



Avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento do déficit cognitivo pós-COVID-19

Assessment of risk factors for the development of post-COVID-19 cognitive impairment

Evaluación de factores de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo post-COVID-19

Beatriz de Sousa Kato¹, Letícia Vitória Garcia Miranda¹, Larissa dos Reis Farias¹, Larissa Andrade Pelaes¹, Luany Batista Bezerra¹, Evelen da Cruz Coelho¹, Estrela Benoliel Barbosa¹, Luiz Fábio Magno Falcão³, Luisa Caricio Martins¹, Rosana Maria Feio Libonati².

RESUMO

Objetivo: Avaliar o déficit cognitivo em pessoas que apresentaram infecção pela COVID-19 e fatores de risco associados. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal. Foi conduzido com 112 pacientes, maiores de 18 anos, de ambos os gêneros, que possuíam confirmação de recuperação da doença por diagnóstico laboratorial ou clínico comprovado por método de imagem. Os participantes foram investigados quanto à presença de comorbidades secundárias prévias e fatores de risco. Além disso, foram coletados dados do exame físico, de exames laboratoriais e foi aplicado o Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Os dados foram analisados pelos software Bioestat 5.0 e EpiInfo 7.0, utilizando os Testes G, T de Student ou Mann-Whitney e o teste de normalidade D'Agostinho-Pearson. **Resultados:** Os pacientes com MEEM alterado formaram o grupo caso 41,1% (n=46), o grupo controle 58,9% (n=66) foi constituído por pacientes sem alteração no MEEM. Na análise dos dados por um modelo de Regressão Logística Simples, houve associação estatística para os critérios da Síndrome Metabólica (SM) com o grupo caso [n=26 (56%)], controle [n=32 (48%)] OR=2.57, p=0.019, IC 95%= 1.167-5.68. **Conclusão:** Os critérios para a SM demonstraram-se como fator de risco no desenvolvimento de Déficit Cognitivo pós-covid-19.

Palavras-chave: Covid-19, Déficit Cognitivo, Síndrome Metabólica, MEEM.

ABSTRACT

Objective: To evaluate cognitive impairment in people who had COVID-19 infection. **Methods:** This is a cross-sectional observational study. It was conducted with 112 patients, over 18 years of age, of both genders, who had confirmed recovery from the disease through laboratory or clinical diagnosis proven by imaging methods. Participants were investigated for the presence of previous secondary comorbidities and risk factors. In addition, data from the physical examination and laboratory tests were collected and the Mini Mental State Examination (MMSE) was administered. Data were analyzed by Bioestat 5.0 and EpiInfo 7.0 software, using the G, Student's T or Mann-Whitney tests and the D'Agostinho-Pearson normality test. **Results:** Patients with

¹ Universidade Federal do Pará (UFPA). Belém – PA.

² Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará. Belém – PA.

³ Universidade Estadual do Pará (UEPA). Belém – PA.

altered MMSE formed the case group 41,1% (n=46), the control group 58,9% (n=66) consisted of patients with no change in MMSE. When analyzing the data using a Simple Logistic Regression model, there was a difference between the case [n=26 (56%)] and control [n=32 (48%)] groups for the Metabolic Syndrome (MS) criteria OR=2.57, p=0.019, IC 95%= 1.167-5.68. **Conclusion:** The criteria for MS were shown to be a risk factor in the development of post-covid-19 Cognitive Deficit.

Keywords: Covid-19, Cognitive Deficit, Metabolic Syndrome, MMSE.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el deterioro cognitivo em personas que tuvieron infección por COVID-19. **Métodos:** Se trata de um estudio observacional transversal. Se realizó com 112 pacientes, mayores de 18 años, de ambos sexos, que habían confirmado la recuperación de la enfermedad mediante diagnóstico clínico o de laboratorio comprobado por métodos de imagen. Los participantes fueron investigados por la presencia de comorbilidades secundarias previas y factores de riesgo. Además, se recogieron datos del examen físico y pruebas de laboratorio y se administró el Mini Examen del Estado Mental (MMSE). Los datos fueron analizados mediante el software Bioestat 5.0 y Epilnfo 7.0, utilizando las pruebas G, T de Student o Mann-Whitney y la prueba de normalidad de D'Agostinho-Pearson. **Resultados:** Los pacientes com MMSE alterado formaron el grupo de casos 41,1% (n=46), el grupo control 58,9% (n=66) estuvo formado por pacientes sin cambios em el MMSE. Al analizar los datos utilizando um modelo de regresión logística simple, hubo una diferencia estadística entre los grupos de casos [n=26 (56%)] y control [n=32 (48%)] para los criterios de síndrome metabólico (SM) OR=2.57, p=0.019, IC 95%= 1.167-5.68. **Conclusión:** Los criterios de EM han demostrado ser un factor de riesgo en el desarrollo del Déficit Cognitivo post-covid-19.

