

A CORRELAÇÃO ENTRE A SÍNDROME PÓS-COVID-19 E SINTOMAS NEUROCOGNITIVOS

THE CORRELATION BETWEEN POST-COVID-19 SYNDROME AND NEUROCOGNITIVE SYMPTOMS

LA CORRELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME POST-COVID-19 Y LOS SÍNTOMAS NEUROCOGNITIVOS

Matheus Ferreira Ragazani¹
Renata Dellalibera-Joviliano²

RESUMO: Aos sintomas de incidência em diversos aparelhos humanos persistentes após um caso (ou provável) de Covid-19 - seja ele leve, assintomático ou grave - foi dado o nome de Síndrome pós-Covid-19 ou *Long-Covid*. Este artigo buscou como objetivo principal elucidar a correlação entre a cronificação da Covid-19 e os danos ao processamento neurocognitivo percebidos em indivíduos um dia afetados pelo vírus da SARS-CoV-2, ressaltando seus mecanismos de invasão do Sistema Nervoso Central (SNC), as manifestação de sequelas a longo prazo e as possibilidades de atenuação desses sintomas. A metodologia para tal consistiu em uma Revisão Integrativa da Literatura por pesquisa manual de artigos científicos publicados nas plataformas digitais Pubmed e SCOPUS, de 2020 a 2024, em inglês. O trabalho evidenciou a inflamação, danos às células endoteliais e o transporte axonal direto como principais modos de invasão do vírus ao SNC, além de um perfil dúbio de manifestações e antioxidantes como alternativa terapêutica. Por fim, ressalta-se a importância da pesquisa contínua para padronização do quadro crônico da doença e a implantação de melhores alternativas terapêuticas, sejam elas através dos processos de invasibilidade viral ou não.

190

Palavras-chave: *Long-Covid*. Danos. Cognição.

ABSTRACT: The symptoms that persist in various human systems after a case (or probable case) of Covid-19 - whether mild, asymptomatic or severe - have been given the name Post-Covid-19 Syndrome or Long-Covid. The main objective of this article was to elucidate the correlation between the chronicity of Covid-19 and the damage to neurocognitive processing perceived in individuals once affected by the SARS-CoV-2 virus, highlighting its mechanisms of invasion of the Central Nervous System (CNS), the manifestation of long-term sequelae in it and the possibilities of mitigating these symptoms. The methodology for this consisted of an Integrative Literature Review by manual search of scientific articles published in the Pubmed and SCOPUS digital platforms, from 2020 to 2024, in English. The study demonstrated inflammation, damage to endothelial cells and direct axonal transport as the main modes of the viral invasion into the CNS, in addition to an ambiguous profile of manifestations and antioxidants as a therapeutic alternative. Finally, the importance of continuous research to standardize the chronic picture of the disease and the implementation of better therapeutic alternatives, whether through viral invasiveness processes or not, is highlighted.

Keywords: Long-Covid. Damage. Cognition.

¹Graduando em Medicina. Universidade de Ribeirão Preto – Unaerp.

²Orientadora. Universidade de Ribeirão Preto – Unaerp.

RESUMEN: Los síntomas de incidencia en varios sistemas humanos que persisten en presencia de un caso (o caso probable) de Covid-19 -ya sea leve, asintomático o grave- se denomina Síndrome Post-Covid-19 o *Long-Covid*. El principal objetivo de este artículo fue esclarecer la correlación entre la cronicidad del Covid-19 y el daño al proceso neurocognitivo percibido en individuos en ocasiones afectados por el virus de SARS-CoV-2, destacando sus mecanismos de invasión del Sistema Nervioso Central (SNC), la manifestación de consecuencias a largo plazo y las posibilidades de mitigar estos síntomas. La metodología para esto consistió en una Revisión Integrativa de la Literatura mediante una búsqueda manual de artículos científicos publicados en las plataformas digitales Pubmed and SCOPUS, del 2020 al 2024, en idioma inglés. El trabajo destacó la inflamación, el daño a las células endoteliales y el transporte axonal directo como principales modos de invasión del virus al SNC, además de un perfil de manifestación dudoso y antioxidantes como alternativa terapéutica. Finalmente, destaca la importancia de continuar con la investigación para estandarizar la cronicidad de la enfermedad y la implementación de mejores alternativas terapéuticas, ya sea a través de procesos virales o virales invasivos.

Palabras clave: *Long-Covid*. Daño. Cognición.

