



COVID-19 E SINTOMAS NEUROCOGNITIVOS CRÔNICOS

Giovanni Barris Gobo¹, Mariana Frasson Marin², Bruno Ferrari Silva³

¹Acadêmico do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsista PIBIC/ICETI-UniCesumar. g.gobo.med@gmail.com

²Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. marifm255@gmail.com

³Orientador, Doutor, LIIPS, UNICESUMAR. Pesquisador do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. bruno.ferrari@unicesumar.edu.br

RESUMO

O objetivo da presente pesquisa foi investigar os sintomas mais prevalentes da síndrome pós-COVID ou COVID longa, os sintomas neurocognitivos. Relacionado ao sistema nervoso central os sintomas são: ansiedade, depressão, distúrbios do sono, PTSD (estresse pós-traumático), distúrbios cognitivos e cefaleia (NALBADIAN, 2021). Foi realizado um estudo observacional com base em quatro questionários: o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI), Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) e o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), divididos em duas etapas. Os participantes foram selecionados de acordo com a sintomatologia decorrente da infecção pregressa. A primeira etapa contendo o primeiro questionário com o PSQI e o HAM-A foi disponibilizado por meio de formulário online. A segunda etapa com o segundo questionário, foi realizado presencialmente e compunha o HAM-D e o MEEM. Participaram da pesquisa 42 voluntários dos quais 14 participaram da segunda etapa. Por meio da análise dos resultados foi possível definir que pessoas ansiosas são também as pessoas que possuem mais distúrbios do sono. Não houve relação significativas na internação causada pela infecção pelo SARS-CoV-2 com a ansiedade e a qualidade de sono. Espera-se, com este resultado, colaborar com o conhecimento para identificar fatores predisponentes e estratégias para tratamento, acerca dos sintomas neurocognitivos referidos por esses pacientes que vivem com a COVID Longa.

PALAVRAS-CHAVE: COVID Longa; Disfunção Cognitiva; Saúde Mental.

1 INTRODUÇÃO

A primeira infecção pelo SARS-Cov-2 no mundo foi relatada pelo governo chinês em 2019 causando sintomas respiratórios, denominados como Síndrome Respiratória Aguda. No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, o primeiro caso aconteceu no dia 26 de fevereiro de 2020 em São Paulo. Sendo assim o primeiro óbito confirmado duas semanas após o primeiro caso confirmado, evidenciando a sua importância para a saúde p do país.

Sabe-se que a infecção pelo vírus é possível no SNC através da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) que são expressas na membrana plasmática de células do tecido nervoso como os neurônios e células da glia e funcionam como receptores funcionais para a entrada do vírus na célula (HAMMING, 2004). A síndrome pós-covid aborda sinais e sintomas inespecíficos e abrangentes em diversos sistemas do organismo, como: fadiga, perda de cabelo e declínio da qualidade de vida; no osteomuscular, mialgia e artralgia; no sistema respiratório: dispneia, tosse e persistente necessidade de oxigenação; no cardiovascular, palpitações, dor torácica e tromboembolismo; no renal, doenças crônicas; no sistema nervoso central, ansiedade e depressão, distúrbios do sono, PTSD (estresse pós-traumático), distúrbios cognitivos e cefaleia (NALBADIAN, 2021).

Após uma infecção leve estudos relatam uma neuroinflamação causando lesões hipometabólicas. Estando associadas à diminuição do controle executivo e à perda de atenção em um paciente. Essas lesões hipometabólicas também podem afetar outras



regiões encefálicas, como o córtex frontal, giro cingulado anterior, o núcleo caudado e a ínsula. Sugerindo assim que, a infecção por COVID-19 pode gerar sequelas duradouras nas redes cognitivas (HUGON, 2022).