Palabras clave: Covid-19, Déficit Cognitivo, Síndrome Metabólico, MMSE.

INTRODUÇÃO

O surgimento da COVID-19, com acometimento principal do sistema respiratório, foi identificado primeiramente na cidade de Wuhan na China em dezembro de 2019. Em março de 2020, o número de casos e de mortes aumentaram no mundo inteiro, sendo reconhecido como pandemia global pela Organização Mundial de Saúde (BAIG AM e SANDERS EC, 2020).

Recentemente, a literatura tem relatado o desenvolvimento de um quadro nomeado de “Síndrome do COVID longo”, no qual o paciente apresenta sintomas persistentes ou novos sintomas que se desenvolvem, em geral, pelo menos quatro a oito semanas após a infecção inicial pela COVID-19. A chamada “névoa cerebral” é um termo usado para caracterizar um conjunto de queixas cognitivas inespecíficas, como dificuldade de raciocínio, confusão mental e prejuízo na atenção, na memória e na concentração. Muitos pacientes desenvolvem sintomas debilitantes no quadro da COVID longo, apesar de terem desenvolvido um quadro leve de COVID-19 inicialmente (GOERTZ Y, et al., 2020).

A COVID longa, portanto, cursa com uma doença multissistêmica e com graves repercussões. Entre os novos sintomas que podem surgir após a infecção, as alterações neurológicas se destacam (DAVIS H, et al., 2023). A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é frequente e contribui para o déficit cognitivo gerado, provavelmente devido à hipoxemia exacerbada, assim como o uso prolongado da ventilação mecânica pela sedação a longo prazo (SASANNEJAD C, et al., 2019). Entre outros fatores, estão o comprometimento mitocondrial neuronal e a lesão vascular em que pode haver dano crônico no tecido (HENEKA MT, et al., 2020).

O potencial neuroinvasivo do SARS-CoV-2 se dá pelo seu mecanismo patogênico, no qual as células-alvo que o vírus infecta são as que possuem receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE-2), esses receptores estão expressos principalmente nos pulmões, intestino, rins, coração, vasos sanguíneos e células neuronais, o que explica a sintomatologia e locais mais afetados (PEZZINI A e PADOVANI A, 2020).

Os fatores de risco associados à infecção grave por Covid-19 incluem a idade avançada e a presença de comorbidades associadas, entre elas a hipertensão, diabetes de mellitus, obesidade e tabagismo. (SASANNEJAD C, et al., 2019; AHMED M, et al., 2022). A presença desses fatores está, também, relacionada a um padrão de risco maior ao desenvolvimento de déficit cognitivo, os quais juntos representam uma fragilidade neurocognitiva basal, que pode aumentar a suscetibilidade durante e depois de estados inflamatórios (BAKER H, et al., 2021). Portanto, a partir do exposto, é possível criar uma conexão entre a Síndrome Metabólica e a infecção por SARS-CoV-2. Desse modo, esta pesquisa teve como objetivo avaliar o déficit cognitivo na Síndrome da COVID longo e identificar fatores de risco associados com ênfase às alterações endócrino-metabólicas associadas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal, com abordagem analítico-explicativa. A pesquisa foi feita na Unidade de Ensino e Assistência em Fisioterapia e Terapia Ocupacional (UEAFTO/CER II), localizada na Universidade do Estado do Pará (UEPA) em Belém, por meio do ambulatório de doenças cardiorrespiratórias da UEAFTO e no Laboratório de Patologia Clínica das Doenças Tropicais (LPCDT), localizada no Núcleo de Medicina Tropical. O estudo foi realizado pelo programa de acompanhamento clínico para pessoas já recuperadas da COVID-19. Aprovada pelo CEP sob o parecer 5.495.767 e CAAE 57997522.4.0000.0018

