



**Caio Gomes Pariz**

**Estratégias de reabilitação para pacientes pós-COVID-19  
com prejuízos cognitivos: uma revisão sistemática**

**Dissertação de Mestrado**

Dissertação apresentada como requisito parcial para  
obtenção do grau de Mestre pelo Programa de  
Pós-Graduação em Psicologia (Psicologia Clínica) do  
Departamento de Psicologia da PUC-Rio.

Orientador: Prof. Jesus Landeira-Fernandez  
Co-orientador: Prof. Eelco van Duinkerken

Rio de Janeiro  
Março, 2023



**Caio Gomes Pariz**

**Estratégias de reabilitação para pacientes pós-COVID-19  
com prejuízos cognitivos: uma revisão sistemática**

**Dissertação de Mestrado**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Psicologia (Psicologia Clínica) da PUC-Rio. Aprovada pela comissão examinadora abaixo.

**Prof. Jesus Landeira-Fernandez**

Orientador

Departamento de Psicologia – PUC-Rio

**Prof. Eelco van Duinkerken**

Co-orientador

Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer

**Prof. Thomas Einchenberg Krahe**

Departamento de Psicologia – PUC-Rio

**Prof. Sergio Luis Schmidt**

UNIRIO

Todos os direitos reservados. A reprodução deste trabalho, total ou parcial, é proibida sem autorização do autor, do orientador e da universidade.

## Caio Gomes Pariz

Graduou-se em Psicologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio), em 2021. Atuação em pesquisa científica na área da Psicologia Cognitiva, explorando temas como monitoramento de erros e regulação emocional, e na área da Neuropsicologia.

### Ficha catalográfica

Pariz, Caio Gomes

Estratégias de reabilitação para pacientes pós-COVID-19 com prejuízos cognitivos : uma revisão sistemática / Caio Gomes Pariz ; orientador: Jesus Landeira Fernandez ; coorientador: Eelco van Duinkerken. – 2023.

64 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (mestrado)—Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Psicologia, 2023.

Inclui bibliografia

1. Psicologia – Teses. 2. Síndrome pós-COVID-19. 3. COVID longa. 4. Neuropsicologia. 5. Reabilitação cognitiva. 6. Estimulação cognitiva. I. Landeira-Fernandez, Jesus. II. Duinkerken, Eelco van. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Psicologia. IV. Título.

CDD: 150

À todas as vítimas de COVID-19.

Aos seus familiares, amigos, pessoas próximas e a todos aqueles que, de alguma forma, tiveram a vida afetada pela pandemia.

Aos profissionais da saúde, pelo esforço e pela consideração na luta pela vida e pelo bem-estar.

Aos cientistas e a todos aqueles que trataram a questão com a devida consideração, sem se render aos discursos e práticas negacionistas.

## **Agradecimentos**

Agradeço, primeiramente, à minha família, por todo o suporte concedido durante a minha trajetória e por todos os valores transmitidos. Agradeço especialmente aos meus pais, Joceline e Celso, e aos meus irmãos, Maurício e Arthur, pela ajuda emocional, afetiva e financeira e por toda inspiração que me trouxeram, pessoal e profissionalmente. Agradeço também à Bruna, família e refúgio de afago, acolhimento, amor e felicidade. Agradeço por fim ao Kevin, meu cachorro, por todos os momentos de carinho, descontração e relaxamento.

Agradeço imensamente aos meus orientadores, Landeira e Eelco, por toda a disponibilidade para ajudar com o presente trabalho, além das orientações, ensinamentos e conselhos dados e das oportunidades profissionais concedidas. Sou grato, também, a todos os profissionais e colegas que colaboraram nessa trajetória, como ao Lucas Loureiro e ao Renato Rodrigues, por toda cooperação com este e outros trabalhos, além de todos os momentos de aprendizado proporcionados com essa convivência. Agradeço à PUC-Rio pelos auxílios concedidos, sem os quais esse trabalho não poderia ter sido realizado. Também agradeço e aprecio o trabalho de todo corpo docente do Departamento de Psicologia da PUC-Rio e de todos funcionários da universidade.

Agradeço, por fim, a amizade de todos que me acompanharam nessa jornada. Em especial, Luís, Marcelo, Arthur Leon, Arthur Figueiredo, Fábio e Daniel, muito obrigado pelos ensinamentos, pelos momentos de alegria, pelos trabalhos conjuntos, pelo acolhimento e pelas resenhas ao longo de todo esse caminho. Agradeço também a tantos outros que, por vezes sem saber, foram tão importantes em minha vida.

## Resumo

Pariz, Caio Gomes; Landeira-Fernandez, Jesus; van Duinkerken, Eelco. **Estratégias de reabilitação para pacientes pós-COVID-19 com prejuízos cognitivos: uma revisão sistemática.** Rio de Janeiro, 2023. 64p. Dissertação de Mestrado - Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Prejuízos cognitivos persistentes foram descritos em pacientes pós-COVID-19 independentemente da severidade da infecção, indicando que mesmo pacientes com infecção de grau leve ou moderado podem apresentar complicações cognitivas contínuas. Estratégias não-farmacológicas para reabilitação cognitiva ainda não foram revisadas de maneira sistemática neste grupo de pacientes. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi sistematicamente identificar, resumir e avaliar estudos de intervenção não-farmacológica avaliando desfechos cognitivos em pacientes com prejuízos neuropsicológicos persistentes após casos de COVID-19. Uma busca sistemática por artigos foi conduzida no dia 1º de Julho de 2022. No total, 833 artigos foram identificados, dos quais 13 estudos foram incluídos na revisão final. Dentre esses, 7 eram estudos de grupo e 6 estudos de caso de sujeito único. Os estudos de grupo incluíram entre 12 e 50 participantes, e 2 destes também incluíram grupos controle. A maior parte dos estudos (11/13) testou a efetividade de intervenções multimodais de reabilitação, em geral combinando exercícios físicos com estimulação cognitiva. Dentre outros protocolos, reabilitação respiratória, ocupacional, psicossocial e fonoaudiológica também foram investigados. Com exceção de dois artigos, todos estudos descreveram resultados positivos após os processos de intervenção, incluindo aumento em escores de testes neuropsicológicos, redução em percepção de fadiga cognitiva e aumento de funcionalidade em atividades da vida diária. No entanto, as diversas limitações da presente literatura indicam que tais resultados devem ser interpretados com cautela.

## Palavras-chave

Síndrome pós-COVID-19; COVID longa; neuropsicologia; reabilitação cognitiva; estimulação cognitiva; revisão sistemática

## Abstract

Pariz, Caio Gomes; Landeira-Fernandez, Jesus (Advisor); van Duinkerken, Eelco (Co-advisor). **Rehabilitation strategies for post-COVID-19 patients with cognitive impairments: a systematic review.** Rio de Janeiro, 2023. 64p. Dissertação de Mestrado - Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Persistent cognitive impairment has been described in people after COVID-19 irrespective of infection severity, indicating that patients with mild to moderate infection may also experience persevering cognitive problems. Non-pharmacological strategies for cognitive rehabilitation and their outcomes in this group have so far not been systematically summarized. Therefore, the aim of this study was to systematically identify, summarize, and appraise non-pharmacological rehabilitation intervention studies assessing neuropsychological outcomes in people with cognitive impairment after COVID-19. On July 1st, 2022, a systematic search was conducted using PubMed, Web of Science, PsycNET, and CENTRAL. In total, 833 papers were retrieved, of which 13 were included. Among those, 7 were group studies and 6 were single-subject case reports. The group studies included between 12 and 50 participants, of which two studies also included a control group. Most of the studies (11/13) tested multimodal interventions, mainly combining physical exercise with cognitive stimulation. Respiratory rehabilitation, occupational and speech-language therapy, EEG neurofeedback, tDCS, and psychosocial interventions were also investigated. With the exception of two, all studies described positive post-intervention results, including increased cognitive performance, reduced cognitive fatigue, and improved physical functionality. However, limitations of the current literature suggest that results should be considered carefully.