A literatura até o presente momento, apresenta dados estatísticos de pacientes que relatam os sintomas neurológicos e neuropsiquiátricos: como insônia (27,4%), Fadiga (24,4%); Prejuízo cognitivo (20,2%); Ansiedade (19,1%); Estresse pós-traumático (15,7%) (BADENOGH, 2021). Porém não apresenta as consequências na recuperação após a infecção. Um outro estudo retrospectivo realizado em Wuhan demonstrou que os sintomas neurológicos foram identificados em 36,4% dos 214 pacientes, sendo distribuídos entre doença vascular cerebral aguda, alterações do estado de consciência e miopatia. (MAO, 2020)

O objetivo do estudo é avaliar as sequelas cognitivas condições crônicas da infecção pelo SARS-CoV-2.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Participaram do estudo 42 indivíduos de ambos os sexos convidados a participar espontaneamente por folders e mensagens via celular para realizarem um inquérito sobre as principais sequelas decorrentes da COVID-19. Os instrumentos utilizados foram descritos a seguir:

Foram utilizados 5 instrumentos para a realização da pesquisa: o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI). É composto por 19 questões realizadas com o paciente alvo e mais 5 complementares com o parceiro de quarto, se disponível. É composto por 7 componentes, são eles: avaliação subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, distúrbios do sono, uso de medicação para dormir, sonolência diurna (BUYSSE, 1988).

Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D); A escala é composta por 17 itens. Dentre suas diversas finalidades de uso, é mais comumente utilizada para graduar a intensidade de sintomas depressivos (MILLER, 1985; NETO, 2001).

A Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A); A escala foi desenvolvida para quantificar a severidade dos sintomas de ansiedade. Consiste em 14 itens, cada um com suas características que abordam os sintomas somáticos e os sintomas psíquicos (MATZA, 2010).

Os questionários foram realizados em modelo online. O modelo online foi enviado ao participante por meio de formulário Google. Cada instrumento com sua própria metodologia de avaliação e resultado conforme abordado no quadro abaixo (QUADRO 1).

A análise estatística foi realizada pelo software SPSS versão 24, avaliando de forma descritiva e inferencial, considerando a normalidade dos dados pelo teste de Shapiro Wilk seguido do teste de frequência de Qui-Quadrado e correlação de Pearson, considerando a significância do teste de 5% ($P < 0,05$).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A pesquisa contou com 42 questionários válidos, sendo destes, 14 completaram a segunda etapa. Os pacientes primeiramente foram estratificados quanto à necessidade de internamento devido a infecção pelo vírus e tempo de internação. Sendo, 23 pessoas (54,8%) não foram internadas e 19 pessoas (45,2%) necessitaram de internação. Aqueles que necessitaram de internação, 3 participantes (16,7%) ficaram menos que sete dias, 6 participantes (33,3%) entre 7 e 14 dias e 9 participantes (50%) ficaram mais de 14 dias internados.



Os participantes foram submetidos a responder sobre o nível de atividade física e estratificados em quantidade por semana. Dos participantes 18 (42,9%) referiram não realizar atividade física; 1 (2,4%) pratica uma vez na semana; 18 (42,9%) realizam de 2 a 3 vezes na semana; 5 (11,9%) realizam atividade física pelo menos 4 vezes na semana.

O primeiro questionário, contendo o PSQI e o HAM-A resultou em: PSQI, 10 (23,8%) foram classificados com boa qualidade de sono; 19 (45,2%) foram classificados com qualidade de sono ruim; 13 (31%) foram classificados com distúrbio do sono (BUYSSE, 1988). A qualidade do sono (autorreferida), por sua vez, 5 (11,9%) referiram como muito ruim; 14 (33,3%) como ruim; 17 (40,5%) como boa; 6 (14,3%) como muito boa. O uso de fármacos para induzir o sono também foi referida: 7 (16,7%) relatam um uso maior que 2 vezes na semana; 2 (4,8%) de 1 a 2 vezes na semana; 33 (78,6%) relataram que não fazem uso de fármaco dessa espécie.

