



A NEUROINFLAMAÇÃO DA COVID LONGA E SEUS IMPACTOS SOBRE A MEMÓRIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Maria Joana Casagrande Soares-Correia¹, Jean Carlos Fernando Besson²

¹ Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsista PIBIC/ICETI-UniCesumar. mariajoanacsci@hotmail.com

² Orientador, Doutor, Departamento de Medicina, UNICESUMAR. Pesquisador do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. jean.besson@docentes.unicesumar.edu.br

RESUMO

A Covid-19 é uma doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, podendo-se desenvolver uma versão mais grave, que pode levar o paciente a óbito, pela própria resposta descontrolada do sistema imunológico no combate ao vírus, que provoca a hiperestimulação de suas células de defesa, causando uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias. As evidências atuais indicam que o SARS-CoV-2 afeta o sistema nervoso, encontrando relação com processos neuroinflamatórios, bem como alterações físicas e funcionais no Sistema Nervoso Central. Assim, o presente artigo se propôs a discutir a relação entre a hiperestimulação imunológica e a neuroinflamação causadas pela Covid-19, a partir dos sinais e sintomas neuropsiquiátricos, especificamente suas consequências sobre a memória nos pacientes com Covid Longa ou a Síndrome Pós-Covid. O trabalho é uma pesquisa qualitativa, do tipo exploratória, com pesquisa bibliográfica e documental. O estudo realizou uma pesquisa bibliográfica, por meio de bancos de dados de referência na área, como Science Direct, Lilacs e Google Acadêmico, bem como com busca ativa em periódicos de referência, como Nature. O levantamento de dados se utilizou de descritores como “síndrome pós-covid”, “covid persistente”, “long covid” e “post-acute covid-19 syndrome”, em publicações até a finalização da pesquisa. Com os artigos científicos resultantes, concluiu-se que a covid longa é uma coleção de sintomas persistentes no organismo e seu impacto no indivíduo, após a fase aguda da doença, independe da gravidade da infecção e se utiliza de múltiplos mecanismos para atingir o Sistema Nervoso Central, afetando-o em diversos graus e aspectos.

PALAVRAS-CHAVE: Imunologia; Síndrome pós-covid; Sinais e sintomas neuropsiquiátricos.

1 INTRODUÇÃO

A Covid-19 é uma doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que, em 2020, irrompeu uma pandemia que não se via desde a Gripe Espanhola, há mais de um século (BARRY, 2020; SCHWARCZ; STARLING, 2020; WHO, 2022). A maioria das pessoas infectadas tem uma doença leve a moderada e se recupera sem exigir tratamento hospitalar. Os principais sintomas são tosse, cansaço, dor de cabeça e de garganta, podendo apresentar febre e parosmia. Entretanto, uma pequena parcela das pessoas acometidas pelo SARS-CoV-2 pode ter uma versão mais grave, apresentando dificuldade e esforço respiratório, dor no peito, confusão mental, o que pode exigir internamento hospitalar prolongado, podendo, inclusive, levar o paciente a óbito (NAPOLEÃO et al., 2021; RODRIGUES et al., 2021; WHO, 2022).

Muito embora a infecção da COVID-19 tenha sinais e sintomas predominantes do sistema respiratório, de acordo com relatório científico da Organização Pan-Americana de Saúde (2021), as manifestações neurológicas podem apresentar-se como parte importante da doença, mesmo fora da fase aguda, com sinais e sintomas persistentes ou de desenvolvimento tardio, que incluem dor de cabeça, prejuízo cognitivo, confusão, dificuldade de concentração, distúrbios do sono e sintomas neuropsiquiátricos, dentre eles, problemas de memória. Cabe ressaltar que o que se sabe acerca das sequelas neurológicas associadas à chamada Síndrome Pós-COVID-19 é baseada principalmente em relatos de pacientes; manifestações clinicamente relevantes; e maior atenção aos sintomas, aos sinais e às doenças que foram identificados anteriormente. As informações



sobre os sinais que podem ser documentados por meio de testagem, exames de imagem ou investigações bioquímicas ou patológicas ainda são limitadas, muito embora, os estudos com esse viés aumentam a cada momento que passa (COTHRAN et al., 2020; CRUNFLI et al., 2021; CRUNFLI et al., 2022; DOUAUD et al., 2022; GUO et al. 2022; MONJE; IWASAKI, 2022; SILVA et al., 2021).