## Keywords

Post-acute COVID-19 syndrome; long COVID; neuropsychology; cognitive rehabilitation; cognitive training; systematic review

## Sumário

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO                         | 11 |
| 1.1 Prejuízos cognitivos pós-COVID-19 | 11 |
| 1.2 Reabilitação cognitiva            | 14 |
| 1.3 Revisão sistemática               | 16 |
| 2. OBJETIVOS                          | 19 |
| 3. MÉTODO                             | 20 |
| 3.1 Busca de artigos                  | 20 |
| 3.2 Critérios de elegibilidade        | 20 |
| 3.3 Definições                        | 21 |
| 3.4 Seleção de estudos                | 22 |
| 3.5 Extração e síntese de dados       | 22 |
| 3.6 Avaliação de risco de viés        | 23 |
| 4. RESULTADOS                         | 25 |
| 4.1 Busca na literatura               | 25 |
| 4.2 Avaliação de risco de viés        | 27 |
| 4.3 Estudos de grupo                  | 30 |
| 4.4 Estudos de caso                   | 39 |
| 5. DISCUSSÃO                          | 45 |
| 6. CONCLUSÃO                          | 50 |
| 7. REFERÊNCIAS                        | 52 |



## Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma do processo de identificação, seleção e inclusão de artigos para a revisão sistemática, com base no modelo PRISMA

26

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Avaliação de risco de viés dos estudos de grupo revisados, de acordo com a *JBI Checklist for Quasi-Experimental Studies* 28

Tabela 2 - Avaliação de risco de viés dos estudos de caso revisados, de acordo com a *JBI Checklist for Case Reports* 29

Tabela 3 - Estudos de grupo investigando reabilitação para desfechos cognitivos no pós-COVID-19 36

Tabela 4 - Estudos de caso reportando reabilitação para desfechos cognitivos no pós-COVID-19 43

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Prejuízos cognitivos pós-COVID-19

Em dezembro de 2019 o vírus SARS-CoV-2, também conhecido como “coronavírus”, causador da doença denominada COVID-19, foi pela primeira vez identificado em Wuhan, capital da província de Hubei, na China (Baig et al., 2020). Em março de 2020, quando a doença já atingia ao menos 109 países, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a situação como uma pandemia (Moreira & Pinheiro, 2020). Um amplo espectro de manifestações pode estar relacionado a uma infecção por SARS-CoV-2, com sintomas variando de um resfriado simples a quadros de pneumonia grave, embora uma infecção assintomática também seja possível (Lima, 2020). Em aproximadamente 80% dos casos a infecção se dá de forma leve ou moderada, mas em 6,1% dos pacientes há infecção grave ou crítica, exigindo internação em enfermaria ou em unidades de terapia intensiva (UTI) (Guan et al., 2020). Em janeiro de 2023, aproximadamente três anos após a identificação do vírus, a OMS contabilizava mais de 650 milhões de casos e 6.7 milhões de mortes decorrentes da COVID-19 mundialmente (OMS, 2023).

Além dos sintomas respiratórios e vasculares, pacientes de COVID-19 também podem apresentar complicações neurológicas. Manifestações como encefalopatia, delirium, encefalite, síndrome de Guillain-Barré e acidente vascular cerebral (AVC) já foram descritas em pacientes na fase aguda da doença (Carod-Artal, 2020). Tais observações indicam que o cérebro pode ser um importante órgão-alvo para o SARS-CoV-2 (Badenoch et al., 2021; Moro et al., 2020; Romagnolo et al., 2021). De fato, diversos potenciais mecanismos neuroinvasivos do vírus já foram identificados (Alomari et al., 2020), e um estudo recente usando dados do UK-Biobank revelou um impacto significativo do SARS-CoV-2 no cérebro, principalmente em porções corticais dos sistemas límbico e olfativo (Douaud et al., 2022).

Sintomas relacionados à COVID-19 também podem se manifestar de maneira crônica. Fadiga acentuada, falta de ar e fraqueza muscular são exemplos de características comuns do que foi denominado como síndrome pós-COVID-19 ou COVID longa (Michelen et al., 2021; Taquet et al., 2021). Manifestações neurológicas, psiquiátricas e cognitivas também são típicas apresentações desta condição. Como exemplo, uma metanálise estimou uma incidência de até 27.4% de distúrbios relacionados ao sono e de até 15.7% de quadros de transtornos de estresse pós-traumático (TEPT) em pacientes recuperados seis meses após a infecção (Badenoch et al., 2021). Similarmente, sintomas de ansiedade e de depressão, além de comprometimentos cognitivos, também possuem incidência relativamente alta nessa população (Badenoch et al., 2021; Taquet et al., 2021). Prejuízos cognitivos já foram observados mesmo em pacientes com infecções leves ou moderadas (Woo et al., 2020; Matos et al., 2021), apesar de potencialmente mais frequentes em pacientes hospitalizados e em populações de risco, como em idosos (Taquet et al., 2021).

Complicações cognitivas crônicas relacionadas à COVID-19 podem incluir uma ampla variedade de funções neuropsicológicas, como atenção, memória, funções executivas, velocidade de processamento de informação e linguagem (Badenoch et al., 2021; Moro et al., 2020). Há um crescente número de estudos reportando sequelas cognitivas na COVID longa: por exemplo, déficits em atenção sustentada foram observados em pacientes adultos recuperados dois meses após a infecção (Zhou et al., 2020), enquanto prejuízos em funções executivas foram encontrados de dois a três meses após o início da doença (Raman et al., 2021). Um outro estudo avaliando o funcionamento cognitivo de pacientes, no período de três a quatro meses após uma infecção severa ou crítica, identificou déficits clinicamente significativos em 60% de sua amostra, principalmente em funções executivas e memória de trabalho, aprendizado verbal e velocidade psicomotora (Miskowiak et al., 2021). Além disso, recentes estudos de revisão e de meta-análise descreveram complicações persistentes em até seis meses após uma infecção por SARS-CoV-2 (Badenoch et al., 2021; Michelen et al., 2021; Ceban et al., 2022). Nesses estudos de revisão, comprometimentos nas capacidades de atenção e concentração se destacam como dificuldades percebidas pelos pacientes em questionários de autorrelato.

Estimativas acerca da incidência de sintomas cognitivos na COVID longa são heterogêneas dentre estudos. Por exemplo, uma revisão sistemática com meta-análise identificou uma ocorrência de aproximadamente 26% de prejuízos de concentração, de 17.9% de déficits em memória, e de 17.8% de outras dificuldades cognitivas (Michelen et al., 2021), enquanto outra revisão apontou para uma proporção de 22% de presença de qualquer tipo de prejuízo cognitivo (Ceban et al., 2022), ambas envolvendo apenas estudos com pacientes 3 meses após uma infecção. Por outro lado, um estudo retrospectivo investigando o prontuário eletrônico de 81 milhões de pacientes, incluindo mais de 273 mil sobreviventes de COVID-19, encontrou uma taxa de 7.9% de pacientes com sintomas cognitivos até seis meses após a infecção (Taquet et al., 2021). De todo modo, tais dados considerados em conjunto indicam que o espectro de sequelas cognitivas é de fato uma relevante característica da síndrome pós-COVID-19 (Nalbandian et al., 2021; Ferrucci et al., 2021). Nesse último estudo retrospectivo, por exemplo, a manifestação de complicações cognitivas na COVID longa foi significativamente maior do que em pacientes pós-Influenza (Taquet et al., 2021), um vírus que também possui indicativos de potenciais impactos na cognição (Damiano et al., 2022).

Todavia, por conta da recência desta condição, um acompanhamento de longo prazo (como de três, cinco, ou dez anos) em relação às complicações cognitivas no pós-COVID não está disponível. Nesse sentido, a extrapolação de dados referentes a condições similares pode fornecer importantes indicativos. Como exemplo, diferentes estudos apontam para a possibilidade de sequelas cognitivas e neuropsiquiátricas de maior duração após infecções por SARS-CoV e MERS-CoV (Rogers et al., 2020; O'Sullivan, 2021). Em casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG ou SARS), a presença de complicações cognitivas pode se dar em aproximadamente 50% dos pacientes um ano após a infecção, e em 20% em cinco anos após a alta hospitalar (Herridge et al., 2016; Wilcox et al., 2013). Para além disso, também já foram encontrados possíveis impactos em prejuízos cognitivos de longo prazo decorrentes de recursos terapêuticos não exclusivamente relacionados à COVID-19, mas com importância no manejo e no tratamento em casos mais severos, como internação em UTI e

terapia com corticoesteróides (Wolters et al., 2013; Wilcox et al., 2013; Prado & Crowe, 2019; Belanoff et al., 2001).

A partir dessas considerações, então, e reconhecendo o enorme número de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 mundialmente, ressalta-se a importância de investigações sobre estratégias de reabilitação para pacientes com prejuízos cognitivos crônicos decorrentes da COVID-19. O potencial neuroinvasivo do vírus, a possibilidade de manifestações neuropsicológicas mesmo em pacientes com infecções de apresentação leve ou moderada, o amplo espectro de funções cognitivas possivelmente afetadas na COVID longa, e as estimativas de incidência de tais sequelas persistentes em condições similares são fatores que evidenciam a relevância de se atentar para o planejamento dos serviços de saúde e cuidado para tais pacientes.

