

Como o SARS-CoV-2 afeta a memória do paciente pós COVID-19: uma revisão integrativa

How SARS-CoV-2 affects post-COVID-19 patient memory: an integrative review

DOI: <http://doi.org/10.47224/revistamaster.v7i14.352>

Ana Elisa Nunes da Rocha Dias

Priscila Agostinha Neves de Souza

Raíssa Rodrigues de Menezes

Yasmim Lima Prado

Iara Guimarães Rodrigues

e-mail: yasmim.prado@aluno.imepac.edu.br

Resumo

Introdução: A doença coronavírus 2019 (COVID-19) é provocada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, por intermédio de análises observou-se que o vírus possui neurotropismo, capaz de infectar regiões corticais e hipotalâmicas, acarretando uma perda de memória a curto e longo prazo em alguns pacientes. **Objetivo:** O estudo visou esclarecer como o SARS-CoV-2 afeta a memória do paciente após a infecção por COVID-19. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que propõe analisar e explicar o tema através da produção científica existente. **Resultados:** É comprovada a ocorrência de manifestações neurológicas, incluindo alterações físicas, como acidentes vasculares cerebrais a comportamentais, como a perda de memória. Relatos afirmam que um grande número de pessoas que se recuperaram do COVID-19 não se sente como antes da infecção, incluindo perda de memória de curto prazo, confusão e incapacidade de se concentrar. A amnésia é um dos sinais mais frequentes identificados em pacientes com sintomas persistentes relacionados à COVID-19. **Conclusão:** Mediante a revisão integrativa de literatura entendeu-se que o vírus SARS-CoV-2 possui mecanismos fisiopatológicos para alcançar o SNC, de forma indireta, com as citocinas inflamatórias, e de forma direta com ação do vírus ou ambas. Provocando consequências prejudiciais ao SNC, como a perda de memória de curto e longo prazo e o déficit cognitivo. É preciso mais estudos que associem as ações do SARS-CoV-2 no SNC e a perda de memória, visto que é uma doença atual e ainda em fase descobrimento.

Palavras-chave: Covid-19, amnésia, memória, prevalência.

Abstract

Introduction: The coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the new coronavirus SARS-CoV-2, through analyzes it was observed that the virus has neurotropism, capable of infecting cortical and hypothalamic regions, causing short-term memory loss and long-term in some patients. **Objective:** The study intended to clarify how SARS-CoV-2 affects patient memory after COVID-19 infection. **Methodology:** This is an integrative literature review that proposes to analyze and explain the topic through the existing scientific production. **Results:** The occurrence of neurological manifestations, including physical changes, such as strokes, and behavioral changes, such as memory loss, is proven. Reports claim that large numbers of people who have recovered from COVID-19 do not feel like they did before the infection, including short-term memory loss, confusion, and an inability to focus. Amnesia is one of the most frequent signs identified in patients with persistent symptoms related to COVID-19. **Conclusion:** Through the integrative literature review, it was understood that the SARS-CoV-2 virus has pathophysiological mechanisms to

reach the CNS, indirectly, with inflammatory cytokines, and directly with the action of the virus or both. Causing harmful consequences to the CNS, such as short- and long-term memory loss and cognitive deficit. More studies are needed to associate the actions of SARS-CoV-2 in the CNS and memory loss, since it is a current disease and is still in the discovery phase.

Keywords: Covid-19, amnesia, memory, prevalence.

1 INTRODUÇÃO

A doença coronavírus 2019 (COVID-19) é causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, um retrovírus envelopado de fita simples, responsável por uma pandemia desde março de 2020 segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (CUCINOTTA & VANELLI, 2020). Além disso, a sua transmissão ocorre quando uma pessoa contaminada, espalha suas gotículas através de espirros, fala ou tosse para outra pessoa ou para objetos, levando a parte do corpo que teve contato com o vírus, até alguma região de mucosas. Essa síndrome clínica possui baixa virulência, mas alta infectividade, provocando desde sintomas leves até a morte, ocasionada, geralmente, devido a complicações severas da doença, sendo a mais comum, a insuficiência respiratória aguda (LIMA et al., 2022). Ademais, pode apresentar um quadro clínico com inúmeras manifestações, desde acometimento pulmonar a lesões de órgãos-alvo, como sistema nervoso, gastrointestinal, cardiovascular, fígado e rins (MACHHI et al., 2020).

Sendo assim, por meio de algumas análises observou-se que o vírus possui neurotropismo, podendo assim infectar regiões corticais e hipotálamicas, o que pode causar uma perda de memória a curto e longo prazo em alguns pacientes (LIMA et al., 2022, DIAS et al., 2022). Outro ponto importante é a capacidade do vírus de causar uma Síndrome denominada “*Brain Fog*” que é um conjunto de sintomas neurológicos, relacionados à Covid-19, gerados majoritariamente por diversas citocinas inflamatórias encontradas no organismo durante a infecção (KIM et al., 2022).

Nesse contexto, presenciaram-se alguns relatos de alterações cognitivas após a contaminação pelo vírus, por exemplo, alteração na memória de trabalho, déficits na atenção, linguagem e aprendizagem não verbal, memória de curto prazo, processamento visual e auditivo, resolução de problemas, velocidade de processamento e função motora (LAM et al., 2014). De acordo com o alto número de indivíduos acometidos, essas sequelas estão se tornando um problema social. Assim, sabendo que hoje já se estuda sobre a possibilidade de uma “*Síndrome pós Covid-19*”, a qual seria descrita pela persistência de alguns sintomas, mesmo após a infecção, desse modo, compreender como esse mecanismo acontece, é de grande valia, não só para o desenvolvimento de um tratamento eficaz, mas também, para melhor orientar os profissionais da área da saúde sobre o seguimento desses pacientes, visto que uma reabilitação longa é esperada nesses casos e que tais sintomas, como a perda de memória seja ela de curta ou de longo prazo pode afetar demasiadamente a qualidade de vida das pessoas (LIMA et al., 2022). O estudo teve como objetivo geral esclarecer como o SARS-CoV-2 afeta a memória do paciente após a infecção por COVID-19 e os objetivos específicos foram investigar o modo que o vírus prejudica o cérebro causando amnésia e compreender os fatores que influenciam na perda de memória de curto e longo prazo.