Com as evidências atuais, sabemos que o SARS-CoV-2 pode afetar o sistema nervoso e a OPAS (2021, p. 6) encontrou que mecanismos múltiplos e sobrepostos têm sido propostos para as manifestações neurológicas, tais como “hipóxia, tempestade de citocinas, respostas autoimunes pós-infecciosas, hipercoagulabilidade, complicações neurológicas de doenças sistêmicas graves e possível neurotropismo direto”. Ainda não se sabe exatamente “sobre as características, o momento e a gravidade das manifestações neurológicas da COVID-19, incluindo os mecanismos fisiopatológicos pelos quais o SARS-CoV-2 afeta o sistema nervoso” (OPAS, 2021, p. 6), conquanto, tais restrições já começaram a ser sanadas conforme as pesquisas se desenvolvem e os estudos avançaram, indicando um processo neuroinflamatório (COTHRAN et al., 2020), bem como alterações físicas e funcionais no Sistema Nervoso Central (CRUNFLI et al., 2021; CRUNFLI et al., 2022; DOUAUD et al., 2022; GUO et al. 2022; SILVA et al., 2021).

No esteio do contexto acima descrito e diante da quantidade de pessoas que possam desenvolver Síndrome Pós-Covid, indaga-se se existe e de que modo se dá a relação entre a hiperestimulação imunológica e a neuroinflamação, que causa prejuízos persistentes à memória de uma parcela dos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2? A partir das pesquisas realizadas até aqui, entendeu-se que os mecanismos para a infiltração viral central são múltiplos – Monje e Iwasaki (2022) explanam sobre pelo menos seis deles –, atravessando a barreira hematoencefálica e gerando a neuroinflamação, enquanto um dos aspectos responsáveis pelos sinais e sintomas neuropsiquiátricos persistentes, como é o caso dos problemas de memória.

De acordo com o Painel de Controle da Organização Mundial de Saúde para Covid-19 (2023), temos 769.369.823 casos de coronavírus no mundo, com 6.954.336 mortes, conforme dados de 12 de agosto de 2023. Então, são 762.415.487 pessoas que podem, de alguma forma, sofrer de sinais e sintomas persistentes da Síndrome Pós-Covid, das quais 37.034.160 encontram-se no Brasil (37.739.057 infectados e 704.897 óbitos), sendo 2.903.419 no Paraná, que é o quarto Estado mais afetado da Federação (2.949.869 casos e 46.450 óbitos), conforme dados do Conass (2023).

Esses números são vultosos e dignos de serem estudados aprofundadamente. Mas quando se associa ao fato que, independente da gravidade da fase aguda da infecção, os sinais e sintomas persistentes podem se fazer presentes nos pacientes recuperados, caracterizando uma condição crônica da Covid-19 (ALVIM, 2022), com consequências e impactos em longo prazo pouco conhecidos, haja vista o curto período desde o surgimento do SARS-CoV-2, a proporção se torna ainda maior.

Quantos pacientes recuperados sofrem de Síndrome Pós-Covid? Quais os resultados psicossociais e neuropsiquiátricos dessa condição? De que modo a Covid persistente vai impactar nos sistemas de saúde, pelo atendimento crônico, pelos gastos gerados? Todas essas perguntas são relevantes a serem feitas e foram norteadoras para a definição e delineamento da temática da pesquisa aqui realizada.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho é uma pesquisa qualitativa, do tipo exploratória, com pesquisa bibliográfica e documental ou de dados secundários. (CRESWELL, 2010; GIL, 2012; HULLEY et al., 2015).



A pesquisa é exploratória, na busca por aproximar e estudar a Síndrome Pós-Covid e os sinais e sintomas neuropsiquiátricos relacionados à memória, de modo a agregar e produzir conhecimento para subsidiar futuras pesquisas que envolvam o tema, conforme preconizado por Creswell (2010) e Gil (2012).

