 2020); ii. efeitos sistêmicos da COVID-19 no SNC através da tempestade de citocinas, disfunção endotelial e microangiopatia trombótica (SASHINDRANATH; NANDURKAR, 2021) e iii. doença imunomediada por anticorpos contra o tecido do hospedeiro (mimetismo molecular) (FRANKE et al., 2021).

Atualmente, poucos estudos sobre as manifestações neuropsiquiátricas em pacientes com COVID-19 foram publicados. Os sintomas neurológicos mais comuns no COVID-19 são cefaleia, anosmia e ageusia e os psiquiátricos são os distúrbios de ansiedade. A cefaleia é uma das queixas iniciais mais predominantes no início da infecção (pode afetar até um terço dos pacientes diagnosticados), juntamente com febre, tosse, dor de garganta e dispneia. A prevalência de anosmia e ageusia variaram amplamente nos estudos publicados, entre 5,6% e 86,5% (LECHIEN et al., 2020; MAO et al., 2020a).

Entretanto, o acompanhamento dos pacientes, após superação do quadro infeccioso, demonstra que a COVID-19 parece estar associada a um amplo espectro de manifestações neuropsiquiátricas, incluindo sintomatologias depressivas (ROGERS et al., 2020a?), psicoses (KOZATO; MISHRA; FIRDOSI, 2021), transtorno do estresse pós-traumático (JANIRI et al., 2021) meningite e encefalomielite (MONDAL et al., 2021; ZELADA-RÍOS et al., 2021), Síndrome de Guillain-Barré (TOSCANO et al., 2020) e acidente vascular cerebral (AVC) (HELMS et al., 2020).

O risco de manifestações neurológicas aumenta com a hospitalização e a maior gravidade da infecção por COVID-19. Com relação a AVC e outros eventos vasculares, estudo retrospectivo com 214 pacientes hospitalizados realizado no início da pandemia na China, relatou que 78 pacientes (36,4%) apresentaram manifestações neurológicas e 6 (2,8%) pacientes evoluíram para AVC (MAO et al., 2020). Merkler et al (2020), em estudo de coorte, avaliaram e compararam o risco de AVC em 1.916 pacientes com COVID-19 e pacientes com influenza A. Na regressão logística ajustada para idade, sexo e raça, a probabilidade de AVC foi maior com a infecção por COVID-19 do que com a infecção por influenza A (odds ratio, 7,6; IC 95%, 2,3-25,2) (MERKLER et al., 2020).

Estado confusional agudo ou delirium é uma perturbação súbita, flutuante, e geralmente reversível da função mental (variando de sonolência a confusão, agitação,

delírio, estupor e coma) que pode ocorrer durante o internamento hospitalar. O delirium secundário associado à COVID-19 pode ser causado por múltiplos fatores, incluindo hipoxemia e estresse oxidativo por dano alveolar difuso desencadeado pela síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou embolia pulmonar (EP); acidentes cardiovasculares (AVC) devido à hipercoagulabilidade e hipoperfusão; distúrbios metabólicos, como uremia, hiperglicemia ou hipoglicemia, hiponatremia e outros (BEACH et al., 2020). Em uma revisão sistemática e metanálise que incluiu 9 estudos com 3.868 pacientes com COVID-19, a prevalência para delirium em pacientes com COVID-19 foi de 27% (20 – 24%) e foi associado à mortalidade (OR 2,39 [1,64, 3,49], $p < 0,001$) (PRANATA et al., 2021).

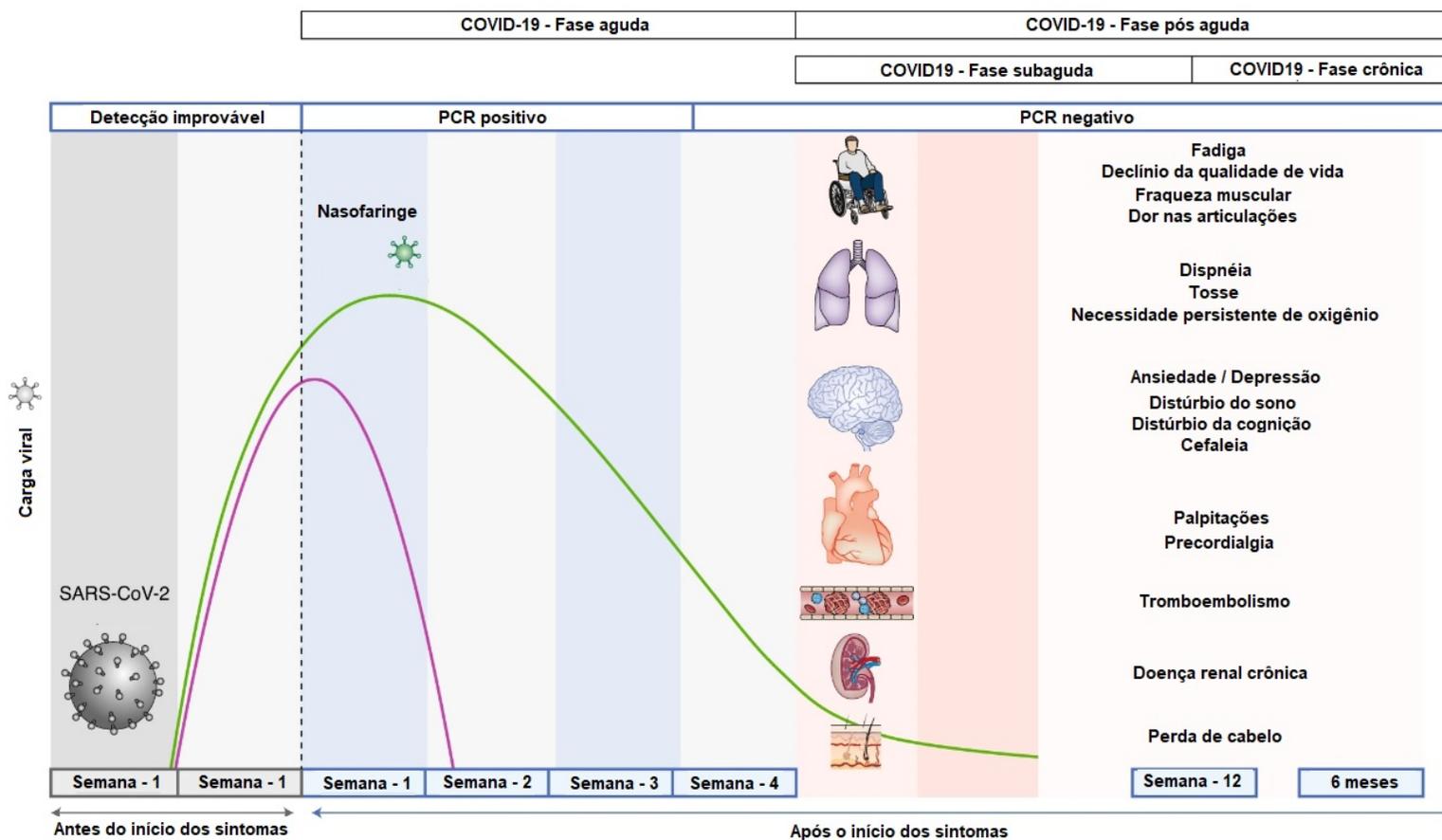
Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), entre 10% e 20% dos pacientes que tiveram Covid-19 continuam apresentando sintomas persistentes após se recuperarem da fase aguda da doença. Esses sintomas que surgem em até três meses após a contaminação, duram por pelo menos dois meses e não podem ser explicados por outro diagnóstico diferencial, a OMS denomina de “Covid Longa” ou “Síndrome pós-COVID-19” (NALBANDIAN et al., 2021a). Lopez-Leon et al. (2020), em metanálise com 47.910 pacientes incluídos, revelou que 80% dos pacientes infectados com SARS-CoV-2 desenvolveram um ou mais sintomas de longa duração, sendo os mais frequentes fadiga (58%), cefaleia (44%), distúrbio de atenção (27%), queda de cabelo (25%) e dispneia (24%). Além disso, foram relatadas as seguintes estimativas de prevalência para manifestações neuropsiquiátricas: ageusia (23%), anosmia (21%), perda de memória (16%), perda auditiva ou zumbido (15%), ansiedade (13%), depressão (12%), calafrios (7%), tontura (3 %) e acidente vascular cerebral (3%) (LOPEZ-LEON et al., 2021) (figura 7).

Um espectro de manifestações pulmonares foi relatado entre os sobreviventes de COVID-19 e a dispneia é o sintoma persistente mais comum (variando de 42 a 66%). A necessidade de oxigênio suplementar ou uso de CPAP durante o sono devido à hipoxemia persistente, foi relatada em 6,6 e 6,9% dos pacientes, respectivamente (CHOPRA et al., 2020). Uma redução na capacidade de difusão é o comprometimento fisiológico mais comumente relatado na Síndrome pós-COVID-19 pulmonar, com decréscimo significativo diretamente relacionado à gravidade da doença aguda (MÉNDEZ et al., 2021).

Os distúrbios de coagulação relacionados à COVID-19 são consistentes com um estado hiper inflamatório e hiper coagulável semelhante à fisiopatologia das síndromes de microangiopatia trombótica (acompanhado de disfunção endotelial, ativação plaquetária e do sistema de complemento e tempestade de citocinas), diferente da coagulopatia de consumo característica da coagulação intravascular disseminada, muitas vezes relacionada a sepses e outras doenças inflamatórias graves. Dessa forma, possivelmente, podemos perceber as taxas desproporcionalmente altas (20-30%) de complicações trombóticas em vez de hemorrágicas na COVID-19 aguda (CONNORS; LEVY, 2020; NALBANDIAN et al., 2021a; VARGA et al., 2020).

No sistema cardiovascular, os mecanismos que perpetuam as sequelas na COVID-19 pós-aguda incluem ação direta do vírus e indireta através da hiper inflamação (resposta imunológica) que afeta a integridade estrutural do miocárdio, pericárdio e sistema de condução. Além disso, o aumento das citocinas e regulação negativa dos receptores ECA 2 pelo vírus desencadeia um estado catecolaminérgico persistente com disfunção autonômica. Em relação aos sintomas, dor torácica, principalmente precordialgia, foi relatada em até 20% dos sobreviventes de COVID-19 (após 60 dias de acompanhamento) e arritmias (principalmente taquicardia sinusal inapropriada, síndrome de taquicardia ortostática postural e fibrilação atrial) foi previamente relatada como resultado da modulação adrenérgica. Entre 8% e 28% dos pacientes hospitalizados podem apresentar elevação nos níveis de troponina no início da doença, refletindo lesão cardíaca ou estresse miocárdico e a presença de elevação da troponina, ou seu aumento dinâmico durante a hospitalização, aumenta o risco para necessidade de ventilação e mortalidade em até 5 vezes (LIU et al., 2020b).

Figura 7- Fases da síndrome pós COVID-19:



A COVID-19 pós-aguda é definida como sintomas persistentes e/ou complicações tardias ou de longo prazo além de 4 semanas do início dos sintomas. Os sintomas comuns observados na COVID-19 pós-aguda são resumidos. Adaptado de (NALBANDIAN et al., 2021b).

Com relação as manifestações neuropsiquiátricas da síndrome pós COVID-19, vários sintomas envolvendo o SNC e o SNP foram relatados (vide tabela 1). Em estudo observacional realizado na Itália, incluindo 165 sobreviventes de COVID-19, pesquisadores relataram que, no seguimento de 6 meses após a hospitalização, os sintomas mais comumente observados foram fadiga (34%), queixas de memória (31%), distúrbios do sono (30,8%) e mialgias (29,6%). Outros sintomas relatados incluíram depressão/ansiedade (27%), dispneia (21%), distúrbios visuais (20%), dormência/formigamento (19%), hiposmia/hipogeusia (16%), disfunção urinária (14%), confusão/tontura (13%), cefaleia (10%), instabilidade postural (9%) e dificuldade de deglutição (6%). Análises multivariáveis identificaram comorbidades pré-mórbidas, idade na admissão, maior tempo de internação e gravidade intra-hospitalar da COVID-19 como preditores do número total de sintomas relatados e anormalidades neurológicas ao exame físico (PILOTTO et al., 2021b).

Tabela 1. Manifestações neurológicas da síndrome pós COVID-19, de acordo com a localização no sistema nervoso:

Localização no sistema nervoso	Sintomas neurológicos
Sistema nervoso central	Fadiga
	Confusão mental
	Dor de cabeça
	Distúrbios do sono
	Deficiência cognitiva
	Distúrbios emocionais/de humor
	Tontura
	Disautonomia
	Fadiga
	Confusão mental
Sistema nervoso periférico	Fraqueza muscular
	Mialgias
	Hiposmia
	Hipogeusia
	Perda de audição/zumbido
	Déficits sensório-motores (hipoestesia, disestesia, tremor)

Lopez-Leon et al (2021) em metanálise envolvendo 15 estudos e 18.251 pacientes revelou que 80% dos pacientes infectados com SARS-CoV-2 desenvolveram um ou mais sintomas de longa duração, sendo os mais frequentes fadiga (58%, IC 95% 42–73), cefaleia (44%, IC 95% 13–78), distúrbio de atenção (27% IC 95% 19–36), queda de cabelo (25%, 95% CI 17–34) e dispneia (24%, 95% CI 14–36). Além disso, foram relatadas as seguintes estimativas de prevalência para manifestações neurológicas: ageusia (23%), anosmia (21%), perda de memória (16%), perda auditiva ou zumbido (15%), calafrios (7%), tontura (3 %) e acidente vascular cerebral (3%). Sintomas psiquiátricos, incluindo ansiedade e depressão, foram observados em 13% e 12% dos pacientes, respectivamente, enquanto uma prevalência menor foi registrada para transtornos de humor, disforia, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), cada um afetando 2% dos pacientes (LOPEZ-LEON et al., 2021).

Com relação a estudos publicados avaliando cognição e sintomatologia depressiva em pacientes hospitalizados, foi realizada uma revisão bibliográfica e os resultados da busca e seleção sistemáticas, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, levaram a 18 estudos, totalizando 3440 pacientes (tabela 2). A análise se concentrou em dois tipos principais de estudos: (i) estudos prospectivos e (ii) estudos que utilizaram métodos de questionários validados para diagnóstico e triagem de comprometimento cognitivo associado ou não a questionário para sintomatologia depressiva (vide tabela 2).

A maioria desses estudos tiveram um tempo de seguimento menor que 6 meses, apenas três estudos acompanharam os pacientes por 12 meses e o número de pacientes dos estudos variaram entre 56 e 888 pacientes. A maior parte dos estudos foi realizada na Itália (5/15), Estados Unidos da América (3/15) e França (2/15) e apenas um estudo foi realizado na América Latina, representado pelo estudo mexicano de Grimshaw et al (2022).

Na revisão bibliográfica, 15 estudos avaliaram disfunção cognitiva e sintomatologia depressiva simultaneamente na sua coorte. Na avaliação da cognição, o questionário Montreal Cognitive Assessment (MoCA) foi o mais usado na maioria dos estudos (13/18), e para avaliar depressão o mais usado foi o Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (10/15), sendo quase todos não presenciais (entrevista telefônica). O questionário Mini-Mental State Examination (o mais utilizado para triagem de pacientes com déficit cognitivo no Brasil) foi usado em apenas três estudos. A

prevalência de déficit cognitivo nos pacientes dos estudos variou de 12.8 a 81% (média de $38.2\% \pm 21.7\%$) e sintomatologia depressiva de 2 a 42% (média de $38.2\% \pm 21.7\%$)

O estudo inglês pós-hospitalização COVID-19 (PHOSP-COVID) foi até o presente momento o maior estudo publicado. Estudo multicêntrico de acompanhamento de longo prazo (2 a 7 meses) de adultos que receberam alta hospitalar no Reino Unido com diagnóstico clínico de COVID-19. Foram avaliados 1.077 pacientes que receberam alta hospitalar entre 5 de março e 30 de novembro de 2020. Foram realizados testes de função pulmonar, testes bioquímicos (PCR, D-dímero, hemoglobina glicada, BNP ou N-terminal-BNP, hemograma e função renal) e avaliação da cognição através do teste MoCA de 888 pacientes. Não foi avaliada sintomatologia depressiva nesses pacientes. No estudo, 16,9% (150/888) dos pacientes apresentaram comprometimento cognitivo (MoCA < 23) e os exames analisados não tiveram relação estatisticamente com o comprometimento cognitivo (EVANS et al., 2021).

Apenas dois estudos correlacionaram as pontuações dos escores e o diagnóstico de comprometimento cognitivo e sintomatologia depressiva com os exames laboratoriais realizados na admissão hospitalar (GARCÍA-GRIMSHAW et al., 2022; MAZZA et al., 2021). Mazza et al (2021) acompanharam um subgrupo de 45 pacientes por 3 meses e concluíram que a inflamação sistêmica na admissão hospitalar avaliada pelo índice de imuno-inflamação sistêmica (SII) ($SII = \text{plaquetas} \times \text{neutrófilos}/\text{linfócitos}$) predisse a gravidade da psicopatologia depressiva e o déficit cognitivo. Entretanto, recentemente, pesquisadores em estudo prospectivo realizado no México (n=92 pacientes), avaliaram alguns marcadores inflamatórios e trombóticos (ferritina, D-dímero, PCR, DHL, leucócitos e $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) na admissão hospitalar e 6 meses após a alta, além da cognição e sintomas depressivos, através dos escores de MoCA e HADS, respectivamente. Os autores concluíram que apenas os valores de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ na admissão hospitalar tiveram relação direta positiva com o desempenho cognitivo ($\beta = 0,24$, $P = 0,010$) (GARCÍA-GRIMSHAW et al., 2022).

Tabela 2. Estudos prospectivos que avaliaram déficit cognitivo e depressão em pacientes hospitalizados por COVID-19:

Autores (ano), País	n	Seguimento (meses)	Teste cognitivo [n (%)]	Teste de depressão [n (%)]	Exames laboratoriais na admissão (#) e achados
(ALEMANNO et al., 2021), Itália	56	1 m	MMSE [11/56 (73.2%)] MOCA (41/56 - 19.6%)	HRSD [15/56 (26.7%)]	NA
(MORIN et al., 2021), França	159	4 m	MOCA [61/159 (38.4%)]	BDI [17/94 (18.1%)]	NA
(RASS et al., 2021), Áustria	135	3 m	MOCA [31/135 (23%)]	HADS [34/135 (25%)]	NA
(MAZZA et al., 2021), Itália	226	1 e 3 m	BACS [105/130 (80.7%)]	BDI-13 [20/226 (9%)]	(PCR, RNL, RNP e SII) uma interação significativa de SII e idade na memória verbal, fluência verbal, velocidade de processamento de informações, coordenação psicomotora e com pior BDI
(FRONTERA et al., 2021), EUA	186*	6 m	MOCA [51/114 (55%)]	Depression NeuroQoL [31/143 (22%)]	NA
(GOURAUD et al., 2021), França	100	1 m	MMSE [29/100 (29%)]	HADS [8/100 (8%)]	NA
(VAN DEN BORST et al., 2021), Holanda	124	3 m	CFQ [21/124 (17%)]	HADS [14/124 (12%)]	NA
(EVANS et al., 2021), Reino Unido	888	6 m	MOCA [150/888 (16.9%)]	-	(Hemoglobina glicada, D-dímero, PCR, % de BNP/NT-BNP) Os exames analisados não tiveram relação estatisticamente com o comprometimento cognitivo
(CRISTILLO et al., 2022), Itália	101	6 m	MOCA [18/101 (18.2%)]	-	NA
(MALEY et al., 2022), EUA	60	6 m	MOCA [25/60 (42%)]	HADS [25/60 (42%)]	NA

(NERSESJAN et al., 2022), Dinamarca	85	6 m	MOCA [12/85 (14%)]	-	NA
(FRONTERA et al., 2021), EUA	94*	6 m	MOCA [48/94 (51%)]	Depression NeuroQoL [2/120 (2%)]	NA
(LATRONICO et al., 2022), Itália	114	3, 6 e 12m	MOCA [3 m (28%); 6 m (27%); 12 m (16%)]	HADS [3 m (9%); 6 m (14%); 12 m (11%)]	NA
(YANG et al., 2022), China	92	3, 6 e 12m	MMSE [(3 m (12.8%), 6m (2.9%);12m (0%)]	HADS [6m (32.8%); 12m(18.2%)]	(IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, cistatina C, D-dímero, ferritina, PCR) Os exames analisados não tiveram relação estatisticamente com o comprometimento cognitivo e depressão
(RASS et al., 2021), Áustria	81	3 e 12m	MOCA [3 m (23%);12 m (18%)]	HADS [3 m (6%)]	NA
(CACCIATORE et al., 2022), Itália	83	3 m	MOCA [51/83 (61.4%)]	HADS [13/83 (15.7%)]	NA
(GARCÍA-GRIMSHAW et al., 2022), México	92	6 m	MOCA [50/92 (54.4%)]	HADS [3/67 (4.5%)]	(Dímero D, fibrinogênio, ferritina, PCR, leucócitos, gasometria arterial, LDH) Entre as variáveis analisadas, apenas foi observada uma relação direta positiva entre os valores de PaO2/FiO2 na admissão hospitalar e o desempenho cognitivo ($\beta = 0,24$, $P = 0,010$)
(COSTAS-CARRERA et al., 2022), Espanha	58	6 m	MOCA [27/58 (53.4%)]	HADS [3/67 (4.5%)]	NA

BACS, Breve Avaliação da Cognição na Esquizofrenia; BDI, Inventário de Depressão de Beck; PCR, proteína C reativa; HADS, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; IFN- γ , Interferon-gama; IL, Interleucina; DHL, desidrogenase láctica; MLR, razão monócito-linfócito, MMSE, Mini-Exame do Estado Mental; MoCA, Avaliação Cognitiva de Montreal; NA, não avaliado; RNL, razão neutrófilo-linfócito; SII, índice de imuno-inflamação sistêmica; TNF- α , Fator de Necrose Tumoral -Alfa.