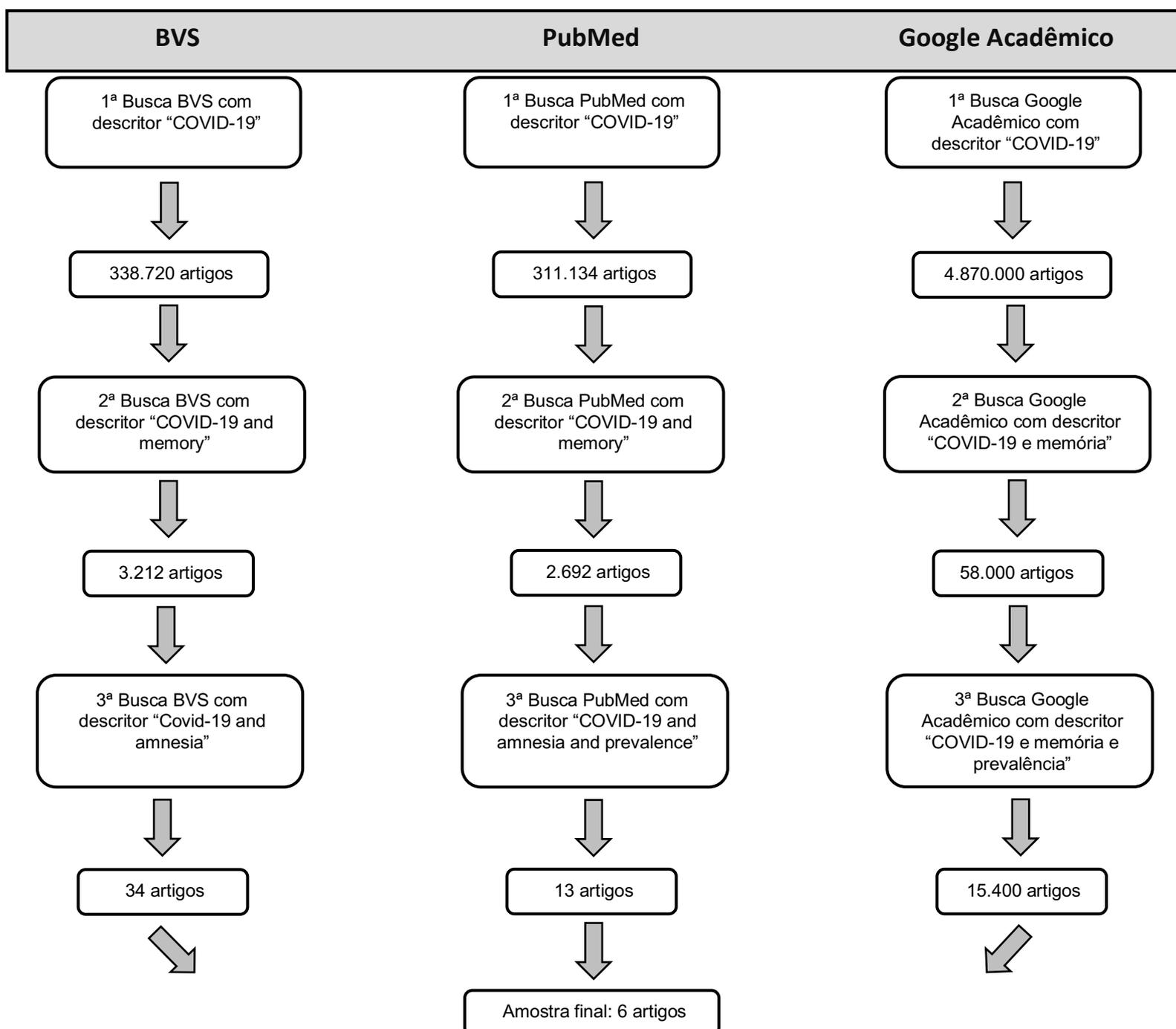
2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que propõe analisar e explicar o tema através da produção científica existente sobre o assunto. Este tipo de estudo possibilita que os resultados encontrados possam ser condensados em um único artigo, facilitando seu acesso (LOBO & RIETH, 2021). Para seu desenvolvimento, é necessário seguir algumas etapas de modo criterioso, são elas: pergunta norteadora, busca na literatura, classificar as pesquisas, verificar os achados conforme os critérios de inclusão e exclusão, interpretar e apresentar os resultados e publicar os resultados (RIBEIRO et al., 2012).

Levando em consideração o tema da perda de memória em pacientes após a infecção por Covid-19, foi proposta a seguinte questão norteadora: “Qual a associação entre o SARS-CoV-2 e a perda de memória em pacientes após a infecção?”.

Utilizou-se os bancos de dados BVS, PubMed e Google Acadêmico para a realização da pesquisa. Como estratégia de busca foi utilizada a seguinte associação de termos: ‘Covid-19 and amnesia and memory and prevalence’, o processo de busca foi apresentado resumidamente na Figura 1. Em decorrência da falta de estudos sobre o tema, optou-se por não efetuar cortes temporais. Os critérios de inclusão dos artigos selecionados nesta pesquisa foram: artigos não duplicados, ausência de outros acometimentos na memória antes do Covid-19 e artigos que tratavam de patologias relacionadas à memória. Como critério de exclusão foram os artigos sem relação com a perda de memória e que utilizaram corte transversal.