O estudo exploratório foi realizado por pesquisa bibliográfica. A princípio, a intenção era buscar publicações de janeiro a julho de 2022, em bancos de dados de referência na área, como Science Direct, Lilacs e Google Acadêmico, utilizando os descritores “síndrome pós-covid”, “covid persistente”, “*long covid*” e “*post-acute covid-19 syndrome*”. Porém, no decorrer da pesquisa, tal proposta mostrou-se inviável para um trabalho qualitativo, em virtude da vasta gama de artigos já publicados e que aumentam vertiginosamente a cada momento. Para se ter uma ideia, com o único descritor *long covid*, o Science Direct retornou 107.300 resultados; o Lilacs, 454; e o Google Acadêmico, 3.730.000, em busca feita em 12 de agosto de 2023, para dados mais atualizados. Assim, primando pelo teor qualitativo do trabalho, optou-se por utilizar artigos o mais recentes e de maior relevância que fossem possíveis, levando-se em conta o periódico, as referências e indicações de outros pesquisadores e profissionais, nacionais e internacionais, estudiosos do tema.

Com os artigos científicos resultantes do levantamento feito, fez-se suas leituras, para identificar, caracterizar e estudar a síndrome pós-covid, relacionando a hiperestimulação imunológica, a neuroinflamação e os impactos sobre a memória, conforme apresentados na literatura científica, para discutir suas possíveis implicações na recuperação e qualidade de vida do paciente acometido pela covid-19. (HULLEY et al., 2015).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O coronavírus SARS-CoV-2 é o causador da Covid-19, uma doença que surgiu no final de 2019, na região de Wuhan, na China. A OMS considerou a situação uma emergência de saúde em 30 de janeiro de 2020, elevando-a a pandemia em 11 de março, subsequente. Embora em 05 de maio de 2023, o *status* de emergência de saúde tenha sido retirado, a Covid-19 ainda é uma pandemia, mas agora os Estados devem viabilizar seu manejo em conjunto às demais doenças infecciosas (OPAS, 2023).

Abbas, Lichtman e Pillai (2019) explicam que o sistema imune é formado por células e moléculas responsáveis pela proteção do organismo e que a resposta imune é a ação coletiva e coordenada para nos defender de substâncias estranhas. A resposta imune inata é a defesa inicial do nosso corpo nas primeiras horas ou dias após uma infecção, se utilizando de mecanismos que já existem no nosso corpo, para uma ação mais rápida, embora mais genérica e não específica.

Conforme Napoleão et al. (2021, p. 7), pesquisando a razão pela qual alguns pacientes desenvolvem a forma grave da doença é que se chegou ao reconhecimento de que é a própria resposta imune desenvolvida contra o SARS-CoV-2 que causa a tempestade de citocinas e conseqüente disfunção de múltiplos órgãos. A resposta intensa do sistema imunológico no combate ao vírus provoca a hiperestimulação de suas células de defesa, causando uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias e hiperinflamação.

A replicação rápida e intensa do SARS-CoV-2 é observada em alguns indivíduos sobretudo quando a cepa infectante inibe a produção do IFN- α pelas células iniciais infectadas. A não produção de IFN- α possibilita a disseminação mais rápida do vírus, com conseqüente aumento da carga viral. A alta carga viral desregula o sistema imune inato, acarretando elevada produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-12 e quimiocinas) por macrófagos e células dendríticas ativadas (Ragab et al., 2020; Qin et al., 2020; Soy et al., 2020). Essa hiperinflamação caracteriza a fisiopatologia da forma grave da infecção pelo SARS-CoV-2,



provocando alterações patológicas principalmente nos pulmões. (NAPOLEÃO et al., 2021, p. 6).

Apesar da gravidade desse processo, a maioria dos pacientes acometidos pela Covid-19 se recuperam e, portanto, no início da pandemia, a preocupação recaía sobre desvendar e entender a fisiopatologia da nova doença, bem como mitigar os danos dos casos graves, para a recuperação dos doentes. As estatísticas focavam exclusivamente no trinômio infectados, recuperados e óbitos. No entanto, com o passar dos meses, surgiram relatos sobre a persistência de sintomas em pacientes já considerados recuperados. E aqui, vale destacar que fala-se de sintomas persistentes e não de sequelas, uma vez que não eram complicações da gravidade da infecção. (GREENHALGH et al, 2020; LOOI, 2023; MAHASE, 2020; NABAVI, 2020;)

Os primeiros relatos do que ficou conhecido como Covid Longa ou Síndrome Pós-Covid vieram dos próprios pacientes. O conteúdo ganhou espaço nos periódicos especializados com depoimentos de médicos e outros profissionais de saúde contaminados na linha de frente, que, mesmo após recuperados da fase aguda da infecção, permaneciam incapacitados de trabalhar, apresentando fadiga, dispeia, artralgia, dores no peito, redução na função muscular, capacidade prejudicada para realizar tarefas diárias essenciais, além de questões neuropsiquiátricas, como transtorno de estresse pós-traumático, ansiedade e depressão (GREENHALGH et al, 2020; LOOI, 2023; MAHASE, 2020; NABAVI, 2020)