## 1.2

### **Reabilitação cognitiva**

A reabilitação cognitiva ou neuropsicológica pode ser descrita como o processo de estabilizar ou aprimorar o funcionamento cognitivo, emocional, comportamental e psicossocial em indivíduos afetados por dificuldades ocasionadas por algum tipo de dano cerebral (Wilson, 2008). O objetivo final é promover melhorias na qualidade de vida e no funcionamento cotidiano destes pacientes (Cicerone et al., 2000). Protocolos de reabilitação cognitiva costumam ser específicos para cada condição de saúde, além de adaptáveis para as necessidades de cada indivíduo. De todo modo, são baseados em fundamentações teóricas similares e apresentam estratégias comuns, incluindo psicoeducação, prática e treinamento de habilidades, internalização de novas estratégias e a aplicação destas em situações reais.

Para que um processo de reabilitação cognitiva seja bem-sucedido, um primeiro passo inclui avaliar o funcionamento cognitivo do paciente, identificando as suas dificuldades, vulnerabilidades e os seus pontos fortes, além de considerar a presença de sintomas psiquiátricos, fadiga e dificuldades com o sono (Wilson, 2008). Além disso, as responsabilidades cotidianas, os desejos e as expectativas, e outras possíveis complicações médicas de um indivíduo também devem ser

considerados ao se propor um protocolo de reabilitação personalizado. Finalmente, devem ser estabelecidas metas para o desenvolvimento da reabilitação, com uma participação colaborativa do paciente nesse planejamento, e também pode ser benéfica a inclusão de familiares, cuidadores e pessoas próximas em todo esse processo (Wilson, 2008; Foster et al., 2012).

A despeito destas características comuns, as técnicas de reabilitação neuropsicológica para as diferentes funções cognitivas também possuem suas particularidades. Por exemplo, estratégias relacionadas às capacidades de atenção e de velocidade de processamento costumam consistir principalmente na execução de exercícios cognitivos, computadorizados ou manuais, visando a prática repetitiva e a estimulação dessas funções (Bogdanova et al., 2016; Vance et al., 2010). Tipicamente, a dificuldade dessas tarefas é proporcional à capacidade do sujeito em reabilitação, mas o seu nível de complexidade aumenta progressivamente de modo a manter o seu caráter de desafio e de estímulo (Vance & Wright, 2009; Couillet et al., 2010). Por outro lado, técnicas objetivando a reabilitação de funções executivas geralmente se baseiam mais em desenvolver novas estratégias para a compensação das capacidades afetadas do que em restaurar essas funções (Evans, 2005). Abordagens de instrução em estratégias metacognitivas, como o ensino e o desenvolvimento de habilidades de autorregulação e automonitoramento, são um exemplo desse foco (Kennedy et al., 2008). Finalmente, para as funções de memória destaca-se o uso de psicoeducação e de construção de métodos externos de ajuda (como listas de verificação e calendários), em conjunto com a prática de tarefas cognitivas (Elliott & Parente, 2014; Netto et al., 2010; Berg & Schmidt, 2002).

Em geral, a utilização de tais técnicas para a reabilitação de funções cognitivas apresenta resultados positivos no avanço da performance do paciente em avaliações neuropsicológicas (e.g., Vance et al., 2010; Stamenova & Levine, 2019; Westerberg et al., 2007; Vallat et al., 2005; Bogdanova et al., 2016). Além disso, há um crescente número de estudos reportando a efetividade de tais intervenções em diferentes condições de saúde, desde traumatismo cranioencefálico e acidente vascular cerebral (Cicerone et al., 2000) a epilepsia ou distúrbios convulsivos e neoplasias cerebrais (Langenbahn et al., 2013). No entanto, são mais escassas as evidências acerca da generalização de tais resultados

para o funcionamento cotidiano, isto é, da capacidade de transferir os possíveis aumentos em escores neuropsicológicos para situações reais (Netto et al., 2010; Cicerone et al., 2000). A inclusão de procedimentos psicoeducativos, do uso de exemplos e de situações aplicáveis ao cotidiano do paciente de maneira personalizada, e da construção de exercícios ecologicamente válidos podem proporcionar um maior potencial de transferência das estratégias desenvolvidas para a funcionalidade cotidiana (Stamenova & Levine, 2019). De todo modo, e considerando os benefícios e resultados positivos já apresentados, as intervenções para reabilitação de funções cognitivas são adotadas como um componente regular de centros de reabilitação para pacientes com danos cerebrais (Cicerone et al., 2000).

Além das técnicas neuropsicológicas, diversas outras modalidades de intervenção para a reabilitação de funções cognitivas já foram propostas e investigadas. Por exemplo, programas de atividade física já foram relacionados à prevenção ou à recuperação de declínio cognitivo, tanto em população saudável quanto em pacientes neuropsiquiátricos (Erickson et al., 2018; Liu et al., 2022). De maneira similar, intervenções respiratórias também já foram associadas à reabilitação cognitiva, por exemplo em pacientes de doença de obstrução pulmonar crônica (France et al., 2021). Já se foi sugerido, em ambos os casos, que tais técnicas poderiam proporcionar benefícios cognitivos através da estimulação de neuroplasticidade e/ou da melhora de perfusão vascular, os quais poderiam constituir fatores explicativos para os resultados positivos descritos (Hötting & Röder, 2013; Fuller & Mitchell, 2017). A OMS, em seu relatório de suporte à reabilitação em pacientes com COVID longo (OMS, 2020), especificamente recomenda a prática de exercícios físicos como estratégia de recuperação para comprometimentos cognitivos gerados por essa condição. Ressalta-se, ainda, que tais modalidades de intervenção podem ser utilizadas de maneira combinada, compondo um modelo multimodal de reabilitação, com o objetivo de atuar sobre sistemas que interagem simultaneamente (Lista & Sorrentino, 2010; Prakash et al., 2015).

No entanto, apesar das citadas diretrizes gerais de reabilitação da OMS, recomendações específicas para a reabilitação ou estimulação cognitiva em pacientes pós-COVID ainda não estão disponíveis (Vance et al., 2021; Mathern et



al., 2022). Nesse sentido, investigar a implementação e a efetividade de intervenções voltadas para comprometimentos cognitivos em pacientes de COVID longo pode ser de extrema relevância para o planejamento dos serviços de cuidado e, conseqüentemente, para aprimorar a funcionalidade e a qualidade de vida destes pacientes.

### 1.3

#### Revisão sistemática

Uma revisão sistemática pode ser definida como uma síntese de estudos, possuindo o objetivo de identificar a literatura e as evidências correntes em relação a uma ou mais perguntas de pesquisa (Aromataris & Pearson, 2014). Os achados podem ser utilizados, então, para informar e basear a atuação prática, a formulação de políticas públicas, e a condução de novas pesquisas e investigações. Revisões sistemáticas seguem processos estruturados, pré-definidos, rigorosos e explicitamente estabelecidos, almejando minimizar o risco de vieses e produzir evidências sólidas, baseando o processo de tomada de decisão e a construção de diretrizes clínicas (Munn et al., 2018). Estabelecer a qualidade das evidências disponíveis e as possíveis lacunas de pesquisa, confirmar se a prática clínica atual se baseia nas melhores evidências disponíveis, e identificar e abordar evidências conflituosas são exemplos de possíveis aplicações de estudos de revisão. Atualmente, revisões sistemáticas são consideradas como um dos pilares da prática baseada em evidências nas Ciências da Saúde (Munn et al., 2014).

A construção de uma revisão, em geral, segue os seguintes passos: (1) identificar e agrupar estudos com busca em base de dados, removendo as duplicatas encontradas; (2) avaliar os títulos dos artigos encontrados, removendo os que não estiverem relacionados ao tema de pesquisa; (3) analisar os resumos dos artigos restantes, verificando se se encaixam nos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos; (4) avaliar os artigos restantes lendo-os por completo, novamente verificando-os em referência aos critérios de elegibilidade; e por fim, (5) extrair e sistematizar as variáveis de interesse e os resultados dos artigos incluídos na revisão (Moher et al., 2009). De maneira resumida, essas são as

etapas que compõem as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), um protocolo com critérios para a realização de revisões sistemáticas estabelecido por pesquisadores, editores e clínicos de referência (Page et al., 2021).

Em relação à COVID longa, diferentes revisões sistemáticas foram realizadas para identificar a incidência e as características das complicações cognitivas persistentes desenvolvidas (e.g., Badenoch et al., 2021; Michelen et al., 2021; Ceban et al., 2022). No entanto, até o presente momento a literatura acerca das possibilidades de reabilitação de tais prejuízos ainda não foi revisada, de modo que protocolos ou diretrizes específicas e baseadas em evidências ainda não estão disponíveis para esta condição (Vance et al., 2021; Mathern et al., 2022). Nesse sentido, o presente estudo buscou identificar, resumir e avaliar, de maneira sistemática, estudos investigando possibilidades de reabilitação não-farmacológica para pacientes pós-COVID-19 com comprometimento cognitivo. Investigar as formas de implementação e a efetividade de tais intervenções pode contribuir para informar e planejar os serviços de cuidado e de atenção em saúde, impactando, em última instância, na funcionalidade e na qualidade de vida dos pacientes acometidos por sintomas neuropsicológicos persistentes de COVID-19.