Figura 1. Síntese das etapas de busca e seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão do estudo.



Fonte: os autores

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos materiais explorados, como demonstra o Quadro 1, quanto ao país de origem, três foram provenientes do Brasil, um da França, um do Japão e um da Coreia do Sul. Dentre eles, um foi publicado no ano de 2020, um no ano de 2021 e quatro foram publicados no ano de 2022. Todos os artigos selecionados foram do tipo qualitativos sendo, Revisão Integrativa (1) e Revisão Sistemática (5). Diante do processo supracitado, os seis artigos foram lidos integralmente respeitando os critérios de inclusão e exclusão, com intuito de facilitar a coleta de dados.

Quadro 1. Artigos selecionados para a Revisão Integrativa segundo: título, autores, ano de publicação, objetivos e resultados.

Título Artigo	Autores e ano de publicação	Objetivos	Resultados
Perda de memória associada a infecção viral por SARS-CoV: Revisão de literatura.	Lima et al., (2022)	Revisão de literatura sobre os achados neurológicos do SARS-CoV-2, principalmente relacionados com a perda de memória.	As principais fisiopatologias associadas ao COVID-19 são mecanismos inflamatórios. A maioria das alterações encontradas foram a memória a longo prazo após a recuperação da doença, déficit cognitivos e dores de cabeça. A infecção causada pelo vírus pode causar um agravamento de doenças como Parkinson e Alzheimer, e a presença de comorbidades pré-existentes podem afetar o curso da doença de forma negativa.
The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?	Ritchie et al., (2020)	Objetivo não ficou claro	Estudos demonstram a capacidade do coronavírus se espalhar pelo SNC, e relatam distúrbios neurológicos e dificuldades cognitivas associadas ao COVID-19. O hipocampo parece ser vulnerável a infecções por coronavírus, aumentando assim as chances de prejuízo de memória pós-infecção, e aceleração de distúrbios neurodegenerativos como a doença de Alzheimer.
Alterações cognitivas e de memória na COVID-19: Revisão Integrativa da Literatura.	Dias et al., (2022)	Analisar evidências literárias sobre as alterações cognitivas e de memória pós-infecção por COVID-19.	O artigo evidenciou alterações cognitivas como falta de atenção, concentração, orientação, confusão mental, dificuldades em encontrar palavras e lentidão mental; Alterações de memória de curto e longo prazo flutuação da atenção e cognição.

<p>Neurological post-acute sequelae of SARS-CoV infection (PASC)</p>	<p>Takao & Ohira, (2022)</p>	<p>O objetivo do trabalho foi discutir sobre as informações atualmente disponíveis sobre as sequelas agudas pós infecção pelo SARS-CoV-2 (PASC) e destacar as sequelas neurológicas da infecção por COVID-19. Além de fornecer sugestões clínicas para diagnosticar e cuidar de pacientes com PASC.</p>	<p>Alterações cerebrais do COVID-19 são mais provavelmente causadas por mediadores imunológicos transmitidos pelo sangue e alterações na expressão do gene transsináptico decorrentes da desaferentação do bulbo olfatório. Outras pesquisas podem esclarecer o mecanismo da PASC e auxiliar no desenvolvimento de estratégias de tratamento eficazes.</p>
<p>Recuperação de déficit de memória pós-covid-19: uma revisão.</p>	<p>Junior et al., (2021)</p>	<p>O objetivo deste artigo foi descrever o estado da arte sobre o déficit de memória após a infecção por COVID-19.</p>	<p>A partir da análise dos estudos selecionados envolvendo pessoas que se recuperaram, (incluindo aquelas que não relataram mais os sintomas), foi demonstrado que estas também exibiram déficits cognitivos significativos. Eles tiveram um efeito tanto para casos graves quanto casos leves. Há também uma provável associação entre a infecção por COVID-19 e a primeira manifestação ou agudização de quadros de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla.</p>
<p>Post-acute Covid-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea.</p>	<p>Kim et al., (2022)</p>	<p>O objetivo do estudo foi identificar os sintomas prevalentes 12 meses após a infecção pelo COVID-19, fatores associados aos principais sintomas neurológicos persistentes e o impacto a longo prazo do COVID-19 na qualidade de vida em pacientes COVID-19 recuperados.</p>	<p>Dentre os pacientes que participaram da pesquisa 80,5% apresentaram sintomas leves do COVID-19, (12,6%) acometimento moderado, (2,5%) grave e (4,6%) assintomáticos. Os principais sintomas foram dificuldade de concentração, disfunção cognitiva, amnésia, depressão, fadiga e ansiedade. Considerando os escores do índice EQ5D, apenas 59,3% dos respondentes não apresentavam ansiedade ou depressão e, o fator idade avançada, sexo feminino e gravidade da doença foram identificados como fatores de risco para sintomas neuropsiquiátricos persistentes.</p>

Fonte: os autores

Conforme Bohmwald et al., (2018), observou-se em epidemias anteriores que os coronavírus respiratórios podem ingressar no cérebro e no líquido cefalorraquidiano. De acordo com LIMA et al., (2022), a principal causa das manifestações neurológicas recentemente é devido à entrada do SARS-CoV-2 no Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP) de pacientes que foram contaminados. A Barreira Hematoencefálica (BHE) e a barreira sanguínea do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) tem a função de proteger o SNC contra o vírus. No entanto, elas também são as principais vias de entrada desse agente,

devido à capacidade do vírus de superar esse obstáculo e devido à presença de algumas áreas que não são completamente protegidas pela BHE e podem ser locais de entrada do vírus, como o plexo coroide e o hipotálamo. (MUSSA et al., 2021).