A população analisada para o estudo foram pacientes maiores de 18 anos, de ambos os gêneros. Os pacientes atendidos no ambulatório, recuperados que confirmaram a doença por meio do diagnóstico laboratorial, a qual pode ter sido feita por meio da técnica de RT-PCR em tempo real, sorologia ou teste rápido, ou diagnóstico clínico comprovado por método de imagem (radiografia e tomografia de tórax). Foram excluídos da amostra pacientes que tinham queixa clínica de alteração cognitiva prévia a Covid-19 e que não relataram piora da sintomatologia após a infecção.

Foram realizadas entrevistas com os participantes da pesquisa que autorizaram a participação no estudo, mediante o aceite do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Por meio do protocolo de pesquisa foram coletados os dados pessoais e foi avaliado a presença de comorbidades secundárias prévias (Metabólicos, Neurológicos, Cardiovasculares, Respiratórios e Renais) e os fatores de risco relacionados ao estilo de vida (tabagismo e uso de bebida alcoólica). Foi realizada a medida da circunferência abdominal e a aferição da pressão arterial para aplicação dos critérios. Além disso, foi realizada a coleta dos dados laboratoriais obtidos com os resultados de laboratório de admissão no projeto, contidos com os pacientes no momento da entrevista, não sendo necessária a análise de dados por meio de busca de prontuário. Os exames laboratoriais obtidos foram o perfil lipídico [HDL (mg/dL); LDL (mg/dL); VLDL (mg/dL); Colesterol Total (mg/dL) e Triglicerídeos (mg/dL)], o perfil glicêmico [Glicemia de jejum (mg/dL) e Hemoglobina Glicada (%), na qual foi coletada apenas em 99 pacientes da amostra], a função Renal [Uréia (mg/dL) e Creatinina (mg/dL)] e a função Hepática [TGO (UI/L); TGO (UI/L); Gama-Gt (UI/L) e Fosfatase alcalina (UI/L)].

Foram aplicados de acordo com National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) os critérios para Síndrome Metabólica. Ademais, foi aplicado o Mini Exame do Estado Mental (MEEM). O ponto de corte de normalidade do MEEM foi utilizado com base na escolaridade do paciente. Os pontos de corte utilizados foram: Analfabetos (19 pontos), 1 a 3 anos de escolaridade (23 pontos), 4 a 7 anos de escolaridade (24 pontos) e mais que 8 anos de escolaridade (28 pontos) (HERRERA E, et al., 2002).

Na análise estatística foi estruturado um banco de dados utilizando o software Microsoft Excel 2010. A comparação de dados clínicos foi feita por meio de análises univariada e bivariada, adotando um intervalo de confiança de 95%. As variáveis qualitativas foram associadas ao Teste G, devido ao tamanho das amostras das análises. As variáveis quantitativas foram comparadas pelo Teste T de Student ou Mann-Whitney, conforme distribuição paramétrica ou não paramétrica e grupos de comparação. Para a avaliação da normalidade dos dados da amostra foi utilizado o teste de normalidade D'Agostinho-Pearson devido ao tamanho amostral ($n > 30$). Foi realizada a Regressão Logística Simples de cada fator de risco isoladamente

e para o p valor <0,1, foi incluído o fator na Regressão Logística Múltipla para identificação das variáveis que se associam de forma independente ao déficit cognitivo, na qual foi considerado significativo um p-valor < 0,05. Os dados foram agrupados e analisados por meio de tabelas, representações gráficas e análises estatísticas. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Bioestat 5.0 e o EpiInfo 7.0.

RESULTADOS

O estudo incluiu 112 pacientes, que foram subdivididos em grupo caso e controle. O grupo caso (n=46) foi constituído por pacientes com MEEM alterado e os pacientes com MEEM alterado associada à piora da queixa cognitiva prévia. O grupo controle (n=66) foi constituído por pacientes sem alteração no MEEM. A média das idades dos participantes foi de 53, 55 anos com Desvio Padrão de 13,11 anos. Em relação à faixa etária dos participantes da pesquisa, 19 (16,1%) possuem 40 anos ou menos, 26 (22,03%) possuem idade entre 41 e 50 anos, 38 (32,2%) possuem entre 51 e 60 anos, 14 (11,86%) possuem 70 anos ou mais.