3 Objetivos

Objetivo Primário: Avaliar o valor preditivo de biomarcadores hematológicos, inflamatórios e hormonais coletados durante as primeiras 48 horas de internação, sobre o risco de o paciente desenvolver comprometimento cognitivo e sintomatologia depressiva após 2 meses da alta hospitalar.

Objetivos secundários: Avaliar os outros parâmetros (clínicos e tomográficos) relacionados a gravidade e mortalidade por COVID-19 no desfecho primário do estudo.

4 Abordagem metodológica

4.1 Tipo de estudo

O estudo proposto é do tipo coorte, observacional, longitudinal e prospectivo, seguindo todos os protocolos de segurança e isolamento para casos suspeitos da COVID-19.

O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley em conformidade com a Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde em 12 de maio de 2020 (número do parecer: 4.024.145; CAAE 43097115.2.0000.5188). Todos os participantes maiores de 18 anos foram convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (vide anexos).

4.2 População e amostra

A amostra foi constituída por 274 pacientes confirmados para COVID-19 admitidos nas unidades de enfermaria, Semi-UTI ou UTI no Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires. Estes assinaram o TCLE por demanda espontânea entre os meses de junho de 2020 e agosto de 2020.

Para determinação da amostra, foram utilizados cálculos de potência com base no método de *Cohen* usando o *software GPower* 3.1.9.7. O tamanho da amostra atual (274 pacientes) mostrou mais de 90% de poder para detectar significância ($\alpha < 0,05$) e um índice de tamanho de efeito de 0,3 foi usado.

4.3 Critérios de elegibilidade da amostra

- a) pacientes adultos (com idade \geq 18 anos de idade);
- b) pacientes confirmados para COVID-19 após teste positivo para SARS-CoV-2 pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (rRT-qPCR) com amostras do trato respiratório e, nos casos de rRT-qPCR negativo, por meio de exames clínicos, radiológicos (opacidades em vidro fosco, com ou sem consolidação, localizadas próximo às superfícies pleurais viscerais e distribuição bilateral) ou sorológicos (IgM positivo para SARS-CoV-2);
- c) pacientes que não apresentam história de doenças da tireoide, diagnóstico de gravidez, pacientes que não fizeram uso de medicações que interfiram no metabolismo da tireoide (inclusive corticoide e heparina) e/ou que não fizeram uso de contraste iodado nos últimos 6 meses;
- d) pacientes que não apresentam antecedentes pessoais de doenças neuropsiquiátricas e/ou que não fizeram uso de medicamentos neuropsiquiátricos (antidepressivos, anticonvulsivantes, antipsicóticos, anti-parkinsonismo, etc).

4.4 Coleta de dados

4.4.1 Protocolo experimental

Durante o internamento, os pacientes foram divididos em duas classificações clínicas: graves e críticos. Casos graves (não-críticos), pacientes que atendam a qualquer um dos seguintes critérios: frequência respiratória > 30 ciclos/min, saturação de oxigênio $< 93\%$ em repouso, pressão arterial parcial de oxigênio (PaO₂) / fração inspirada de oxigênio (FiO₂) < 300 mmHg e extensão da lesão pulmonar (vidro fosco) por COVID-19 estimada $> 50\%$, e casos críticos, que atendam a algum dos seguintes critérios: ocorrência de insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, presença de choque e outras falências orgânicas que necessitem de acompanhamento e tratamento em unidade de terapia intensiva. Desfechos críticos foram definidos como atendimento na UTI ou morte.

Foram avaliadas na admissão dos pacientes as seguintes escalas: escala de Avaliação Sequencial de Falência Orgânica Rápida (qSOFA) que atribui uma pontuação de 1 ponto a cada um dos três parâmetros (frequência respiratória ≥ 22 incursões respiratórias por minuto, escala de coma de Glasgow < 15 e pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg), e a escala de Pontuação Nacional de Alerta Prévio 2 (NEWS2) que é composta por sete parâmetros: frequência cardíaca, saturação de oxigênio, uso de oxigênio suplementar, pressão arterial sistólica, frequência

respiratória, temperatura e nível de consciência. Para cada parâmetro é atribuída uma pontuação de 0–3 pontos.

Após a alta, os pacientes foram recrutados (30 – 45 dias após a alta) por telefone para uma consulta médica no HULW, para avaliação de sintomas e sinais pós COVID-19, além da avaliação da cognição e sintomas de depressão através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e Inventário de Depressão de Beck (IDB), respectivamente. O MEEM foi utilizado na pesquisa porque corresponde a ferramenta mais comumente usada para triagem de comprometimento cognitivo. O MEEM é constituído de duas partes, a primeira contém itens que avaliam orientação, memória e atenção, totalizando 21 pontos; a segunda mede as habilidades específicas como nomear e compreender, com pontuação máxima de 9 pontos, totalizando um escore de 30 pontos. A presença de comprometimento cognitivo foi definida por um escore total ≤ 23 , baseado em estudos brasileiros (ALMEIDA, 1998; KOCHHANN et al., 2010). O IDB consiste em um instrumento de autoavaliação composto por 21 itens com pontuação que pode variar de 0 a 63. As pontuações de corte para o IDB foram ≤ 9 (sem depressão) e > 10 (com depressão) (ANDRADE et al., 2001).

4.4.2 Dosagem de Biomarcadores hormonais e imunológicos:

Todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais [25-OH- vitamina D, TSH, T4 livre, T3 livre, T3 reverso, interleucina 6, D-dímero, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), creatinina, proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-h) e desidrogenase láctica (DHL)] nas primeiras 48 horas do internamento. O método utilizado em todos os exames foi a quimioluminescência automatizada (MAGLUMI-2000-PLUS; Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Shenzhen, China). As medidas foram realizadas de acordo com o protocolo do fabricante.

Os neutrófilos, linfócitos, plaquetas e hemoglobina de todos os pacientes foram registrados e os valores da razão neutrófilo-linfócito (NLR) foram calculados.

Tabela 1: Principais exames laboratoriais que foram avaliados:

Exames	Método utilizado	Valores de referência
TSH	Quimioluminescência	0,4 – 4,3 μ UI/mL
T4 livre	Quimioluminescência	0,89 – 1,72 ng/dL
T3 livre	Quimioluminescência	2,0 – 4,2 pg/dL
Tireoglobulina	Quimioluminescência	1,59 – 59,9 ng/dL
Anticorpo anti-microsomal	Quimioluminescência	Normal < 35,0 UI/mL
Leptina	Quimioluminescência	3,7 – 11,1 ng/dL
Insulina	Quimioluminescência	3,0 – 25,0 μ UI/mL
Hemoglobina Glicada	HPLC	< 5,7%
25-OH-vitamina D	Quimioluminescência	30 – 100 ng/mL
PTH	Quimioluminescência	15– 68,0 pg/dL
Interleucina 6	Quimioluminescência	< 3,4 pg/mL
Perfil lipídico	Colorimétrico enzimático	

4.4.3 Tomografia de Tórax

Os pacientes foram submetidos a tomografia computadorizada do tórax para diagnosticar suspeita de pneumonia por SARS-CoV-2 (opacidade em vidro fosco, atenuação em mosaico e consolidação). Em todos os casos, o escore de gravidade de TC semiquantitativo proposto por Pan *et al* (2020) foi calculado para cada um dos 5 lobos, considerando a extensão do envolvimento anatômico, como segue: 0, nenhum envolvimento; 1, <5% de envolvimento; 2, 5-25% de envolvimento; 3, envolvimento de 26–50%; 4, 51-75% de envolvimento; e 5, > 75% de envolvimento. A pontuação da TC global resultante foi a soma de cada pontuação lobar individual (0 a 25) (PAN et al., 2020).

Todos os exames de TC de tórax foram realizados em um tomógrafo de 64 canais (Revolution EVO, General Electric, AW VolumeShare 7). Os parâmetros técnicos de aquisição da TC foram ajustados de acordo com o problema clínico investigado e o tamanho corporal do paciente.

A avaliação das áreas de tecido adiposo visceral (TAV), subcutâneo (TAS) e muscular (AM) com TC foi realizada por um radiologista experiente (mais de dez anos) utilizando o software AW VolumeShare 7 e 3DSlicer (2020) (7). Para quantificar as áreas das gorduras e a área muscular (músculos eretores da coluna, grande dorsal, oblíquo externo e interno, reto abdominal e intercostais externos e internos), foi selecionado o primeiro corte em que as bases pulmonares não eram mais visíveis ao nível toracoabdominal (entre T12 – L2). As áreas de

seção transversal do tecido foram analisadas usando faixas de atenuação específicas do tecido Hounsfield Units (HU), que foram definidas de acordo com os valores estabelecidos na literatura: (1) TAV para TAS entre -50 a -250 HU, e (2) músculo esquelético entre -29 a 150 HU. Os dados do tecido selecionado, incluindo a área de superfície, foram expressos em centímetros quadrados (cm²) e a distribuição relativa do tecido adiposo abdominal foi avaliada pela relação TAV/TAS.

4.4.4 Análise estatística

Para calcular o tamanho da amostra, foi utilizado o software GPower 3.1.9.7. Como critérios de significância, usaremos um alfa = 0,05, poder = 0,95 e F2 = 0,10, e o tamanho amostral mínimo proposto foi de 158 pacientes hospitalizados (amostra inicial = 274 pacientes). Usando a fórmula de Cochran com correção de população finita (n=274) para alcançar um nível de confiança de 5% e margem de erro de $\pm 10\%$ da estimativa da prevalência, o tamanho da amostra mínima necessária para o estudo será de 53 pacientes.

Os dados foram expressos como mediana \pm IQR. Na análise quantitativa foram utilizados testes não paramétricos: teste de Mann-Whitney para apenas duas variáveis e teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de comparações múltiplas de Dunn para mais de duas variáveis. Nas análises qualitativas não paramétricas, foi empregado o teste do Qui-quadrado ou de Fisher. O teste de Spearman foi aplicado para avaliar o coeficiente de correlação linear entre as variáveis analisadas e a regressão logística univariada e multivariada foi utilizada para avaliar o risco relativo de mortalidade.

Para avaliar o impacto prognóstico das variáveis no comprometimento cognitivo e na sintomatologia depressiva dos pacientes após alta hospitalar, utilizou-se a análise da curva ROC (Receiver Operating Characteristic) com estimativa da área sob a curva (AUC), sensibilidade e especificidade das variáveis. Um nível de significância de $p < 0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo. O GraphPad Prism versão 7.00 (2016) foi usado para realizar os testes estatísticos.

REFERÊNCIA

ALEMANNI, Federica et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 16, n. 2, 2021. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0246590.

ALMEIDA, Osvaldo P. The Mini-Mental State Examination and the Diagnosis of Dementia in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 56, n. 3 B, p. 605–612, 1998. DOI: 10.1590/S0004-282X1998000400014.

AL-SHAMSI, Humaid O. et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. **The Oncologist**, [S. l.], v. 25, n. 6, p. e936–e945, 2020. DOI: 10.1634/THEONCOLOGIST.2020-0213.

ANDRADE, L.; GORENSTEIN, C.; VIEIRA FILHO, A. H.; TUNG, T. C.; ARTES, R. Psychometric properties of the Portuguese version of the State-Trait Anxiety Inventory applied to college students: Factor analysis and relation to the Beck Depression Inventory. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [S. l.], v. 34, n. 3, p. 367–374, 2001. DOI: 10.1590/S0100-879X2001000300011.

ARONSSON, Fredrik; ROBERTSON, Brita; LJUNGGREN, Hans Gustaf; KRISTENSSON, Krister. Invasion and Persistence of the Neuroadapted Influenza Virus A/WSN/33 in the Mouse Olfactory System. <https://home.liebertpub.com/vim>, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 415–423, 2004. DOI: 10.1089/088282403322396208.

AZINHEIRA NOBREGA CRUZ, Nayara; GONÇALVES DE OLIVEIRA, Lilian Caroline; TEDESCO SILVA JUNIOR, Helio; OSMAR MEDINA PESTANA, Jose; CASARINI, Dulce Elena. Angiotensin-Converting Enzyme 2 in the Pathogenesis of Renal Abnormalities Observed in COVID-19 Patients. **Frontiers in Physiology**, [S. l.], v. 0, p. 1372, 2021. DOI: 10.3389/FPHYS.2021.700220.

BEACH, Scott R.; PRASCHAN, Nathan C.; HOGAN, Charlotte; DOTSON, Samuel; MERIDETH, Flannery; KONTOS, Nicholas; FRICCHIONE, Gregory L.; SMITH, Felicia A. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. **General Hospital Psychiatry**, [S. l.], v. 65, p. 47, 2020. DOI: 10.1016/J.GENHOSPPSYCH.2020.05.008.

BENIGNI, Ariela; CASSIS, Paola; REMUZZI, Giuseppe. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. **EMBO Molecular Medicine**, [S. l.], v. 2, n. 7, p. 247–257, 2010. DOI: 10.1002/EMMM.201000080.

CACCIATORE, Martina et al. Neurological and Mental Health Symptoms Associated with Post-COVID-19 Disability in a Sample of Patients Discharged from a COVID-19 Ward: A Secondary Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S. l.], v. 19, n. 7, 2022. DOI: 10.3390/IJERPH19074242.

CHATTERJEE, Pranab; NAGI, Nazia; AGARWAL, Anup; DAS, Bhabatosh; BANERJEE, Sayantan; SARKAR, Swarup; GUPTA, Nivedita; GANGAKHEDKAR, RamanR. The 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A review of the current evidence. **Indian Journal of Medical Research**, [S. l.], v. 0, n. 0, p. 0, 2020. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_519_20.

CHEN, Rongrong; WANG, Keer; YU, Jie; HOWARD, Derek; FRENCH, Leon; CHEN, Zhong; WEN, Chengping; XU, Zhenghao. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. **Frontiers in Neurology**, [S. l.], v. 11, 2021. DOI: 10.3389/FNEUR.2020.573095/FULL.

CHEN, Tao et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. **The BMJ**, [S. l.], v. 368, 2020. DOI: 10.1136/bmj.m1091.

CHOPRA, Vineet; FLANDERS, Scott A.; O'MALLEY, Megan; MALANI, Anurag N.; PRESCOTT, Hallie C. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. <https://doi.org/10.7326/M20-5661>, [S. l.], v. 174, n. 4, p. 576–578, 2020. DOI: 10.7326/M20-5661.

CONNORS, Jean M.; LEVY, Jerrold H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. **Blood**, [S. l.], v. 135, n. 23, p. 2033, 2020. DOI: 10.1182/BLOOD.2020006000.

CORRÊA, Thiago D.; TAKALA, Jukka; JAKOB, Stephan M. Angiotensin II in septic shock. **Critical Care** 2015 19:1, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 1–6, 2015. DOI: 10.1186/S13054-015-0802-3.

COSTAS-CARRERA, Ana et al. Neuropsychological functioning in post-ICU patients after severe COVID-19 infection: The role of cognitive reserve. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, [S. l.], v. 21, p. 100425, 2022. DOI: 10.1016/J.BBIH.2022.100425.

CRISTILLO, Viviana et al. Premorbid vulnerability and disease severity impact on Long-COVID cognitive impairment. **Ageing Clinical and Experimental Research**, [S. l.], v. 34, n. 1, p. 257, 2022. DOI: 10.1007/S40520-021-02042-3.

DAGLAS, Maria et al. Activated CD8+ T Cells Cause Long-Term Neurological Impairment after Traumatic Brain Injury in Mice. **Cell Reports**, [S. l.], v. 29, n. 5, p. 1178- 1191.e6, 2019. DOI: 10.1016/J.CELREP.2019.09.046.

DANIELS, Brian P.; KLEIN, Robyn S. Knocking on Closed Doors: Host Interferons Dynamically Regulate Blood-Brain Barrier Function during Viral Infections of the Central Nervous System. **PLOS Pathogens**, [S. l.], v. 11, n. 9, p. e1005096, 2015. DOI: 10.1371/JOURNAL.PPAT.1005096.

DENG, Sheng Qun; PENG, Hong Juan. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. **Journal of Clinical Medicine** 2020, Vol. 9, Page 575, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 575, 2020. DOI: 10.3390/JCM9020575.

DIETZ, William; SANTOS-BURGOA, Carlos. **Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality**. *Obesity* Blackwell Publishing Inc., , 2020. DOI: 10.1002/oby.22818.

DUAN, Jun; LV, Yue Bin; GAO, Xiang; ZHOU, Jin Hui; KRAUS, Virginia Byers; ZENG, Yi; SU, Hong; SHI, Xiao Ming. Association of cognitive impairment and elderly mortality: Differences between two cohorts ascertained 6-years apart in China. **BMC Geriatrics**, [*S. l.*], v. 20, n. 1, p. 1–9, 2020. DOI: 10.1186/S12877-020-1424-4/TABLES/3.

EVANS, Rachael A. et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. **The Lancet Respiratory Medicine**, [*S. l.*], v. 9, n. 11, p. 1275–1287, 2021. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0/ATTACHMENT/EC2562F1-0A0D-4F99-8E17-637EC38A98F3/MMC2.PDF.

FRANKE, Christiana et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. **Brain, Behavior, and Immunity**, [*S. l.*], v. 93, p. 415, 2021. DOI: 10.1016/J.BBI.2020.12.022.

FRONTERA, Jennifer A. et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. **Journal of the Neurological Sciences**, [*S. l.*], v. 426, p. 117486, 2021. DOI: 10.1016/J.JNS.2021.117486.

GARBER, Charise; VASEK, Michael J.; VOLLMER, Lauren L.; SUN, Tony; JIANG, Xiaoping; KLEIN, Robyn S. Astrocytes decrease adult neurogenesis during virus-induced memory dysfunction via interleukin-1. **Nature immunology**, [*S. l.*], v. 19, n. 2, p. 151, 2018. DOI: 10.1038/S41590-017-0021-Y.

GARCÍA-GRIMSHAW, Miguel et al. Critical role of acute hypoxemia on the cognitive impairment after severe COVID-19 pneumonia: a multivariate causality model analysis. **Neurological Sciences**, [*S. l.*], v. 43, n. 4, p. 2217, 2022. DOI: 10.1007/S10072-021-05798-8.

GOURAUD, Clément et al. Association Between Psychological Distress, Cognitive Complaints, and Neuropsychological Status After a Severe COVID-19 Episode: A Cross-Sectional Study. **Frontiers in Psychiatry**, [*S. l.*], v. 12, 2021. DOI: 10.3389/FPSYT.2021.725861.

GUPTA, Ritesh; GHOSH, Amerta; SINGH, Awadhesh Kumar; MISRA, Anoop. **Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic**. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* Elsevier Ltd, , 2020. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.

HARRISON, Andrew G.; LIN, Tao; WANG, Penghua. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends in immunology**, [*S. l.*], v. 41, n. 12, p. 1100–1115, 2020. DOI: 10.1016/J.IT.2020.10.004.

HELMS, Julie et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 382, n. 23, p. 2268–2270, 2020. a. DOI: 10.1056/NEJMC2008597/SUPPL_FILE/NEJMC2008597_DISCLOSURES.PDF.

HELMS, Julie et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 382, n. 23, p. 2268–2270, 2020. b. DOI: 10.1056/NEJMC2008597/SUPPL_FILE/NEJMC2008597_DISCLOSURES.PDF.

HOFFMANN, Markus et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, [S. l.], v. 181, n. 2, p. 271, 2020. DOI: 10.1016/J.CELL.2020.02.052.

HOLTZMAN, David M.; HERZ, Joachim; BU, Guojun. Apolipoprotein E and Apolipoprotein E Receptors: Normal Biology and Roles in Alzheimer Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [S. l.], v. 2, n. 3, 2012. DOI: 10.1101/CSHPERSPECT.A006312.

HU, Ben; GUO, Hua; ZHOU, Peng; SHI, Zheng Li. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology** 2020 19:3, [S. l.], v. 19, n. 3, p. 141–154, 2020. a. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.