Foram apresentados dois mecanismos principais de invasão do SNC. O primeiro de acordo com Koyuncu et al. (2013) e Miner e Diamond (2016), consiste na barreira hematoencefálica, considerada a primeira linha de defesa contra a infecção viral, sendo formada em parte por células do endotélio microvascular cerebral, entre as quais existem junções que regem a permeabilidade da barreira e parecem ser comprometidas no curso da infecção por coronavírus, por exemplo, por inflamação (KOYUNCU et al., 2013; MINER & DIAMOND, 2016). O segundo mecanismo, consoante Dahm et al. (2016), consiste no vírus poder infectar diretamente neurônios na periferia ou neurônios sensoriais olfativos e, desse modo, usar o transporte axonal para acessar ao SNC. A chuva de citocinas também danifica a BHE e foi analisado que os pacientes os quais possuíam esses níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias circulantes, podem gerar confusão e alteração do nível de consciência (CUCCHIARA et al., 2021).

Os vírus após serem inalados podem se deslocarem através das barreiras epiteliais da mucosa nasal e infectar tecidos orofaríngeos, em seguida, através do bulbo o vírus chega ao hipotálamo, onde há uma grande disseminação do vírus para o SNC. Assim, explica-se a presença de antígenos virais em regiões como o hipotálamo, córtex cerebral, gânglios da base e mesencéfalo (CIACCIO et al., 2021; MUSSA et al., 2021). Foram descritas as seguintes estruturas neuroanatômicas correlacionadas com perda de memória: volume total de substância cinzenta (GMV), GMVs no opérculo do sulco central, giro do cíngulo direito, hipocampo bilateral, giro temporal transversal esquerdo (córtex auditivo primário) e difusão média global (LU et al., 2020). No entanto, mesmo com o conhecimento das estruturas neurais afetadas, não existe um consenso sobre os mecanismos fisiopatológicos associados à Covid-19. Supõe-se três teorias, a primeira referindo-se a fisiopatologia indireta (ação do vírus nas células epiteliais, sistema cardiovascular, ou via sistema imunológico e inflamação), a segunda à direta (infecção viral no tecido cerebral) e a terceira sobre ambas.

De acordo com Takao e Ohira (2022) as sequelas da COVID-19 são intituladas de condição pós-COVID, longa COVID-19 e sequelas pós-aguda da infecção por SARS-CoV-2 (PASC). A Organização Mundial da Saúde (OMS) relata à 'condição pós-COVID', como vários sintomas, como fadiga, falta de ar e disfunção cognitiva com duração superior a dois meses dentro de três meses após o início do COVID-19. De acordo com Helms et al. (2022), em um hospital em Estrasburgo, França, pacientes com COVID-19 admitidos com síndrome do desconforto respiratório agudo manifestaram complicações neurológicas em 84% dos casos, com agitação (69%), sinais de disfunção do trato piramidal (67%) e disfunção executiva (36%). Com Nasserie et al. (2021), em uma metanálise, 70% dos pacientes apresentaram pelo menos um sintoma seis meses após o início da doença, em torno de 30% dos infectados exibiram sintomas neurológicos, como comprometimento olfatório e de memória.

Desforges et al. (2014) e Bohmwald et al. (2018), afirmam que existem sucessivos sinais de que os coronavírus se espalham para órgãos extra-respiratórios, em especial no sistema nervoso central (SNC); porém, pouco se sabe atualmente sobre os efeitos a longo prazo da infecção por coronavírus no cérebro e suas repercussões em termos de funcionamento cognitivo. Os coronavírus provocam uma vasta variedade de sintomas agudos do SNC, incluindo disfunção cognitiva e perda de consciência, e também podem contribuir para dificuldades respiratórias por meio da invasão do tronco cerebral e por meio de uma via conectada à sinapse para o centro cardiorrespiratório medular. (ARABI et al., 2015; BOHMWALD et al., 2018; GANDHI et al., 2020; LI et al., 2020).

Os distúrbios na memória e no processo de leitura são causados pela alteração fisiopatológica direta e pode ser responsabilizada pela combinação de hipoxemia, ou seja, os baixos níveis de oxigênio sanguíneo, e neuroinflamação, os quais, juntos, destroem, o córtex e hipocampo, estruturalmente (RAHMAN et al., 2021). Um estudo mostra a relação da hipoxemia e inflamação que destroem as funções e estruturas cerebrais que podem resultar em desordens neurológicas. Além disso, através do exame de neuroimagem pôde-se associar a atrofia do hipocampo com o declínio cognitivo comum na patologia da doença de Alzheimer (CIACCIO et al., 2021; CUCCHIARA et al., 2021; RAHMAN et al., 2021). A hipóxia que tem sido associada à atrofia cerebral e aumento ventricular (HOPKINS et al., 2006), e a duração da hipóxia correlacionada com atenção e memória verbal (HOPKINS et al., 2005). A cascata de eventos neurológicos e

fisiológicos pode intensificar ainda mais a lesão neurológica em estágios agudos para desenvolver disfunção cognitiva crônica. Os efeitos provavelmente serão ainda mais enfraquecedores em pessoas infectadas que já sofrem de distúrbios do SNC (RITCHIE et al., 2020).