A pontuação do MEEM no grupo caso foi de 25; 2.75 (mediana; desvio interquartilico), enquanto a avaliação da orientação foi de (10; 2), a da memória imediata foi de (3; 0), a da de atenção e cálculo foi de (2; 2.75), a de memória de evocação foi de (2; 1.75) e a de linguagem foi de (9; 1). Os antecedentes pessoais também foram avaliados, levando em consideração os fatores de risco de desenvolvimento para as formas mais graves de infecção da Covid-19. A maior prevalência foi [n=24 (52%)] de doenças prévias do sistema cardiovascular no grupo caso, seguida de antecedentes neurológicos, metabólicos, respiratórios e renais. No entanto, na análise de prevalências de cada antecedente no grupo caso e controle, observa-se um maior percentual de doenças metabólicas e neurológicas no grupo controle. Para a comparação dos antecedentes pessoais dos grupos caso e controle foi realizado o teste G, na qual se obteve p>0,05, observando-se, portanto, que não houve diferença estatística nessa casuística (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos antecedentes pessoais dos pacientes pós-infectados pela Covid-19 (n=112).

Antecedente Pessoal	Grupo caso (n=46)	Grupo controle (n=66)
*Cardiovascular	24 (52%)	27 (41%)
HAS	23 (50%)	21 (32%)
Arritmias	4 (9%)	4 (6%)
IAM	2 (4%)	3 (5%)
*Metabólico	36 (78%)	56 (85%)
Dislipidemia	37 (80%)	49 (74%)
DM-2	4 (9%)	4 (6%)
Hipotireoidismo	1 (2%)	7 (11%)
IRA	-	1 (2%)
Hipertireoidismo	1 (2%)	3 (5%)
Diagnóstico de SM	26 (57%)	32 (48%)
SOP	1 (2%)	2 (3%)
*Neurológico	14 (30%)	24 (36%)
Ansiedade	8 (17%)	11 (17%)
AVE	1 (2%)	3 (5%)
Depressão	10 (22%)	3 (5%)
Distúrbio do sono	3 (7%)	2 (3%)
*Respiratório	9 (20%)	10 (15%)
Asma	5 (11%)	6 (9%)
Rinite Alérgica	4 (9%)	6 (9%)
Bronquite crônica	1 (2%)	1 (2%)
*Renal	2 (4%)	1 (2%)
DRC	2 (4%)	-
IRA	-	1 (2%)

Nota: - Valor igual a zero não resultante de arredondamento. *Teste G: p= 0,549. **Fonte:** Kato BS, et al., 2024.

Quanto aos exames realizados pela população (n=112), foram avaliados os exames laboratoriais realizados pelos pacientes, que eram coletados durante a entrevista. Os exames laboratoriais analisados estão apresentados na **Tabela 2**. O teste de normalidade D'Agostinho-Pearson foi aplicado em todas as amostras comparativas de caso controle e os dados tiveram distribuição não paramétrica, diante disso, foi aplicado o Teste de Mann Whitney para comparação dos dados laboratoriais entre o grupo caso e controle. Em todas essas análises não houve diferença estatística ($p > 0,05$) entre os grupos caso e controle (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Dados laboratoriais dos pacientes pós-infectados pela Covid-19 (n=112).

Exames	Grupo caso (n=46) (mediana; desvio interquartilico)	Grupo controle (n=66) (mediana; desvio interquartilico)	P- valor
Perfil Lipídico			
HDL (mg/dL)	48; 18.2	49; 12.5	0.7833
LDL (mg/dL)	137; 53.2	125.5; 55.5	0.2288
VLDL (mg/dL)	29.5; 16	24.3; 18.3	0.401
Colesterol Total (mg/dL)	215; 65.5	208; 61.2	0.3048
Triglicerídeos (mg/dL)	155; 88	122; 92.2	0.341
Perfil Glicêmico			
Glicemia de Jejum (mg/dL)	105.5; 27.2	99; 21,7	0.6832
Hemoglobina Glicada (%)*	5.4; 0.7*	5.6; 0.8*	0.1578*
Função Renal			
Uréia (mg/dL)	32; 12	32; 10,7	0.435
Creatinina (mg/dL)	0.78±0.24	0.85±0.25	0.1672
Função Hepática			
TGO (UI/L)	22; 15	22; 12	0.9552
TGP (UI/L)	22.5; 12.7	24.5; 18.5	0.8291
Gama GT (UI/L)	34; 19.7	33.5; 25.7	0.6552
Fosfatase Alcalina (UI/L)	195; 92.5	190; 82.2	0.6595