HU, Ben; GUO, Hua; ZHOU, Peng; SHI, Zheng-Li. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology** 2020 19:3, [S. l.], v. 19, n. 3, p. 141–154, 2020. b. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.

HUGO, Julie; GANGULI, Mary. Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. **Clinics in geriatric medicine**, [S. l.], v. 30, n. 3, p. 421, 2014. DOI: 10.1016/J.CGER.2014.04.001.

JANIRI, Delfina; CARFÌ, Angelo; KOTZALIDIS, Georgios D.; BERNABEI, Roberto; LANDI, Francesco; SANI, Gabriele. Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Severe COVID-19 Infection. **JAMA Psychiatry**, [S. l.], v. 78, n. 5, p. 567–569, 2021. DOI: 10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2021.0109.

JIA, Jianping et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese. **Alzheimer's & Dementia**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. 439–447, 2014. DOI: 10.1016/J.JALZ.2013.09.008.

KARIKARI, Akua A. et al. Neurodegeneration by α -synuclein-specific T cells in AAV-A53T- α -synuclein Parkinson's disease mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, [S. l.], v. 101, p. 194–210, 2022. DOI: 10.1016/J.BBI.2022.01.007.

KLEIN, Robyn S.; GARBER, Charise; FUNK, Kristen E.; SALIMI, Hamid; SOUNG, Allison; KANMOGNE, Marlene; MANIVASAGAM, Sindhu; AGNER, Shannon; CAIN, Matthew. Neuroinflammation During RNA Viral Infections. **Annual review of immunology**, [S. l.], v. 37, p. 73, 2019. DOI: 10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-042718-041417.

KOCHHANN, Renata; VARELA, Juliana Santos; DE MACEDO LISBOA, Carolina Saraiva; CHAVES, Márcia Lorena Fagundes. Mini Exame do Estado Mental: revisão de pontos de corte ajustados para a escolaridade em uma grande amostra do sul do Brasil. **Dementia & Neuropsychologia**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 35–41, 2010. DOI: 10.1590/S1980-57642010DN40100006.

KOZATO, Nana; MISHRA, Monisha; FIRDOSI, Mudasir. New-onset psychosis due to COVID-19. **BMJ Case Reports CP**, [S. l.], v. 14, n. 4, p. e242538, 2021. DOI: 10.1136/BCR-2021-242538.

KRASEMANN, Susanne et al. The blood-brain barrier is dysregulated in COVID-19 and serves as a CNS entry route for SARS-CoV-2. **Stem Cell Reports**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 307, 2022. DOI: 10.1016/J.STEMCR.2021.12.011.

LATRONICO, Nicola et al. Physical, cognitive and mental health outcomes in 1-year survivors of COVID-19-associated ARDS. **Thorax**, [S. l.], v. 77, n. 3, p. 300–303, 2022. DOI: 10.1136/THORAXJNL-2021-218064.

LECHIEN, Jerome R. 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. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [S. l.], v. 277, n. 8, p. 2251, 2020. DOI: 10.1007/S00405-020-05965-1.

LEE, Choongho; CHOI, Won Jun. Overview of COVID-19 inflammatory pathogenesis from the therapeutic perspective. **Archives of Pharmacal Research** 2021 44:1, [S. l.], v. 44, n. 1, p. 99–116, 2021. DOI: 10.1007/S12272-020-01301-7.

LIU, Kai; CHEN, Ying; LIN, Ruzheng; HAN, Kunyuan. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. **The Journal of Infection**, [S. l.], v. 80, n. 6, p. e14, 2020. a. DOI: 10.1016/J.JINF.2020.03.005.

LIU, Peter P.; BLET, Alice; SMYTH, David; LI, Hongliang. The Science Underlying COVID-19. **Circulation**, [S. l.], p. 68–78, 2020. b. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.

LIVINGSTON, Gill et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **The Lancet**, [S. l.], v. 396, n. 10248, p. 413–446, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6/ATTACHMENT/CEE43A30-904B-4A45-A4E5-AFE48804398D/MMC1.PDF.

LOPEZ-LEON, Sandra; WEGMAN-OSTROSKY, Talia; PERELMAN, Carol; SEPULVEDA, Rosalinda; REBOLLEDO, Paulina A.; CUAPIO, Angelica; VILLAPOL, Sonia. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 11, n. 1, 2021. DOI: 10.1038/S41598-021-95565-8.

LUEG, Gero et al. Clinical relevance of specific T-cell activation in the blood and cerebrospinal fluid of patients with mild Alzheimer’s disease. **Neurobiology of Aging**, [S. l.], v. 36, n. 1, p. 81–89, 2015. DOI: 10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2014.08.008. Acesso em: 21 jul. 2022.

MADDALONI, Ernesto; BUZZETTI, Raffaella. **Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*** John Wiley and Sons Ltd, , 2020. DOI: 10.1002/dmrr.3321.

MALEY, Jason H. et al. Six-Month Impairment in Cognition, Mental Health, and Physical Function Following COVID-19–Associated Respiratory Failure. ***Critical Care Explorations***, [S. l.], v. 4, n. 4, p. e0673, 2022. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000673.

MAO, Ling et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. ***JAMA Neurology***, [S. l.], v. 77, n. 6, p. 1, 2020. a. DOI: 10.1001/JAMANEUROL.2020.1127.

MAVEDDAT, Ashley; MALLAH, Haneen; RAO, Sanjana; ALI, Kiran; SHERALI, Samir; NUGENT, Kenneth. Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). ***The international journal of occupational and environmental medicine***, [S. l.], v. 11, n. 4, p. 157–178, 2020. DOI: 10.34172/IJOEM.2020.2202.

MAZZA, Mario Gennaro; PALLADINI, Mariagrazia; DE LORENZO, Rebecca; MAGNAGHI, Cristiano; POLETTI, Sara; FURLAN, Roberto; CICERI, Fabio; ROVERE-QUERINI, Patrizia; BENEDETTI, Francesco. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. ***Brain, Behavior, and Immunity***, [S. l.], v. 94, p. 138, 2021. DOI: 10.1016/J.BBI.2021.02.021.

MEINHARDT, Jenny et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. ***Nature Neuroscience*** 2020 24:2, [S. l.], v. 24, n. 2, p. 168–175, 2020. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5.

MELQUIST, Stephanie; ESTEPP, Kayla; ALEKSANDROVICH, Yauheni; LEE, Angela; BEISEKER, Andrea; HAMEDANI, Farid Saei; BASSETT, John. COVID-19 presenting as fulminant hepatic failure: A case report. ***Medicine***, [S. l.], v. 99, n. 43, p. e22818, 2020. DOI: 10.1097/MD.00000000000022818.

MÉNDEZ, Raúl et al. Reduced diffusion capacity in COVID-19 survivors. ***Annals of the American Thoracic Society***, [S. l.], v. 18, n. 7, p. 1253–1255, 2021. DOI: 10.1513/ANNALSATS.202011-1452RL/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF.

MERKLER, Alexander E. et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. ***JAMA Neurology***, [S. l.], v. 77, n. 11, p. 1, 2020. DOI: 10.1001/JAMANEUROL.2020.2730.

MONDAL, Ritwick; GANGULY, Upasana; DEB, Shramana; SHOME, Gourav; PRAMANIK, Subhasish; BANDYOPADHYAY, Deebya; LAHIRI, Durjoy. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. ***Journal of Neurovirology***, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 12, 2021. DOI: 10.1007/S13365-020-00923-3.

MORIN, Luc et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. **JAMA**, [S. l.], v. 325, n. 15, p. 1525–1534, 2021. DOI: 10.1001/JAMA.2021.3331.

MRACSKO, Eva et al. Antigen Dependently Activated Cluster of Differentiation 8-Positive T Cells Cause Perforin-Mediated Neurotoxicity in Experimental Stroke. **Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 34, n. 50, p. 16784–16795, 2014. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1867-14.2014.

MUNIYAPPA, Ranganath; GUBBI, Sriram. **COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus**. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**American Physiological Society, , 2020. DOI: 10.1152/ajpendo.00124.2020.

NALBANDIAN, Ani et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine** 2021 27:4, [S. l.], v. 27, n. 4, p. 601–615, 2021. a. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.

NALBANDIAN, Ani et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 27, n. 4, p. 601–615, 2021. b. DOI: 10.1038/S41591-021-01283-Z.

NERSESJAN, Vardan et al. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared With Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness. **JAMA Psychiatry**, [S. l.], v. 79, n. 5, p. 486–497, 2022. DOI: 10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2022.0284.

NG, Tze Pin et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. **JAMA Neurology**, [S. l.], v. 73, n. 4, p. 456–463, 2016. DOI: 10.1001/JAMANEUROL.2015.4899.

NICHOLS, Emma et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Public Health**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. e105–e125, 2022. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8/ATTACHMENT/60E03FD1-38B2-4B40-A91D-9AFDDA22B45E/MMC1.PDF.

PAN, Feng et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Radiology**, [S. l.], v. 295, n. 3, p. 715–721, 2020. DOI: 10.1148/radiol.2020200370.

PARK, Minah; COOK, Alex R.; LIM, Jue Tao; SUN, Yinxiaohe; DICKENS, Borame L. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. **Journal of Clinical Medicine**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 967, 2020. DOI: 10.3390/jcm9040967.

PILOTTO, Andrea et al. Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. **Neurological Sciences**, [S. l.], v. 42, n. 12, p. 4903, 2021. DOI: 10.1007/S10072-021-05586-4.

POSTON, Jason T.; PATEL, Bhakti K.; DAVIS, Andrew M. **Management of Critically Ill Adults with COVID-19.** *JAMA - Journal of the American Medical Association* American Medical Association, , 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4914.

PRANATA, Raymond; HUANG, Ian; LIM, Michael Anthonius; YONAS, Emir; VANIA, Rachel; KUSWARDHANI, Raden Ayu Tuty. Delirium and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, [S. l.], v. 95, p. 104388, 2021. DOI: 10.1016/J.ARCHGER.2021.104388.

RABI, Firas A.; AL ZOUBI, Mazhar S.; AL-NASSER, Amjad D.; KASASBEH, Ghena A.; SALAMEH, Dunia M. **Sars-cov-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far.** *Pathogens* MDPI AG, , 2020. DOI: 10.3390/pathogens9030231.

RASS, Verena et al. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *European Journal of Neurology*, [S. l.], v. 28, n. 10, p. 3348, 2021. DOI: 10.1111/ENE.14803.

REAGIN, Katie L.; FUNK, Kristen E. The role of antiviral CD8+ T cells in cognitive impairment. *Current Opinion in Neurobiology*, [S. l.], v. 76, p. 102603, 2022. DOI: 10.1016/J.CONB.2022.102603.

RICO-MESA, Juan Simon; WHITE, Averi; ANDERSON, Allen S. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Current Cardiology Reports* 2020 **22:5**, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 1–4, 2020. DOI: 10.1007/S11886-020-01291-4.

ROCHE, Joseph A.; ROCHE, Renuka. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *The FASEB Journal*, [S. l.], v. 34, n. 6, p. 7265–7269, 2020. DOI: 10.1096/FJ.202000967.

ROGERS, Jonathan P.; CHESNEY, Edward; OLIVER, Dominic; POLLAK, Thomas A.; MCGUIRE, Philip; FUSAR-POLI, Paolo; ZANDI, Michael S.; LEWIS, Glyn; DAVID, Anthony S. 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*, [S. l.], v. 7, n. 7, p. 611–627, 2020. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.

ROTONDI, M. et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation*, [S. l.], p. 1, 2020. DOI: 10.1007/s40618-020-01436-w.

RYAN, Donna H.; RAVUSSIN, Eric; HEYMSFIELD, Steven. **COVID 19 and the Patient with Obesity – The Editors Speak Out.** *Obesity* Blackwell Publishing Inc., , 2020. DOI: 10.1002/oby.22808.

SANYAOLU, Adekunle et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN comprehensive clinical medicine*, [S. l.], v. 2, n. 8, p. 1069–1076, 2020. DOI: 10.1007/S42399-020-00363-4.

SASHINDRANATH, Maithili; NANDURKAR, Harshal H. Endothelial Dysfunction in the Brain: Setting the Stage for Stroke and Other Cerebrovascular Complications of COVID-19. **Stroke**, [S. l.], v. 52, n. 5, 2021. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032711.

TOSCANO, Gianpaolo et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 382, n. 26, p. 2574–2576, 2020. DOI: 10.1056/NEJMC2009191.

TSAI, Li Kai; HSIEH, Sung Tsang; CHAO, Chi Chao; CHEN, Yee Chun; LIN, Yea Huey; CHANG, Shan Chwen; CHANG, Yang Chyuan. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. **Archives of Neurology**, [S. l.], v. 61, n. 11, p. 1669–1673, 2004. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1669.

VAN DEN BORST, Bram et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [S. l.], v. 73, n. 5, p. e1089, 2021. DOI: 10.1093/CID/CIAA1750.

VARGA, Zsuzsanna et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 395, n. 10234, p. 1417, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

WHO 2021. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data**. 2021.

YAN, Renhong; ZHANG, Yuanyuan; LI, Yaning; XIA, Lu; GUO, Yingying; ZHOU, Qiang. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, [S. l.], v. 367, n. 6485, p. 1444–1448, 2020. DOI: 10.1126/SCIENCE.ABB2762/SUPPL_FILE/ABB2762S1.MP4.

YANG, Xiao et al. Prognosis and antibody profiles in survivors of critical illness from COVID-19: a prospective multicentre cohort study. **BJA: British Journal of Anaesthesia**, [S. l.], v. 128, n. 3, p. 491, 2022. DOI: 10.1016/J.BJA.2021.11.024.

YE, Qing; WANG, Bili; MAO, Jianhua; FU, Junfen; SHANG, Shiqiang; SHU, Qiang; ZHANG, Ting. **Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China**. **Journal of Medical Virology** John Wiley and Sons Inc., , 2020. DOI: 10.1002/jmv.25813.

ZELADA-RÍOS, Laura; PACHECO-BARRIOS, Kevin; GALECIO-CASTILLO, Milagros; YAMUNQUÉ-CHUNGA, Cesar; ÁLVAREZ-TOLEDO, Kelvin; OTINIANO-SIFUENTES, Ricardo. Acute disseminated encephalomyelitis and COVID-19: A systematic synthesis of worldwide cases. **Journal of Neuroimmunology**, [S. l.], v. 359, p. 577674, 2021. DOI: 10.1016/J.JNEUROIM.2021.577674.

ZUBAIR, Adeel S.; MCALPINE, Lindsay S.; GARDIN, Tova; FARHADIAN, Shelli; KURUVILLA, Deena E.; SPUDICH, Serena. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019 A Review. **JAMA neurology**, [S. l.], v. 77, n. 8, p. 1018, 2020. DOI: 10.1001/JAMANEUROL.2020.2065.

5 Resultados

O artigo apresentado no Apêndice A (**Título: Alterações hematológicas, hormonais e inflamatórias durante a internação hospitalar é um bom biomarcador de comprometimento cognitivo e depressão pós-COVID-19: um estudo prospectivo**). Será submetido na revista científica *Journal of Neurology* (Fator de impacto: 6.68; Qualis A1). O estudo foi uma coorte prospectivo, onde coletamos dados laboratoriais (função tireoidiana, vitamina D, biomarcadores inflamatórios e índices hematológicos) de 274 pacientes hospitalizados com COVID-19. E, posteriormente, após a alta hospitalar (30 – 45 dias), 74 pacientes (filtrados por critérios de elegibilidade) foram acompanhados por dois meses. Os pacientes foram divididos em grupos de sem comprometimento cognitivo (n=47) e com comprometimento cognitivo (n=27) com base em uma pontuação >23 ou ≤23 no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), e em depressivos (n=28) e não depressivos (n=46), com base em uma pontuação >9 ou ≤9 no Inventário de Depressão de Beck (IDB-13), respectivamente. Realizamos avaliação estatística (teste de Mann-Whitney, curva ROC, regressão logística univariada e multivariada). Nossos resultados: 74 pacientes [masculino 66,2%; idade média: 56 (45–68) anos] foram estratificados. O tempo médio de internação hospitalar foi de 6 (4-8) dias. Encontramos preditores de comprometimento cognitivo pós-COVID-19 usando a curva ROC (pontuação AUC): idade (0,82), hemoglobina (0,70), RDW (0,69), DHL (0,69), IL-6 sérica (0,68), vitamina D (0,63) e TSH (0,63) e depressão: D-dímero (0,70), hemoglobina (0,66), idade (0,65), RDW (0,62) e vitamina D (0,61). Na regressão logística multivariada (corrigida por comorbidades) os biomarcadores representaram fatores de risco independentes relacionados para comprometimento cognitivo à síndrome pós-COVID-19: (i) TSH > 3,63 μ IU/mL (OR 14,9 CI 2,06-309, p=0,02); (ii) idade > 60 anos (OR 9,06 IC 2,7 – 35, p=0,0006); (iii) Hemoglobina < 13 g/dL (OR 4,46 IC 1,59-13, p=0,003); (iv) IL-6 > 68 pg/mL (OR 4,24 CI 1,45-13, p=0,009); (v) Área do músculo (AM) < 101 cm² (OR 3,65 CI 1,21-11,7, p=0,024); e (vi) 25-OH vitamina D < 21,3 (OR 3,61 CI 1,26-11, p=0,019). Na análise para depressão pós-COVID-19 foi encontrado: (i) idade > 56 anos (OR 5,63 IC 1,69 – 21, p=0,007); (ii) D-dímero > 730 ng/mL (OR 5,52 CI 1,93-17, p=0,002); (iii) Hemoglobina < 13,4 g/dL (OR 3,86 CI 1,38-11,6, p=0,011); (iv) RDW > 13,6% (OR 3,57 CI 1,27-10,8, p=0,018); (v) 25-OH vitamina D < 25 (OR 3,11 CI 1,16-8,7, p=0,026). Dessa forma, os biomarcadores de admissão hospitalar, TSH, hemoglobina, D dímero, RDW, IL-6 e níveis séricos de vitamina D, podem ser usados para prever comprometimento cognitivo e depressão pós-COVID-19.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - ARTIGO

Alterações hematológicas, hormonais e inflamatórias durante a internação hospitalar é um bom biomarcador de comprometimento cognitivo e depressão pós-COVID-19: um estudo prospectivo

Daniele Carvalhal de Almeida Beltrão 1, 2, Fabyan Esberard de Lima Beltrão 2, 3, Giulia Carvalhal⁴, Fabyo Napoleão de Lima Beltrão⁵, Igor Motta de Aquino⁶, Thaíse da Silva Brito⁷, Fabio Hecht⁸, Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves⁹, Giciane Carvalho Vieira¹, Helton Estrela Ramos^{9, 10, 11}, Liana Clébia De Moraes Pordeus¹

1 Postgraduate Program in Cognitive Neuroscience and Behavior, Center for Health Sciences, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil

2 University Centre of João Pessoa (UNIPE), João Pessoa, Paraíba, Brazil.

3 Lauro Wanderley University Hospital, Department of Internal Medicine, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil.

4 Center for Biological and Health Sciences, Federal University of Campina Grande, Campina Grande, Paraíba, Brazil.

5 Department of Medicine, Faculty of Medical Sciences, João Pessoa, Brazil.

6 Metropolitan Hospital Dom José Maria Pires, Santa Rita, Paraíba, Brazil.

7 New Hope Medical School – FAMENE, João Pessoa, Paraíba, Brazil.

8 The Institute of Biophysics Carlos Chagas Filho, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

9 Postgraduate Program in Nutritional Sciences, Department of Nutrition, Center for Health Sciences, Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil.

10 Laboratory of Immunopharmacology and Molecular Biology, Health Sciences Institute, Federal University of Bahia, Brazil

11 Postgraduate Program in Medicine and Health, Medical School of Medicine, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil.

12 Postgraduate Program in Interactive Processes of Organs and Systems, Health & Science Institute, Federal University of Bahia, Salvador, BA, Brazil

All authors declare no conflict of interest.

Abbreviated title: post-COVID-19 Cognitive Impairment and Depression

Abbreviations:

Corresponding author: Fabyan Esberard L Beltrão, M.D., Ph.D. Department of Internal Medicine, Federal University of Paraíba, Lauro Wanderley University Hospital, fifth floor, R. Tabelaão Estanislau Eloy, 585. Castelo Branco, João Pessoa- PB, Brazil. 58050-585. Tel. +55-083- 3206-0600. **E-mail:** fesberard@uol.com.br. ORCID: 0000-0001-9713-2584.

Word count: 4.590, 4 figures, 5 tables

Keywords: post-COVID-19, Cognitive Impairment and Depression, SARS-CoV-2.

Introduction:

Biological parameters, as endocrine, metabolic, and hematologic factors, change the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Moreover, cognitive impairment and depressive symptoms may be a COVID-19 outcome. We aim to analyze the influence of biological parameters on neuropsychological changes in patients with moderate to severe SARS-CoV-2 infection after discharge.