Conforme Dias et al. (2022) demonstrou, em relação as alterações de memória são divididas em três tipos: de curto prazo, que compreende a capacidade de fixar uma limitada quantidade de informações para serem acessadas temporariamente; de longo prazo, que se encarrega de reter conhecimentos anteriores; e de trabalho, responsável por planejar e desempenhar funções comportamentais (COWAN, 2008). Nos estudos explorados, em 70% dos pacientes pós-infecção por COVID-19 ocorre a apresentação de relações negativas associadas a alterações de memória e diversos estudos validam esse achado na literatura (CAROD-ARTAL, 2021; AIYEGBUSI et al., 2021; KLEIN et al., 2021; VALENZANO et al., 2020).

As alterações de memória identificadas podem surgir a curto prazo ou como sintoma persistente, semelhante a pacientes que se recuperaram de outras doenças críticas. De acordo com Mikkelsen et al. (2012), pacientes que ficaram internados devido ao COVID-19, apresentaram déficits de concentração e memória por seis semanas ou mais. Já, Jaywant et al. (2021), conclui que a recordação imediata é mais afetada pela doença do que a recordação de longo prazo. Outro sintoma que pode ser apresentado pelos pacientes infectados é o “*Brain Fog*”, termo usado para designar um conjunto de sintomas neurológicos que podem surgir ao longo da doença ou após sua cura, as manifestações mais frequentes são a cefaleia, a perda de memória de curto prazo, a confusão, e menos frequente a psicose e convulsões (LIMA et al., 2022).

Distúrbios neurológicos crônicos também parecem ser agravados com a presença e persistência de HCoV (coronavírus humanos) em cérebros, como a doença de Parkinson. (FAZZINI et al., 1992). Ritchie et al. (2020), afirma que a região do hipocampo mostra ser vulnerável às infecções por coronavírus, o que pode ampliar as chances de distúrbios neurodegenerativos como o Alzheimer. Para adultos que carecem de ventilação mecânica por causas múltiplas, por meio de estudos neuropsicológicos anteriores de resultados de longo prazo observou-se prejuízos na atenção, memória, fluência verbal, velocidade de processamento e funcionamento executivo em 78% dos pacientes um ano após a alta e cerca de metade dos pacientes até dois anos (HOPKINS et al., 2005; MIKKELSEN et al., 2012). Ainda, Adhikari et al. (2011) notaram problemas de memória autorrelatados perdurando até cinco anos após a síndrome do desconforto respiratório agudo e repercutindo substancialmente no funcionamento diário. Há alguns indícios que apontam que déficits cognitivos ocorrem independentemente de problemas psicológicos, e estão relacionados à gravidade da infecção (MIKKELSEN et al., 2012).

São diversas as formas clínicas que compreendem as alterações cognitivas que vão desde déficits de atenção até funcionalidade motora (LAM, 2014). De acordo com Dias et al. (2022), foi observado diferentes taxas de comprometimento cognitivo de acordo com o teste de rastreamento que avalia a função cognitiva global, o MoCA (FERRUCCI et al., 2021). Outros estudos corroboram para um declínio de atenção e concentração em pacientes pós COVID-19 (FERRUCCI et al., 2021; GUESSER et al., 2022). Ferrucci et al. (2021), ainda afirma que a Síndrome do Desconforto Agudo em pacientes durante a hospitalização pode ser associada ao um pior desempenho da memória verbal.

Já o delirium, em pacientes com COVID-19, pode se apresentar em manifestação a uma invasão direta ao sistema nervoso central, bem como a indução de mediadores inflamatórios nessa região ou em resposta a um efeito secundário da falência de outros órgãos, efeito sobre a utilização de sedativos, tempo prolongado de ventilação mecânica ou fatores ambientais (KOTFIS, 2020). O delirium compreende uma manifestação grave e tem sido associado a repercussões indesejadas nos pacientes graves sem COVID-19, como demência, disfunção cognitiva e mortalidade (PUN et al., 2021). Estudos inferem que os pacientes com Covid-19 que receberam doses mais elevadas de sedativos em relação as doses recomendadas, podem ter relação direta com o aumento da ocorrência de delirium (PUN et al., 2021). No estudo de Dias et al. (2022), foram diagnosticados com delirium 71,1% dos pacientes com idade superior a 85 anos. No entanto não foram analisadas populações mais jovens para avaliar a presença de delirium, além de que essa disfunção pode estar associada ou não a outras afecções cognitivas.

Taquet et al. (2022) evidenciaram dados adicionais para trajetórias de risco neurológico e psiquiátrico de uma coorte retrospectiva de dois anos de 1.284.437 casos. Com fundamento nos resultados,

o risco de transtornos psiquiátricos retornou à linha de base após um a dois meses, mas déficit cognitivo, demência, transtornos psicóticos e epilepsia e convulsões aumentaram após dois anos. De acordo com Becker et al. (2021), após a realização de testes de função cerebral mais elevados em estudos transversais entre pacientes hospitalizados, constatou-se que a atenção, a fluência verbal, a fluência da categoria semântica, a memória e a evocação foram mais prejudicadas do que nos pacientes ambulatoriais. Sabe-se que mesmo em pacientes críticos em terapia intensiva, pode ocorrer disfunção cognitiva após a recuperação, por isso é sempre necessário avaliar cuidadosamente as sequelas da COVID-19 (VOIRIOT et al., 2022). O comprometimento cognitivo, segundo Junior et al. (2021) persiste principalmente em pacientes que sobreviveram da internação na UTI, que pode incluir prejuízos na memória, atenção e função executiva, e por meio de testes neuropsicológicos foi possível observar que o grau de dano cognitivo é semelhante à lesão cerebral traumática moderada (HOSEY & NEEDHAM, 2020).