INTRODUÇÃO

O recente fenômeno epidemiológico da Covid-19 se revelou como o maior surto infeccioso global enfrentado na última década, tendo sido caracterizado oficialmente uma pandemia viral em Março de 2020 e acometido milhões de pessoas de diversas situações socioeconômicas e nacionalidades. Hoje em dia, mais de quatro anos desde o início da pandemia, mesmo após o desenvolvimento das vacinas que trouxeram estabilização da condição agressora do vírus (SARS-CoV-2) e diminuição de seus sintomas agudos, ainda há adversidades trazidas por esse agente. (ALVES E e BEBER B, 2023)

Os novos efeitos da Covid-19 naqueles que se recuperaram da fase aguda da doença foram agrupados no conceito de Síndrome pós-Covid-19 ou simplesmente Long-Covid, que demonstra grande incidência em diversos aparelhos como o cardiovascular, o locomotor, psicológico e neurológico, respiratório, entre outros (LIPPI G ,*et al.*, 2023). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) se relacionam com sintomas prejudiciais às ações cotidianas de indivíduos com história de infecção provável ou confirmada de Covid-19 que têm início desde 3 meses após o aparecimento dos sintomas agudos, persistindo, com possibilidade de sequelas ainda mais prevalentes sem explicação por diagnósticos alternativos. Nesse contexto, tem se observado muitas queixas de perda de memória, depressão, comprometimento cognitivo ou “névoa/neblina cerebral”, distúrbios do sono, etc. (HUGON J, *et al.*, 2021).

Epidemias prévias de outros coronavírus humanos (HCoV) como a de 2003 demonstraram seu neurotropismo, tendo sido encontrado no líquido e no sistema nervoso central (SNC) em menos de uma semana, com biópsias detectando genomas de SARS-Cov no hipotálamo e córtex cerebral. Já as vítimas do MERS-CoV no Oriente Médio apresentaram lesões nas substâncias brancas dos lobos frontal, temporal e parietal (KUMAR S, *et al.*, 2021). Enquanto o SARS-CoV-2

propriamente dito se mostrou capaz de depositar seu RNA no cérebro de 30 a 40% de pacientes falecidos pela Covid-19 rastreados por necropsia; mesmo que outras autópsias não tenham apresentado alterações histológicas nem genoma do vírus no SNC (YONG SJ, 2021). Isso reforça a importância de entender a origem desses danos e investigar seus sintomas, no entanto, ainda há pouca pesquisa testando a neurocognição na COVID longa.

A título de compreender a maneira com que um vírus que compromete tipicamente o sistema respiratório em sua fase aguda consegue causar danos ao sistema nervoso, foram estabelecidas algumas hipóteses. Acredita-se que a invasão pode ocorrer por *tight junctions* da barreira hematoencefálica, comprometidas por inflamação (muito relacionada a espécies reativas de oxigênio) e danos a células endoteliais com receptores para proteínas *spike*, sendo o marcador da agressão o maior número de progenitores dessas células. Pode também haver infecção direta de neurônios periféricos e olfatórios, atingindo o SNC por transporte axonal, ou dano a outros aparelhos como o respiratório (pelo centro respiratório) (ZIFKO UA, *et al.*). Estudos traçam a hipótese de haver danos cognitivos comuns também por desmielinização de axônios do SNC.

Há certas evidências de um envolvimento do tronco encefálico nas respostas inflamatórias, neurodegeneração e invasão viral. No entanto, dentre as áreas danificadas, o lobo temporal e o hipocampo nos Cornos de Amon CA₁ e CA₃ parecem focos de maior importância, ocasionando mudança na morfologia e função do hipocampo, o que a curto prazo traz danos ao aprendizado e a longo prazo traz prejuízo da memória espacial (RITCHIE K, *et al.*, 2020). Já confirmaram-se por diversos estudos, inclusive por neuroimagem, a redução de massa encefálica de substância cinzenta nessas áreas em quadros de Síndrome Pós-Covid (MATIAS-GUIU JA e DÍEZ-CIRARDA M, 2023).

Mesmo com todas essas evidências do neurotropismo do vírus cronicamente, ainda há trabalhos que demonstram a prevalência da não danificação do SNC por ele. Esse é o caso de 24 experimentos comparativos realizados com estudantes de psicologia afetados e não afetados pela doença. Através de análises do Fator de Bayes foram avaliados seus desempenhos em testes cognitivos em função da infecção e sugerindo como conclusão que a infecção por COVID-19 dificilmente tem impacto na cognição de alunos universitários (FRANCIS G e THUNELL E, 2022). Da mesma forma, uma análise da situação emocional e neurocognitiva realizada com pacientes que foram internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) por Covid-19 demonstrou que 25 deles, acompanhados por telefone durante 8 meses após a alta pelo questionário *Cognitive Reserve Index*, dificilmente demonstraram déficits cognitivos, e quando demonstraram prevaleceram nas funções executivas e multidomínios (DE TANTI A, *et al.* 2023).

Muito disso pode ser contrariado e explicado por outros estudos como o “COVID and Cognition Study” (COVCOG) 1 e 2 que correlacionam a gravidade inicial da doença, categorias de sintomas nas fases inicial e contínua, bem como amostras de desempenho em testes de memória, linguagem e função executiva com a predição da ocorrência de sintomas cognitivos. Tudo isso através de um estudo transversal e longitudinal com 181 pessoas que tiveram Covid-19 e 185 que não. A relevância se dá pois os resultados foram semelhantes aos encontrados em estudos maiores sobre Long-COVID, sugerindo que essa amostra menor é representativa da comunidade maior de pacientes com COVID prolongada (GUO P, *et al.*, 2022). Ainda assim, há uma lacuna no conhecimento sobre a relação de comorbidades como extremos de idade, doenças crônicas (diabetes, hipertensão, etc.) e obesidade ao aparecimento dessas manifestações.