Methods:

In this prospective cohort study, between June and August 2020, we collected laboratory (thyroid function, vitamin D, inflammatory biomarkers, and hematologic indices) from 273 hospitalized patients with COVID-19. After hospital discharge (30 – 45 days), 74 patients (filtered by eligibility criteria) were followed up for two months. We divided them into non-cognitive impairment (47) and cognitive impairment (27) groups based on a score >23 or ≤ 23 on the Mini-Mental State Examination (MMSE), and in depressive (28) and non-depressive (46), based on a score >9 or ≤ 9 on the Beck Depression Inventory (BDI-13), respectively. We performed a Mann-Whitney test, ROC curve, univariate and multivariate logistic regression to identify biomarkers of poor post-COVID-19 cognitive outcomes.

Results:

74 patients [male 66.2%; mean age: 56 (45–68) years] were stratified. Their mean length of hospital stay was 6 (4-8) days. We found predictors of post-COVID-19 cognitive impairment using the ROC curve (AUC score): age (0.82), hemoglobin (0.70), RDW (0.69), LDH (0.69), serum IL-6 (0.68), vitamin D (0.63) and TSH (0.63) and depression: D-dimer (0.70), hemoglobin (0.66), age (0.65), RDW (0.62), and vitamin D (0.61). In multivariate logistic regression (corrected by comorbidities) the biomarkers represented related independent risk factors for cognitive impairment to post-COVID-19 syndrome: (i) TSH > 3.63 $\mu\text{IU/mL}$ (OR

14.9 CI 2.06-309, p=0.02); (ii) age > 60 years (OR 9.06 CI 2.7 – 35, p=0.0006); (iii) Hemoglobin < 13 g/dL (OR 4.46 CI 1.59-13, p=0.003); (iv) IL-6 > 68 pg/mL (OR 4.24 CI 1.45-13, p=0.009); (v) muscle Area (MA) < 101 cm² (OR 3.65 CI 1.21-11.7, p=0.024); and (vi) 25-OH vitamin D < 21.3 (OR 3.61 CI 1.26-11, p=0.019). We did the same analysis for depression post-COVID-19, and found: (i) age > 56 years (OR 5.63 CI 1.69 – 21, p=0.007); (ii) D-dimer > 730 ng/mL (OR 5.52 CI 1.93-17, p=0.002); (iii) Hemoglobin < 13.4 g/dL (OR 3.86 CI 1.38-11.6, p=0.011); (iv) RDW > 13.6% (OR 3.57 CI 1.27-10.8, p=0.018); (v) 25-OH vitamin D < 25 (OR 3.11 CI 1.16-8.7, p=0.026).

Conclusion:

The hospital admission biomarkers, TSH, hemoglobin, D-dimer, RDW, IL-6, and vitamin D serum levels, may be used to forecast post-COVID-19 cognitive impairment and depression.

Introdução

A doença de coronavírus 2019 (COVID-19) é uma infecção pandêmica causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Os primeiros casos foram vistos em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, e foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 ^{1,2}. É provável que a gravidade da doença seja uma combinação de lesão direta induzida pelo vírus e uma hiper resposta inflamatória do hospedeiro à infecção ³.

Embora os estudos iniciais tenham se concentrado em lesão pulmonar e manifestações cardiovasculares, outras disfunções orgânicas foram observadas, notadamente no sistema renal, endócrino e gastrointestinal ^{4,5}. As manifestações clínicas agudas da COVID-19 foram bem caracterizadas, mas as sequelas pós-agudas desta doença não foram descritas de forma abrangente. Recentemente, pesquisadores, em estudo prospectivo, avaliaram mais de 150.000 pacientes após a infecção aguda por COVID-19 por um ano e concluíram que, os indivíduos com COVID-19 apresentaram risco aumentado de doença cardiovascular, mesmo aqueles que não foram hospitalizados durante a fase aguda da infecção ⁶. Em estudo prospectivo americano, os autores acompanharam, durante 9 meses, pacientes com COVID-19 que foram hospitalizados e concluíram que aproximadamente 30% dos pacientes relataram sintomas persistentes e assim propuseram o termo síndrome ou sequelas pós-agudas de COVID-19 ⁷.

As complicações neuropsiquiátricas em sobreviventes de COVID-19 são pouco conhecidas. O conhecimento atual sugere que infecções virais sistêmicas (varicella zoster virus,

Japanese encephalitis, West Nile virus encephalitis, Zika vírus, coronavírus, etc) podem promover inflamação crônica e respostas imunes exacerbadas, podendo desencadear síndromes neuropsiquiátricas de duração prolongada após a infecção aguda ⁸⁻¹⁰. Desde o início da pandemia, a COVID-19 parece estar associada a um amplo espectro de manifestações neuropsiquiátricas, incluindo sintomatologias depressivas ¹¹, psicoses ¹², transtorno do estresse pós-traumático ¹³, meningite e encefalomielite ^{14,15}, Síndrome de Guillain-Barré ¹⁶ e acidente vascular cerebral ¹⁷.

Atualmente, os pesquisadores avaliaram três formas de ação deletéria do vírus no SNC: i. efeitos diretos do vírus no SNC após passagem da barreira hematoencefálica ¹⁸ ou através da migração pelo trato olfativo ¹⁹; ii. efeitos sistêmicos da COVID-19 no SNC através da tempestade de citocinas, disfunção endotelial e microangiopatia trombótica ²⁰ e iii. doença imunomediada por anticorpos contra o tecido do hospedeiro (mimetismo molecular) ²¹.

No início da pandemia, na Europa (entre 1º de março e 29 de maio de 2020), em estudo prospectivo francês, pesquisadores entrevistaram (4 meses após a alta por telefone) 478 pacientes sobreviventes de COVID-19 que foram hospitalizados. A avaliação cognitiva foi realizada usando o questionário Montreal Cognitive Assessment (MOCA) e o comprometimento cognitivo foi confirmado em 38,4% dos pacientes (61/159) ²². Até o presente momento, não encontramos nenhum estudo na literatura correlacionando as alterações metabólicas intra-hospitalares com o aumento do risco para comprometimento cognitivo e sintomatologia depressiva após a alta do paciente.

Com base nessas considerações, este estudo tem como objetivo verificar se existe associação entre o comprometimento cognitivo e a sintomatologia depressiva pós alta hospitalar (2 meses) com diferentes biomarcadores metabólicos e hormonais, além de medidas tomográficas avaliados na admissão hospitalar. Esses dados podem ajudar a estratificar e permitir o reconhecimento precoce de distúrbios neuropsiquiátricos em pacientes com COVID-19 e, dessa forma, permitir uma intervenção mais precoce.

Material e métodos

Pacientes e coleta de dados

Nosso estudo foi um desdobramento de outro estudo de coorte, longitudinal e prospectivo, que foi realizado entre junho e agosto de 2020, projetado para avaliar a disfunção da tireoide em pacientes com COVID-19 a nível hospitalar ²³. Avaliamos 273 pacientes

consecutivos com COVID-19 internados no Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires (hospital terciário de referência em COVID-19) em João Pessoa, Paraíba, Brasil. Todos os casos eram de pacientes moderados a graves que foram internados para tratamento intensivo ou semi-intensivo.

Após alta hospitalar e critérios de elegibilidade, 79 pacientes foram acompanhados a nível ambulatorial e foram submetidos a avaliações neuropsiquiátricas (Figura 1). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário Lauro Wanderley (CAAE:31562720.9.0000.5183).

Critérios de inclusão e exclusão

A maioria dos pacientes testou positivo para SARS-CoV-2 usando a reação em cadeia quantitativa da transcriptase reversa-polimerase em tempo real (rRT-qPCR - Biomol OneStep/COVID-19, IBMP, Paraná, Brasil) com amostras do trato respiratório e, em casos de rRT-qPCR negativo, utilizamos exames clínicos, radiológicos e parâmetros sorológicos (IgG positivo para SARS-CoV-2) como critérios de elegibilidade. Foram excluídos pacientes com história de doença tireoidiana, diagnóstico de gravidez, antecedentes pessoais de doenças neuropsiquiátricas e que fizeram uso de medicamentos neuropsiquiátricos ou que interfiram no metabolismo tireoidiano.

Objetivo Primário: Avaliar o valor preditivo dos biomarcadores hematopoiéticos, inflamatórios e metabólicos coletados durante as primeiras 48 horas de internação, sobre o risco de o paciente desenvolver comprometimento cognitivo e sintomatologia depressiva após 2 meses da alta hospitalar.

Objetivos secundários: Avaliar os outros parâmetros (sociodemográficos, clínicos e tomográficos) relacionados a gravidade e mortalidade por COVID-19 no desfecho primário do estudo.

Procedimentos

As informações clínicas detalhadas de cada paciente foram obtidas pelos médicos pesquisadores na admissão dos mesmos (primeiras 48hs), por meio de um questionário padrão e a avaliação de escalas de gravidade (qSOFA e NEWS2). Após a alta, os pacientes foram recrutados (30 – 45 dias após a alta) por telefone para uma consulta médica no HULW, para

avaliação de sintomas e sinais pós COVID-19, além da avaliação da cognição e sintomas de depressão através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e Inventário de Depressão de Beck (IDB), respectivamente. Utilizamos o MEEM na pesquisa por que corresponde a ferramenta mais comumente usada para triagem de comprometimento cognitivo. O MEEM consiste em uma escala de pontuação de 0 a 30 pontos. A presença de comprometimento cognitivo foi definida por um escore total ≤ 23 , baseado em estudos brasileiros^{24,25}. O IDB consiste em um instrumento de autoavaliação composto por 21 itens com pontuação que pode variar de 0 a 63. As pontuações de corte para o IDB foram ≤ 9 (sem depressão) e > 10 (com depressão)²⁶.

Realizamos uma revisão bibliográfica e os resultados da busca e seleção sistemáticas, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, nos levaram a 18 estudos, totalizando 3440 pacientes (tabela). A análise se concentrou em dois tipos principais de estudos: (i) estudos prospectivos (ii) estudos que utilizaram métodos de questionários validados para diagnóstico e triagem de comprometimento cognitivo associado ou não a questionário para sintomatologia depressiva.

Exames laboratoriais

Todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais [25-OH- vitamina D, TSH, T4 livre, T3 livre, T3 reverso, interleucina 6, D-dímero, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), creatinina, proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-h) e desidrogenase láctica (DHL)]. O método utilizado em todos os exames foi a quimioluminescência automatizada (MAGLUMI-2000-PLUS; Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Shenzhen, China). As medidas foram realizadas de acordo com o protocolo do fabricante.

Os neutrófilos, linfócitos, plaquetas e hemoglobina de todos os pacientes foram registrados e os valores da razão neutrófilo-linfócito (NLR) foram calculados.

Tomografia computadorizada (TC)

Os pacientes foram submetidos a tomografia computadorizada do tórax para diagnosticar suspeita de pneumonia por SARS-CoV-2 (opacidade em vidro fosco, atenuação em mosaico e consolidação). Em todos os casos, um escore de gravidade de TC semiquantitativo proposto por Pan et al foi utilizado²⁷.

Todos os exames de TC de tórax foram realizados em um tomógrafo de 64 canais (Revolution EVO, General Electric, AW VolumeShare 7). Os parâmetros técnicos de aquisição da TC foram ajustados de acordo com o problema clínico investigado e o tamanho corporal do paciente.

A avaliação das áreas de tecido adiposo visceral (VAT), subcutâneo (SAT) e muscular (MA) com TC foi realizada por um radiologista experiente (mais de dez anos) utilizando o software AW VolumeShare 7 e 3DSlicer (2020) (7). Para quantificar as áreas das gorduras e a área muscular (músculos eretores da coluna, grande dorsal, oblíquo externo e interno, reto abdominal e intercostais externos e internos), foi selecionado o primeiro corte em que as bases pulmonares não eram mais visíveis ao nível toracoabdominal (entre T12 – L2). As áreas de seção transversal do tecido foram analisadas usando faixas de atenuação específicas do tecido Hounsfield Units (HU), que foram definidas de acordo com os valores estabelecidos na literatura: (1) VAT para SAT entre -50 a -250 HU, e (2) músculo esquelético entre -29 a 150 HU. Os dados do tecido selecionado, incluindo a área de superfície, foram expressos em centímetros quadrados (cm²) e a distribuição relativa do tecido adiposo abdominal foi avaliada pela relação VAT/SAT.

Análise estatística: Para calcular o tamanho da amostra, foi utilizado o software GPower 3.1.9.7. Como critérios de significância, assumiu-se $\alpha = 0,05$, poder = 0,95 e $F2 = 0,10$, e o tamanho amostral mínimo proposto foi de 158 pacientes hospitalizados (amostra inicial = 273 pacientes). Usando a fórmula de Cochran com correção de população finita ($n=273$) para alcançar um nível de confiança de 5% e margem de erro de $\pm 10\%$ da estimativa da prevalência, o tamanho da amostra mínima necessária para o estudo seria de 53 pacientes. Dessa forma, a nossa população (74 pacientes) foi suficiente para a avaliação.

Os dados foram expressos como mediana \pm IQR. Na análise quantitativa foram utilizados testes não paramétricos: teste de Mann-Whitney para apenas duas variáveis e teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de comparações múltiplas de Dunn para mais de duas variáveis. Nas análises qualitativas não paramétricas, foi empregado o teste do Qui-quadrado ou de Fisher. O teste de Spearman foi aplicado para avaliar o coeficiente de correlação linear entre as variáveis analisadas e a regressão logística univariada e multivariada foi utilizada para avaliar o risco relativo de mortalidade.

Para avaliar o impacto prognóstico das variáveis no comprometimento cognitivo e na sintomatologia depressiva dos pacientes após alta hospitalar, utilizou-se a análise da curva ROC (Receiver Operating Characteristic) com estimativa da área sob a curva (AUC), sensibilidade e

especificidade das variáveis. Um nível de significância de $p < 0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo. O GraphPad Prism versão 7.00 (2016) foi usado para realizar os testes estatísticos.

Resultados

Nas análises de correlação de Spearman (Figura 2A), o MEEM apresentou relação diretamente proporcional em ordem decrescente com hemoglobina e DHL, e inversamente com a relação idade, TSH, IL-6, RDW e D-dímero. Enquanto, o IDB apresentou relação diretamente proporcional em ordem decrescente com D-dímero, idade e RDW, e inversamente com a relação hemoglobina e MA. A maior correlação entre as variáveis foi entre MEEM vs idade ($r = -0.53$, $p < 0,0001$) e IDB vs D-dímero ($r = 0.35$, $p < 0,001$). Os escores MEEM e IDB não apresentaram diferença significativa entre si ($r = -0.18$, $p = 0.14$) (figura 2A).

Em relação às variáveis tomográficas, na avaliação pelo teste de Mann-Whitney, não houve diferença significativa entre os grupos avaliados. Em relação às variáveis laboratoriais, os níveis de IL-6 e RDW foram mais elevados nos pacientes com comprometimento cognitivo ($p < 0.01$) e os níveis de DHL e hemoglobina significativamente mais reduzidos no mesmo grupo (Tabela 2 e Figura 2 B-E). Apenas duas variáveis laboratoriais apresentaram diferença significativa em relação aos pacientes com sintomatologia depressiva. Os níveis de DHL foram mais elevados no grupo com sintomas depressivos ($p = 0.003$) e os níveis de hemoglobina mais reduzidos ($p = 0.017$) (Tabela 2 e Figura 2 F-G).

Analisamos o potencial dessas variáveis hospitalares (tomográficas e laboratoriais) no comprometimento cognitivo e na sintomatologia depressiva dos pacientes com COVID-19 após a alta hospitalar, utilizando a curva ROC (Tabela 3 e Figura 3). As variáveis que se mostraram individualmente como potenciais marcadores de fator de risco para comprometimento cognitivo em ordem decrescente foram idade (AUC = 0.82), hemoglobina (AUC = 0.70), RDW (AUC = 0.69), DHL (AUC = 0.61), IL-6 (AUC = 0.68), 25-OH-vitamina D (AUC = 0.63), MA (AUC = 0.62) e TSH (AUC = 0.61) e para sintomatologia depressiva foram D-dímero (AUC = 0.70), hemoglobina (AUC = 0.66), idade (AUC = 0.65), RDW (AUC = 0.62) e 25-OH-vitamina D (AUC = 0.61). A variável com maior sensibilidade foi a idade (0.74), seguido da MA (0.68), enquanto o TSH teve a maior especificidade (0.97), seguido da IL-6 (0.83) em relação a déficit cognitivo.

Em seguida, usando o valor de corte para cada parâmetro, calculamos o odds ratio (OR) usando o teste exato de Fisher. Os pontos de corte para TSH > 3.65 μ IU/mL (OR 10.4 IC 1.23-125, $p=0.022$), idade > 60 anos (OR 8.33 IC 2.7 – 23.3, $p<0.0001$), hemoglobina < 13 g/dL (OR 4.76 IC 1.69-13.2, $p=0.003$) e MA (cm^2) (OR 4.1 IC 1.38-11, $p=0.010$) representaram os maiores riscos para comprometimento cognitivo e os pontos de cortes para D-dímero (OR 4.65 IC 1.81-11.7, $p=0.002$), idade > 56 anos (OR 4.19 IC 1.62-11.8, $p=0.005$) e RDW > 13.6% (OR 3.53 IC 1.37-9.8, $p=0.019$) para sintomatologia depressiva em nosso estudo (Tabela 3).

Na figura 4, podemos visualizar os gráficos de barras e de bolhas (dispersão) das principais variáveis relacionadas ao comprometimento cognitivo (hemoglobina, RDW, IL-6 e 25-OH-vitamina D) e a sintomatologia depressiva (hemoglobina, RDW, D-dímero e 25-OH-vitamina D). Os gráficos demonstram a maior prevalência de comprometimento cognitivo e sintomatologia depressiva nos pacientes com níveis de hemoglobina e 25-OH-vitamina D reduzidas e níveis RDW elevado. Enquanto isso, os níveis de IL-6 e de D-dímero estão elevados no comprometimento cognitivo e sintomatologia depressiva, respectivamente.

Em seguida, usamos análise de regressão univariada e multivariada [ajustado por idade, sexo e comorbidades (hipertensão arterial, diabetes e obesidade)] para calcular a OR de risco para comprometimento cognitivo e sintomatologia depressiva usando valores de corte obtidos da curva ROC (Tabela 4). As variáveis: idade > 60 anos, hemoglobina < 13 g/dL, RDW > 13.8% e IL-6 > 68 pg/mL durante a admissão, foram associadas a um aumento do risco de comprometimento cognitivo, enquanto o DHL > 875 U/L foi associado a diminuição do risco na regressão multivariada ajustada. Entretanto, as variáveis MA < 101 cm^2 e TSH > 3.65 μ IU/mL foram associadas ao aumento do risco apenas na regressão univariada e multivariada ajustada pelas comorbidades. Com relação a sintomatologia depressiva as variáveis: D-dímero > 730 ng/mL, hemoglobina < 13.4 g/dL, idade > 56 anos e RDW > 13.6% obtiveram relação com o aumento do risco em todos os modelos de regressão logística, exceto a hemoglobina < 13.4 g/dL em relação a regressão multivariada ajustada para sexo. A variável 25-OH vitamin D < 25 apresentou relação com aumento do risco apenas na regressão univariada e multivariada ajustada para as comorbidades (Tabela 4).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas da coorte em pacientes com déficit cognitivo e depressão.