Mahase (2020) discorre que Covid Longa é um termo para descrever uma doença em que a pessoa ou se recuperou da Covid-19 mas ainda relata efeitos da doença ou então tem os sintomas usuais da doença por mais tempo do que o esperado, a princípio (no caso, seriam duas semanas). Ainda segundo a autora, 40% dos pacientes referem uma piora na qualidade de vida.

Davis et al (2021), por sua vez, conceituam a Covid Longa como uma série de sintomas persistentes, que se desenvolvem durante ou após um caso confirmado ou suspeito de Covid-19. Ao passo que Nabavi (2020) entende que se trata da não recuperação, várias semanas ou meses, após o início dos sintomas sugestivos de covid, independentemente de ter feito o teste ou não. Greenhalgh et al (2020) e Greenhalgh et al (2022) ainda trouxeram critérios importantes para a discussão, definindo que a Covid Longa são os sintomas que se estendem além de 12 semanas, a partir do início dos primeiros indícios da doença, e que não são explicados por outro diagnóstico, e defendem que, uma vez que muitas pessoas não foram testadas e os testes falsos negativos são comuns, um teste positivo para a Covid-19 não é um critério para esse diagnóstico. Além disso, os achados indicam que cerca de 10% de todas as pessoas que tiveram Covid-19 têm Covid Longa (DAVIS et al., 2023) e mulheres, entre 40 e 60 anos, têm duas vezes mais chances de serem acometidas, conforme traz Greenhalgh et al (2022) e Torjensen (2021).

Não está certo o momento exato em que os sintomas neuropsiquiátricos começaram a se fazer presentes na miríade que compõe a Covid Longa, mas já no primeiro ano da pandemia, Mahase (2020) e Greenhalgh et al (2020) apontaram que havia aspectos psiquiátricos significativos relacionados, com a apresentação de transtorno de estresse pós-traumático, ansiedade e depressão, além de sintomas neurológicos envolvidos, como dificuldades neurocognitivas. Torjensen (2021) foi o autor que, dentre os estudos que compõem este artigo, discorre, pela primeira vez, sobre o *brain fog* ou a névoa mental, que acomete os pacientes com a Síndrome Pós-Covid.

O comprometimento cognitivo, como explica Nouraeinejad (2022), é um sinal neuropsicológico que geralmente é empregado por cientistas para explicar a perda de funções intelectuais, como o pensamento, a memória e o raciocínio, com gravidade suficiente para interferir no funcionamento diário. Mas *brain fog*, segundo Budson (2021) e Nouraeinejad (2022), não é um termo médico ou científico, sendo utilizado por pacientes



para explicar o que experimentam com uma variedade de problemas nas funções intelectuais. Assim, o brain fog é um termo informal para uma queixa comum de problemas nas funções intelectuais entre pacientes com Covid Longa, usado para explicar a constelação de comprometimento das funções cognitivas, como pensamento lento e confuso, perda de memória de curto prazo, tontura e dificuldade de concentração e na identificação das palavras corretas.

A recuperação da Covid-19 pode estar associada a dificuldades perceptíveis nas características das funções cognitivas superiores. A hospitalização parece ser fator preponderante para a gravidade dos sintomas neuropsiquiátricos, porém estes não são exclusividade de quem precisou ser internado para tratar-se, na fase aguda da infecção. Entre os pacientes hospitalizados, foram identificadas deficiências predominantemente na função executiva (capacidade humana de pensamento, raciocínio, atenção, aprendizagem, memória), na velocidade de processamento, na codificação da memória e na evocação de informações. E muito embora seja comum que adultos mais velhos estejam mais suscetíveis a comprometimento cognitivo após processos de adoecimentos mais graves, os estudos atuais indicam que pacientes mais jovens com Covid-19 também estão sujeitos a isso (NOURAEINEJAD, 2022).