Mantendo esses aspectos em vista, procura-se maneiras de combater esses sintomas e trazer melhor qualidade de vida aos sobreviventes da infecção. Uma proposta muito avaliada foi a terapia a partir compostos antioxidantes, capazes de diminuir o estresse oxidativo sofrido por neurônios durante uma exposição prolongada a espécies reativas de oxigênio (ERO) na Covid-19, partindo do pressuposto que esse os danos provenientes desse estresse bem como a disfunção mitocondrial são também mecanismos de patogênese das manifestações cognitivas. Foi apresentado o extrato de Ginkgo biloba agindo diretamente contra a neurodegeneração, assim como trazidas propostas de implementação de nanocarreadores (lipossomas, cubossomos, micelas, entre outros) para amplificar a ação de antioxidantes, principalmente os fitoquímicos, e outros neuroprotetores. (AKANCHISE T e ANGELOVA A; 2023).

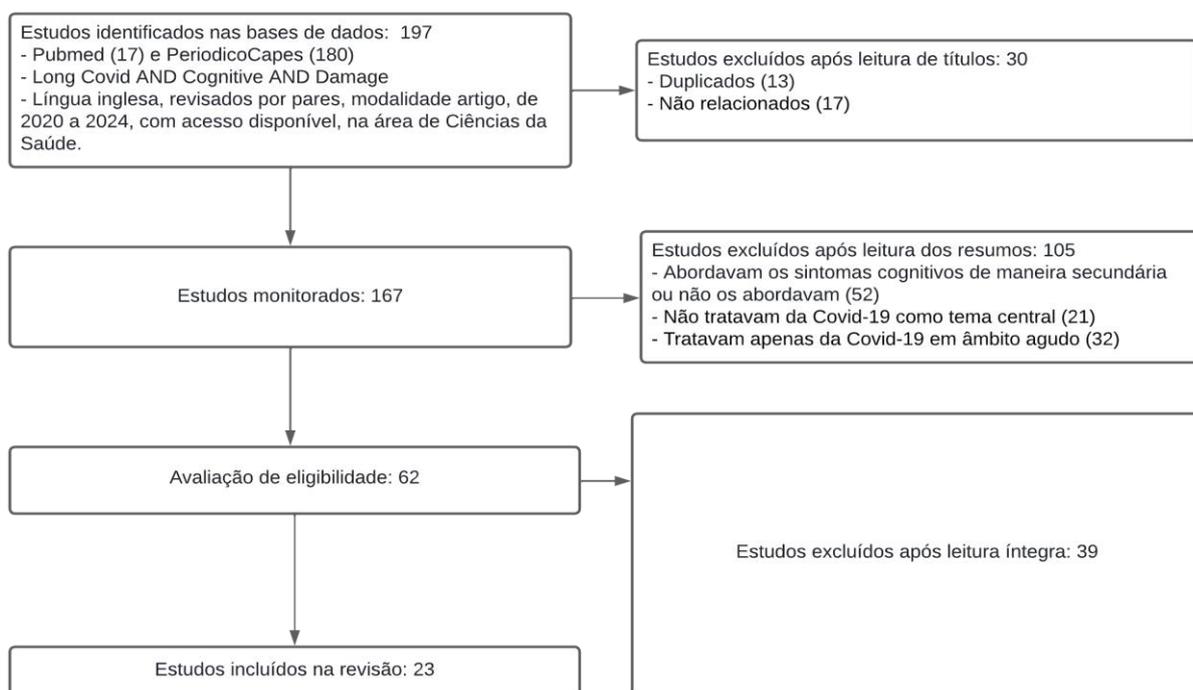
Portanto, o objetivo primário deste trabalho é elucidar a relação da cronificação da Covid-19 com os danos ao processamento cognitivo percebidos em indivíduos um dia afetados pela doença, em abordagens patogênica, manifestativa e terapêutica.

MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de um estudo bibliográfico do tipo revisão integrativa da literatura, com o objetivo de avaliar o perfil da síndrome pós-Covid-19 em seu âmbito de sintomas cognitivos. Inicialmente, definiu-se as palavras-chave e operadores booleanos para as buscas, sendo realizada, a seguir, uma pesquisa na base de dados escolhida e um registro da quantidade de trabalhos encontrados. Para a realização da presente revisão, foram escolhidos os descritores: “Long Covid”, “Cognitive” e “Damage”, selecionados por meio da lista controlada de vocabulários Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Nesse ínterim, realizou-se a busca na base de dados PubMed e Periodicos CAPES (SCOPUS), utilizando-se os operadores booleanos