Houve uma avaliação realizada por Mao et al. (2020) que analisou 214 pacientes hospitalizados com diagnóstico de infecção por coronavírus que comprovam que há grande ocorrência de manifestações neurológicas, incluindo alterações físicas, como acidentes vasculares cerebrais a comportamentais, como a perda de memória. Particularmente sobre a afecção na memória, a revisão de Ritchie et al. (2020) expõe que o déficit de memória possivelmente não é um dano exclusivamente neurológico, mas está relacionado a dificuldades cognitivas pré-existentes e a distúrbios psiquiátricos. E supõe-se que a perda de memória deve melhorar entre três a seis meses após a infecção. No entanto, se não houver melhora dentro de seis a doze meses, é provável que lidem com esse problema por toda a vida (MISKOWIAK et al., 2021).

Outro ponto importante, é que os sintomas que são observados nos pacientes pós-infecção por covid-19 são semelhantes àqueles observados em sobreviventes de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), por exemplo, confusão, perda de memória, ansiedade ou depressão (TROYER et al., 2020). Muitos relatos afirmam que um grande número de pessoas que se recuperaram do COVID-19 não se sente como antes da infecção, incluindo perda de memória de curto prazo, confusão, incapacidade de se concentrar (MAZZA et al., 2020). Os efeitos cognitivos na memória, atenção e funções executivas podem trazer complicações em algumas ações como a gestão de finanças, na administração de medicamentos, compreensão de leituras e até mesmo conduzir simples conversas (ROMÁN et al., 2020). Logo, trata-se de problema de longa permanência que requer atenção dos clínicos.

Markowitsch et al. (2012), descreve a amnésia como uma doença multifacetada e que possui repetidamente um prognóstico ruim. De maneira geral, ela pode ser descrita de duas maneiras: como um comprometimento ou grave déficit de memória, independentemente do motivo que a causou e, a partir da visão tradicional, a amnésia está restrita a distúrbios específicos, ou seja, o comprometimento causado acontece quando não há presença de outros distúrbios cognitivos. Já Kim et al. (2022) compila o termo amnésia como a perda de memória, incapacidade de recordar fatos, informações e experiências. Em sua pesquisa é mostrado que a amnésia é um dos sinais mais frequentes identificados em pacientes com sintomas persistentes relacionados a COVID-19. Embora as manifestações diminuam com o passar do tempo, o estudo demonstrou que os fatores relacionados à memória persistiram, mesmo após 12 meses do início ou diagnóstico da infecção. E como fator de risco foram identificados a idade avançada (≥ 50 anos), sexo feminino e gravidade da doença (\geq moderada) (KIM et al., 2022).

4 CONCLUSÕES

Por meio desta revisão integrativa de literatura, pode-se inferir, que o vírus SARS-CoV-2 possui diversos mecanismos fisiopatológicos para atingir o SNC, sendo as principais de forma indireta, por meios de citocinas inflamatórias, de forma direta pela ação do vírus ou ambas. Causando inúmeras consequências prejudiciais ao SNC, sendo as mais comuns, perda de memória de curto e longo prazo, déficit cognitivo, confusão mental, cefaleia e amnésia. Além da associação entre infecção do SNC e a doença de Alzheimer onde ocorre declínio cognitivo e atrofia do hipocampo, que pode ser demonstrado por meio de exames de neuroimagem.

Contudo, pode-se concluir também a necessidade de mais estudos que correlacionem as ações do SARS-CoV-2 no SNC e a perda de memória, visto que é uma doença recente e ainda em curso, mas que se faz importante o conhecimento devido a abrangência e gravidade de acometimentos causados por esse dano mundial.

5 REFERÊNCIAS

ADHIKARI, N.; TANSEY, C. M.; McANDREWS, M. P. et al. Self-reported depressive symptoms and memory complaints in survivors five years after ARDS. **Chest**, v. 140, p. 1484–1493, 2011. DOI: 10.1378/chest.11-1667. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21998261/>. Acesso em: 31 out. 2022.

AIYEBUSI, O. L.; HUGHES, S. E.; Turner, G. et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 114, p. 428-442, 2021. DOI: 10.1177/01410768211032850. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34265229/>. Acesso em: 21 out. 2022.

ARABI, Y. M.; HARTHI, A., HUSSEIN, J. et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). **Infection**, v. 43, p. 495–501, 2015. DOI: 10.1007/s15010-015-0720-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600929/>. Acesso em: 24 out. 2022.

BECKER, J. H.; LIN, J. J.; DOEMBERG, M. et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. **JAMA Network Open**, v. 4, 2021. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.30645. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34677597/>. Acesso em: 31 out. 2022.

BOHMWALD, K.; GÁLVEZ, N.; RÍOS, M.; KALERGIS, A. M. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 12, 2018. DOI: 10.3389/fncel.2018.00386. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416428/>. Acesso em: 22 out. 2022.

CAROD-ARTAL, F. J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. **Revista de neurologia**, v. 72, p. 384–396, 2021. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34042167/>. Acesso em: 21 out. 2022

CIACCIO, M., LO SASSO, B., SCAZZONE, C., GAMBINO, C. M. et al. COVID-19 and Alzheimer's Disease. **Brain Sciences**, v. 11, 2021. DOI: 10.3390/brainsci11030305. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33673697/>. Acesso em: 21 out. 2022.

COWAN, N. What are the differences between long-term, short-term, and working memory?. **Progress In Brain Research**, v. 169, p. 323–338, 2008. DOI: 10.1016/S0079-6123(07)00020-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2657600/>. Acesso em: 22 out. 2022.

CUCCHIARA, B. L.; KORALNIK, I. J. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions. **UpToDate**, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions>. Acesso em: 22 out. 2022.