Variáveis	Total (n = 74)	Sem déficit Cognitivo (n = 47)	Déficit Cognitivo (n= 27)	Valor de p	Sem Depressão (n = 48)	Sem Depressão (n = 30)	Valor de p
Idade (y). mediana (IQR)	56 (45 - 68)	51 (42 - 60)	72 (57 - 78)	< 0.0001	53 (42 - 64)	65 (52 - 72)	0.029
Idade > 60 anos. n (%)	32 (43.2%)	12 (25.5%)	20 (74%)	0.0008	16 (34%)	18 (62%)	0.019
IMC (Kg/m ²)	32 (27 - 35)	32.6 (28 - 35)	29.9 (25 - 36)	0.355	30.7 (27 - 35)	32.7 (26 - 38)	0.504
Gênero masc. n (%)	49 (66.2%)	36 (76.6%)	13 (48.1%)	0.020	37 (78.7%)	13 (44.8%)	0.003
Morbidades associadas							
Hipertensão n (%)	49 (66.2%)	29 (61.7%)	20 (74%)	0.317	28 (59.5%)	22 (75.8%)	0.213
Diabetes n (%)	34 (45.9%)	20 (42.5%)	14 (51.8%)	0.475	20 (42.5%)	14 (48.2%)	0.642
Obesidade n (%)	44 (59.4%)	31 (65.9%)	13 (48.1%)	0.148	27 (57.4%)	18 (62%)	0.811
Cardiopatia n (%)	9 (12.1%)	3 (6.3%)	6 (22.2%)	0.065	5 (10.6%)	5 (17.2%)	0.492
Complicações							
Uso de Drogas vasoativas. n (%)	2 (2.7%)	2 (4.2%)	0 (0%)	0.530	0 (0%)	2 (6.9%)	0.142
Tempo de permanência hospitalar (d). (IQR)	6 (4 - 8)	6 (5 - 10)	5 (3 - 7)	0.093	6 (4 - 8)	6 (4 - 11)	0.629
Admissão na UTI. n (%)	7 (9.4%)	5 (10.6%)	2 (7.4%)	> 0.999	2 (4.2%)	5 (17.2%)	0.098
Sistemas de scores							
MEEM Score. mediana (IQR)	27 (21 - 29)	28 (27 - 29)	21 (17 - 22)	< 0.0001	27 (23 - 29)	25 (20 - 28)	0.118
IDB Score. mediana (IQR)	8 (4.5 - 13)	7 (4 - 12)	10 (5 - 21)	0.191	5 (3 - 7)	16 (13 - 25)	< 0.0001
NEWS2 Score. mediana (IQR)	5.5 (5 - 7)	6 (5 - 8)	5 (4 - 6)	0.026	6 (5 - 7)	5 (5 - 7)	0.514
q-SOFA Score. mediana (IQR)	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	1 (1 - 1)	0.107	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0.471
TC COVID Score. mediana (IQR)	20 (15 - 20)	20 (15 - 20)	15 (15 - 20)	0.004	20 (15 - 20)	20 (15 - 20)	0.197
Sintomas clínicos							
Dias de sintomas (dias)	9 (7 - 11)	10 (7 - 10)	8 (7 - 13)	0.881	9 (7 - 10)	10 (7 - 11)	0.681
Diarreia	9 (12.1%)	7 (14.8%)	2 (7.4%)	0.472	4 (8.5%)	5 (17.2%)	0.289
Febre	45 (60.8%)	35 (74.4%)	10 (37%)	0.002	30 (63.8%)	16 (55.1%)	0.478
Cefaleia	15 (20.2%)	10 (21.2%)	5 (18.5%)	> 0.999	9 (19.1%)	6 (20.6%)	> 0.999
Anosmia	14 (18.9%)	8 (17%)	6 (22.2%)	0.758	7 (14.8%)	7 (24.1%)	0.368

Tabela 2. Variáveis laboratoriais e tomográficas medidas em pacientes com déficit cognitivo e depressão.

Variáveis (intervalo normal)	Total (n = 74)	Sem déficit Cognitivo (n = 47)	Déficit Cognitivo (n = 27)	Valor de p	Sem Depressão (n = 46)	Depressão (n = 28)	Valor de p
TAV (cm ²)	129.2 (94 - 190)	129.2 (107 - 197)	126.1 (78 - 189)	0.366	125.3 (95 - 188)	132.6 (75 - 215)	0.822
TAS (cm ²)	164 (110 - 221)	163 (109 - 216)	186.8 (116 - 278)	0.558	154 (102 - 214)	182 (123 - 262)	0.226
AM (cm ²)	102.4 (75.7 - 115)	107.9 (82 - 116)	85.3 (69 - 113)	0.092	105.3 (76 - 116)	97.2 (71 - 113)	0.511
H1bc (4% - 5.6%)	7.3 (6.8 - 8.9)	7.2 (6.4 - 9.2)	7.4 (6.9 - 8.8)	0.692	7.2 (6.4 - 8.8)	7.4 (6.9 - 9.9)	0.234
IL-6 (< 3.4 pg/mL)	37.7 (17.8 - 76.8)	32.8 (14.4 - 66)	69.3 (28.3 - 118)	0.007	33.8 (14 - 70)	52.3 (27 - 77)	0.165
D-dímero (<500 ng/mL)	722 (487 - 1385)	674 (454 - 1078)	938 (561 - 1525)	0.148	668 (413 - 955)	1106 (615 - 2824)	0.003
DHL (207 - 414 U/L)	818 (623 - 1012)	884 (701 - 1100)	694 (529 - 852)	0.008	779 (641 - 917)	911 (617 - 1113)	0.375
Creatinina (mg/dl)	1.06 (0.87 - 1.34)	1.07 (0.85 - 1.25)	1.03 (0.88 - 1.42)	0.786	1.06 (0.88 - 1.3)	0.98 (0.77 - 1.4)	0.432
Ácido úrico (mg/dl)	4.2 (3.2 - 5.6)	3.9 (3.2 - 5.1)	4.6 (3.5 - 6.6)	0.092	4.1 (3.1 - 5.3)	4.2 (3.3 - 5.8)	0.472
CRP (< 5.0 mg/dL)	82.2 (43 - 163)	84.6 (41 - 156)	77.9 (45 - 178)	0.830	88.9 (41 - 156)	63.3 (43 - 177)	0.777
ALT (8 - 42 U/L)	71 (46 - 116)	78 (50 - 134)	59 (39 - 93)	0.084	76 (50 - 128)	58.5 (41 - 100)	0.179
AST (8 - 42 U/L)	65 (40 - 90)	72 (45 - 93)	52 (36 - 85)	0.160	73 (46 - 91)	57 (37 - 88)	0.319
Neutrófilos (1.9-6.7 10 ³ cells/μL)	6.72 (4.95 - 9.78)	6.39 (4.95 - 9.35)	7.99 (4.58 - 11.6)	0.416	6.51 (4.92 - 11.4)	6.74 (5.20 - 8.42)	0.980
Hemoglobina (13-18 g/dL)	13.5 (12.3 - 14.4)	13.7 (13 - 14.5)	12.4 (11.7 - 13.8)	0.002	13.7 (12 - 14)	12.8 (11.9 - 13)	0.017
N/L razão (1-3)	9.11 (6.1 - 14)	9.11 (6.2 - 12.2)	10.3 (6 - 14.5)	0.517	9.1 (5.8 - 13.9)	9 (6.5 - 14)	0.635
Albumina (3.5 - 5.5 g/dL)	3.3 (2.9 - 3.6)	3.3 (2.9 - 3.6)	3.2 (3 - 3.6)	0.886	3.3 (2.9 - 3.6)	3.2 (2.9 - 3.5)	0.387
RDW (11.5 - 14.5%)	13.7 (13.4 - 14.1)	13.6 (13.3 - 14)	14 (13.6 - 14.5)	0.005	13.6 (13 - 14)	13.9 (13 - 14)	0.066
VCM (82-100 fL)	89.5 (86 - 92)	89.9 (86 - 91)	89 (87 - 93)	0.984	89.5 (86 - 92)	89.4 (87 - 91)	0.975
Colesterol total	192 (169 - 236)	188 (169 - 237)	197 (176 - 236)	0.873	193 (174 - 236)	187 (167 - 238)	0.589
25-Hidroxivitamina D3	26.7 (18 - 36)	29.4 (21 - 41)	21.1 (16 - 29)	0.069	29.1 (19 - 41)	22 (16 - 32)	0.093
TSH (0.4 - 5.8 μIU/mL)	1.0 (0.67 - 2.45)	0.99 (0.66 - 2.0)	1.44 (0.63 - 3.1)	0.064	1.0 (0.69 - 2.15)	1.0 (0.64 - 3.5)	0.341
ft3 (2.0 - 4.2 pg/mL)	3.0 (2.6 - 3.6)	2.94 (2.5 - 3.3)	3.1 (2.6 - 3.9)	0.262	3.0 (2.5 - 3.7)	2.9 (2.6 - 3.4)	0.801
ft4 (0.89 - 1.72 ng/dL)	1.27 (1.00 - 1.64)	1.21 (1.0 - 1.5)	1.34 (0.94 - 1.7)	0.416	1.32 (1.00 - 1.72)	1.18 (0.97 - 1.56)	0.303
rT3 (0.1 - 0.35 ng/mL)	0.51 (0.31 - 0.65)	0.51 (0.31 - 0.64)	0.50 (0.31 - 0.66)	0.816	0.51 (0.29 - 0.63)	0.58 (0.35 - 0.74)	0.170

Tabela 3. Variáveis analisadas como potenciais biomarcadores em pacientes com déficit cognitivo e depressão – curva ROC.

Variáveis (intervalo normal)	AUC	95 IC %	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	Valor de p	OR	95 IC %	Valor de p
Déficit Cognitivo									
Idade (y)	0.820	0.721-0.920	> 60	0.74	0.76	< 0.0001	8.33	2.7- 23.3	< 0.0001
Hemoglobina (13-18 g/dL)	0.709	0.575 - 0.843	< 13	0.63	0.74	0.0028	4.76	1.69 - 13.2	0.003
RDW (11.5 - 14.5%)	0.691	0.569 - 0.813	> 13.8	0.63	0.68	0.0064	3.63	1.36 - 9.48	0.015
DHL (207 - 414 U/L)	0.687	0.559 - 0.816	> 875	0.54	0.80	0.0093	0.21	0.07 - 0.66	0.006
IL-6 (< 3.4 pg/mL)	0.686	0.553 - 0.818	> 68	0.52	0.83	0.0060	3.98	1.37-11.1	0.010
25-Hidroxivitamina D3	0.633	0.492-0.773	< 21.3	0.48	0.76	0.0680	3.03	1.06 - 8.05	0.039
TSH (0.4 - 5.8 µIU/mL)	0.630	0.49 - 0.766	> 3.63	0.18	0.97	0.0642	10.2	1.20 - 122	0.023
AM (cm ²)	0.628	0.479 - 0.777	< 101	0.68	0.67	0.0920	4.1	1.38 - 11	0.010
Ácido úrico	0.603	0.451 - 0.755	> 5.8	0.38	0.84	0.1670	4.0	1.29 - 13.5	0.019
Depressão									
D-dímero (<500 ng/mL)	0.704	0.579-0.828	> 730	0.71	0.67	0.0034	4.650	1.81-11.7	0.002
Hemoglobina (13-18 g/dL)	0.665	0.538-0.793	< 13.4	0.67	0.63	0.017	3.300	1.33-8.1	0.018
Idade (y)	0.651	0.523-0.779	> 56	0.71	0.63	0.029	4.190	1.62-11.8	0.005
RDW (11.5 - 14.5%)	0.627	0.499-0.755	> 13.6	0.71	0.59	0.066	3.530	1.37-9.8	0.019
25-Hidroxivitamina D3	0.617	0.483-0.751	< 25	0.61	0.67	0.090	2.870	1.16-7.7	0.034

IC, Intervalo de confiança; IL-6, Interleucina 6; DHL, Desidrogenase láctica; AM, Área muscular; OR, odds ratio; RDW, Amplitude de distribuição das células vermelhas; TSH, Hormônio tireo-estimulante.

Tabela 4. Análise de regressão univariada e multivariada entre variáveis.

Variáveis	Regressão logística univariada			Regressão logística multivariada*			Regressão logística multivariada**			Regressão logística multivariada***		
	OR	95% IC	Valor de p	OR	95% IC	Valor de p	OR	95% IC	Valor de p	OR	95% IC	Valor de p
Déficit cognitivo												
Idade > 60 anos	8.33	2.94 - 26	0.0001	-	-	-	7.76	2.65 - 25.1	0.0003	9.06	2.76 - 35	0.0006
Hemoglobina < 13 g/dL	4.76	1.75 - 13	0.0028	3.87	1.26 - 12.5	0.019	3.7	1.27 - 11.1	0.016	4.46	1.59 - 13.2	0.005
RDW > 13.8%	3.62	1.36 - 10	0.011	3.87	1.28 - 12.9	0.019	3.02	1.09 - 8.6	0.035	3.12	1.13 - 8.91	0.029
DHL > 875 U/L	0.21	0.06 - 0.61	0.007	0.25	0.06 - 0.86	0.034	0.15	0.03 - 0.51	0.004	0.2	0.05 - 0.64	0.009
IL-6 > 68 pg/mL	3.98	1.44 - 11.4	0.008	2.89	0.92 - 9.3	0.068	2.98	1.0 - 9.0	0.049	4.24	1.45 - 13.3	0.009
25-OH vitamina D < 21.3	3.03	1.11 - 8.5	0.031	2.38	0.76 - 7.5	0.134	3.12	1.09 - 9.3	0.035	3.61	1.26 - 11	0.019
TSH > 3.63 µIU/mL	10.2	1.52 - 202	0.038	9.92	1.15 - 222	0.05	7.65	1.04 - 156	0.079	14.9	2.06 - 309	0.02
AM < 101 cm ²	4.14	1.47 - 12	0.0087	2.47	0.76 - 8.1	0.129	2.95	0.83 - 10.7	0.092	3.65	1.21 - 11.7	0.024
Ácido úrico > 5.8 mg/dL	4.02	1.29 - 13.5	0.018	2.66	0.73 - 10.1	0.136	5.78	1.68 - 22.3	0.007	3.4	1.03 - 12	0.048
Depressão												
D-dímero > 730 ng/mL	5.16	1.91 - 15.1	0.0017	4.1	1.42 - 12.5	0.01	4.36	1.54 - 13.1	0.006	5.52	1.93 - 17.4	0.002
Hemoglobina < 13.4 g/dL	3.53	1.34 - 9.72	0.012	2.79	1.00 - 7.99	0.05	2.48	0.85 - 7.26	0.091	3.86	1.38 - 11.6	0.011
Idade > 56 anos	4.26	1.59 - 12.3	0.005	-	-	-	5.54	1.87 - 18.1	0.002	5.63	1.69 - 21.8	0.007
RDW > 13.6%	3.55	1.33 - 10.1	0.013	3.01	1.08 - 8.86	0.037	2.97	1.05 - 8.82	0.042	3.57	1.27 - 10.8	0.018
25-OH vitamina D < 25	3.04	1.16 - 8.29	0.025	2.71	0.99 - 7.61	0.052	2.7	0.97 - 7.69	0.057	3.11	1.16 - 8.7	0.026

* Ajustado para a idade.

** Ajustado para o sexo.

*** Ajustado para as morbidades (Hipertensão, diabetes and obesidade).

IC, intervalo de confiança; IL-6, Interleucina 6; DHL, Desidrogenase láctica; AM, Área muscular; OR, odds ratio; RDW Amplitude de distribuição das células vermelhas; TSH, Hormônio tireo-estimulante.

Tabela 5. Variáveis medidas em pacientes com déficit cognitivo e depressão.

Autor (Ano), País	n	Segmento	Teste cognitivo [n (%)]	Teste de depressão [n (%)]	Testes laboratoriais na admissão (#) e achados
Alemanno et al (2021), Itália	56	1 m	MMSE [11/56 (73.2%)] MOCA (41/56 - 19.6%)	HRSD [15/56 (26.7%)]	NE
Morin et al (2021), França	159	4 m	MOCA [61/159 (38.4%)]	BDI [17/94 (18.1%)]	NE
Rass et al (2021), Áustria	135	3 m	MOCA [31/135 (23%)]	HADS [34/135 (25%)]	NE
Mazza et al (2021), Itália	226	1 and 3 m	BACS [105/130 (80.7%)]	BDI-13 [20/226 (9%)]	(PCR, RNL, MLR, and SII) uma interação significativa de SII e idade na memória verbal, fluência verbal, velocidade de processamento de informações, coordenação psicomotora e com pior BDI
Frontera et al (2021), EUA	186*	6 m	MOCA [51/114 (55%)]	Depression NeuroQoL [31/143 (22%)]	NE
Gourand et al. (2021), França	100	1 m	MMSE [29/100 (29%)]	HADS [8/100 (8%)]	NE
Borst et al (2021), Holanda	124	3 m	CFQ [21/124 (17%)]	HADS [14/124 (12%)]	NE
Evans et al (2021), Reino Unido	888	6 m	MOCA [150/888 (16.9%)]	-	(Hemoglobina glicada, D-dímero, PCR, % de BNP/NT-BNP) Os exames analisados não tiveram relação estatisticamente com o comprometimento cognitivo
Cristillo et al. (2022), Itália	101	6 m	MOCA [18/101 (18.2%)]	-	NE
Maley et al (2022), EUA	60	6 m	MOCA [25/60 (42%)]	HADS [25/60 (42%)]	NE

Nersesjan et al (2022), Dinamarca	85	6 m	MOCA [12/85 (14%)]	-	NE
Frontera et al (2022), EUA	94*	6 m	MOCA [48/94 (51%)]	Depression NeuroQoL [2/120 (2%)]	NE
Latronico et al (2022), Itália	114	3, 6 and 12m	MOCA [3 m (28%); 6 m (27%); 12 m (16%)]	HADS [3 m (9%); 6 m (14%); 12 m (11%)]	NE
Yang et al (2022), China	92	3, 6 and 12m	MMSE [(3 m (12.8%), 6m (2.9%); 12m (0%)]	HADS [6m (32.8%); 12m (18.2%)]	(IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, cistatina C, D-dímero, ferritina, PCR) Os exames analisados não tiveram relação estatisticamente com o comprometimento cognitivo e depressão
Rass et al (2022), Áustria	81	3 and 12m	MOCA [3 m (23%); 12 m (18%)]	HADS [3 m (6%)]	NE
Cacciatore et al (2022), Itália	83	3 m	MOCA [51/83 (61.4%)]	HADS [13/83 (15.7%)]	NA
Grimshaw et al (2022), México	92	6 m	MOCA [50/92 (54.4%)]	HADS [3/67 (4.5%)]	(D-dímero, fibrinogênio, ferritina, CRP, leucometria, gasometria arterial, e DHL) Entre as variáveis analisadas, apenas foi observada uma relação direta positiva entre os valores de PaO ₂ /FiO ₂ na admissão hospitalar e o desempenho cognitivo ($\beta = 0,24$, $P = 0,010$)
Costas-Carrera et al (2022), Espanha	58	6 m	MOCA [27/58 (53.4%)]	HADS [3/67 (4.5%)]	NA

BACS, Breve Avaliação da Cognição na Esquizofrenia; BDI, Inventário de Depressão de Beck; PCR, proteína C reativa; HADS, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; IFN- γ , Interferon-gama; IL, Interleucina; DHL, desidrogenase láctica; MLR, razão monócito-linfócito, MMSE, Mini-Exame do Estado Mental; MoCA, Avaliação Cognitiva de Montreal; NA, não avaliado; RNL, razão neutrófilo-linfócito; SII, índice de imuno-inflamação sistêmica; TNF- α , Fator de Necrose Tumoral -Alfa.

Figura 1. Fluxograma do estudo.