da seguinte forma: Long Covid AND Cognitive AND Damage. Os filtros foram definidos para trabalhos de língua inglesa, publicados de 2020 a 2024 e com o acesso disponível, revisados por pares, na área de Ciências da Saúde e na modalidade de recurso “artigo”, sendo encontrados 197 artigos. A seguir, fez-se então uma pré-seleção a partir da leitura dos títulos, sendo excluídos aqueles que: estavam duplicados nas bases de dados utilizadas (13) e aqueles que foram encontrados por esse método mas não se relacionavam com a temática (17); restando 167 trabalhos. Como continuidade, leu-se os resumos dos trabalhos pré-selecionados aplicando-se os mesmos critérios de exclusão previamente citados e os seguintes: não abordavam os sintomas cognitivos ou abordavam de forma secundária (52); que não tratavam da Covid-19 como tema central (21); que tratavam da Covid-19 apenas em seu âmbito agudo e não de sua cronificação (32), sendo excluídos, nesta etapa, 105 artigos. Nesse ínterim, um total de trabalhos foram selecionados para avaliação de elegibilidade, constituída pela leitura na íntegra, e posterior retirada de textos que, além dos critérios supracitados: não apresentavam o texto completo para a leitura, não disponibilizavam o trabalho no idioma Inglês, não correlacionaram a Síndrome pós-Covid-19 com a causa de sintomas neurológico ou associavam-a em questão a outra variável. Em suma, 59 artigos foram excluídos até então pelos critérios de inclusão e exclusão supracitados, sendo incluídos 23 (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma contendo o processo de seleção dos artigos para exclusão ou inclusão na revisão, representando os critérios descritos na metodologia.



Fonte: Autores, 2024.

RESULTADOS

Fisiopatologia do quadro neurocognitivo na Covid Longa:

Através da análise dos estudos selecionados, foi possível traçar a origem dos sintomas cognitivos da Síndrome-Pós-Covid-19, que então se atribui à capacidade neurotrópica do SARS-CoV-2, danificando regiões específicas do sistema nervoso central (SNC) como o tálamo, lobos temporal e frontal, e então gerando os sintomas. Tendo sido descartada a possibilidade de dano a essas regiões por hipóxia, devido ao fato de outras áreas mais sensíveis a esta condição não terem sido afetadas pelo vírus, concluiu-se que a neuroinvasão viral seria de fato uma das causas das condições, ocorrendo por meio de diferentes vias, como pelo nervo olfativo. Em autópsias de pacientes que faleceram devido à COVID-19, o RNA viral foi encontrado junto da proteína *spike*, característica do patógeno, em aproximadamente 40% dos casos, com ênfase na ponte e no bulbo. Em 32 análises, 16 apresentaram em três níveis seccionais distintos, materiais genéticos como esses no nervo olfatório e na medula do tronco encefálico. Outra análise trouxe 67% dos casos com amostras presentes na junção da mucosa neuro-olfativa. (KUMAR S, *et al.*, 2021) (YONG SJ, 2021).

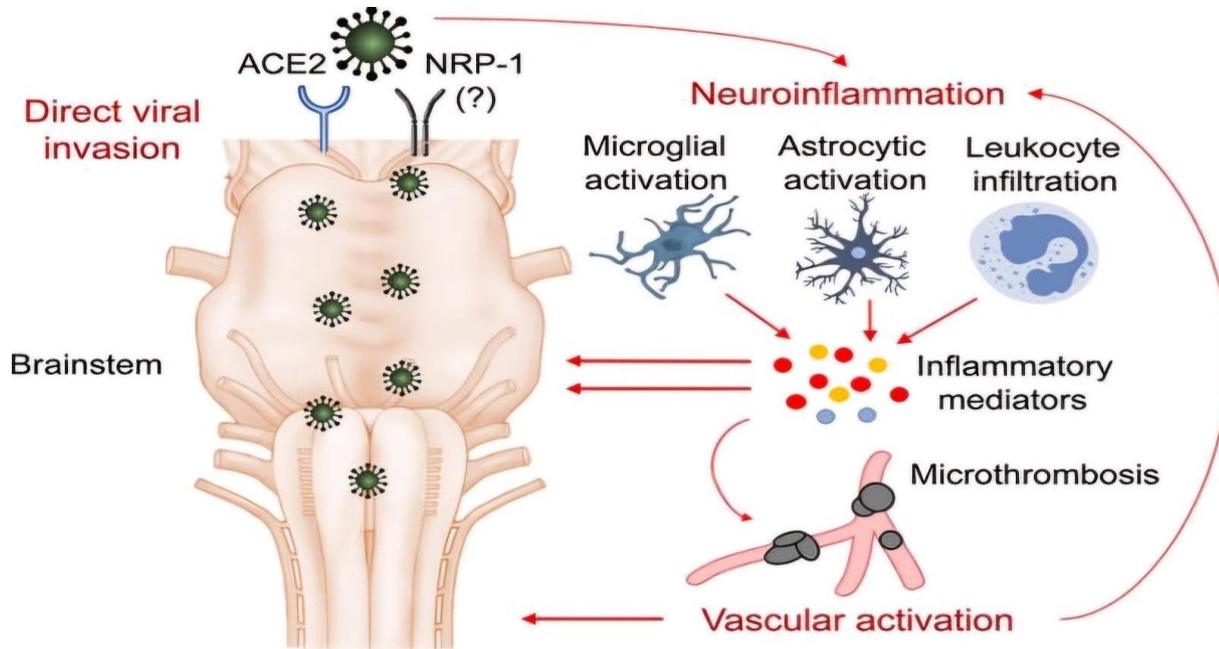
Mesmo assim, ainda observaram-se danos neurais sem a presença de material viral, indicando que além da invasão viral direta, ocorre também nessas regiões uma forte inflamação, degeneração neural e infiltração leucocitária, caracterizando dano indireto (Figura 2). Essa resposta inflamatória intensa compromete a barreira hematoencefálica (BHE) e permite a entrada de células imunológicas no SNC, o que somado ao dano microvascular e à participação de micróglia e astrócitos, promove uma resposta neuroinflamatória crônica, com neurodegeneração intensa (YONG SJ, 2021) (ZIFKO UA, *et al.* 2022). Assim, é possível sugerir a relação da fisiopatologia da disfunção endotelial prolongada em pacientes da Covid-Longa com a inflamação, tendo grande impacto no SNC