Já no HAM-A, foi feita uma análise de acordo com o nível de ansiedade. 14 (33,3%) foram classificados com ansiedade fisiológica; 5 (22,9%) com ansiedade leve; 11 (26,2%) com ansiedade moderada; 11 (26,2%) com ansiedade severa (MATZA, 2010). A análise com os resultados fora elencada abaixo (TABELA 1).

Tabela 1: Análise descritiva dos dados apresentada por frequência e percentual do total, classificados pelas variáveis categóricas (n=42).

Variáveis	Categorias	Frequência (N)	Percentual (%)
Necessidade de internação	Não	23	54,8
	Sim	19	45,2
Tempo de internação	< 7 Dias	3	16,7
	7-14 Dias	6	33,3
	>14 Dias	9	50,0
	Boa Qualidade	10	23,8
PSQI	Ruim Qualidade	19	45,2
	Distúrbio Do Sono	13	31,0
HAM-A	Ans. Fisiológica	14	33,3
	Ans. Leve	5	22,9
	Ans. Moderada	11	26,2
	Ans. Severa	11	26,2
Atividade física	Não	18	42,9
	1 X Sem	1	2,4
	2-3 X Sem	18	42,9
	4 Ou >	5	11,9
	Muito ruim	5	11,9
Qualidade autor referida do sono	Ruim	14	33,3
	Boa	17	40,5
	Muito Boa	6	14,3
Consumo de fármacos indutores do sono	Não	33	78,6
	1-2 X Sem	2	4,8
	>2 X Sem	7	16,7

Nota: < = menor que; > = maior que; Ans = ansiedade; PSQI = Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh; HAM-A = Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton.

Foi realizada uma análise de Qui-Quadrado, para analisar se o internamento tem impacto na relação de atividade física e na qualidade do sono. Não foi encontrado nenhuma significância estatística. Ou seja, a internação não causa impacto diretamente nessas variáveis. Foi identificado diferença estatística significativa quando associado a administração de medicamento para induzir o sono de 1 a 2 vezes na semana com pessoas que possuem distúrbio do sono, em 2 (4,8%) superior que as demais classificações. Além disso, foi identificado a mesma associação quando comparado a administração maior que 2 vezes na semana a pessoas que possuem distúrbios do sono: 6 (14,3%). Ou seja, é visto que, pessoas que possuem maior dificuldade com o sono, são aquelas que fazem maior uso de fármacos para a condição. A análise está representada abaixo (TABELA 2)



Tabela 2: Análise de *Qui-Quadrado* de independência avaliando a associação entre a classificação do índice de Pittsburg (PSQI) e a frequência do consumo de medicamentos para dormir (n=42).

	NÃO	1-2 VEZES/SEMANA	>2 VEZES/SEMANA
Boa qualidade	10 (23,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Ruim qualidade	18 (42,9%)	0 (0%)	1 (2,4%)
Distúrbio do sono	5 (11,9%)	2 (4,8%) *	6 (14,3%) *

Nota: * = valor significativo para o teste de *Qui-Quadrado* ($p < 0,05$).

As pessoas que possuem maior intensidade na ansiedade, verificada pelo HAM-A, possuem associação negativa com a qualidade do sono (autorreferida), ou seja, quanto maior a ansiedade do participante, menor a qualidade do sono (-0,356, $P < 0,05$), assim como, associadas ao distúrbio do sono pelo PSQI (-0,653, $p < 0,05$). Além disso, há uma associação positiva quando analisamos o PSQI e a HAM-A (0,420, $P < 0,05$), ou seja, pessoas com maior pontuação no HAM-A possuem maior pontuação no PSQI confirmando com os resultados da tabela 1. Os resultados estão demonstrados na tabela abaixo (TABELA 3).

Tabela 3: Análise de correlação de *Pearson* entre os índices de Pittsburg (PSQI), escala de Hamilton (HAM A), frequência de atividade física e qualidade do sono autorreferida (n=42).