## 2.

### **OBJETIVOS**

O objetivo do presente estudo é identificar, resumir e avaliar, de maneira sistemática, estudos investigando possibilidades de reabilitação não-farmacológica para pacientes pós-COVID-19 com comprometimento cognitivo. Objetivos específicos incluem investigar nos estudos identificados os seguintes atributos: (1) as características das amostras, (2) os aspectos metodológicos, (3) as modalidades e as características de protocolos de intervenção, (4) as variáveis de desfecho analisadas e (5) a efetividade das intervenções.

### 3. MÉTODO

#### 3.1

##### Busca de artigos

O estudo seguiu as diretrizes PRISMA (Page et al., 2021). O protocolo de pesquisa foi registrado no PROSPERO, uma base de dados internacional para revisões na área da saúde, com o código CRD42023389452. Documentar os passos a serem seguidos em uma revisão sistemática e deixá-los disponíveis em uma base de dados acessível são considerados boas práticas de pesquisa, possuindo o objetivo de minimizar vieses ao constituir um registro do que foi estruturado como protocolo, permitindo a comparação deste com o produto final descrito na revisão completa.

A busca sistemática por artigos foi conduzida em 4 bases de dados eletrônicas: PubMed, Web of Science, PsycNET, e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Os seguintes termos foram incluídos como palavras-chave: “((COVID-19) OR (SARS-CoV-2) OR (“long COVID”) OR (“post COVID”) OR (“chronic COVID”) OR (“persistent COVID”) OR (“long-haul COVID”) OR (“post-acute COVID syndrome”) OR (“post-acute COVID”) OR (“COVID sequelae”)) AND (“cognitive rehabilitation”) OR (“cognitive stimulation”) OR (“cognitive training”) OR (“cognitive intervention”) OR (“cognitive outcomes”) OR (“cognitive variables”) OR (neuropsychological))”. Nenhum filtro de pesquisa foi inserido. A busca foi conduzida no dia 1º de Julho de 2022, e também foi realizada uma triagem por título nas listas de referência dos estudos incluídos para identificar possíveis estudos adicionais de interesse.

#### 3.2

##### Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão para estudos nesta revisão foram: (1) artigos publicados na língua inglesa, (2) estudos incluindo participantes recuperados de COVID-19 e com comprometimentos cognitivos, (3) estudos investigando estratégias de reabilitação não-farmacológicas e (4) reportando desfechos cognitivos, e (5)

estudos experimentais ou quasi-experimentais, estudos observacionais, ou estudos de caso. Revisões de literatura, estudos teóricos e diretrizes clínicas publicadas foram considerados fora dos critérios de inclusão, assim como estudos que não incluíram nenhum tipo de desfecho cognitivo e estudos envolvendo intervenções farmacológicas.

### 3.3

#### Definições

A partir dos critérios de elegibilidade propostos, se atentando principalmente para os pontos 2 e 4 acima mencionados, foram estabelecidas definições de COVID longa e de desfechos cognitivos a serem consideradas no presente estudo. Dessa forma foi possível estabelecer, previamente ao processo de seleção dos estudos, fatores específicos para determinação da inclusão ou exclusão dos artigos identificados na presente revisão.

Em relação à COVID longa, suas definições são heterogêneas entre diferentes instituições de saúde e diretrizes clínicas (Badenoch et al., 2021). Por exemplo, o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE-UK) conceitualiza como “sintomas contínuos de COVID-19” (ou *ongoing symptomatic COVID-19*, no original) aqueles que persistem de 4 a 12 semanas após a infecção, enquanto a “síndrome pós-COVID-19” (*post-COVID-19 syndrome*, no original) abrangeria sintomas persistentes por pelo menos 12 semanas após a infecção (NICE, 2022). De acordo com esse mesmo instituto, o conceito de COVID longa compreende essas últimas duas definições, de modo que se refere sintomas que persistem de 4 semanas em diante. Outros estudos prévios, por sua vez, incluem neste conceito sintomas se manifestando de maneira persistente a partir de três semanas após uma infecção (Greenhalgh et al., 2020). Optou-se, então, por considerar uma definição mais ampla no presente estudo, de modo a não se excluir nenhum artigo potencialmente relevante. Nesse sentido, COVID longa foi definida como sintomas persistentes e/ou complicações tardias ou persistentes de uma infecção por SARS-CoV-2 se estendendo por ao menos 3 semanas após o início dos primeiros sintomas.

Quanto aos desfechos cognitivos, adotou-se como critério todos os resultados de tarefas, instrumentos e escalas validadas e específicas para a mensuração de uma ou mais funções cognitivas. Além disso, questionários de autorrelato sobre funcionamento cognitivo e inventários de funcionalidade analisando a capacidade de se exercer tarefas cotidianas também foram incluídos como desfechos de interesse. Esses últimos podem ser relevantes, por exemplo, para avaliar o potencial de generalização das intervenções realizadas, ou seja, analisar se os potenciais ganhos psicométricos de fato representam avanço clínico (Cicerone et al., 2000). Estudos investigando somente aspectos psicológicos decorrentes de uma infecção por SARS-CoV-2, como sintomas depressivos e ansiosos, não foram incluídos nesta revisão. Por fim, todas as práticas reabilitativas não-farmacológicas visando aliviar dificuldades ou deficiências neurocognitivas persistentes relacionadas à COVID longa foram consideradas como intervenções de interesse. Dessa maneira, a inclusão de artigos não se limitou àqueles investigando processos de reabilitação cognitiva, mas incluiu outros modos de intervenção como reabilitação física ou programas interdisciplinares, desde que desfechos cognitivos tenham sido reportados.

### 3.4

#### **Seleção de estudos**

Após a busca por artigos e a remoção de duplicatas, dois revisores seguiram com o processo de seleção de estudos de maneira independente. Em uma primeira etapa, analisaram os títulos dos estudos, excluindo aqueles não relacionados ao tópico de pesquisa. Posteriormente, verificaram o resumo dos artigos restantes, adotando a mesma prática para possíveis exclusões. Por fim, ambos os revisores leram cada artigo remanescente em sua íntegra, adotando os critérios de elegibilidade mencionados para tomada de decisão acerca da inclusão ou não do estudo. No caso de discordâncias em qualquer etapa do processo, um terceiro revisor foi consultado para que uma decisão final fosse tomada.

### 3.5

#### **Extração e síntese de dados**

Dois revisores extraíram, de maneira independente, as variáveis consideradas relevantes para a presente revisão. No caso de discordâncias, os revisores debateram até que um consenso fosse atingido. Os seguintes dados dos estudos identificados foram considerados de interesse: (1) o número de participantes, (2) a idade (média, desvio-padrão e idade mínima e máxima) da amostra, (3) a proporção de participantes do sexo feminino, (4) a proporção de participantes que receberam tratamento hospitalizado quando acometidos por COVID-19, (5) o número de participantes do grupo controle, (6) a idade (média, desvio-padrão e idade mínima e máxima) dos sujeitos controle, (7) a modalidade de intervenção proposta, (8) os instrumentos utilizados para avaliação neuropsicológica e (9) os resultados reportados. Considerando a diversidade metodológica entre os estudos, como no design experimental, nas capacidades cognitivas avaliadas, e nos instrumentos escolhidos para tal avaliação, optou-se por não realizar uma meta-análise. Os achados foram, então, sintetizados de forma narrativa, e são posteriormente descritos e discutidos no presente trabalho.

### 3.6

#### **Avaliação de risco de viés**

Os achados resultantes do processo de seleção de artigos foram avaliados em termos de qualidade metodológica e risco de viés. Considera-se que não há um instrumento específico “padrão ouro” para a avaliação de qualidade de estudos (Katrak et al., 2004). Nesta revisão, as Ferramentas de Avaliação Crítica do *Joanna Briggs Institute* (JBI) foram utilizadas para esse processo de avaliação de risco de viés. Especificamente, as checklists referentes a estudos de caso (Moola et al., 2020) e a estudos quasi-experimentais (Tufanaru et al., 2020) foram selecionadas, com seus resultados sendo separadamente apresentados a seguir de maneira narrativa. A avaliação se deu a nível dos desfechos, visto que os desfechos cognitivos não são sempre considerados centrais nos estudos incluídos, de maneira que o risco de viés destes pode diferir do risco de viés do estudo por completo. Esta avaliação não foi adotada como critério de definição da inclusão ou da exclusão dos estudos identificados, mas para que possa constituir um parâmetro de análise da confiabilidade da evidência encontrada. Dois revisores

realizaram as análises de risco de viés e qualidade metodológica independentemente, e possíveis discordâncias foram resolvidas através de debate entre os dois até que um consenso fosse alcançado.