Os danos por lesão vascular provavelmente se dão pela ligação à proteína de membrana Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA₂), muito expressa em células vasculares e neurais como as da mucosa olfativa, funcionando como um receptor para o vírus. Há ainda a neuropilina-1, uma proteína codificada pelo gene NRPI, expressa especialmente no epitélio olfatório e em regiões de alta expressão de ECA₂, como o tronco encefálico, facilita ainda mais a entrada do vírus nas células do SNC, agindo como correceptor.

Em adição, SARS-CoV e MERS-CoV, são outros tipos de coronavírus que apresentam mecanismos semelhantes cuja compreensão já é mais bem estabelecida, sugerindo uma afinidade

evolutiva por estruturas neurais e alta capacidade de evasão do sistema imune. (YONG SJ, 2021)

Figura 2- Mecanismos da disfunção do tronco cerebral induzido por SARS-CoV-2.



Fonte: YONG SJ, 2021

Regiões ligadas ao processamento emocional e particularmente a memória, como o córtex orbitofrontal e o giro parahipocampal apresentaram redução de matéria cinzenta e consequentes alterações funcionais por pesquisas de neuroimagem e estudos longitudinais. Além disso, são áreas que expressam ECA2 em grande quantidade, tornando-se sensíveis a neuroinflamação e estresse oxidativo por Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) de maneira considerável, com impacto direto sobre funções cognitivas como atenção e memória e controle emocional. Tais sintomas neurocognitivos são os mais comuns cronificados a partir da COVID-19, se devendo em grande parte às alterações estruturais e funcionais nas áreas afetadas. Evidências indicam que mulheres de meia-idade, e pacientes que tiveram COVID-19 leve, podem sim desenvolver essas disfunções, o que demonstra que o impacto do vírus no SNC transcende a gravidade da infecção inicial, provavelmente influenciado por fatores individuais, como idade e gênero (MATIS-GUIU J. e DÍEZ-CIRARDA M. 2023). Isso complementa a definição de Síndrome-PósCovid-19 da OMS.

Perfil das Manifestações Sintomáticas em Pacientes Pós-COVID-19:

Uma análise do perfil de pacientes com COVID-19 agudo trouxeram 401 pacientes infectados com SARS-CoV-2 com idades entre 51 e 81 anos apresentando vários achados relacionados às alterações cognitivas descritas neste estudo. 83% dos casos apresentaram sintomas do sistema nervoso tanto ambulatoriais quanto hospitalares, com incidência similar. A maioria (63,4%) dos sintomas neurológicos ocorreu no primeiro ou segundo dia de doença, com ocorrência múltipla em quase três quartos deles. Sendo que, em um terço houve a ocorrência de sintomas prolongados e em um quarto apresentou cognitivos crônicos (ZIFKO UA, *et al.*, 2022).

Em uma primeira abordagem de outro estudo, descreveram-se as características da amostra de 181 (130 mulheres) indivíduos que tiveram a infecção por COVID-19 (74% dos quais se autoidentificaram como tendo “COVID Longa”) e 185 (118 mulheres) que não tiveram. Aqueles que tiveram COVID-19 tiveram uma distribuição relativamente uniforme daqueles que se recuperaram totalmente no momento do teste ($n = 42$) ou tiveram sintomas leves/moderados ($n = 53$) ou graves ($n = 66$) contínuos. A maioria da amostra tinha entre 18 e 60 anos, era de etnia branca do norte da Europa, frequentou faculdade/universidade e morava no Reino Unido (GUO P, *et al.*, 2022).