R ²	PSQI	HAM A	ATIVIDADE FÍSICA	QUALIDADE DO SONO (AUTORREFERIDA)
PSQI	1	0,420*	-0,020	-0,653*
HAM-A	0,420*	1	-0,216	-0,356*
Atividade física	-0,020	-0,216	1	0,079
Qualidade do sono (autorreferida)	-0,653*	-0,356*	0,079	1

Nota: * = valores significativos para o teste de correlação de *Pearson* ($p < 0,05$).

A prevalência de transtornos de ansiedade no Brasil é de 9,3% pela OMS (OMS, 2017). Já um estudo contendo 1953 adultos jovens demonstra uma prevalência de 27,4% (COSTA, 2019). No presente estudo, foi identificado que 52,4% dos participantes são estratificados, através do HAM-A, com ansiedade moderada e ansiedade grave, o que supera as estimativas da OMS sobre o Brasil e do estudo de Costa et al. (2019).

A prevalência de problemas de sono na população brasileira foi apontada em 35,1% (ARAUJO et al. 2022). Já no presente estudo, apontado pelo PSQI, que 76,2% dos pacientes possuem qualidade de sono ruim ou distúrbios de sono. O que supera a prevalência estimada por Araujo et al. (2022) Aliado a isso, temos que os pacientes classificados dessa forma, são os mesmos a demonstrar um maior nível de ansiedade prevista pelo HAM-A.

Já no que tange o uso de medicamentos indutores do sono, a prevalência, no Brasil, foi de 8,5% (ARAUJO, 2022). No presente estudo, 21,5% relatam o uso dessa classe de fármacos. O que supera a prevalência desse fato ao que foi apontado por Araujo et al.

Portanto, vemos que, as pessoas que se queixam de sintomas neurocognitivos, após a infecção em diversos níveis pelo SARS-CoV-2, estão intimamente relacionadas à má qualidade do sono, ao uso de medicamentos para dormir e à ansiedade em uma maior prevalência do que o relatado e esperado na literatura. Contudo, o presente estudo apresenta algumas limitações, como, a ausência de um acompanhamento crônico para determinação da evolução das sequelas presentes nos participantes envolvidos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS



Pode-se concluir que as sequelas neurocognitivas persistem após a infecção ocorrendo em mais de 50% da população acometida pela doença. E que fatores como distúrbios do sono e ansiedade são positivamente associados nos participantes, assim, como um maior consumo de medicamentos indutores de sono.

REFERÊNCIAS

AHMAD, et al. Neurological Sequelae of COVID-19. **Journal of Integrative Neuroscience**. v. 21, n. 3, p. 77, 2022.

AIYEBBUSI, O. L. et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. **Journal of the Royal Society of Medicine**. v. 114, n. 9, p. 428-442, 2021

ARAÚJO, M. F. S.; SOUZA, T. A. de; MEDEIROS, A. de A.; SOUZA, J. C. de; BARBOSA, I. R. Factors associated with sleep problems and sleeping pill use in Brazilians. **Revista de Saúde Pública**, [S. l.], v. 56, p. 68, 2022.

BADENOCH, J. B. et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain**, v. 4, 2021.

BUYSSE, D. J. et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Elsevier psychiatric research**. v. 28, p. 193-213, 1988

COSTA, C. O. et al. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. v. 68, n. 2, 2019.

DINAKARAN, D. et. al. Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: A selective review. **Asian Journal of Psychiatry**. v. 53, 2020.

GRAHAM, E.L. et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. **Annals of Clinical and Translational Neurology**. v.8, p. 1073–1085, 2021.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. n. 53, p. 56-62, 1960.

HAMMING, I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **The Journal of Pathology**, v. 203, p.631-637, 2004.

HUGON J. Long-COVID: Cognitive deficits (brain fog) and brain lesions in non-hospitalized patients. **La Presse Médicale**. v. 51. 2022.

MAO, L. et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. **BMJ Yale**. 2021.

MATZA, L. S., et al. Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. **International Journal of Methods in Psychiatric Research**. v. 19, n. 4, p.223-232, 2010.



NALBADIAN, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, v. 27-4, p. 601-615, 2021.