Na ferramenta para avaliação de estudos quasi-experimentais, são nove critérios a serem analisados nos estudos identificados, englobando aspectos como: validade interna, possíveis diferenças entre participantes e no tratamento direcionado a estes, presença de um grupo controle, aplicação de múltiplos instrumentos de avaliação pré e pós-intervenção, confiabilidade dos instrumentos utilizados, descrição e análise sobre *follow-up* dos participantes, e análise estatística apropriada (Tufanaru et al., 2020). Na checklist de estudos de caso, por sua vez, são oito perguntas destinadas a avaliação de atributos como a descrição de características demográficas, do histórico clínico e da condição clínica atual do paciente, a apresentação dos instrumentos de avaliação e das intervenções realizadas, a identificação de eventos adversos potenciais ou concretos, e o potencial de se construir lições aplicáveis a casos similares (Moola et al., 2020). Como realizado em literatura prévia (e.g., Mecnas et al., 2020; Conway et al., 2022), estudos foram classificados como tendo um alto risco de viés (baixa qualidade metodológica) caso três ou menos dos critérios fossem atendidos, com um moderado risco de viés (qualidade metodológica média) caso atendessem entre 4 e 6 dos critérios analisados, e com risco baixo de viés (alta qualidade metodológica) caso preenchessem 7 ou mais critérios.

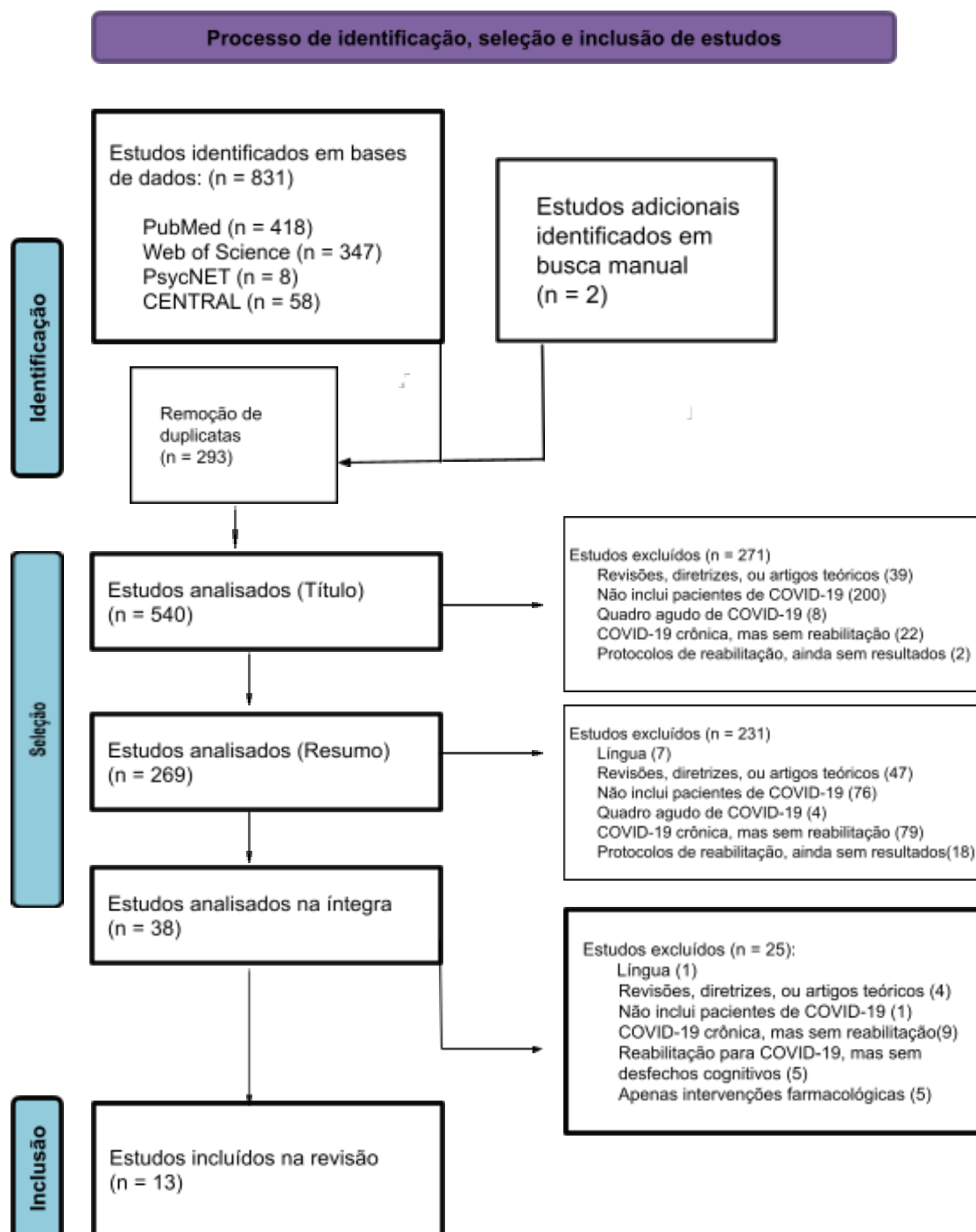


## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Busca na literatura**

Na busca inicial, 831 artigos publicados foram identificados, além de 2 estudos adicionais identificados por busca manual. O processo de busca e identificação de artigos está representado na Figura 1, com base em modelo proposto pelas diretrizes PRISMA. Depois da busca inicial por artigos, 293 duplicatas foram removidas, e então 540 estudos foram analisados, a partir dos critérios de elegibilidades acima mencionados, de acordo com seus títulos e seus resumos. 271 estudos foram excluídos com base em seus títulos e, posteriormente, 231 excluídos a partir de seus resumos. Os 38 estudos remanescentes foram lidos em sua íntegra pelos revisores. Destes últimos, 25 foram excluídos, sendo 4 por serem artigos de revisão, 15 por não investigarem desfechos cognitivos em processos de reabilitação para pacientes pós-COVID-19, 5 por incluírem somente intervenções de caráter farmacológico, e 1 por não ter sido escrito em língua inglesa. No total, 13 artigos de interesse foram identificados e foram incluídos na presente revisão. Dentre esses, 7 eram estudos envolvendo grupo(s) de participantes (García-Molina et al., 2021; Kireyev et al., 2022; Albu et al., 2021; Puchner et al., 2021; Kireyev et al., 2021; Daynes et al., 2021; Bonizzato et al. 2022), enquanto 6 eram estudos de caso (Light, 2022; Łuckoś et al., 2021; Pąchalska & Nowaczyk, 2021; Pąchalska et al., 2021; Chia et al., 2020; Rosen et al., 2022).

FIGURA 1. Fluxograma do processo de identificação, seleção e inclusão de artigos para a revisão sistemática, com base no modelo PRISMA (Page et al., 2021).



## 4.2

### Avaliação de risco de viés

Em geral, a maioria dos estudos identificados demonstrou um moderado risco de viés, apresentando algumas preocupações metodológicas. Dentre os 7 estudos de grupo revisados, 6 apresentaram um moderado risco de viés, enquanto em 1 houve baixo risco de viés. Detalhes da avaliação realizada estão apresentados na Tabela 1. A falta de um grupo controle, além de eventual detalhamento insuficiente sobre o *follow-up* dos participantes, sobre os métodos estatísticos utilizados para análise, e sobre possíveis diferenças entre os tratamentos recebidos pelos participantes foram identificados como principais limitações desses estudos. Quanto aos estudos de caso, 6 tiveram um risco de viés moderado, enquanto em 1 houve baixo risco de viés. Detalhes acerca dessa avaliação são apresentados na Tabela 2. As principais limitações identificadas foram: detalhamento insuficiente das características demográficas dos pacientes e de seus históricos clínicos, além de uma descrição limitada sobre eventos adversos, sejam esses previstos ou concretos.