Nota: Dados são apresentados como (mediana; desvio interquartilico). Teste de Mann-Whitney. Dados são apresentados como (média; desvio padrão). Teste *T Student*. *Valor obtido com base no (n=99), grupo caso (n=41) e controle (n=54), pacientes da amostra, nos quais tinham o valor da Hemoglobina Glicada durante a entrevista. **Fonte:** Kato BS, et al., 2024.

A prevalência de Síndrome Metabólica no grupo caso foi n=26 (56%) e controle n=32 (48%) (Teste Binomial Duas Proporções $p = 0.40$) A prevalência foi maior em todos os critérios no grupo caso, no entanto sem haver associação estatisticamente significativa (**Tabela 3**). Foi também comparado o número de critérios para síndrome metabólica entre os grupos caso (Mediana 4, primeiro quartil = 3, terceiro quartil = 4) e controle (Mediana 4, primeiro quartil = 3, terceiro quartil = 4), com diferença significativa (Teste de Mann-Whitney $p=0.035$). Foi feita a Regressão Logística Simples para avaliar a chance do quantitativo de critérios de Síndrome Metabólica para déficit cognitivo, observando-se um OR = 2.5725 ($p=0.0193$, IC 95%=1.1658-5.6766). Estabelecendo assim, que a alteração no MEEM tem interação com um maior número de critérios para síndrome metabólica na amostra.

Tabela 3 - Especificação dos critérios nos pacientes com diagnóstico de síndrome metabólica e pós-infectados pela Covid-19.

Variáveis	Grupo caso (n=26)	Grupo controle (n=32)	Teste Exato de Fisher
Obesidade Central	24 (92%)	26 (81%)	$p=0,27$
HAS prévia ou PA > ou igual 135x85 mmHg	22 (85%)	25 (78%)	$p=0,73$
DM 2 ou glicemia ≥ 100 mg/dl	20 (77%)	24 (75%)	$p=1,0$
Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl	18 (69%)	17 (53%)	$p=0,28$
HDL < 40 mg/dL para o sexo masculino ou < 50 mg/dL para o sexo feminino	19 (73%)	19 (59%)	$p=0,40$

Fonte: Kato BS, et al., 2024.

Na análise do Tabagismo, o tabagismo atual não foi relatado no grupo caso e teve uma prevalência de [n=4 (6%)], no grupo controle. Em relação ao tabagismo prévio, a prevalência foi maior no grupo caso [n=30 (65%)] que no controle [n=14 (21%)], no entanto, com diferenças significativas na carga tabágica [grupo caso (2,27 ± 3,27) e grupo controle (13,4 ± 25,45)].

O tabagismo passivo também teve diferenças entre os grupos [grupo caso, n=5 (11%) e grupo controle, n=1 (2%)]. Com relação a análise bivariada do tabagismo e fator de risco para desenvolvimento do Déficit Cognitivo pós-Covid, foi possível determinar um valor de p=0.5866 e Odds Ratio de 1.261.

Em relação ao etilismo atual, os grupos tiveram prevalências semelhantes [grupo caso, n=8 (17%) e grupo controle, n=9 (14%)], o tempo médio de uso do álcool atualmente no grupo caso (28,3 ± 13,08) e no controle (21 ± 9,5). Quanto ao consumo de álcool prévio, a prevalência foi maior para o grupo caso [n=6 (13%)] que no controle [n=3 (5%)], com a média de tempo de uso em anos no grupo caso (17,83 ± 14,82) e controle (20,8 ± 14,43). Com relação a análise bivariada do etilismo e fator de risco para desenvolvimento do Déficit Cognitivo pós-Covid, foi possível determinar um valor de p=0.6654 e Odds Ratio de 1.1969.