Isolando aqueles que apresentavam sintomas cognitivos, buscou-se evidenciar quais fatores sintomáticos (não cognitivos) durante a doença inicial e na crônica explicavam a diferença considerável na gravidade das disfunções neurocognitivas. O grupo Fadiga/Misto, Neurológico/Psiquiátrico, Gastrointestinal e Respiratório/Infeccioso na doença inicial explicaram cerca de 20% da variação nos sintomas cognitivos em andamento; considerando somente Neurológico/Psiquiátrico e Fadiga/Misto, explicaram-se quase 14% da variação nos sintomas cognitivos atuais. Assim, é sugerível a influência de manifestações iniciais da doença nos sintomas cognitivos contínuos. Mesmo que os sintomas Neurológico/Psiquiátrico carreguem esse nome, também há manifestações que envolvem o sistema nervoso em sintomas do grupo Fadiga/Misto como tontura, confusão mental e dor de cabeça, o que pressupõe mecanismos neuroinflamatórios de patogênese (GUO P, *et al.*, 2022).

Agora avaliando sintomas crônicos contínuos, os neurológicos, cardiopulmonares/fadiga, gastrointestinais/autoimunes, humor e perda de apetite previram os sintomas cognitivos atuais, explicando aproximadamente 55% de variância. Nesse caso, a maioria dos sintomas associados ao sistema nervoso se mantiveram no grupo neurológico, com exceção da tontura e dor de cabeça que apareceram no grupo dos gastrointestinais/autoimunes. Sozinhos, os fatores gastrointestinais/autoimunes (relacionados a doenças sistêmicas, envolvendo o sistema endócrino) e cardiopulmonares/fadiga (relacionados mais estritamente a disfunções

respiratórias) explicaram uma grande proporção da variância (36%), sugerindo que estes foram os maiores contribuintes para as diferenças individuais nos sintomas cognitivos. Tudo isso demonstra uma menor restrição das manifestações neurocognitivas ao grupo de sintomas neurológicos, associando-se muito, no caso das manifestações contínuas, à função cardíaca e pulmonar (potencialmente implicando hipóxia/anóxia, que pode induzir encefalopatia e com outras doenças contínuas sistêmicas, relacionadas à inflamação (GUO P, *et al.*, 2022).

Sobre a investigação da extensão dos sintomas clínicos naqueles gravemente afetados, é sabido que parece improvável as maiores incidência e prevalência de sintomas em pacientes que tiveram um quadro mais agressivo de Covid-19, devido às poucas evidências que apoiam essa hipótese; na verdade alguns estudos apontam até o oposto, defendendo que aqueles que obtiveram assistência ventilatória mecânica podem apresentar funções cognitivas mais conservadas, independentemente da idade. Uma avaliação dos pacientes que foram hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e precisaram de traqueostomia foi conduzida, através da avaliação do seu estado cognitivo geral, das funções cognitivas específicas e da proteção contra os efeitos da COVID-19. Vinte e cinco foram retidos por meio de acompanhamento telefônico para monitorar sequelas cognitivas, estados afetivos e níveis de reintegração aproximadamente 8 meses após a alta hospitalar, tendo sido administrado o questionário Cognitive Reserve Index. 96% não apresentaram déficits no teste de primeiro nível e 86% também não no de segundo nível. Dentre os que apresentaram disfunção, destacaram-se as multidomínios (82,6%) sobre as de domínio único, apresentando principalmente atenção e função executiva (70% aproximadamente) seguida de aprendizado (65%). Os processos de hospitalização e retirada do tubo traqueal parecem não afetar a gravidade das manifestações (DE TANTI A, *et al.*, 2023).

Esse perfil se coloca ao lado de achados que indicam déficits cognitivos em pacientes com quadros leves e moderados de COVID-19, incluindo dificuldades em atenção e memória de trabalho, fortalecendo a hipótese da relação entre a gravidade do tratamento hospitalar e a preservação cognitiva (GUO P, *et al.*, 2022). Por outro lado, dados de cursos universitários sobre psicologia cognitiva nos quais os alunos participaram de experimentos clássicos que medem vários aspectos da cognição demonstraram que em 24 experimentos, o desempenho cognitivo de alunos já afetados pela COVID-19 não apresentou diferenças significativas comparados aos daqueles que não haviam sido infectados, através de análises do Fator de Bayes. Foi sugerido então que a infecção por COVID-19 não demonstrou impacto significativo na cognição de populações jovens e saudáveis, demonstrando que os efeitos debilitantes da COVID-19 na cognição não são fortes ou frequentes o suficiente para tal (FRANCIS G e THUNELL E, 2023).