CUCINOTTA, D.; VANELLI, M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. **Acta Biomedica Atenei Parmensis**, [S. l.], v. 91, n. 1, p. 157–160, 2020. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397. Disponível em: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/9397>. Acesso em: 11 out. 2022.

DAHM, T.; RUDOLPH, H.; SCHWERK, C. et al. Neuroinvasion and Inflammation in Viral Central Nervous System Infections. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, 2016. DOI: 10.1155/2016/8562805. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313404/>. Acesso em: 24 out. 2022.

DESFORGES, M.; LE COUPANEC, A.; BRISON, E. et al. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, v. 807, p. 75-96, 2014. DOI: 10.1007/978-81-322-1777-0_6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619619/>. Acesso em: 22 out. 2022.

DIAS, B. C.; EVANGELISTA, L. C. R.; MAZER, G. H. C. et al. Alterações cognitivas e de memória na COVID-19: Revisão Integrativa da Literatura. **New Trends in Qualitative Research**, v. 13, p. e708, 2022. DOI: 10.36367/ntqr.13.2022.e708. Disponível em: <https://www.publi.ludomedia.org/index.php/ntqr/article/view/708>. Acesso em: 17 out. 2022.

ELLUL, M. A.; BENJAMIN, L.; SINGH, B. et al. Neurological associations of COVID-19. **The Lancet. Neurology**, v. 19, p. 767–783, 2020. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32622375/>. Acesso em: 01 nov. 2022.

FAZZINI, E.; FLEMING, J.; FAHN, S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 7, p. 153–158, 1992. DOI: 10.1002/mds.870070210. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1316552/>. Acesso em: 24 out. 2022.

FERRUCCI, R.; DINI, M.; GROPPPO, E. et al. Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. **Brain Sciences**, v. 11, 2021. DOI: 10.3390/brainsci11020235. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668456/>. Acesso em: 22 out. 2022.

GANDHI, S.; SRIVASTAVA, A. K.; RAY, U., TRIPATHI, P. P. Is the Collapse of the Respiratory Center in the Brain Responsible for Respiratory Breakdown in COVID-19 Patients?. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, p. 1379–1381, 2020. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00217. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348111/>. Acesso em: 24 out. 2022.

GUESSER, V. M.; PAIVA, K. M.; BARROS, V. N. et al. Alterações cognitivas decorrentes da COVID-19: uma revisão sistemática. **Revista Neurociências**, [S. l.], v. 30, p. 1–26, 2022. DOI: 10.34024/rnc.2022.v30.13848. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/13848>. Acesso em: 22 out. 2022.

HELMS, J.; KREMER, S.; MERDJI, H. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. **The New England Journal Of Medicine**, v. 382, p. 2268–2270, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2008597. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294339/>. Acesso em: 31 out. 2022.

HOPKINS, R. O.; GALE, S. D.; WEAVER, L. K. Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of Acute Respiratory Distress Syndrome. **Brain Injury**, v. 20, p. 263–271, 2006. DOI:10.1080/02699050500488199. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16537268/>. Acesso em: 24 out. 2022.

HOPKINS, R. O.; WEAVER, L. K.; COLLINGRIDGE, D. et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 171, p. 340–347, 2005. DOI: 10.1164/rccm.200406-763OC. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15542793/>. Acesso em: 24 out. 2022.

HOSEY, M. M.; NEEDHAM, D. M. Survivorship after COVID-19 ICU stay. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 6, 2020. DOI: 10.1038/s41572-020-0201-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669623/>. Acesso em: 17 out. 2022.

JAYWANT, A.; VANDERLIND, W. M.; ALEXOPOULOS, G. S. et al. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 46, p. 2235-2240, 2021. DOI: 10.1038/s41386-021-00978-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33589778/>. Acesso em: 21 out. 2022.

JUNIOR, S. S. D.; GUARNIER, G. F. F.; CARDOSO, I. B. R. et al. Recuperação de Déficit de Memória Pós-COVID-19: Uma Revisão. **Revista de Ciências Biológicas e da Saúde**, 2021. Disponível em: https://unignet.com.br/wp-content/uploads/10_RECUPERACAO-DE-DEFICIT-DE-MEMORIA-POS-COVID-19.pdf. Acesso em: 11 out. 2022.

KIM, Y.; BITNA-HA; Kim, SW. et al. Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea. **BMC Infectious Diseases**, 2022. DOI: 10.1186/s12879-022-07062-6. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07062-6>. Acesso em: 11 out. 2022.

KLEIN, R.; SOUNG, A.; SISSOKO, C. et al. COVID-19 induces neuroinflammation and loss of hippocampal neurogenesis. **Research Square**, 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1031824/v1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34729556/>. Acesso em: 21 out. 2022.

KOTFIS, K.; WILLIAMS ROBERSON, S., WILSON, J. E. et al. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. **Critical Care (London, England)**, v. 24, 2020. DOI: 10.1186/s13054-020-02882-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345343/>. Acesso em: 22 out. 2022.

KOYUNCU, O. O.; HOGUE, I. B.; ENQUIST, L. W. Virus infections in the nervous system. **Cell Host & Microbe**, v. 13, p. 379–393, 2013. DOI: 10.1016/j.chom.2013.03.010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23601101/>. Acesso em: 21 out. 2022.

LAM, R. W.; KENNEDY, S. H.; McINTYRE, R. S.; KHULLAR, A. Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: Effects on Psychosocial Functioning and Implications for Treatment. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 59, p. 649–654, 2014. DOI: 10.1177/070674371405901206. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/070674371405901206>. Acesso em: 11 out. 2022.

LI, Y. C.; BAI, W. Z., HASHIKAWA, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. **Journal of Medical Virology**, v. 92, p. 552–555, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25728. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32104915/>. Acesso em: 24 out. 2022.