Foi realizada a análise bivariada de cada fator de risco para o desenvolvimento do Déficit cognitivo pós Covid-19, por meio da Regressão Logística Simples, com o objetivo de determinar o Odds Ratio. Quando os valores obtidos foram p < 0,1, foi incluído o fator de risco na Regressão a Logística Múltipla dos dados (**Tabela 4 e 5**).

Na avaliação do grupo caso e controle, foi avaliada a idade dos pacientes. A amostra seguiu uma distribuição não paramétrica dos dados e, dessa forma, foi realizado o teste de Mann Whitney para a comparação. Demonstrou-se diferença estatística (p<0,05) entre o grupo caso e o grupo controle quanto à variável idade. No grupo caso a idade foi comparativamente maior com 57 anos;16 (mediana; desvio interquartilico) em relação ao grupo controle, com 51; 19.5 (mediana; desvio interquartilico).

Tabela 4 - Regressão Logística Simples na avaliação dos pacientes pós-infectados pela Covid-19, idade, sexo e comorbidades neurológicas e endócrino-metabólicas referidas

Variáveis	P-valor	OR	IC (95%)
Idade	0.0563*	1.0299	0.9992-1.0616
Sexo	0.7925	0.883	0.3496-2.2306
Antecedentes Neurológicos			
Ansiedade	0.9199	1.0526	0.3872-2.8618
AVE	0.515	0.4667	0.047-4.6294
Depressão	0.1722	0.3907	0.1014-1.5059
Distúrbio do sono	0.3898	2.2326	0.358-13.9238
Antecedentes Endócrino-Metabólicos			
Dislipidemia	0.4463	1.4263	0.57-3.56
DM-2	0.5658	0.6905	0.2-2.44
Hipotireoidismo	0.1234	0.1873	0.02-1.58
Hipertireoidismo	0.5152	0.4667	0.05-4.63
SOP	0.7834	0.7111	0.06-8.08
Antecedentes Cardiovasculares			
HAS	0.0543*	2.1429	0.99-4.66
Arritmias	0.5961	1.4762	0.35-6.23
IAM	0.9303	0.9545	0.15-55.95
Antecedentes Respiratórios			
Asma	0.756	1.2195	0.35-4.26
Rinite Alérgica	0.9425	0.9524	0.25-3.58
Bronquite crônica	0.7967	1.4444	0.09-23.70
Antecedentes Renais			
DRC	0.9204	110011.29	0-Infinito
IRA	0.9473	-	0-Infinito

Fonte: Kato BS, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a relação entre desenvolvimento de déficit cognitivo e alterações endócrino-metabólicas na síndrome pós-Covid-19. Na amostra trabalhada observou-se uma alta prevalência de alterações cognitivas pós-Covid-19 [n=46 (41%)].

Um estudo longitudinal com pós-infectados pela Covid-19, no Brasil, também demonstrou que queixas como neurológicas são prevalentes em cerca de 20% dos pacientes dentro de um período de 11 meses pós infecção aguda pela COVID-19 (MIRANDA D, et al., 2022).

Identificou-se por meio do teste de triagem cognitiva (MoCA) e 18F-FDG PET scans que as regiões corticais com hipometabolismo residual são aquelas com as reduções mais proeminentes durante o estágio agudo e, portanto, podem levar mais tempo para se recuperar totalmente. Conseqüentemente, a lenta reversibilidade de hipometabolismo cerebral pós-COVID-19 e comprometimento cognitivo devido a uma perturbação da função cortical causada por um processo periinflamatório subcortical na síndrome pós-Covid 19 (BLAZHENETS et al., 2021). Levando assim, a disfunção cognitiva a ser uma manifestação reconhecida na COVID longa (HUGON J, et al., 2021).

Na avaliação do grupo caso (n=46) e controle (n=66) foi avaliada a idade dos pacientes e demonstrou-se diferença estatística ($p < 0,05$) entre os grupos. No grupo caso, a idade foi comparativamente maior (57 anos; 16) (mediana; desvio interquartilico) comparado ao grupo controle, com (51 anos; 19.5). Esse resultado é esperado pela própria epidemiologia do déficit cognitivo, em que as idades avançadas estão associadas a mudanças nas habilidades cognitivas (VIEIRA EB e KOENIG AM, 2002).