TABELA 1. Avaliação de risco de viés dos estudos de grupo revisados, de acordo com a *JBIR Checklist for Quasi-Experimental Studies* (Tufanaru et al., 2020).

| Autor e ano                | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | Q5 | Q6 | Q7 | Q8 | Q9 | Risco de viés |
|----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------------|
| Albu et al., 2021          | 1  | 1  | 3  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | Baixo         |
| García-Molina et al., 2021 | 1  | 1  | 3  | 2  | 1  | 1  | 1  | 3  | 1  | Moderado      |
| Bonizzato et al., 2022     | 1  | 1  | 3  | 2  | 2  | 3  | 1  | 1  | 1  | Moderado      |
| Puchner et al., 2021       | 1  | 1  | 3  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | Moderado      |
| Kireyev et al., 2021       | 1  | 3  | 3  | 1  | 1  | 3  | 1  | 1  | 3  | Moderado      |
| Kireyev et al., 2022       | 1  | 3  | 3  | 1  | 1  | 3  | 1  | 1  | 3  | Moderado      |
| Daynes et al., 2021        | 1  | 1  | 3  | 2  | 1  | 3  | 1  | 1  | 1  | Moderado      |

Q1, Q2, (...), Q9: Pergunta 1, Pergunta 2, (...), Pergunta 9.

1 = Sim; 2 = Não; 3 = Incerto; 4 = Não se aplica.

TABELA 2. Avaliação de risco de viés dos estudos de caso revisados, de acordo com a *JBIR Checklist for Case Reports* (Moola et al., 2020).

| <b>Autor e ano</b>         | <b>Q1</b> | <b>Q2</b> | <b>Q3</b> | <b>Q4</b> | <b>Q5</b> | <b>Q6</b> | <b>Q7</b> | <b>Q8</b> | <b>Risco de viés</b> |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------------|
| Light, 2022                | 1         | 1         | 1         | 1         | 2         | 1         | 2         | 1         | Moderado             |
| Łuckoś et al., 2021        | 2         | 2         | 1         | 1         | 1         | 1         | 2         | 1         | Moderado             |
| Pachalska & Nowaczyk, 2021 | 2         | 2         | 1         | 2         | 1         | 1         | 2         | 1         | Moderado             |
| Pachalska et al., 2021     | 2         | 2         | 1         | 1         | 1         | 1         | 2         | 1         | Moderado             |
| Rosen et al., 2022         | 1         | 2         | 1         | 1         | 1         | 1         | 1         | 1         | Baixo                |
| Chia et al., 2020          | 1         | 2         | 1         | 1         | 2         | 1         | 2         | 1         | Moderado             |

Q1, Q2, (...), Q8: Pergunta 1, Pergunta 2, (...), Pergunta 8.

1 = Sim; 2 = Não; 3 = Incerto; 4 = Não se aplica.

### 4.3

#### Estudos de grupo

Sete estudos de grupo investigando os efeitos de reabilitação em pacientes com sintomas persistentes de COVID-19 incluindo complicações cognitivas foram identificados (García-Molina et al., 2021; Kireyev et al., 2022; Albu et al., 2021; Puchner et al., 2021; Kireyev et al., 2021; Daynes et al., 2021; Bonizzato et al., 2022). A amostra desses estudos variou entre 12 e 50 participantes, com uma mediana de 30. Considerando todos os estudos, 225 pacientes foram incluídos nos grupos de intervenção. Dois estudos incluíram grupos controle, ambos compostos por 12 sujeitos. A idade dos participantes variou entre 25 e 85 anos, apesar de quatro estudos não terem reportado a idade mínima e máxima de seus participantes. Dois estudos incluíram apenas pacientes com infecções severas ou críticas, enquanto os outros 5 estudos incluíram tanto pacientes hospitalizados quanto não-hospitalizados quando acometidos por COVID-19. Em média, 82.31% dos pacientes incluídos nos estudos receberam tratamento hospitalizado durante a infecção por SARS-CoV-2. A distribuição dos participantes por sexo se deu de forma mais homogênea: considerando os estudos que reportaram essa informação, 46.33% dos participantes eram do sexo feminino. Detalhes dos estudos de grupo estão apresentados na Tabela 3, em sequência. A seguir, as características das avaliações neuropsicológicas realizadas, das estratégias de reabilitação, e dos resultados reportados de cada estudo serão descritos e discutidos.

Albu e colegas (2021) descreveram um programa multimodal de reabilitação com duração de 8 semanas. 40 pacientes apresentando sequelas neurológicas, musculoesqueléticas e cognitivas foram incluídos no estudo, sendo esses sintomas persistentes por ao menos 3 meses após a infecção por SARS-CoV-2. O processo de reabilitação incluiu intervenções físicas, respiratórias e cognitivas, sendo a última constituída por exercícios computadorizados personalizados. Uma bateria de testes neuropsicológicos foi realizada para analisar as funções de atenção e memória de trabalho, linguagem e funcionamento executivo, memória verbal e orientação. Os testes de span de dígitos da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS), a tarefa de fluência verbal PMR, o Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT)

e o teste de Barcelona foram utilizados para mensurar as respectivas funções cognitivas. Um questionário de autorrelato incluindo questões sobre fadiga cognitiva também foi utilizado (*Modified Fatigue Impact Scale* - MFIS). Testes *t* para amostras dependentes foram usados para comparar resultados pré e pós-reabilitação, sendo observadas diferenças significativas ( $p < 0.05$ ) nas capacidades de aprendizado verbal, memória verbal de longo-prazo e controle executivo, com melhora dos escores obtidos após as intervenções. Além disso, também houve uma redução significativa da percepção de fadiga cognitiva nos pacientes após o processo reabilitativo.

Um segundo estudo (García-Molina et al., 2021) também descreveu um programa de reabilitação com intervenções físicas, respiratórias e cognitivas com 8 semanas de duração. Nesse caso, 50 participantes foram incluídos, sendo divididos entre pacientes hospitalizados ( $n=31$ ) e não-hospitalizados ( $n=19$ ) quando acometidos por COVID-19. O processo de reabilitação cognitiva focou nas capacidades de atenção, memória, linguagem e funcionamento executivo, e incluiu exercícios computadorizados personalizados, desenvolvimento de estratégias compensatórias e intervenções de humor. Similarmente ao estudo previamente mencionado, os testes de span de dígitos do WAIS, o RAVLT e a tarefa de fluência verbal PMR foram utilizados para se comparar o funcionamento neuropsicológico pré e pós-intervenção dentre os grupos investigados. O teste de Wilcoxon para amostras relacionadas foi utilizado para esta análise estatística, que também incluiu procedimentos para correção de escores brutos com o objetivo de reduzir efeitos de prática. Após a reabilitação os pacientes não-hospitalizados tiveram um aumento significativo ( $p < 0.05$ ) nos escores RAVLT de aprendizado, *recall* e reconhecimento, enquanto pacientes hospitalizados apresentaram, além desses mesmos testes, aumentos também nos escores da tarefa PMR.

Bonizzato e colegas (2022), por sua vez, conduziram um programa multimodal de reabilitação incluindo intervenções cognitivas, físicas, psicológicas e de terapia ocupacional. 12 pacientes foram incluídos no estudo, sendo avaliados nos momentos de entrada e de saída de uma unidade reabilitativa, com aproximadamente um mês de diferença entre esses períodos. O processo de reabilitação cognitiva incluiu exercícios ecológicos para as capacidades de atenção, funcionamento executivo e orientação temporal e espacial, como tarefas de descrição de salas e figuras e de construção de planejamento de atividades

diárias. Os testes de rastreio *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) e *Mini-Mental State Examination* (MMSE) foram utilizados para comparação dos momentos pré e pós-intervenção. Uma bateria mais extensa de avaliação neuropsicológica também foi conduzida (detalhes na Tabela 3), mas como foi realizada apenas após o processo de reabilitação, seus resultados não foram utilizados para analisar a efetividade do procedimento. O teste *rank sum test* de Wilcoxon foi utilizado para as análises estatísticas. Não foram encontradas diferenças significativas pré e pós-intervenção nos escores do MoCA ou do MMSE.

Puchner e colegas (2021) incluíram em seu estudo 23 pacientes previamente acometidos por casos severos de COVID-19. Intervenções neuropsicológicas, respiratórias, físicas e psicossociais foram incluídas nesse programa multimodal de reabilitação, que iniciou logo após a alta hospitalar e teve ao menos 3 semanas de duração. Detalhes sobre os processos realizados para reabilitação neuropsicológica não estão disponíveis no estudo. Por sua vez, intervenções psicossociais foram descritas como procedimentos de psicoterapia, fonoaudiologia, terapia ocupacional, aconselhamento nutricional e terapias passivas, como massagens. Uma avaliação neuropsicológica foi realizada anteriormente ao processo de reabilitação, incluindo os testes de memória lógica da Escala de Memória de Wechsler (WMS), o teste *Visual and Verbal Memory* (VVM), e o *Test of Attentional Performance* (TAP). No entanto, não estão disponíveis no estudo os resultados destes testes para o momento pós-reabilitação. Como desfecho, é descrita uma melhora significativa ( $p < 0.05$ ) nos resultados de uma avaliação de funcionalidade (*Barthel Index*), refletindo uma maior capacidade para realizar atividades da vida cotidiana. O teste de Wilcoxon para amostras relacionadas foi utilizado para conduzir essa análise estatística. Por outro lado, os autores também reportam que houve uma proporção considerável de persistência de sintomas neurológicos mesmo após a reabilitação, apesar de não apresentarem detalhes.