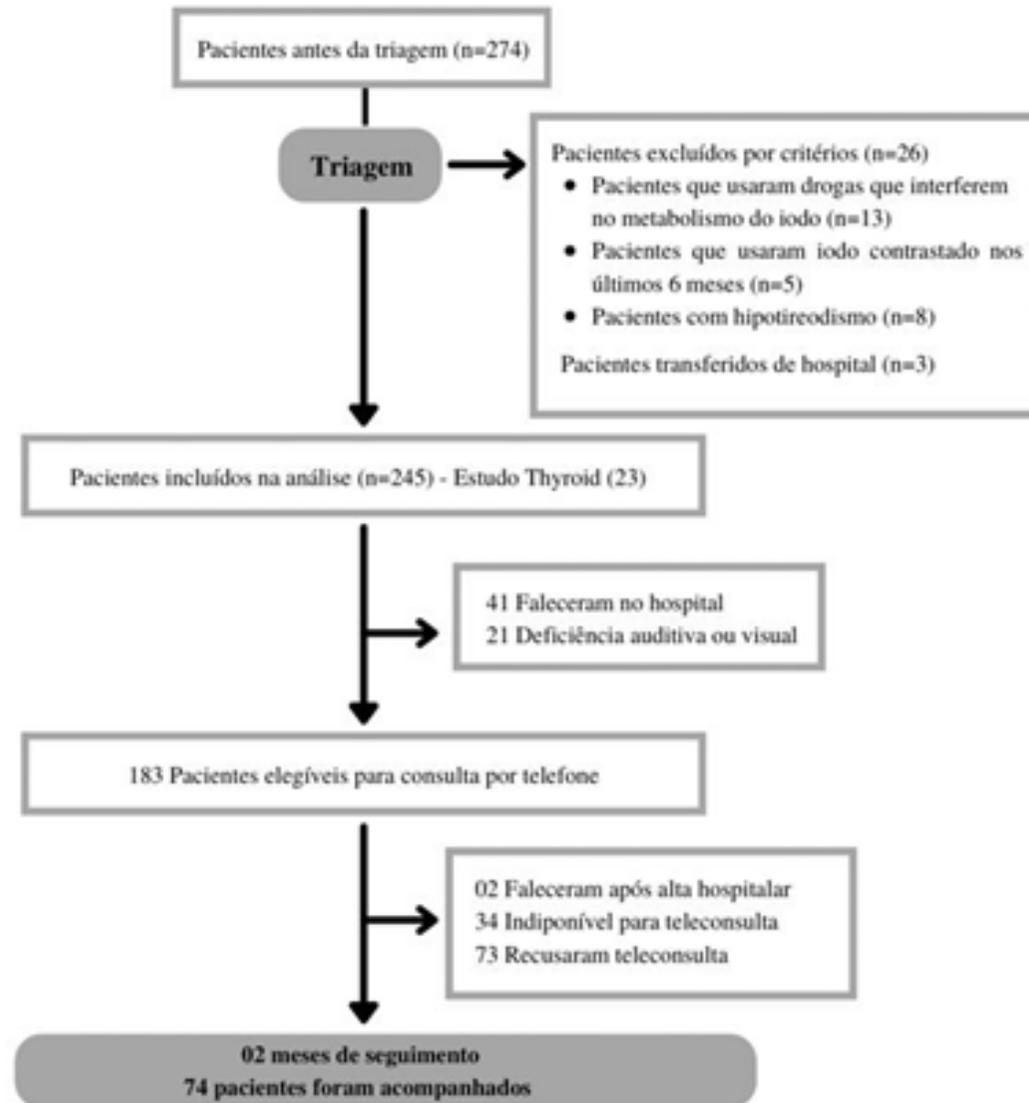
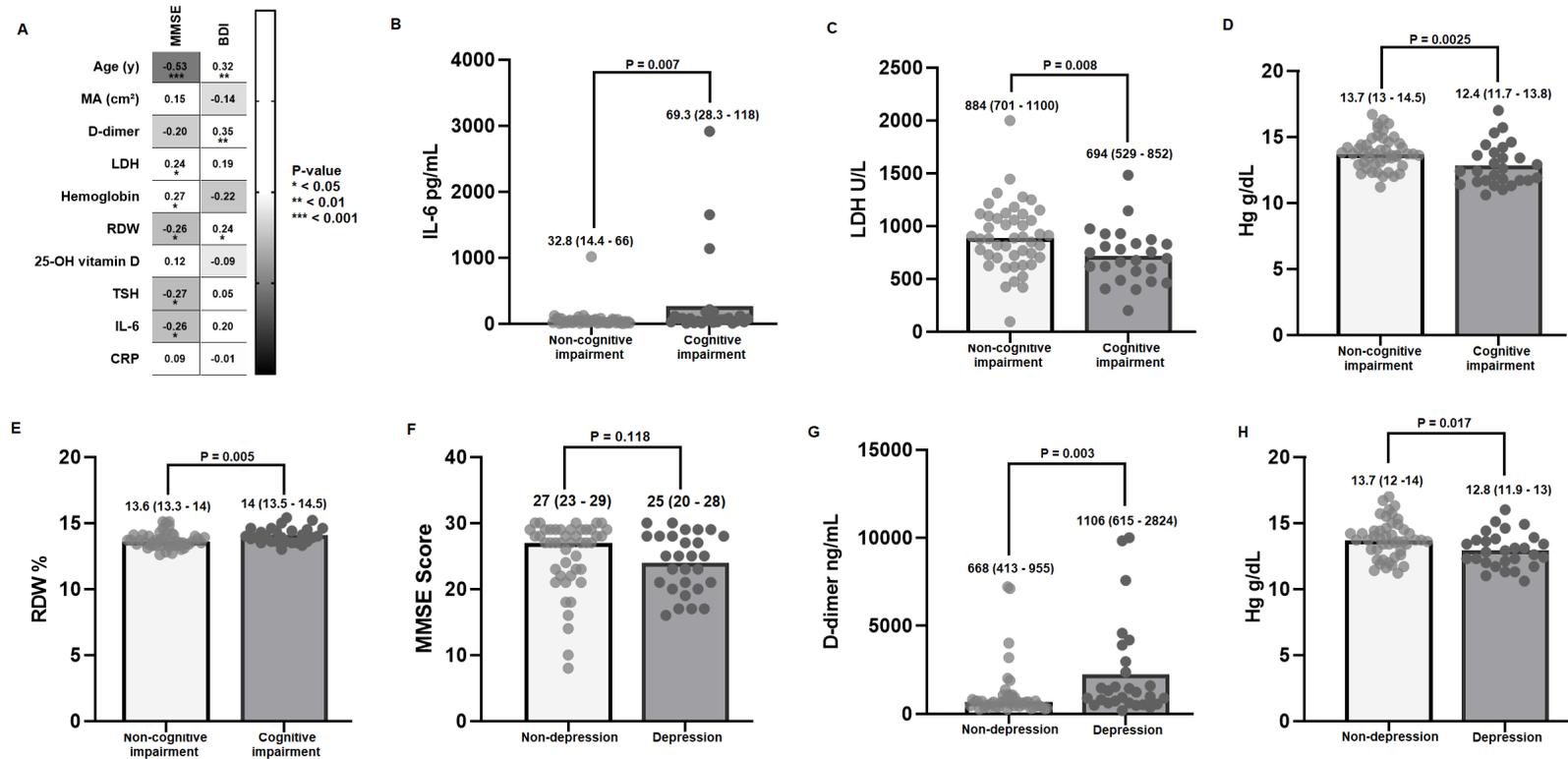


Figura 2. Variáveis laboratoriais e tomográficas de 74 pacientes internados com Covid-19 coletadas nas primeiras 48 horas de internação (correlação de Spearman e gráfico de barras).



(A) Correlação de Spearman. (B-E) gráfico de barras - cognitive impairment risk with parameters of IL-6, DHL, hemoglobina (Hg), and RDW. (F-H) gráfico de barras- depression risk with parameters of MEEM score, D-dímero, e Hg.

Figura 3. (A-C) – Risco de déficit cognitivo (curva ROC e AUC) com parâmetros de idade, Hg, RDW, DHL, IL-6, vitamina D, TSH, área muscular (AM), e ácido úrico. (D-F) – risco de depressão (curva ROC e AUC) com parâmetros de D-dímero, Hg, idade, RDW, e vitamina D.

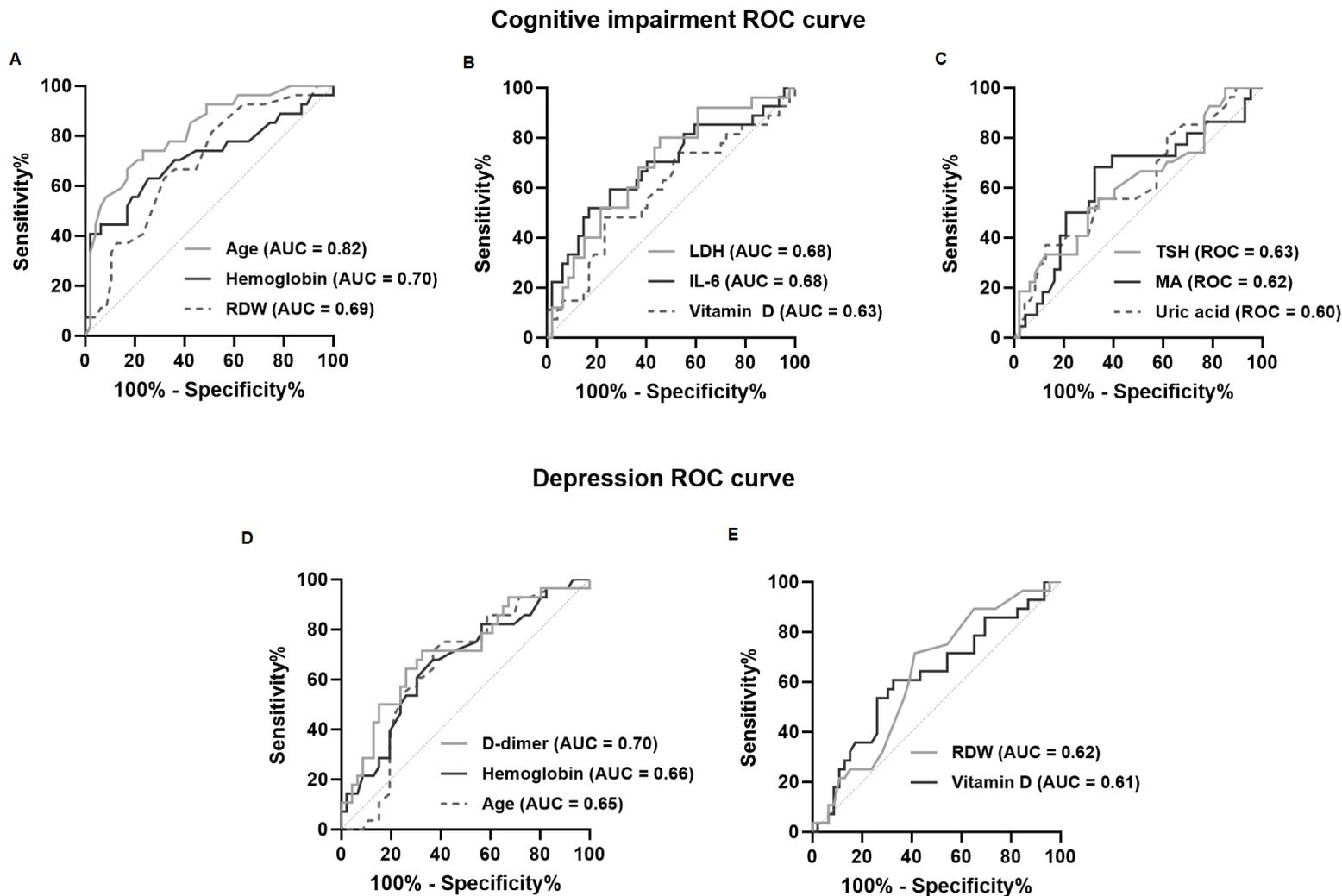
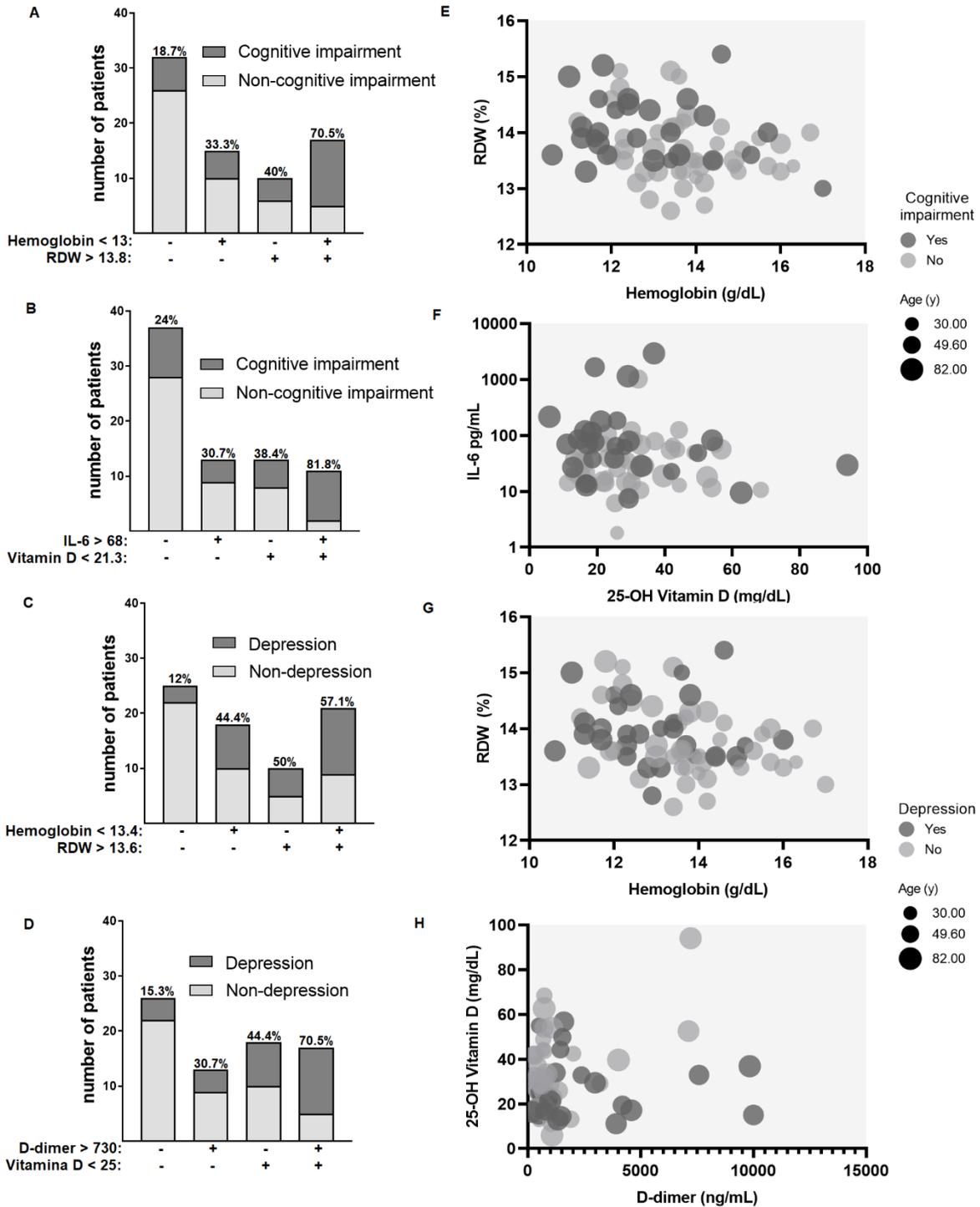


Figura 4. Variáveis laboratoriais e tomográficas de 74 pacientes internados com Covid-19 coletadas nas primeiras 48 horas de internação (correlação de Spearman e gráfico de barras).



(A-B) Bar chart depicting sample number with (+) and without (-) the parameter below the cutoff (hg < 13, RDW > 13.8, IL-6 > 68, and vitamin D < 21.3) in patients with COVID-19 (cognitive impairment vs. non- cognitive impairment). (C-D) Bar chart depicting sample

number with (+) and without (-) the parameter below the cutoff (hg < 13.4, RDW > 13.6, D-dimer > 730, and vitamin D < 25) in patients with COVID-19 (depression vs. non-depression). (E-F) Bubble plot displaying the RDW, hg, IL-6, and vitamin D in patients with COVID-19 (cognitive impairment vs. non- cognitive impairment). (G-H) Bubble plot displaying the RDW, hg, IL-6, and vitamin D in patients with COVID-19 (cognitive impairment vs. non- cognitive impairment).

Discussão

A pandemia de COVID-19 é uma emergência internacional de saúde pública sem precedentes na história moderna. Diante desse cenário, é fundamental que as instituições de pesquisa identifiquem grupos com alto risco de desenvolver problemas de saúde, como sequelas neuropsiquiátricas desencadeadas pela ação direta e indireta do SARS-CoV-2.

Na nossa revisão bibliográfica (tabela 5), selecionamos 18 estudos após os critérios de elegibilidade propostos. A maioria desses estudos tiveram um tempo de seguimento menor que 6 meses e 15 estudos avaliaram disfunção cognitiva e sintomatologia depressiva simultaneamente na sua coorte. O questionário Montreal Cognitive Assessment (MoCA) foi o mais usado na maioria dos estudos (13/18) para avaliar cognição, e para avaliar depressão o mais usado foi o Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (10/15), sendo quase todos não presenciais (entrevista telefônica). Apenas três estudos utilizaram o nosso questionário (Mini-Mental State Examination) para avaliar cognição. A prevalência de déficit cognitivo nos pacientes dos estudos variou de 12.8 a 81% (média de 38.2% ± 21.7%) e sintomatologia depressiva de 2 a 42% (média de 38.2% ± 21.7%)²⁸⁻⁴⁵.

Apenas dois estudos correlacionaram as pontuações dos escores e o diagnóstico de comprometimento cognitivo e sintomatologia depressiva com os exames laboratoriais realizados na admissão hospitalar^{31,44}. Nenhum estudo avaliou a função tireoidiana, os níveis de 25-OH vitamina D e diferentes medidas de composição corporal derivadas da TC torácica (gordura visceral e subcutânea e área muscular). Mazza et al (2021) acompanharam um subgrupo de 45 pacientes por 3 meses e concluíram que a inflamação sistêmica na admissão hospitalar avaliada pelo índice de imuno-inflamação sistêmica (SII) (SII = plaquetas X neutrófilos/linfócitos) predisse a gravidade da psicopatologia depressiva e o déficit cognitivo³¹. Entretanto, recentemente, pesquisadores em estudo prospectivo realizado no México (n = 92 pacientes), avaliaram alguns marcadores inflamatórios e trombóticos (ferritina, D-dímero, PCR,

DHL, leucócitos e PaO₂/FiO₂) na admissão hospitalar e 6 meses após a alta, além da cognição e sintomas depressivos, através dos escores de MOCA e HADS, respectivamente. Os autores concluíram que apenas os valores de PaO₂/FiO₂ na admissão hospitalar tiveram relação direta positiva com o desempenho cognitivo ($\beta = 0,24$, $P = 0,010$)⁴⁴.

Em nosso estudo, além da idade avançada, os parâmetros hematopoiéticos (hemoglobina e RDW), inflamatórios (DHL, IL-6 e D-dímero), metabólicos (25-OH-vitamina D e TSH) e tomográficos (MA) foram as principais variáveis relacionadas ao comprometimento cognitivo e a sintomatologia depressiva por COVID-19 após alta hospitalar. A hemoglobina e o D-dímero corresponderam as melhores variáveis laboratoriais do nosso estudo, com área de 0,70 na curva ROC, relacionados ao comprometimento cognitivo e a sintomatologia depressiva, respectivamente (Tabela 3 e 4).

Com relação aos parâmetros hematopoiéticos, estudos vem demonstrando associação de níveis reduzidos de hemoglobina e aumento de RDW com a mortalidade e gravidade por COVID-19. Pacientes com RDW elevado (>14,5%) na admissão foram 6,12 vezes mais propensos a morrer em 48 horas do que pacientes com RDW normal^{46,47}. RDW indica a heterogeneidade do tamanho dos glóbulos vermelhos, ou seja, anisocitose. Estudos populacionais demonstraram associação do RDW com doenças cardiovasculares⁴⁸, câncer⁴⁹, depressão⁵⁰ e demências^{51,52}, independentemente de outros fatores de risco estabelecidos, inclusive anemia e deficiências nutricionais. RDW elevado pode ser um indicador de anemias nutricionais mistas, principalmente por deficiência de vitamina B12, B6 e ácido fólico que estão associados a hiper-homocisteinemia, que é considerada um fator de risco independente para doenças cardiovasculares e demência⁵³. Além disso, RDW elevado está associada à diminuição da deformabilidade dos eritrócitos, o que pode prejudicar o fluxo sanguíneo através da microcirculação, promovendo hipoperfusão cerebral, neuro inflamação, hipóxia e hipometabolismo da glicose, principais fatores fisiopatológicos relacionados as principais demências e doenças psiquiátricas, principalmente depressão⁵⁴⁻⁵⁶.

Com relação aos parâmetros metabólicos, IL-6 elevada (> 68 pg/mL) aumentou o risco de comprometimento cognitivo em todos os modelos de regressão no nosso estudo (entre 3.98 a 4.24 vezes), com exceção da regressão multivariada corrigida pela idade ($p=0.068$). A inflamação é um fator de risco altamente significativo para morbidade e mortalidade em idosos e em pacientes com COVID-19⁵⁷. Pacientes com níveis de IL-6 elevados foram 1,42 vezes mais propensos a sofrer declínio cognitivo global, em comparação com aqueles com baixa IL-6⁵⁸. No nosso estudo, diferente da IL-6, a PCR não mostrou associação com declínio cognitivo.

Além disso, estudos com neuroimagens em pacientes com demência mostram associações consistentemente mais fortes com IL-6 do que com PCR em relação a atrofia cerebral e hiperintensidade da substância branca em exame de ressonância magnética. Assim, a IL-6 pode ser um biomarcador mais sensível e apropriado para avaliar inflamação relacionado a alterações cognitivas ^{59,60}.

O nível de D-dímero na admissão hospitalar é um biomarcador promissor para prever a mortalidade em pacientes com COVID-19 ⁶¹. No nosso estudo, pacientes com níveis de D-dímero elevado (> 730 ng/mL) apresentaram um risco de 4.1 a 5.5 vezes maior de desenvolver sintomatologia depressiva após alta hospitalar. Recentemente, estudo suíço acompanhou 102 pacientes após IAM por 12 meses e encontraram uma relação longitudinal significativa entre os níveis plasmáticos de D-dímero com sintomas depressivos (escore BDI \geq 6) ⁶².

Surpreendentemente, no nosso estudo, os níveis de DHL elevados (> 875 U/L) foram associados a diminuição de risco de comprometimento cognitivo em todos os modelos de regressão (redução em 75 a 85%). A DHL é uma enzima catalítica metabólica que converte o piruvato, produto final da glicólise, em lactato (e vice-versa). Níveis elevados de DHL e, concomitantemente, de lactato foram relatados nos cérebros de camundongos idosos ⁶³, moscas (*Drosophila melanogaster*) ⁶⁴ e pacientes com doença de Alzheimer (DA) ^{65,66}. Embora os estudos discutidos acima mostrem ligações entre as doenças neurodegenerativas e níveis aumentados de DHL e lactato, estudos com animais ou in vitro sugerem que o excesso de lactato produzido por astrócitos pode corresponder a uma reserva energética importante para os neurônios, essencial para a formação de memória de longo prazo (mas não de curto prazo), plasticidade e neuro gênese. Processos fundamentais de proteção contra a neuro degeneração ^{67,68}. Possivelmente, o aumento do DHL, durante a infecção grave por COVID-19, pode representar uma proteção extra contra os danos neurológicos causados pela hipóxia e hiperinflamação desencadeadas pelo vírus.