Na avaliação da pontuação total do MEEM no grupo caso teve a mediana de 25 e 2.75, desvio interquartilico. Enquanto o grupo controle que não tinha alteração no MEEM, teve a mediana de 29 e 1 de desvio interquartilico. No que se referem aos domínios cognitivos afetados, os estudos relatam pacientes com quadro sugestivo de déficit cognitivo pós-Covid-19 nas funções executivas, memória e atenção, mas orientação e linguagem relativamente preservadas (BEAUD V, et al., 2021; HOSP JA, et al., 2021).

Dessa forma, como observado na amostra estudada, na qual a orientação (10; 2) (mediana; desvio interquartilico) e a linguagem demonstraram-se preservadas (9; 1) (mediana; desvio interquartilico), havendo uma perda de pontuação mais significativa na atenção e cálculo (2; 2.75) (mediana; desvio interquartilico) e memória tardia (2; 1.75) (mediana; desvio interquartilico).

Os critérios de Síndrome Metabólica demonstraram diferença estatística significativa entre os grupos caso e controle. Estabelecendo assim, que a alteração no MEEM tem interação com um maior número de critérios para síndrome metabólica na amostra. Foi realizada a regressão Logística simples para avaliação dessa interação e confirmou-se que o quantitativo de critérios para a SM demonstrou-se como fator de risco no desenvolvimento de Déficit Cognitivo pós-covid-19 ($p < 0,05$). Ademais, na análise específica dos critérios para SM, houve uma maior prevalência para a obesidade central [n=22 (96%)] no grupo caso para os pacientes com diagnóstico de SM. Dessa forma, a obesidade central teve uma correlação significativa com alteração do MEEM e conseqüentemente com possível desenvolvimento de déficit cognitivo pós-covid-19.

Estudos apontam que o coronavírus é capaz de se internalizar nas células-alvo através da ligação de proteínas de superfície da partícula viral à enzima conversora de angiotensinogênio tipo II (ACE-2). Dessa forma, a expressão aumentada desta enzima, como no caso tecido adiposo visceral que tem maior expressão de ACE-2, torna este particular território em potencial reservatório do novo coronavírus (KRUGLIKOV IL e SCHERER PE, 2020).

A síndrome Metabólica inclui fatores de risco cardiovasculares e metabólicos, além de especificamente ter como critério a obesidade central e conseqüentemente o acúmulo de tecido adiposo visceral que está

relacionado à maior expressão de ACE-2, o qual também é amplamente expresso nas células endoteliais dos micro vasos sanguíneos do cérebro. Dessa maneira, o possível envolvimento neurológico na Covid-19 é a base potencial para a ocorrência de sequelas neurológicas de longo prazo (WANG F, et al., 2020).

Acredita-se que o potencial neuroinvasivo do vírus SARS-CoV-2 e a sua relação com o desenvolvimento do Déficit Cognitivo tenha relação com a resposta inflamatória sistêmica ao cérebro (HENEKA MT, et al; 2020), o que é apoiado pelo fato de que nenhuma das amostras de líquido cefalorraquidiano investigadas no estudo de Helms J, et al. (2020) encontraram evidências de uma presença direta de SARS-CoV-2 no líquido.

Outro estudo comparou o perfil inflamatório dos pacientes que tiveram Covid-19 e as concentrações de IL-6 e atividade dos linfócitos CD70 estavam aumentadas nos grupos com comprometimento cognitivo moderado a grave, quando comparadas ao grupo com comprometimento cognitivo leve, sugerindo possível neuroinflamação, contribuindo para o comprometimento cognitivo, pois o aumento da atividade dos linfócitos CD70 foi implicado na inflamação no SNC (PHOSP-COVID COLLABORATIVE GROUP, 2022; DHAEZE T, et al., 2019).

Ademais, no mesmo estudo que analisou esse perfil clínico e neuroinflamatório na COVID longa, encontrou que a obesidade foi um dos principais fatores de risco para o paciente não se sentir totalmente recuperado em 1 ano (PHOSP-COVID COLLABORATIVE GROUP, 2022). Dessa forma, a obesidade pode demonstrar-se um fator de risco importante para o desenvolvimento da Síndrome pós-Covid-19 e, conseqüentemente, estar associada ao declínio cognitivo.