Outros dois estudos (Kireyev et al., 2021; Kireyev et al., 2022) utilizaram um questionário de autorrelato sobre fadiga (o *Multidimensional Fatigue Inventory*, ou MFI-20), incluindo questões sobre fadiga cognitiva em sua avaliação cognitiva. Em ambos os casos, não houve inclusão de testes objetivos de mensuração do funcionamento das capacidades neuropsicológicas. Os programas



de reabilitação descritos são similares e consistiram em intervenções físicas e cognitivas. Em um estudo (Kireyev et al., 2021) houve promoção de engajamento em atividades de estimulação cognitiva como memorização de versos, sessões musicais e resolução de *puzzles* com complexidade gradualmente aumentada. Nesse caso, 48 participantes foram incluídos no estudo, sendo divididos em pacientes que receberam tanto reabilitação física quanto neuropsicológica (n=22) e em pacientes que participaram apenas nas atividades de intervenção neuropsicológica (n=26). No segundo estudo (Kireyev et al., 2022) não são apresentados detalhes do processo de reabilitação neuropsicológica, mas os autores afirmam seguir as diretrizes gerais da OMS para reabilitação em casos de síndrome pós-COVID-19 (OMS, 2020). 22 pacientes foram incluídos nesta investigação. Além disso, em ambos os estudos houve a inclusão de um grupo controle com 12 sujeitos, composto por indivíduos que recusaram participar de qualquer processo de reabilitação. Comparações intra-grupo de resultados pré e pós-intervenção revelaram uma redução significativa (todos  $p < 0.01$ ) na percepção de fadiga cognitiva por todos os grupos de intervenção, enquanto nenhuma diferença foi observada nos participantes do grupo controle. Não foram descritos os procedimentos para análise comparativa, incluindo os testes estatísticos realizados, e não foram reportados resultados de comparações entre-grupos.

Por fim, o estudo de Puchner e colegas (2021) investigou os efeitos de um programa multimodal de reabilitação com duração de 6 semanas. Foram realizadas intervenções de ordem física e respiratória. Apesar de não envolver procedimentos de estimulação cognitiva, foram realizadas sessões educacionais para discussão de temas como memória e concentração, manejo de atividades diárias e retorno ao trabalho. Dentre outros tópicos, fadiga, medo e ansiedade, e sono e alimentação também foram incluídos em tais sessões de psicoeducação, que foram sempre baseadas em folhetos e guias do *National Health Service* do Reino Unido (NHS-UK). 30 participantes completaram o programa de reabilitação e tiveram seus resultados no teste MoCA comparados entre os momentos pré e pós-intervenção com um teste t para amostras pareadas. Foi observado um aumento significativo ( $p < 0.001$ ) na performance de tal avaliação.

Em resumo, os sete estudos de grupo identificados investigaram os efeitos de programas multimodais de reabilitação para pacientes pós-COVID-19 com sintomas cognitivos. Em todos os estudos foram incluídas intervenções de

reabilitação física. Exercícios respiratórios (Albu et al., 2021; Garcia-Molina et al., 2021; Puchner et al., 2021) e terapia ocupacional (Albu et al., 2021; Bonizzato et al., 2022; Puchner et al., 2021) foram mencionados em três ocasiões cada, enquanto suporte psicológico foi descrito por dois estudos (Bonizzato et al., 2022; Puchner et al., 2021). Por sua vez, atividades de estimulação cognitiva foram realizadas por seis estudos, enquanto o artigo remanescente (Daynes et al., 2021) incluiu sessões educacionais em tópicos como memória e concentração, manejo de atividades diárias e retorno ao trabalho. Em geral, os programas de reabilitação duraram entre 3 e 8 semanas. Dois estudos implementaram tarefas computadorizadas personalizadas, com foco nas capacidades de memória, atenção, funcionamento executivo e linguagem em seus programas de reabilitação cognitiva (Albu et al., 2021; Garcia-Molina et al., 2021). Um estudo investigou os efeitos de exercícios ecológicos para atenção, orientação temporal e espacial e funcionamento executivo, como em tarefas de descrição de ambientes e de figuras e de planejamento de atividades (Bonizzato et al., 2022). Um outro estudo focou em atividades de estimulação cognitiva como na resolução de *puzzles* com dificuldade gradualmente aumentada, memorização de versos e realização de sessões musicais (Kireyev et al., 2021). Por fim, dois estudos não apresentaram detalhes dos protocolos de estimulação cognitiva realizados (Kireyev et al., 2022; Puchner et al., 2021).

Em relação a avaliação neuropsicológica realizada, quatro estudos usaram uma combinação de testes neuropsicológicos para medir as funções de memória e aprendizado, memória de trabalho, atenção, linguagem e funcionamento executivo (Albu et al., 2021; Garcia-Molina et al., 2021; Bonizzato et al., 2022; Puchner et al., 2021). Essas baterias de avaliação incluíram testes como o RAVLT, os testes de span de dígitos do WAIS, o *Barcelona Test*, o *Trail Making Test* (TMT), TAP e o Teste de Stroop. Dois estudos utilizaram breves testes de rastreio para comprometimentos cognitivos em sua avaliação, especificamente o MoCA (Bonizzato et al., 2022; Daynes et al., 2021) e o MMSE (Bonizzato et al., 2022). Dois estudos não incluíram medidas objetivas de funcionamento neuropsicológico, mas sim um questionário de autorrelato sobre fadiga (MFI-20), incluindo questões sobre fadiga cognitiva (Kireyev et al., 2021; Kireyev et al., 2022). Fadiga cognitiva também foi avaliada por terceiro estudo com um

questionário similar, o MFIS (Albu et al., 2021). Os protocolos de avaliação neuropsicológica são descritos com mais detalhes na Tabela 3, abaixo.

Todos os sete estudos de grupo identificados realizaram comparações estatísticas intra-grupo dos escores pré e pós-intervenção dos testes realizados. Enquanto seis estudos encontraram melhoras significativas após os procedimentos de reabilitação nos grupos de intervenção, um estudo não observou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre esses dois momentos (Bonatto et al., 2022). Dois estudos reportaram aumentos nos escores do RAVLT e PMR, entendidos como uma melhora nas capacidades de aprendizado verbal, memória verbal e funcionamento executivo (Albu et al., 2021; Garcia-Molina et al., 2021). Redução em fadiga cognitiva foi descrita por três estudos (Albu et al., 2021; Kireyev et al., 2021; Kireyev et al., 2022), enquanto em um caso houve um aumento de funcionalidade em atividades da vida diária, apesar de persistência em sintomas neurológicos (Puchner et al., 2021). Por fim, enquanto um estudo observou maiores escores no MoCA após a reabilitação (Daynes et al., 2021), em um segundo estudo não foram encontradas diferenças significativas nos resultados do MoCA e do MMSE do pré ao pós-intervenção (Bonizzato et al., 2022). Os dois estudos que incluíram um grupo controle (Kireyev et al., 2021; Kireyev et al., 2022) não encontraram diferenças significativas em fadiga cognitiva nesses participantes entre os momentos de avaliação, mas comparações entre-grupo considerando estes participantes e aqueles que receberam intervenção não foram realizadas.

TABELA 3. Estudos de grupo investigando reabilitação para desfechos cognitivos no pós-COVID-19

| Autor e ano                | N de pacientes               | Idade em anos (média + DP; mín-máx)        | Sexo feminino | Pacientes hospitalizados | N de controles | Idade dos controles em anos (média + DP; mín-máx) | Modalidade de intervenção                      | Avaliação neuropsicológica  | Resultados reportados   |
|----------------------------|------------------------------|--|---------------|--------------------------|----------------|---|--|---|---|
| Albu et al., 2021          | 40                           | Média de 52±11.4                           | 40%           | 75%                      | 0              | -   | Multimodal (Respiratória + Física + Cognitiva) | MFIS, Barcelona Test, WAIS Digit Span forward and backward, RAVLT, PMR fluência | Aumento de performance em escores de aprendizado verbal (p = .001), memória verbal de longo prazo (p = .001), controle executivo (p = .01) e fadiga cognitiva (p = .001)  |
| García-Molina et al., 2021 | 50<br>(G1 = 31;<br>G2 = 19)* | Média de 53.3±12.78 ; Variação entre 26-76 | 54%           | 62%                      | 0              | -   | Multimodal (Respiratória + Física + Cognitiva) | WAIS Digit Span forward and backward, RAVLT e PMR fluência                      | <u>Hospitalizados (G1):</u><br>Aumento de performance nos escores de RAVLT-aprendizado (p = .005), RAVLT-recall (p < .001), RAVLT-reconhecimento (p = 0.33) e PMR (p = .042)<br><br><u>Não hospitalizados (G2):</u><br>aumento de performance nas escalas de backward digit span (p = .048), RAVLT-aprendizado (p = .004), RAVLT-recall (p = .002) e RAVLT-reconhecimento (p = .004). |