A memória, conceito central para o presente estudo, é aqui entendida como o processo de aquisição, formação, conservação e evocação de informações, conforme Izquierdo (2018). Baddley (2010), por sua vez, amplia essa ideia e diz que a memória humana é constituída por diversos sistemas de memórias que se inter-relacionam. Para o autor,

Qualquer sistema de memória [...] requer três qualidades: as capacidades de codificar, ou introduzir a informação no sistema, de armazenar e – em seguida – de encontrar e evocar essa informação. [...] o método de registro de material ou de codificação determina o que e como a informação é armazenada, o que, por sua vez, limitará o que pode ser evocado posteriormente. (BADDLEY, 2010, p. 17)

O espaço de um artigo não é suficiente para discorrer acerca da anatomia, fisiologia e caracterização dos diferentes tipos da memória (Baddley, Izquierdo e Lent são autores que podem ser consultados para isso), entretanto, a partir do exposto acima, é possível entender que a memória humana é múltipla e extremamente complexa, se utilizando de diversas estruturas e caminhos diferentes para sua aquisição, formação, conservação e evocação.

É essa multiplicidade que a Covid Longa impacta, a ponto de gerar implicações significativas para resultados ocupacionais, psicológicos e funcionais das pessoas por ela acometidas. Davis et al (2021) identificaram, em uma coorte internacional com 3762 participantes de 56 países, que mais de 88% dos pacientes relataram comprometimento cognitivo (baixa atenção, análise prejudicada do raciocínio lógico e dificuldade em tomar decisões) e apenas 10% desses pacientes havia sido hospitalizado em decorrência da infecção por Covid-19. A disfunção da memória e cognitiva foi experimentada de maneira semelhante em todos os grupos etários e o impacto foi de tal monta, que muitos dos pacientes estudados não puderam retornar aos seus empregos e continuavam a lidar com os sintomas, mesmo após 7 meses. Outros ainda que voltaram ao trabalho notaram exacerbações de saúde provocadas pelo esforço mental e estresse do ambiente laboral, frequentemente precisando deixar seus empregos em algum momento.

A princípio, acreditava-se que a tempestade de citocinas fosse a principal responsável por esse quadro clínico, mas diante do fato de que não são apenas os pacientes graves que apresentam a Síndrome Pós-Covid e com o arcabouço de conhecimento que foi-se conquistando desde 2020, outras hipóteses foram sendo



desenvolvidas para explicar o mecanismo de ação do SARS-CoV-2 sobre o Sistema Nervoso Central.

Monje e Iwasaki (2022) identificaram pelo menos seis modos que a Covid-19 atinge o SNC, dos quais, o principal, e que vamos discutir neste artigo, afirma que a resposta imune ao SARSCoV-2 no sistema respiratório pode causar neuroinflamação. Conforme os autores, a função cognitiva depende da atividade precisa dos circuitos neurais, que por sua vez depende de interações cuidadosamente reguladas entre neurônios e células da glia.

Em estados saudáveis e homeostáticos, os astrócitos controlam a formação e função das sinapses e promovem a neurogênese no hipocampo, as microglia regulam a excitabilidade neuronal e moldam a conectividade dos circuitos, e as oligodendrócitos mielinizantes ajustam a dinâmica dos circuitos através da modulação da velocidade de condução do potencial de ação e fornecem suporte metabólico aos axônios. As interações neurônio-glia são dinâmicas e permitem a plasticidade adaptativa da força sináptica, conectividade sináptica e mielinização em muitos casos através de mecanismos imunológicos, como a fagocitose mediada pelo complemento de sinapses pelas microglia e as mudanças mediadas por citocinas na força sináptica. Essa plasticidade neural é considerada fundamental para funções cognitivas, como aprendizado e memória. (MONJE; IWASAKI, 2022, p. 3485, tradução dos autores)

A partir de estudos com modelos animais, foi possível identificar que desafios imunológicos fora do sistema nervoso, podem resultar em neuroinflamação profunda e duradoura que pode desregular a função celular no cérebro. Uma infecção respiratória leve por SARS-CoV-2, trazidas por Monje e Iwasaki (2022), induziu uma resposta imune que resultou em citocinas/quimiocinas persistentemente elevadas no líquido cefalorraquidiano e reatividade microglial na substância branca subcortical e hipocampal, comprometendo, assim, a neurogênese no hipocampo, levando a uma redução do número de células precursoras de oligodendrócitos e de oligodendrócitos subcorticais (em cerca de 30%), além da perda de cerca de 10% axônios mielinizados nos camundongos estudados após infecção respiratória leve por SARS-CoV-2 por pelo menos 7 semanas.