As alternativas terapêuticas aos sintomas cognitivos da Síndrome-PósCovid-19:

Com base em seu mecanismo de ação e sua eficácia no tratamento do comprometimento cognitivo, bem como sua boa tolerabilidade, o extrato especial de Ginkgo biloba EGb 761® foi sugerido como um atenuador dos sintomas cognitivos pós-COVID-19. Em muitos estudos, o EGb 761® demonstrou proteger as células endoteliais, ter efeitos anti-inflamatórios potentes, aumentar a neuroplasticidade, efeitos antioxidantes e melhora da circulação cerebral, o que contribui para a regeneração de áreas afetadas pelo vírus. O estudo que buscou analisar a eficácia desta terapia avaliou três mulheres e 2 homens, com idades entre 26 e 59 anos, que continham déficits de concentração e atenção, deficiências cognitivas e/ou fadiga de 9 a 35 semanas após a infecção, nos quais foi aplicada dose diária de 2x80 mg do extrato. Após o acompanhamento com exame clínico, testes Montreal Cognitive Assessment (MoCA), exames de eletroencefalograma e ressonância magnética do segmento cefálico, não foi percebido nenhum efeito adverso detectável e melhorou substancialmente ou restaurou completamente os déficits cognitivos, além de outras manifestações concomitantes, quando presentes inicialmente, como fadiga e hiposmia, dentro de um período de observação de até 6 meses; vale ressaltar que em alguns dos casos houve associação a analgésicos e antipiréticos devido a tratamento de sintomas não relacionados, o que não apresentou alterações consideráveis (ZIFKO UA, *et al.*, 2022).

A até então discutida neuroinflamação, o dano neuronal e a disfunção da barreira hematoencefálica, comprometem o sistema nervoso de forma a causar estresse oxidativo, promovendo a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e comprometendo a regulação mitocondrial, além de aumentar vulnerabilidade para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Diante desse cenário, terapias antioxidantes têm sido exploradas como uma alternativa para reduzir o impacto neurocognitivo da COVID longa, não apenas o Ginkgo biloba mas também outros compostos antioxidantes, como vitaminas C e E, curcumina e melatonina, que têm se mostrado promissores por suas propriedades de neutralização de radicais livres e combate ao estresse oxidativo. No entanto, a baixa biodisponibilidade e solubilidade de alguns antioxidantes limitam sua eficácia clínica. Para contornar essas barreiras, a nanotecnologia surge como uma abordagem viável, para aumentar a absorção e a eficácia dessas substâncias, melhorando assim seu potencial terapêutico e reduzindo toxicidades associadas. Estudos indicam que sistemas como nanopartículas lipídicas e polímeros estruturados são promissores ao aumentar a biodisponibilidade e fornecer direcionamento mais preciso, tornando essa abordagem uma estratégia potencialmente eficaz para o manejo de sintomas neurocognitivos da COVID longa (AKANCHISE T e ANGELOVA A, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto pós-pandemia de Covid-19 ressaltou-se a importância do maior conhecimento acerca do persistente impacto em variados sistemas de indivíduos que se recuperaram da fase aguda, destacando-se danos em funções neurocognitivas. Assim, este estudo buscou esclarecer os mecanismos de danificação do SARS-CoV-2 ao Sistema Nervoso Central (SNC), trazendo da análise de diversos estudos um mecanismo direto e um indireto, como a inflamação, sendo contribuintes da degeneração neural e consequentes manifestações da já definida Síndrome-Pós-Covid-19. A neuroinflamação decorrente da ativação da micróglia e da infiltração do sistema imune podem ocasionar danos em estruturas como a barreira hematoencefálica e células endoteliais, possibilitando comprometimento; da mesma forma, a ECA₂, a neuropilina-1 e o transporte axonal direto em nervos periféricos e o olfatório também compõem essa rede de fatores fisiopatológicos implicantes de déficits cognitivos, muito relacionado à área nervosa afetada.

Além disso, foi estabelecido um padrão de variações dessas manifestações cognitivas em diferentes faixas etárias, gravidade inicial das infecções e quais sintomas mais se manifestaram na fase aguda. Assim evidenciou-se que mesmo quadros inicialmente leves podem levar a sintomas mais graves cronicamente, bem como aqueles com menor idade parecem ser menos afetados pelos sintomas cognitivos, e as manifestações agudas como Fadiga/Misto, Neurológico/Psiquiátrico, Gastrointestinal e crônicas como neurológicas, cardiopulmonares/fadiga, gastrointestinais/autoimunes predisuseram déficits neurocognitivos mais graves. Tudo isso destaca a necessidade de análise contínua e estratégias de monitoramento para esses casos.

Tratando de alternativas terapêuticas, as intervenções realizadas com antioxidantes como o Extrato de Ginkgo Biloba têm se mostrado promissoras no combate ao estresse oxidativo gerado pela inflamação e ERO provindas da Covid-19 e que afetam o SNC, tendo havido comprovação por diversos estudos a diminuição de lesões endoteliais e aumento da regeneração celular no uso desses compostos. Também foi analisada a introdução de mecanismos tecnológicos para aumentar a eficácia desses antioxidantes, como é o caso de nanocarreadores que contornam o obstáculo da baixa biodisponibilidade deles e aumentam sua neuroplasticidade. Porém ainda se faz necessária a pesquisa contínua de amostras cada vez mais representativas para validar e aprimorar essas e outras abordagens terapêuticas da maneira mais eficaz e segura possível.