Devido aos mecanismos fisiopatológicos da COVID-19 e a ação dos receptores ACE-2, a obesidade tenha relação com o potencial neuroinvasivo desse vírus (WANG F, et al., 2020). Essa hipótese aliada ao perfil neuroinflamatório nos déficits cognitivos mais avançados e obesidade como fator de risco na síndrome pós-Covid-19 (PHOSP-COVID COLLABORATIVE GROUP, 2022). Ademais, é necessário destacar a limitação do MEEM para avaliação do declínio cognitivo. O MEEM é amplamente utilizado como exame de rastreio para o déficit cognitivo, devido a sua facilidade e rapidez para sua aplicação (MELO DM e BARBOSA AJG, 2015).

Dessa forma, essa limitação do MEEM para a avaliação de comprometimento cognitivo leve pode ter prejudicado a inclusão no estudo dos pacientes com disfunções cognitivas leves após a infecção da Covid-19. Houve uma alta taxa de pacientes que relataram essa queixa [n=80 (68%)]. Assim, é necessária uma investigação mais aprofundada e rastreio desses pacientes que possam estar e desenvolvimento do comprometimento cognitivo.

CONCLUSÃO

Em suma, ao avaliar critérios de SM evidenciou-se diferença estatística significativa entre os grupos caso e controle. Sendo que a alteração no MEEM se associa ao maior número de critérios para síndrome metabólica, confirmado por regressão logística simples. Demonstrando-se fator de risco ao desenvolvimento de Déficit Cognitivo pós-covid-19. Dessa maneira, entende-se que um conjunto de fatores de risco para SM podem influenciar no desenvolvimento do Déficit Cognitivo, não demonstrando associação de forma isolada desses critérios.

AGRADECIMENTOS

Financiamento/Agência de Fomento: Fundação Amazônica de Amparo à Pesquisa (FAPESPA), bolsa número 006/2020; a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Educação Superior, Profissional e Tecnológica (SECTET), bolsa número 09/2021.

REFERÊNCIAS

1. AHMED M, et al. Post-COVID-19 Memory Complaints: Prevalence and Associated Factors. *Neurologia*, 2022; 34(5): 2-6
2. BAIG AM e SANDERS EC. Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). *J Med Virol*, 2020; 92(10): 1845-1857.
3. BAKER HA, et al. The 'third wave': impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. *Br J Anaesth*, 2021;126 (1):44-47.
4. BEAUD V, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J of Neurol, Neuros. & Psych.*, 2021; 92(5): 567-568.
5. BLAZHENETS G, et al. Slow but Evident Recovery from Neocortical Dysfunction and Cognitive Impairment in a Series of Chronic COVID-19 Patients. *J Nucl Med*, 2021;62(7): 910-915.
6. DAVIS H, et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*, 2023;(21):133–146.
7. DHAENZE T, et al. CD70 define um subconjunto de linfócitos TH 1/ TH 17 pró-inflamatórios e patogênicos do SNC e é superexpresso na esclerose múltipla. *Cell Mol Immunol*, 2019;16: 652-665.
8. GOERTZ Y, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?. *ERJ Open Res*, 2020; 6 (4): 542.
9. HELMS J, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382: 2268–2270.
10. HENEKA MT, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.*, 2020; 12 (1): 69.
11. HERRERA E, et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, 2002;16: 103-108.
12. HOSP JA, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*, 2021; 144(4): 1263-1276.
13. HUGON j, et al. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol.*, 2022; 269(1): 44-46.
14. KRUGLIKOV IL e SCHERER PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity*, 2020. 29(07):2-6
15. MELO DM e BARBOSA AJG. O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2015; 20 (12): 3865-3876.
16. PEZZINI A e PADOVANI A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.*, 2020; 16 (11): 636-644.
17. EVANS RA, et al. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *Lancet Respir Med.*, 2022; 10(8): 761-775.
18. SASANNEJAD C, et al. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care*, 2019; 23(1): 352.
19. VIEIRA EB, KOENING AM. Avaliação cognitiva. In: FREITAS, E.V. et al. *Tratado de Geriatria e gerontologia*. 2º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002; 921-928p.
20. WANG F, et al. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.*, 2020; 26: e928996