Entre as citocinas e quimiocinas elevadas estava o CCL11, uma quimiocina associada a comprometimento na neurogênese e cognição, que tiveram seus níveis aumentados no SNC. Pessoas com Covid-19 prolongada após infecção no início da pandemia em Nova York, que relataram sintomas cognitivos persistentes, também apresentaram níveis elevados de CCL11 em comparação com aqueles com COVID-19 prolongada sem sintomas cognitivos. Além da CCL11, a IL6 também é uma citocina inflamatória, cujo aumento no SNC está associado a comprometimento cognitivo (MONJE; IWASAKI, 2022).

Assim, os autores concluíram que alterar o ambiente imunológico do sistema nervoso central no contexto da neuroinflamação induzida pela inflamação do sistema respiratório pode alterar as funções de suporte neural, neuroplasticidade e promoção da imunidade de outras células imunes, após uma infecção pelo SARS-CoV-2.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a realização da pesquisa, por meio da revisão bibliográfica proposta, concluiu-se que a covid longa é uma coleção de sintomas persistentes no organismo e seu impacto no indivíduo, após a fase aguda da doença, independe da gravidade da infecção e se utiliza de múltiplos mecanismos para atingir o Sistema Nervoso Central, afetando-o em diversos graus e aspectos. Foi possível identificar a correção entre a infecção respiratória da Covid-19 com um estado de neuroinflamação, gerando mudanças na homeostase do Sistema Nervoso Central, impactando, dessa forma, a memória em pacientes com Covid Longa.



Dito isso e tendo em vista o histórico de estudos e estatísticas registradas até aqui (com maior enfoque na fase aguda da infecção), ainda não é possível dimensionar com precisão as consequências de tudo isso em curto, médio ou longo prazo. No entanto, é preciso olhar com cada vez mais atenção e detalhes não apenas para o quadro clínico, mas também o entendimento da fisiopatologia da Covid Longa e do resultado nos aspectos sociais e laborais dos indivíduos. Para além das questões individuais, tais estudos são de fundamental importância também para prever o impacto da Covid Longa nos sistemas de saúde, que precisam ser preparados para identificar e dar suporte a esses pacientes.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul; LICHTMAN, Andrew; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

ALWAN, Nisreen A. **What exactly is mild covid-19?** 28 jul. 2020. Disponível em: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/07/28/nisreen-a-alwan-what-exactly-is-mild-covid-19/> Acesso em 13 ago. 2023.

ALVIM, Mariana. **'Parece que perdi pontos de QI', diz neurologista que pesquisa e sofre com covid longa**. 13 fev. 2022. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-60313461> Acesso em 24 maio 2022.

BADDELEY, Alan; ANDERSON, Michael C.; EYSENCK, Michael W. **Memória**. Artmed: Porto Alegre, 2010.

BARRY, John. **A Grande Gripe**: A História da Gripe Espanhola, a Pandemia Mais Mortal de Todos os Tempos. Rio de Janeiro: Intrínseca, 2020.

BUDSON, Andrew E. **What is COVID-19 brain fog — and how can you clear it?** 8 mar. 2021. Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/blog/what-is-covid-19-brain-fog-and-how-can-you-clear-it-2021030822076> Acesso em 03 ago. 2023.

CAROD-ARTAL, Francisco Javier. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. **Revista de Neurología**, [S.L.], v. 72, n. 11, p. 384, 2021.

CONASS – Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Painel nacional**: Covid-19. Disponível em: <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/> Acesso em: 12 ago. 2023.

COTHRAN, Thomas et al. A brewing storm: The neuropsychological sequelae of hyperinflammation due to COVID-19. **Brain, Behavior, and Immunity**, Vol. 88, August 2020, p. 957-958. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120312095> Acesso em: 24 maio 2022.

CRESWELL, John. **Projeto de pesquisa**: métodos qualitativo, quantitativo e misto. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

CRUNFLI, Fernanda et al. **SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability**. 7 jul. 2021. Doi:



<https://doi.org/10.1101/2020.10.09.20207464> Disponível em:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.09.20207464v4.full.pdf> Acesso em: 30 maio 2022.

CRUNFLI, Fernanda et al. **Morphological, cellular and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients**. 20 jan. 2022. doi:
<https://doi.org/10.1101/2020.10.09.20207464> Disponível em:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.09.20207464v5.full.pdf> Acesso em: 30 maio 2022.