Com relação aos fatores metabólicos, níveis reduzidos de 25-OH-vitamina D tiveram relação com aumento do risco de comprometimento cognitivo (OR entre 3.03 a 3.61) e da sintomatologia depressiva (OR entre 3.04 a 3.11) por COVID-19 na regressão univariada e multivariada corrigida por comorbidades e sexo (tabela 4). Na regressão corrigida por idade, a redução da 25-OH-vitamina D não teve relação. Níveis baixos de 25-OH vitamina D foram previamente associados ao risco de sintomas depressivos ^{69,70}, déficit cognitivo ^{71,72} e gravidade e mortalidade por COVID-19 ⁷³. Embora a suplementação de vitamina D no tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados não tenha demonstrado benefício ⁷⁴. Entretanto, em

estudos com modelos animais de depressão [ratos com estresse crônico moderado imprevisível (ECMI)], a suplementação de vitamina D melhorou o comprometimento do aprendizado e da memória induzido por ECMI através da prevenção de efeitos adversos (redução de beta-amiloide, fator neurotrófico derivado do cérebro e estresse oxidativo a nível hipocampal) ⁷⁵.

E, por último, TSH elevado (> 3.65 μ IU/mL) foi a variável com maior risco relativo para comprometimento cognitivo (OR entre 10.4 a 15.5), embora na regressão corrigida por sexo não teve relação. Os HTs desempenham papéis críticos na regulação da neuro gênese, sinaptogênese, maturação cerebral e funções cognitivas ⁷⁶. Disfunção tireoidiana foi fortemente relacionada a maior mortalidade e gravidade por COVID-19 ^{23,77,78}. Os níveis médios de TSH aumentam com o avançar da idade, enquanto as concentrações de T4 livre (T4L) permanecem bastante estáveis. Vários estudos e metanálises demonstraram uma associação entre hipertireoidismo subclínico ou baixo nível de TSH e um risco maior de demência ^{79,80}. Entretanto, em estudo recente com pacientes eutireoideos, baixos níveis séricos de T4 livre foram associados a um aumento na deposição cerebral de beta amiloide (A β), e os níveis séricos de TSH tiveram uma associação negativa significativa com o metabolismo da glicose no pré-cúneo ⁸¹.

As principais limitações do nosso estudo foram (i) a ausência de um grupo controle saudável ou pacientes com sintomas leves para correlacionar os resultados da pesquisa, (ii) a falta de avaliação laboratorial de outras interleucinas, como IL-7, IL-10 e fator de necrose tumoral, cujos estudos mostraram sua associação com a patogênese da COVID-19 e inúmeras doenças neuropsiquiátricas, inclusive déficit cognitivo, (iii) a falta de padronização nas técnicas de imagem (TC torácica) adotadas em nosso estudo para distinguir os diferentes tipos dos tecidos analisados (gordura e músculo) em pacientes com COVID-19 e (iv) a falta de padronização do MEEM na avaliação da cognição em estudos brasileiros, principalmente em relação a escolaridade.

Em resumo, fornecemos evidências em um estudo prospectivo, sobre a importância da avaliação precoce da função tireoidiana, dos níveis de 25-OH vitamina D, IL-6 e outros parâmetros metabólicos e tomográficos (composição corporal) em pacientes hospitalizados com COVID-19, dado o bom valor prognóstico para discriminar os pacientes com risco de evoluírem para déficit cognitivo e sintomatologia depressiva após a alta hospitalar. Mais estudos são necessários para confirmar essas observações.

Referências

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [Internet]. *New England Journal of Medicine* 2020;382(8):727–733. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [Internet]. *New England Journal of Medicine* 2020;382(18):1708–1720. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/nejmoa2002032>
3. Lee C, Choi WJ. Overview of COVID-19 inflammatory pathogenesis from the therapeutic perspective [Internet]. *Archives of Pharmacal Research* 2021 44:1 2021;44(1):99–116. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12272-020-01301-7>
4. Clarke SA, Abbara A, Dhillon WS. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review [Internet]. *Endocrinology* 2022;163(1) Available from: </pmc/articles/PMC8500009/>
5. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review [Internet]. *JAMA Cardiol* 2020;5(7):831–840. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763846>
6. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 [Internet]. *Nature Medicine* 2022 28:3 2022;28(3):583–590. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01689-3>
7. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection [Internet]. *JAMA Netw Open* 2021;4(2):e210830–e210830. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2776560>
8. Damiano RF, Guedes BF, de Rocca CC, et al. Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19 [Internet]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2022;272(1):139. Available from: </pmc/articles/PMC8231753/>

9. Soares CN, Brasil P, Carrera RM, et al. Fatal encephalitis associated with Zika virus infection in an adult. *Journal of Clinical Virology* 2016;83:63–65.
10. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, 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* 2020;7(7):611–627.
11. Rogers JP, Watson CJ, Badenoch J, et al. Neurology and neuropsychiatry of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of the early literature reveals frequent CNS manifestations and key emerging narratives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(9):932–941.
12. Kozato N, Mishra M, Firdosi M. New-onset psychosis due to COVID-19 [Internet]. *BMJ Case Reports CP* 2021;14(4):e242538. Available from: <https://casereports.bmj.com/content/14/4/e242538>
13. Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD, et al. Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Severe COVID-19 Infection [Internet]. *JAMA Psychiatry* 2021;78(5):567–569. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2776722>
14. Mondal R, Ganguly U, Deb S, et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review [Internet]. *J Neurovirol* 2021;27(1):12. Available from: </pmc/articles/PMC7765701/>
15. Zelada-Ríos L, Pacheco-Barrios K, Galecio-Castillo M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis and COVID-19: A systematic synthesis of worldwide cases. *J Neuroimmunol* 2021;359:577674.
16. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 [Internet]. *N Engl J Med* 2020;382(26):2574–2576. Available from: </pmc/articles/PMC7182017/>

17. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection [Internet]. *New England Journal of Medicine* 2020;382(23):2268–2270. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2008597>
18. Krasemann S, Haferkamp U, Pfefferle S, et al. The blood-brain barrier is dysregulated in COVID-19 and serves as a CNS entry route for SARS-CoV-2 [Internet]. *Stem Cell Reports* 2022;17(2):307. Available from: [/pmc/articles/PMC8772030/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33794655/)
19. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19 [Internet]. *Nature Neuroscience* 2020 24:2 2020;24(2):168–175. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41593-020-00758-5>
20. Sashindranath M, Nandurkar HH. Endothelial Dysfunction in the Brain: Setting the Stage for Stroke and Other Cerebrovascular Complications of COVID-19 [Internet]. *Stroke* 2021;52(5) Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33794655/>
21. Franke C, Ferse C, Kreye J, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms [Internet]. *Brain Behav Immun* 2021;93:415. Available from: [/pmc/articles/PMC7834471/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33794655/)
22. Morin L, Savale L, Pham T, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19 [Internet]. *JAMA* 2021;325(15):1525–1534. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777787>
23. Beltrão FE de L, Beltrão DC de A, Carvalhal G, et al. Thyroid Hormone Levels During Hospital Admission Inform Disease Severity and Mortality in COVID-19 Patients. *Thyroid* 2021;
24. Kochhann R, Varela JS, de Macedo Lisboa CS, Chaves MLF. Mini Exame do Estado Mental: revisão de pontos de corte ajustados para a escolaridade em uma grande amostra do sul do Brasil [Internet]. *Dement Neuropsychol* 2010;4(1):35–41. Available from: <http://www.scielo.br/j/dn/a/hjKPjtgyVMnfg7xMMRtzBNs/abstract/?lang=pt>

25. Almeida OP. The Mini-Mental State Examination and the Diagnosis of Dementia in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56(3 B):605–612.
26. Andrade L, Gorenstein C, Vieira Filho AH, et al. Psychometric properties of the Portuguese version of the State-Trait Anxiety Inventory applied to college students: Factor analysis and relation to the Beck Depression Inventory. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2001;34(3):367–374.
27. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. *Radiology* 2020;295(3):715–721. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32053470/>
28. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience [Internet]. *PLoS One* 2021;16(2). Available from: </pmc/articles/PMC7870071/>
29. Morin L, Savale L, Pham T, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19 [Internet]. *JAMA* 2021;325(15):1525–1534. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777787>
30. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, et al. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study [Internet]. *Eur J Neurol* 2021;28(10):3348–3359. Available from: </pmc/articles/PMC8250725/>
31. Mazza MG, Palladini M, de Lorenzo R, et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up [Internet]. *Brain Behav Immun* 2021;94:138. Available from: </pmc/articles/PMC7903920/>
32. Frontera JA, Yang D, Medicherla C, et al. Trajectories of Neurologic Recovery 12 Months After Hospitalization for COVID-19: A Prospective Longitudinal Study [Internet].

Neurology 2022;10.1212/WNL.0000000000200356. Available from:
<https://n.neurology.org/content/early/2022/03/21/WNL.0000000000200356>

33. Gouraud C, Bottemanne H, Lahlou-Laforêt K, et al. Association Between Psychological Distress, Cognitive Complaints, and Neuropsychological Status After a Severe COVID-19 Episode: A Cross-Sectional Study [Internet]. *Front Psychiatry* 2021;12. Available from: </pmc/articles/PMC8446522/>

34. van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. *Clin Infect Dis* 2021;73(5):e1089. Available from: </pmc/articles/PMC7717214/>

35. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study [Internet]. *Lancet Respir Med* 2021;9(11):1275–1287. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260021003830/fulltext>

36. Cristillo V, Pilotto A, Cotti Piccinelli S, et al. Premorbid vulnerability and disease severity impact on Long-COVID cognitive impairment [Internet]. *Aging Clin Exp Res* 2022;34(1):257. Available from: </pmc/articles/PMC8747881/>

37. Maley JH, Sandsmark DK, Trainor A, et al. Six-Month Impairment in Cognition, Mental Health, and Physical Function Following COVID-19–Associated Respiratory Failure [Internet]. *Crit Care Explor* 2022;4(4):e0673. Available from: </pmc/articles/PMC8963828/>

38. Nersesjan V, Fonsmark L, Christensen RHB, et al. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared With Matched Control Patients Hospitalized for Non–COVID-19 Illness [Internet]. *JAMA Psychiatry* 2022;79(5):486–497. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2790554>

39. Frontera JA, Yang D, Medicherla C, et al. Trajectories of Neurologic Recovery 12 Months After Hospitalization for COVID-19: A Prospective Longitudinal Study [Internet].

Neurology 2022;10.1212/WNL.0000000000200356. Available from:
<https://n.neurology.org/content/early/2022/03/21/WNL.0000000000200356>

40. Latronico N, Peli E, Calza S, et al. Physical, cognitive and mental health outcomes in 1-year survivors of COVID-19-associated ARDS [Internet]. *Thorax* 2022;77(3):300–303. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/77/3/300>

41. Yang X, Li Z, Wang B, et al. Prognosis and antibody profiles in survivors of critical illness from COVID-19: a prospective multicentre cohort study [Internet]. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2022;128(3):491. Available from: [/pmc/articles/PMC8616737/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166737/)

42. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, et al. Neurological outcomes 1 year after COVID-19 diagnosis: A prospective longitudinal cohort study [Internet]. *Eur J Neurol* 2022;29(6):1685. Available from: [/pmc/articles/PMC9111823/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35111823/)

43. Cacciatore M, Raggi A, Pilotto A, et al. Neurological and Mental Health Symptoms Associated with Post-COVID-19 Disability in a Sample of Patients Discharged from a COVID-19 Ward: A Secondary Analysis [Internet]. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(7). Available from: [/pmc/articles/PMC8998950/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35111823/)

44. García-Grimshaw M, Chirino-Pérez A, Flores-Silva FD, et al. Critical role of acute hypoxemia on the cognitive impairment after severe COVID-19 pneumonia: a multivariate causality model analysis [Internet]. *Neurological Sciences* 2022;43(4):2217. Available from: [/pmc/articles/PMC8754526/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35111823/)

45. Costas-Carrera A, Sánchez-Rodríguez MM, Cañizares S, et al. Neuropsychological functioning in post-ICU patients after severe COVID-19 infection: The role of cognitive reserve [Internet]. *Brain Behav Immun Health* 2022;21:100425. Available from: [/pmc/articles/PMC8818554/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35111823/)

46. Tremblay D, Rapp JL, Alpert N, et al. Mild anemia as a single independent predictor of mortality in patients with COVID-19 [Internet]. *EJHaem* 2021;2(3):319–326. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jha2.167>

47. Rapp JL, Tremblay D, Alpert N, et al. Red cell distribution width is associated with mortality in non-anemic patients with COVID-19. *J Med Virol* 2021;93(7):4130–4132.
48. Liu Y, Geng T, Wan Z, et al. Associations of Serum Folate and Vitamin B12 Levels With Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes [Internet]. *JAMA Netw Open* 2022;5(1):e2146124–e2146124. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2788494>
49. Hasan T, Arora R, Bansal AK, et al. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer [Internet]. *Experimental & Molecular Medicine* 2019 51:2 2019;51(2):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s12276-019-0216-4>
50. Tiemeier H, Ruud van Tuijl H, Hofman A, et al. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: The Rotterdam study [Internet]. *American Journal of Psychiatry* 2002;159(12):2099–2101. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.159.12.2099>
51. Weuve J, Mendes De Leon CF, Bennett DA, et al. The red cell distribution width and anemia in association with prevalent dementia [Internet]. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014;28(2):99. Available from: </pmc/articles/PMC3844541/>
52. Jiang Z, Han X, Wang Y, et al. Red Cell Distribution Width and Dementia Among Rural-Dwelling Older Adults: The MIND-China Study [Internet]. *Journal of Alzheimer's Disease* 2021;83(3):1187. Available from: </pmc/articles/PMC8543291/>
53. Wang Q, Zhao J, Chang H, et al. Homocysteine and Folic Acid: Risk Factors for Alzheimer's Disease—An Updated Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci* 2021;13:225.
54. Patel K v., Mohanty JG, Kanapuru B, et al. Association of the Red Cell Distribution Width with Red Blood Cell Deformability [Internet]. *Adv Exp Med Biol* 2013;765:211. Available from: </pmc/articles/PMC5939938/>

55. Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease [Internet]. *J Neurosci Res* 2017;95(4):943–972. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27350397/>
56. Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: A review [Internet]. *Eur J Neurosci* 2021;53(1):151–171. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150310/>
57. Pietrobon AJ, Teixeira FME, Sato MN. Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. *Front Immunol* 2020; 11:2728.
58. Bradburn S, Sarginson J, Murgatroyd CA. Association of Peripheral Interleukin-6 with Global Cognitive Decline in Non-demented Adults: A Meta-Analysis of Prospective Studies [Internet]. *Front Aging Neurosci* 2017;9(JAN). Available from: </pmc/articles/PMC5766662/>
59. Satizabal CL, Zhu YC, Mazoyer B, et al. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly [Internet]. *Neurology* 2012;78(10):720–727. Available from: <https://n.neurology.org/content/78/10/720>
60. Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner E, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife [Internet]. *Neurology* 2014;83(6):486. Available from: </pmc/articles/PMC4141998/>
61. Simadibrata DM, Lubis AM. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis [Internet]. *Epidemiol Infect* 2020;148 Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/ddimer-levels-on-admission-and-allcause-mortality-risk-in-covid19-patients-a-metaanalysis/143FB6A7467D04AB33A6D7B14849499F>
62. von Känel R, Pazhenkottil AP, Meister-Langraf RE, et al. Longitudinal association between cognitive depressive symptoms and D-dimer levels in patients following acute

myocardial infarction [Internet]. *Clin Cardiol* 2021;44(9):1316–1325. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/clc.23689>

63. Harris RA, Tindale L, Lone A, et al. Aerobic Glycolysis in the Frontal Cortex Correlates with Memory Performance in Wild-Type Mice But Not the APP/PS1 Mouse Model of Cerebral Amyloidosis [Internet]. *Journal of Neuroscience* 2016;36(6):1871–1878. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/36/6/1871>

64. Long DM, Frame A, Reardon PN, et al. Lactate dehydrogenase expression modulates longevity and neurodegeneration in *Drosophila melanogaster* [Internet]. *Aging (Albany NY)* 2020;12(11):10041. Available from: </pmc/articles/PMC7346061/>

65. Mullins R, Reiter D, Kapogiannis D. Magnetic resonance spectroscopy reveals abnormalities of glucose metabolism in the Alzheimer’s brain [Internet]. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(3):262–272. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acn3.530>

66. Xu J, Begley P, Church SJ, et al. Graded perturbations of metabolism in multiple regions of human brain in Alzheimer’s disease: Snapshot of a pervasive metabolic disorder [Internet]. *Biochim Biophys Acta* 2016;1862(6):1084. Available from: </pmc/articles/PMC4856736/>

67. Steinman MQ, Gao V, Alberini CM. The Role of Lactate-Mediated Metabolic Coupling between Astrocytes and Neurons in Long-Term Memory Formation [Internet]. *Front Integr Neurosci* 2016;10(MAR2016). Available from: </pmc/articles/PMC4776217/>

68. Suzuki A, Stern SA, Bozdagi O, et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation [Internet]. *Cell* 2011;144(5):810. Available from: </pmc/articles/PMC3073831/>

69. Ceolin G, Matsuo LH, Confortin SC, et al. Lower serum 25-hydroxycholecalciferol is associated with depressive symptoms in older adults in Southern Brazil [Internet]. *Nutr J* 2020;19(1). Available from: </pmc/articles/PMC7666456/>

70. Yao Y, Fu S, Zhang H, et al. The prevalence of depressive symptoms in Chinese longevous persons and its correlation with vitamin D status [Internet]. *BMC Geriatr* 2018;18(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6114877/](#)
71. Arosio B, Rossi PD, Ferri E, et al. Characterization of Vitamin D Status in Older Persons with Cognitive Impairment [Internet]. *Nutrients* 2022;14(6). Available from: [/pmc/articles/PMC8949190/](#)
72. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease [Internet]. *Neurology* 2014;83(10):920–928. Available from: <https://n.neurology.org/content/83/10/920>
73. Dror AA, Morozov N, Daoud A, et al. Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness [Internet]. *PLoS One* 2022;17(2):e0263069. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0263069>
74. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial [Internet]. *JAMA* 2021;325(11):1053–1060. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776738>
75. Bakhtiari-Dovvombaygi H, Izadi S, Zare M, et al. Vitamin D3 administration prevents memory deficit and alteration of biochemical parameters induced by unpredictable chronic mild stress in rats [Internet]. *Scientific Reports* 2021 11:1 2021;11(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-95850-6>
76. Raymaekers SR, Darras VM. Thyroid hormones and learning-associated neuroplasticity. *Gen Comp Endocrinol* 2017;247:26–33.
77. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study [Internet]. *Thyroid* 2020;thy.2020.0363. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2020.0363>

78. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, et al. Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19 [Internet]. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(2):e926–e935. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33141191/>
79. George KM, Lutsey PL, Selvin E, et al. Association Between Thyroid Dysfunction and Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study [Internet]. *J Endocrinol Metab* 2019;9(4):82. Available from: </pmc/articles/PMC7223793/>
80. Rieben C, Segna D, da Costa BR, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cognitive Decline: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies [Internet]. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(12):4945–4954. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/101/12/4945/2765080>
81. Choi HJ, Byun MS, Yi D, et al. Associations of thyroid hormone serum levels with in-vivo Alzheimer’s disease pathologies [Internet]. *Alzheimers Res Ther* 2017;9(1):1–9. Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-017-0291-5>

APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MAIORES DE 18 ANOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Função tireoidiana, status nutricional de iodo e biomarcadores hormonais e imunológicos como fatores prognósticos em pacientes com infecção pelo SARS-Cov-2 internados na rede referenciada de hospitais do município de João Pessoa

Estou participando de livre e espontânea vontade, de uma pesquisa que tem como objetivo principal coletar informações que permitam a elaboração de indicadores que reflitam alterações metabólicas, hormonais e no estado nutricional de iodo nos pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-Cov-2). A pesquisa se justifica pela inexistência de informações acerca da nova doença infecciosa que se tornou uma epidemia no mundo, visando assim, prevenir e controlar doenças que possam estar associadas como doenças da tireoide, diabetes, hipertensão arterial, etc.