LIMA, I. N.; YAMAMOTO, C. Y.; LUZ, J. de S.; et al. Perda de memória associada à infecção viral por SARS-CoV-2: Revisão de literatura. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 4, p. e49011427609, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i4.27609. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27609>. Acesso em: 11 out. 2022.

LOBO, L. A. C.; RIETH, C. E. Saúde mental e Covid-19: uma revisão integrativa da literatura. **Saúde em Debate**, v. 45, n. 130, p. 885-901, 2021. DOI: 10.1590/0103-1104202113024. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/fgXPhXKhrfM9Tyj55Z8djRt>. Acesso em: 11 out. 2022.

LU, Y., LI, X., GENG, D. et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study. **EClinicalMedicine**, v. 25, 2020. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100484. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838240/>. Acesso em: 21 out. 2022.

MACCHI, J.; HERSKOVITZ, J.; SENAN, A.M. et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. **Journal of Neuroimmune Pharmacol**, v. 15, p. 359–386, 2020. DOI: 10.1007/s11481-020-09944-5. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11481-020-09944-5>. Acesso em: 11 out. 2022.

- MAO, L.; JIN, H.; WANG, M., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, p. 683–690, 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/>. Acesso em: 17 out. 2022.
- MARKOWITSCH, H. J.; STANILOIU, A. Amnesic disorders. **Lancet (London, England)**, v. 380, p. 1429–1440, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61304-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503117/>. Acesso em: 01 nov. 2022.
- MAZZA, M. G.; DE LORENZO, R.; CONTE, C. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. **Brain, behavior, and immunity**, v. 89, p. 594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738287/>. Acesso em: 17 out. 2022.
- MIKKELSEN, M. E.; ABRAMOFF, B. COVID-19: evaluation and management of adults following acute viral illness. **UpToDate**, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-evaluation-and-management-of-adults-with-persistent-symptoms-following-acute-illness-long-covid>. Acesso em: 22 out. 2022.
- MIKKELSEN, M. E.; CHRISTIE, J. D.; LANKEN, P. N. et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 185, p. 1307–1315, 2012. DOI: 10.1164/rccm.201111-2025OC. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22492988/>. Acesso em: 31 out. 2022
- MINER, J. J.; DIAMOND, M. S. Mechanisms of restriction of viral neuroinvasion at the blood-brain barrier. **Current Opinion In Immunology**, v. 38, p. 18–23, 2016. DOI: 10.1016/j.coi.2015.10.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26590675/>. Acesso em: 24 out. 2022.
- MISKOWIAK K. W., JOHNSEN S., SATTler S. M. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. **European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 46, p. 39–48, 2021. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.03.019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33823427/>. Acesso em: 17 out. 2022.
- MUSSA B. M., SRIVASTAVA A., VERBERNE A. J. M. COVID-19 and Neurological Impairment: Hypothalamic Circuits and Beyond. **Viruses**, v. 13, 2021. DOI: 10.3390/v13030498. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33802995/>. Acesso em: 21 out. 2022.
- NASSERIE, T.; HITTLE, M.; GOODMAN, S. N. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. **JAMA Network Open**, v. 4, 2021. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34037731/>. Acesso em: 31 out. 2022.
- PUN, B. T.; BADENES, R.; HERAS LA CALLE, G. et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. **The Lancet. Respiratory Medicine**, v. 9, p. 239-250, 2021. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30552-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428871/>. Acesso em: 22 out. 2022.
- RAHMAN M. A., ISLAM K., RAHMAN S., ALAMIN M. Neurobiochemical Cross-talk Between COVID-19 and Alzheimer's Disease. **Molecular Neurobiology**, v. 58, 2021. DOI: 10.1007/s12035-020-02177-w. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33078369/>. Acesso em: 22 out. 2022.
- RIBEIRO, R. P.; MARTINS, J. T.; MARZIALE, M. H. P. et al. O adoecer pelo trabalho na enfermagem: uma revisão integrativa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 46, n. 2, p. 495-504, 2012. DOI: 10.1590/S0080-

62342012000200031. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/4QYBcfLQQLyptsFmRqbkyS>. Acesso em: 11 out. 2022.

RITCHIE, K.; CHAN, D.; WATERMEYER, T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?. **Brain Communications**, v. 2, 2020. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa069. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314157/>. Acesso em: 22 out. 2022.

ROMÁN, G. C.; SPENCER, P. S.; REIS, J. et al. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 414, 2020. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116884. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32464367/>. Acesso em: 31 out. 2022.

TAKAO, M.; OHIRA, M. (2022). Neurological post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, 2022. DOI: 10.1111/pcn.13481. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36148558/>. Acesso em: 11 out. 2022.

TAQUET, M.; SILLET, R.; ZHU, L. et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. **The Lancet. Psychiatry**, v. 9, p. 815–827. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35987197/>. Acesso em: 31 out. 2022.

TROYER, E. A.; KOHN, J. N.; HONG, S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. **Brain, behavior, and immunity**, v. 87, p. 34–39, 2020. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298803/>. Acesso em: 31 out. 2022.

VALENZANO, A.; SCARINCI, A.; MONDA, V. et al. The Social Brain and Emotional Contagion: COVID-19 Effects. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 56, 2020. DOI: 10.3390/medicina56120640. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33255569/>. Acesso em: 21 out. 2022.

VOIRIOT, G.; OUALHA, M.; PIERRE, A. et al. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. **Annals Of Intensive Care**, v. 12, 2022. DOI: 10.1186/s13613-022-01038-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35779142/>. Acesso em: 31 out. 2022.