DAVIS, Hannah E. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. **EClinicalMedicine**. 2021 Aug;38:101019. doi:
10.1016/j.eclinm.2021.101019

DAVIS, Hannah E. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. **Nature Reviews Microbiology** 21, 133–146 (2023).
<https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/s41579-022-00846-2> Acesso em: 30 julho 2023.

DOUAUD, Gwenaëlle et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. **Nature**, n. 604, p. 697–707, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>

GIL, Antonio Carlos. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2012.

GREENHALGH, T.; KNIGHT, M.; A'COURT, C.; BUXTON, M.; HUSAIN, L. Management of post-acute covid-19 in primary care **The British Medical Journal** 2020; 370 :m3026 doi:10.1136/bmj.m3026 Disponível em: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3026> Acesso em: 02 jun. 2023.

GREENHALGH, T.; SIVAN, M.; DELANEY, B.; EVANS, R.; MILNE, R. Long covid: an update for primary care **The British Medical Journal** 2022; 378 :e072117 doi:10.1136/bmj-2022-072117 Disponível em:
<https://www.bmj.com/content/378/bmj-2022-072117> Acesso em: 02 jun. 2023.

GUO Panyuan 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**. 14:804922. 2022. doi: 10.3389/fnagi.2022.804922 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35370617/> Acesso em: 02 jun. 2023.

HULLEY, Stephen B. et al. **Delineando a pesquisa clínica**. 4. ed. Porto Alegre : Artmed, 2015.

IZQUIERDO, Ivan. **Memória**. 3. ed. Artmed: Porto Alegre, 2018.

LOOI, M. How are covid-19 symptoms changing? **The British Medical Journal** 2023; 380 :p3 doi:10.1136/bmj.p3 Disponível em: <https://www.bmj.com/content/380/bmj.p3> Acesso em: 02 jun. 2023.



MAHASE, E. Covid-19: What do we know about “long covid”? **The British Medical Journal** 2020; 370 :m2815 doi:10.1136/bmj.m2815 Disponível em: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2815> Acesso em: 02 jun. 2023.

MONJE, Michelle; IWASAKI, Akiko. The neurobiology of long COVID. **Neuron**. 2022 Nov 2;110(21):3484-3496. doi: 10.1016/j.neuron.2022.10.006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9537254/> Acesso em: 02 jun. 2023.

NABAVI, N. Long covid: How to define it and how to manage it. **The British Medical Journal** 2020; 370 :m3489 doi:10.1136/bmj.m3489 Disponível em: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3489> Acesso em: 02 jun. 2023.

NAPOLEÃO, Rafaella et al. COVID-19: compreendendo a “tempestade de citocinas”. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i5.15150> Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/15150/13576/196857> Acesso em: 29 maio 2022.

NOURAEINEJAD, A. Brain fog as a Long-term Sequela of COVID-19. **Springer Nature Compr Clin Med**. 2023;5(1):9. doi: 10.1007/s42399-022-01352-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9685075/> Acesso em 13 ago. 2023.

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde. **Neurologia e COVID-19**. 29 set. 2021. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55676/OPASWBAPHECOVID19220013_p_or.pdf?sequence=1&isAllowed=y Acesso em: 24 maio 2022.

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde. **OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19**. 05 maio 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente> Acesso em: 05 maio 2023.

PELUSO, M. J.; DEEKS, S. G. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID. **Trends in Immunology**. 2022 Apr;43(4):268-270. doi: 10.1016/j.it.2022.02.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35272932/> Acesso em: 24 junho 2023.

SCHWARCZ, Lilia; STARLING, Heloisa. **A bailarina da morte: A gripe espanhola no Brasil**. São Paulo: Cia das Letras, 2020.

SILVA, Lucas et al. **Functional and microstructural brain abnormalities, fatigue, and cognitive dysfunction after mild COVID-19**. 6 dez. 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.20.21253414> Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.20.21253414v2.full.pdf> Acesso em: 24 maio 2022.

TORJESEN, I. Covid-19: Middle aged women face greater risk of debilitating long term symptoms **The British Medical Journal** 2021; 372 :n829 doi:10.1136/bmj.n829 Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n829> Acesso em: 02 jun. 2023.



WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus disease (COVID-19) pandemic**. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> Acesso em: 12 ago. 2023.