Assim, esse estudo reforça a importância da contínua abordagem multidisciplinar no manejo da Síndrome-Pós-Covid-19 e suas manifestações, principalmente a neurocognitiva, buscando não só trazer melhor qualidade de vida aos afetados por ela, como também aprofundar

a base de conhecimento nesse assunto. A continuidade de pesquisas nessa área é essencial para o desenvolvimento de intervenções eficazes e adaptadas às necessidades específicas dos pacientes afetados por esta condição.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Fomento: Núcleo de Pesquisa do Curso de Medicina/UNAERP

REFERÊNCIAS

AKANCHISE, T.; ANGELOVA, A. **Potential of Nano-Antioxidants and Nanomedicine for Recovery from Neurological Disorders Linked to Long COVID Syndrome.** *Antioxidants*, v. 12, n. 2, p. 393, 6 fev. 2023.

ALVES, E. V.; BEBER, B. C. **Self-perception of cognitive sequels in post-COVID-19 individuals.** *Dementia & Neuropsychologia*, v. 17, 2023.

BOURMISTROVA, N. W. *et al.* **Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review.** *Journal of Affective Disorders*, v. 299, p. 118-125, 15 fev. 2022.

CHOLLET, F.; LEGER, J.-M. **Long COVID and cognition.** *European Journal of Neurology*, v. 30, n. 12, p. 3640-3641, 1 dez. 2023.

DE TANTI, A. *et al.* **Cognitive and psychological outcomes and follow-up in severely affected COVID-19 survivors admitted to a rehabilitation hospital.** *Neurological Sciences*, 9 fev. 2023.

FRANCIS, G.; THUNELL, E. **COVID-19 infection does not seem to affect cognition in college students.** *Consciousness and Cognition*, v. 108, p. 103464, fev. 2023.

GUO, P. *et al.* **COVCOG 1: Factors Predicting Physical, Neurological and Cognitive Symptoms in Long COVID in a Community Sample. A First Publication From the COVID and Cognition Study.** *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 14, 17 mar. 2022.

GUO, P. *et al.* **COVCOG 2: Cognitive and Memory Deficits in Long COVID: A Second Publication From the COVID and Cognition Study.** *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 14, 17 mar. 2022.

HUGON, J. *et al.* **Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex.** *Journal of Neurology*, 18 jun. 2021.

KADAM, S. B. *et al.* **SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights.** *Journal of Basic Microbiology*, v. 61, n. 3, p. 180-202, 18 jan. 2021.

KLINKHAMMER, S. *et al.* **Dutch multicentre, prospective follow-up, cohort study comparing the neurological and neuropsychological sequelae of hospitalised non-ICU- and ICU-treated COVID-19 survivors: a study protocol.** *BMJ Open*, v. 11, n. 10, p. e054901, out. 2021.

KUMAR, S.; VELDHUIS, A.; MALHOTRA, T. **Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19.** *Frontiers in Psychology*, v. 12, 2 mar. 2021.

MATIAS-GUIU, J. A.; DÍEZ-CIRARDA, M. **Are there cognitive and neuroimaging signatures in long COVID?** *Brain Communications*, v. 5, n. 4, 2023.

MOHAMADIAN, M. et al. **COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis.** *The Journal of Gene Medicine*, v. 23, n. 2, 1 fev. 2021.

MONJE, M.; IWASAKI, A. **The neurobiology of long COVID.** *Neuron*, v. 110, n. 21, p. 3484–3496, nov. 2022.

RAHMAN, S. et al. **Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: A review of current evidence.** *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 14, n. 5, 11 mar. 2021.

RITCHIE, K.; CHAN, D.; WATERMEYER, T. **The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: Collateral damage?** *Brain Communications*, v. 2, n. 2, 28 maio 2020.

STEFANOU, M.-I. et al. **Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review.** *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, v. 13, p. 20406223221076890, 17 fev. 2022.

THEOHARIDES, T. C. et al. **Long-COVID syndrome -associated brain fog and chemofog : Luteolin to the rescue.** *BioFactors*, v. 47, n. 2, 12 abr. 2021.

YONG, S. J. **Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis.** *ACS Chemical Neuroscience*, v. 12, n. 4, p. 573–580, 4 fev. 2021.

ZAWILSKA, J. B.; KUCZYŃSKA, K. **Psychiatric and neurological complications of long COVID.** *Journal of Psychiatric Research*, v. 156, p. 349–360, 1 dez. 2022.

202

ZHITKOVA, Y. V.; KHASANOVA, D. R. **Treatment experience of post-COVID cognitive impairment (clinical observation).** *Meditinskiy sovet = Medical Council*, n. 11, p. 102–107, 6 jul. 2022.

ZIFKO, U. A. et al. **Alleviation of Post-COVID-19 Cognitive Deficits by Treatment with EGb 761®: A Case Series.** *American Journal of Case Reports*, v. 23, 12 set. 2022.