Os pacientes serão atendidos nos hospitais: Hospital Santa Isabel (HSI), Complexo de Doenças Infecto Contagiosas Clementino Fraga e Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires. Responderão a perguntas feitas pelos pesquisadores relacionados ao estudo (questionário padronizado para avaliar dados socioeconômicos, sintomas e sinais relacionados ao estudo, questionário para avaliar a gravidade das doenças). No exame físico, serão avaliadas as medidas antropométricas (peso, altura, IMC, circunferência da cintura abdominal, torácica e cervical, circunferência do braço, circunferência da panturrilha), teste de força de pressão palmar para avaliar a capacidade funcional. Realizarão exames de sangue (dosagem da vitamina D, bioquímica e hormônios) e coleta de urina para analisarmos a quantidade de iodo na urina. Você não contará com nenhum benefício financeiro ao participar da pesquisa, mas estará contribuindo para a identificação e prevenção de doenças relacionadas a nova pandemia do coronavírus na população da sua cidade.

Os riscos envolvidos nessa pesquisa são: 1) Físicos: os sujeitos da pesquisa podem apresentar desconforto ou dor na coleta de sangue com lanceta do digital com risco de contaminação, sangramento e infecção; 2) Psicológicos: os sujeitos podem ter suas emoções modificadas ou sentirem-se constrangidos na realização de um procedimento (antropometria, coleta de urina e sangue) e/ou ao fornecer dados pessoais, de saúde ou socioeconômicos; 3) Sociais: decorrentes de eventual quebra de sigilo das informações obtidas. A possibilidade de ocorrência do dano será minimizada através da atuação de equipe de pesquisa competente, com condutas baseadas nos critérios da biossegurança e acompanhamento ético, garantindo inclusive proteção da confidencialidade.

Em qualquer etapa do estudo, terei acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são os médicos Fabyan Esberard de Lima Beltrão, que pode ser encontrado no Hospital Universitário Lauro Wanderley (Ambulatório de Endocrinologia ou na enfermaria de Clínica Médica no HULW) ou E-mail: fesberard@gmail.com ou Tel. 996000460. Em caso de eventual necessidade sobre os meus

direitos como participante nesse estudo, poderei procurar o Comitê de Ética em Pesquisa no Hospital Universitário Lauro Wanderley (2º andar – Campus I – UFPB) ou ligar para o tel. (83)3216-7964.

Declaro que a minha participação no estudo é voluntária (sem qualquer forma de pagamento), e que estarei contribuindo no aumento de conhecimento sobre essa doença. Estou esclarecido (a) de que minha recusa em participar do estudo ou a minha desistência no curso do mesmo não afetará a qualidade e a disponibilidade da assistência médica que me será prestada.

Será garantido o meu anonimato e guardado sigilo de todos os dados. Autorizo a apresentação dos resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicação em revistas científicas.

Ao final da pesquisa, se for do meu interesse, terei livre acesso ao conteúdo da mesma, podendo discutir os dados, com o pesquisador (a).

Fui informado (a) sobre a natureza, objetivo, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo, concordo com as explicações que a mim foram prestadas e confirmo que recebi uma via deste termo.

Nome do Paciente: _____

Assinatura do Paciente: _____
ou Responsável Legal

Data: / /



Confirmo que expliquei pessoalmente as informações necessárias sobre esse estudo ao paciente acima mencionado.

Informo que o documento contém duas páginas e que tanto o pesquisador quanto o participante, deverão rubricar a primeira e assinar a última página.

Nome do Pesquisador: _____

Assinatura do Pesquisador: _____

Data: / /

ANEXOS

ANEXO I – QUESTIONÁRIOTELEFONES: _____
_____**DADOS PESSOAIS**

Data da Avaliação: _____ Avaliador: _____

Data de admissão: _____ ; Prontuário: _____ ; Boletim: _____

Nome: _____

Sexo: _____ Idade: _____ Data de nascimento: _____ Etnia: _____

Endereço: _____

Nível de escolaridade (anos): _____ Nível de instrução: analfabeto 1 grau completo 1 grau incompleto 2 grau completo 2 grau incompleto superior completo superior incompleto.Estado civil: casado solteiro divorciado viúvo, _____ Profissão: _____Motivo da admissão: _____

Comorbidades: () Diabetes Mellitus -Tipo: _____ ; () Hipertensão Arterial; () Cardiopatia; () DPOC;

() Asma; () Dislipidemia; () Tireoidopatia _____ ; () Câncer _____

() Animais domésticos em casa – Quais: _____ ; () Obesidade

Outras: _____

Tabagismo () SIM () NÃO Quantidade: _____ Tempo: _____

Etilismo () SIM () NÃO Quantidade: _____ Tempo: _____

Quedas no último ano= sim não, (se sim, uma duas ou mais de duas)

Atividade Física: () SIM () NÃO Qual: _____ Frequência: _____

USO DE FÁRMACOS (Medicamentos):

Nome científico	Posologia (Dose diária) e horário que faz uso	Há quanto tempo faz uso?

INTOMAS INICIAIS

Início dos sintomas _____; () Febre (>37,8°C); () Tosse; () Dispneia; () Mialgia; () Fadiga;
 () Cefaleia; () Adinamia; () Odinofagia; () Anosmia; () Ageusia; () Tontura; () lipotímia;
 () Diarreia; () Dor abdominal; () Náuseas/Vômitos; () Dor ou secreção ocular.

Outros sintomas: _____

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

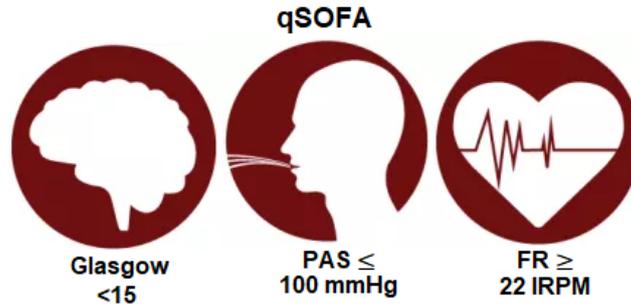
Peso corporal (kg): _____, Altura (metros): _____ IMC: _____

Circunferência do quadril: _____; Abdômen: _____; Panturrilha: _____ Braço _____

Valores da força de prensão palmar: 1- ____, 2- ____, 3- ____, M- _____;

Sat de O2 na admissão _____; Escore News 2 na admissão _____

Escala de Glasgow _____; Escore q-SOFA na admissão: _____



SINAIS VITAIS – ADMISSÃO

FC: _____

FR: _____

PAS: _____

PAD: _____

TEMP.: _____

SO2: _____

SUP. O2: _____

GLICEMIA CAP.: _____

National Early Warning Score (NEWS)*

Parâmetros Fisiológicos	3	2	1	0	1	2	3
Frequência Respiratória	≤8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥25
Saturação de Oxigênio	≤91	92 - 93	94 - 95	≥96			
Uso de O2 suplementar		Sim		Não			
Temperatura	≤35,0		35.1 - 36.0	36.1 - 38.0	38.1 - 39.0	≥39.1	
Pressão Arterial Sistólica	≤90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥220
Frequência Cardíaca	≤40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥131
Nível de Consciência				A			V, P, or U

A - alerta V - resposta ao estímulo verbal P - resposta ao estímulo doloroso U - inconsciente

Questionários de informações clínico-laboratoriais (referente à avaliação desde a admissão ou primeiro atendimento hospitalar até a alta):

	Data	Valor
Primeira glicemia capilar na admissão hospitalar		
Glicemia capilar mais elevada		
Menor glicemia capilar desde admissão hospitalar		
Média das glicemias capilares nas últimas 48 horas		
Creatinina sérica mais elevada		
Uréia sérica mais elevada		
Presença de alteração hidro-eletrolítica		
Temperatura corporal mais elevada		
Frequência respiratória mais elevada		
Pressão arterial sistólica mais elevada		
Pressão arterial sistólica mais reduzida		
Troponina sérica mais elevada		
Transaminases séricas mais elevadas		
Menor contagem de plaquetas		
Maior contagem de leucócitos		
Menor contagem de leucócitos		
Valor inicial de hemoglobina glicada		
Maior valor de bilirrubina		
Maior relação PaO ₂ /FIO ₂		
Menor relação PaO ₂ /FIO ₂ (na enfermaria)		
Menor relação PaO ₂ /FIO ₂ (na UTI)		
Menor SO ₂		
Maior valor de D-dímero		
Maior valor de PCR		
Maior valor de CK		

Resultados de sorologia e culturas (hemocultura, cultura de secreção _____)

Influenza A e B, Vírus sincicial respiratório _____

Exames de imagem	Data	Sim/não	Especificações
Raio X tórax (pulmões limpos)			
Raio X tórax (infiltrados pulmonares)			
Raio X tórax (derrame pleural)			
Raio X tórax (nódulos)			
TC tórax (vidro fosco heterogêneo)			
TC tórax (derrame pleural)			
TC tórax (nódulos)			
ECG (alterações)			
Outros			

Procedimentos	(início e fim)	Especificações (dose, etc)
Insulinoterapia		
Cânula nasal de oxigênio		
CPAP		
Ventilação mecânica invasiva		
Acesso venoso central		
Bloqueio neuromuscular		
Broncodilatadores inalatórios		
Vasopressores		
Transfusões		
Antihipertensivos		
Anticoagulantes		
Hidroxicloroquina ou cloroquina		
Azitromicina		
Dexametasona		
Hidrocortisona		
Prednisona ou prednisolona		
Antivirais		
Outros		
Outros		

Medicações da alta: _____

UTI	Data	Sim/não	Especificações
Admissão			
Choque			
Relação PaO2/FiO2			
Maior FIO2 na UTI			
Escore NEWS na admissão			
Escore q-SOFA na admissão			
Outros			

EXAMES Data: ____ / ____ / ____

Gasometria Arterial	Entrada Data / /	Gasometria na admissão da UTI Data / /	Saída Data / /
pH			
pO2			
PCO2			
BIC			
BE			
SaO2			
FiO2			
PaO2/FiO2			

EXAMES DE ACOMPANHAMENTO

Exames	Data / /	Data / /	Data / /	Data / /
D- Dímero				
PCR				
Ferritina				
DHL				
Leucócitos				
Creatinina				
Troponina				
Mioglobina				
CKMB				

EXAMES Data Interna: ____ / ____ / ____ Data Externa: ____ / ____ / ____

Exame	Valor	Exame	Valor	Exame	Valor
TSH		Albumina		Colesterol total	
T4 livre		Hg glicada		LDL	
T3 livre		Glicose		HDL	
T3 reverso		TGO		Triglicédeos	
anti-TPO		TGP		Hemoglobina	
Tireoglobulina		Gama-GT		HCT	
Leptina		BT		VCM	
D- Dímero		BD		Leucócitos	
PCR		BI		Plaquetas	
Ferritina		TP		Anti-HIV	
Pro-calcitonina		INR		Anti-HCV	
Troponina		Ureia		Anti-HBs	
Interleucina 6		Creatinina		Interleucina 4	
DHL		Ácido Úrico		Interleucina 10	
25-OH-vitamina D		Sódio		Interleucina 13	
PTH		Potássio		Interleucina 17	
Magnésio		Fosforo		TNF-alfa	
Calcio		Lactato		IFN-gama	
Iodúria		CK total		BNP	
BCG		CKMB			

Outros: _____

ETAPAS:

1. Assinar o termo de consentimento
2. Realizar Questionário (epidemiológico)
3. Realizar medidas antropométricas
4. Solicitar exames de sangue (função tireoidiana, citocinas, vitamina D, PTH e demais exames) e urina (Iodúria)
5. Realizar após a alta do paciente (4- 8 semanas) o teste tuberculínico e a avaliação da força muscular com o dinamômetro.

Assinatura: _____

Data: _____



UFPB - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
PARAÍBA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Função tireoidiana, status nutricional de iodo e biomarcadores hormonais e imunológicos como fatores prognósticos em pacientes com infecção pelo SARS-Cov-2 internados na rede referenciada de hospitais do município de João Pessoa

Pesquisador: Fabyan Esberard de Lima Beltrao

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 31562720.9.0000.5183

Instituição Proponente: Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.024.145

Apresentação do Projeto:

Protocolo de pesquisa (Versão_1), vinculado ao Hospital Universitário Lauro Wanderley/EBSERH/UFPB, sob a responsabilidade do pesquisador Fabyan Beltrão.

Informações da 'Apresentação do Projeto, Objetivo da pesquisa e Avaliação dos riscos e Benefícios foram extraídas do Projeto Detalhado e do formulário Informações Básicas da PB:

. INTRODUÇÃO

1.1. Pandemia da infecção pelo SARS-Cov-2 (COVID-19)

O novo Coronavirus (SARS-Cov-2) foi identificado como agente etiológico do surto de doenças respiratórias detectado, pela primeira vez, em Wuhan, China, em dezembro de 2019 (1). Alguns pacientes com a Doença do Coronavirus 19 (COVID-19), particularmente aqueles com idade avançada, diabetes, obesidade e hipertensão, apresentavam estado de saúde crítico na admissão e progrediram rapidamente para a morte dentro de duas a três semanas após início da doença (2–4).

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 58.059-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7964

Fax: (83)3216-7522

E-mail: comitedeetica.hulw2018@gmail.com



UFPB - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
PARAÍBA



Continuação do Parecer: 4.024.145

(ii) Avaliar a correlação entre dados antropométricos e de força muscular (dinamometria), em pacientes portadores do COVID-19 admitidos nas unidades de enfermagem, Semi-UTI e UTI e mortalidade, aspectos sócio-demográficos, inflamatórios, radiológicos e clínicos associados à SRAG.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com as informações contidas no protocolo de pesquisa, os riscos envolvidos nessa pesquisa são:

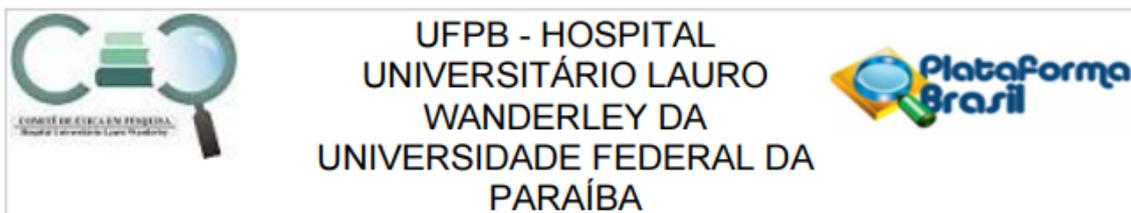
- 1) Físicos: os sujeitos da pesquisa podem apresentar desconforto ou dor na coleta de sangue com lanceta do digital com risco de contaminação, sangramento e infecção;
- 2) Psicológicos: os sujeitos podem ter suas emoções modificadas ou sentirem-se constrangidos na realização de um procedimento (antropometria, coleta de urina e sangue) e/ou ao fornecer dados pessoais, de saúde ou socioeconômicos;
- 3) Sociais: decorrentes de eventual quebra de sigilo das informações obtidas.

Os riscos físicos e/ou biológicos são mínimos para o paciente uma vez que o estudo é meramente observacional. A coleta de sangue e urina para dosagem dos biomarcadores será efetuada no momento da primeira coleta de sangue para exames de rotina da unidade de internação. Todos os pacientes serão manejados em sistema de isolamento, com observação cuidadosa de dados vitais e SaO₂.

O acesso aos dados registrados em prontuário de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana. O Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) será assinado eletronicamente por um Tablet protegido por uma capa de plástico individual para cada paciente e posteriormente o tablet será descontaminado com luz ultra violeta de onda de 254 nanômetros e álcool gel e os pesquisadores apenas analisarão dados não identificados (anônimos).

Em relação aos benefícios, o pesquisador refere que a pesquisa se justifica pela inexistência de informações acerca da nova doença infecciosa que se tornou uma epidemia no mundo, visando assim, prevenir e controlar doenças que possam estar associadas como doenças da tireoide,

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.059-900
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7964 **Fax:** (83)3216-7522 **E-mail:** comitedeetica.hulw2018@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.024.145

diabetes, hipertensão arterial, etc.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta-se com instrução completa e adequada do processo, conforme diretrizes contidas na Resolução 466/2012, pertinência e valor científico para a comunidade em geral.

Em relação à amostra, o pesquisador esclarece como foi definido o quantitativo de 200 participantes registrados na Plataforma através da realização de cálculo amostral.

A metodologia apresenta-se adequada aos objetivos pretendidos, com identificação das etapas e procedimentos, bem como dos responsáveis pelo atendimento e acompanhamento dos participantes.

Quanto aos instrumentos de coleta, os mesmos foram devidamente apresentados no projeto ajudando a compreender as variáveis que serão contempladas.

Em relação à avaliação do binômio risco-benefício, o projeto considera o grau de vulnerabilidade dos participantes e apresenta as medidas protetoras cabíveis.

O TCLE expressa de forma clara a garantia dos direitos fundamentais do sujeito de pesquisa (informação, privacidade, recusa inócua, desistência, indenização, ressarcimento, acesso ao pesquisador e ao CEP). O mesmo também permite aos participantes pleno conhecimento dos objetivos do estudo, dos procedimentos de coleta, dos riscos possíveis e dos benefícios que o estudo poderá trazer.

Em relação à metodologia de análise dos dados a mesma se encontra bem definida quanto aos procedimentos cabíveis.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos/termos:

1. Anuência do Hospital Universitário Lauro Wanderley

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.059-900
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7964 **Fax:** (83)3216-7522 **E-mail:** comitedeetica.hulw2018@gmail.com



UFPB - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
PARAÍBA



Continuação do Parecer: 4.024.145

2. Anuência do Hospital Santa Isabel
3. Instrumento de coleta de dados
4. Anuência do Hospital Clementino Fraga
5. Anuência do Hospital Metropolitano
6. Projeto detalhado
7. TCLE
8. Folha de rosto

Recomendações:

(O)A pesquisador(a) responsável e demais colaboradores deverão MANTER A METODOLOGIA PROPOSTA E APROVADA PELO CEP-HULW.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que o estudo apresenta viabilidade ética e metodológica e encontra-se em consonância com as diretrizes da Resolução 466/2012, do CNS, MS, somos favoráveis ao desenvolvimento da investigação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ratificamos o parecer de APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa, emitido pelo Colegiado do CEP/HULW, em reunião ordinária realizada em 12 de maio de 2020.

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES PARA O(S) PESQUISADORES

. O participante da pesquisa e/ou seu responsável legal deverá receber uma via do TCLE na íntegra, com assinatura do pesquisador responsável e do participante e/ou responsável legal. Se o TCLE contiver mais de uma folha, todas devem ser rubricadas e com aposição de assinatura na última folha. O pesquisador deverá manter em sua guarda uma via do TCLE assinado pelo participante por cinco anos.

. O pesquisador deverá desenvolver a pesquisa conforme delineamento aprovado no protocolo de pesquisa e só descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade, pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

Lembramos que é de responsabilidade do pesquisador assegurar que o local onde a pesquisa será realizada ofereça condições plenas de funcionamento garantindo assim a segurança e o bem-estar dos participantes da pesquisa e de quaisquer outros envolvidos.

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 58.059-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7964

Fax: (83)3216-7522

E-mail: comitedeetica.hulw2018@gmail.com



UFPB - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
PARAÍBA



Continuação do Parecer: 4.024.145

Eventuais modificações ao protocolo devem ser apresentadas por meio de EMENDA ao CEP/HULW de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

O pesquisador deverá apresentar o Relatório PARCIAL E/OU FINAL ao CEP/HULW, por meio de NOTIFICAÇÃO online via Plataforma Brasil, para APECIAÇÃO e OBTENÇÃO da Certidão Definitiva por este CEP. Informamos que qualquer alteração no projeto, dificuldades, assim como os eventos adversos deverão ser comunicados a este Comitê de Ética em Pesquisa através do Pesquisador responsável uma vez que, após aprovação da pesquisa o CEP-HULW torna-se co-responsável.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_hosp_metropolitano.pdf	12/05/2020 20:49:17	MARIA ELIANE MOREIRA FREIRE	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1550342.pdf	08/05/2020 00:32:05		Aceito
Parecer Anterior	fichaiodo2.pdf	08/05/2020 00:31:34	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Outros	anuenciahsi1.pdf	08/05/2020 00:28:36	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Outros	questicovid19iod.docx	08/05/2020 00:28:14	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Outros	AnCFiodo.pdf	08/05/2020 00:25:26	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Outros	fichaiodo.pdf	08/05/2020 00:24:48	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVIDIoduria.doc	08/05/2020 00:24:11	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termoioduria.doc	08/05/2020 00:21:17	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito
Folha de Rosto	Folhalodo.pdf	08/05/2020 00:17:33	Fabyan Esberard de Lima Beltrao	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.059-900
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7964 **Fax:** (83)3216-7522 **E-mail:** comitedeetica.hulw2018@gmail.com



UFPB - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
PARAÍBA



Continuação do Parecer: 4.024.145

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 12 de Maio de 2020

Assinado por:
MARIA ELIANE MOREIRA FREIRE
(Coordenador(a))

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 58.059-900

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7964

Fax: (83)3216-7522

E-mail: comitedeetica.hulw2018@gmail.com