| <b>Autor e ano</b>     | <b>N de pacientes</b>       | <b>Idade em anos (média + DP; mín-máx)</b> | <b>Sexo feminino</b> | <b>Pacientes hospitalizados</b> | <b>N de controles</b> | <b>Idade dos controles em anos (média + DP; mín-máx)</b> | <b>Modalidade de intervenção</b>                              | <b>Avaliação neuropsicológica</b>  | <b>Resultados reportados</b>   |
|------------------------|-----------------------------|--|----------------------|---------------------------------|-----------------------|--|---|--|--|
| Bonizzato et al., 2022 | 12                          | Média de 71.33±10.0 ;Variação entre 47-85  | 41.7%                | 100%                            | 0                     | -  | Multimodal (Física + Cognitiva + Psicológica + Ocupacional )  | MMSE, MoCA, WAIS Digit Span forward and backward, Corsi Block Test, RAVLT, SPART, SDMT, TMT, Stroop, FAB, FAS fluência | Sem diferenças significativas nos escores de MMSE e MoCA (todos $p > .05$ ). Resultados pré-intervenção dos demais instrumentos utilizados não estavam disponíveis   |
| Puchner et al., 2021   | 23                          | Média de 57±10                             | 30%                  | 100%                            | 0                     | -  | Multimodal (Respiratória + Física + Psicossocial + Cognitiva) | WMS-IV memória lógica I e II, VVM path subtest, TAP subtestes atenção dividida, flexibilidade cognitiva e alerta       | Resultados da avaliação neuropsicológica pós-intervenção não estavam disponíveis. Aumento dos resultados na escala Barthel de funcionalidade ( $p < .001$ ). “Proporção considerável”, mas não especificada, de persistência de sintomas neurológicos. |
| Kireyev et al., 2021   | 48<br>22 (G1);<br>26 (G2)** | Variação entre 25-83.5                     | 64.28%               | 82.2%                           | 12                    | Média de 69±5.74; Variação entre 32-74                   | Multimodal (Física + Cognitiva)                               | MFI-20   | Ambos os grupos de intervenção reduziram os escores de fadiga cognitiva ( $p < .01$ ). No grupo controle, não houve diferença significativa pré e pós-intervenção  |

| <b>Autor e ano</b>   | <b>N de pacientes</b> | <b>Idade em anos (média + DP; mín-máx)</b> | <b>Sexo feminino</b> | <b>Pacientes hospitalizados</b> | <b>N de controles</b> | <b>Idade dos controles em anos (média + DP; mín-máx)</b> | <b>Modalidade de intervenção</b>           | <b>Avaliação neuropsicológica</b> | <b>Resultados reportados</b>   |
|----------------------|-----------------------|--|----------------------|---------------------------------|-----------------------|--|--|-----------------------------------|--|
| Kireyev et al., 2022 | 22                    | Não reportado                              | Não reportado        | 70%                             | 12                    | Variação entre 32-74                                     | Multimodal (Física + Cognitiva)            | MFI-20                            | Grupo de intervenção reduziu escores de fadiga cognitiva ( $p < .01$ ). Não foram encontradas diferenças significativas pré e pós intervenção no grupo controle. |
| Daynes et al., 2021  | 30                    | Média de $58 \pm 16$                       | 48%                  | 87%                             | 0                     | -  | Multimodal (Física + Sessões Educacionais) | MoCA                              | Aumento de performance nos resultados do MoCA ( $p < .001$ )   |

\*: G1 = Pacientes Hospitalizados (n=31); G2 = Pacientes não-hospitalizados (n=19), ambos quando acometidos por COVID-19.

\*\*: G1 = Pacientes receberam intervenções de reabilitação física e de estimulação cognitiva (n=22); G2 = Pacientes receberam apenas intervenção de estimulação cognitiva (n=26).

MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; PMR: Versão em língua espanhola do teste de fluência verbal FAS; MMSE: Mini-Mental State Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; SPART: Spatial Recall Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; TMT: Trail Making Test; FAB: Frontal Assessment Battery; WMS: Wechsler Memory Scale; VVM: Visual and Verbal Memory Test; TAP: Test of Attentional Performance; FAB: Frontal Assessment Battery; MFI-20: Multidimensional Fatigue Inventory.

#### 4.4.

#### Estudos de caso

Todos os seis estudos de caso incluídos na presente revisão são relatos de caso de sujeito único. Quatro homens e duas mulheres, com idade entre 23 e 63 anos, tiveram seus casos de reabilitação para comprometimentos cognitivos persistentes após acometimento por COVID-19 descritos. Todos, com exceção de um sujeito (Łuckoś et al., 2021), foram hospitalizados enquanto infectados. Quatro estudos de caso descreveram programas de reabilitação multimodais (Light, 2022; Łuckoś et al., 2021; Pąchalska & Nowaczyk, 2021; Pąchalska et al., 2021), um estudo utilizou Estimulação Elétrica Transcraniana (tDCS) (Rosen et al., 2022), e um estudo não especificou as intervenções utilizadas (Chia et al., 2020). Os programas de reabilitação variaram entre 2 e 15 semanas de duração. Os detalhes de cada estudo de caso são apresentados na Tabela 4 e são descritos e discutidos a seguir.

Light (2022) descreveu o caso de uma mulher de 62 anos com complicações cognitivas persistentes após um caso de COVID-19, 8 meses após alta hospitalar. As capacidades de atenção, memória de curto prazo e funcionamento executivo estavam proeminentemente disfuncionais. Diagnósticos prévios incluíam hipertensão arterial, apneia do sono, depressão, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e *diabetes mellitus* do tipo 2. A paciente participou em um programa de reabilitação por 12 semanas, incluindo atividades de exercício físico e fonoaudiologia. Sintomas significativos de síndrome disexecutiva continuaram presentes mesmo após os procedimentos de reabilitação, de acordo com uma avaliação neuropsicológica completa realizada (detalhes na Tabela 4). Velocidade de processamento de informação, memória de trabalho, raciocínio perceptivo e linguagem estavam notavelmente comprometidos. Apesar de independente em relação às atividades da vida diária, a paciente não foi considerada apta a retornar para suas atividades profissionais.

Em um segundo relato (Łuckoś et al., 2021), foi descrito o caso de uma paciente de 48 anos que desenvolveu complicações de atenção, funcionamento visuoespacial, linguagem e memória um mês após a um caso de COVID-19 que não demandou tratamento hospitalar. A paciente passou por processo de reabilitação seis meses após o seu diagnóstico, participando em sessões de

neurofeedback com eletroencefalografia (EEG) e sessões de treinamento cognitivo orientado a objetivos (*goal-oriented cognitive training*) por 15 semanas. O programa de intervenção cognitiva consistiu em educação e motivação para se engajar em atividades consideradas saudáveis (exercício físico, dieta balanceada, atividades sociais e qualidade de sono) e atividades cognitivamente estimulantes (como leitura literária e estimulação por música). Também foram realizados exercícios e tarefas estruturados especificamente direcionados para a manutenção ou melhora do funcionamento cognitivo. A paciente foi avaliada pré e pós-intervenção com a versão polonesa do *Mindstreams™ Interactive Computer Tests*. Após a reabilitação, foi observado um aumento em quase todos os domínios cognitivos analisados, incluindo as capacidades motoras, visuoespaciais, de atenção, memória, executivas e de funcionamento verbal. A paciente também reportou uma maior independência na realização de atividades da vida diária e conseguiu retornar ao seu antigo trabalho.

Um terceiro relato (Pačalska & Nowaczyk, 2021) descreveu o caso de um paciente de 49 anos do sexo masculino diagnosticado com TEPT seis meses após um caso severo de COVID-19. Complicações de memória de trabalho e atenção foram observadas a partir do teste WMS. Após receber sessões diárias de tDCS e psicoterapia por 20 dias, foram identificadas melhoras significativas nos testes realizados, em comparação a resultados normativos. O paciente foi capaz de retornar às suas atividades profissionais.

Em outro estudo, Pačalska e colegas (2021) descreveram um caso de um paciente do sexo masculino de 23 anos que desenvolveu prosopagnosia crônica após um caso severo de COVID-19 que causou um acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico. Em uma primeira avaliação neuropsicológica, incluindo os testes WMS e o *Cracow Test* para avaliação da capacidade de reconhecimento de objetos e faces, foram reveladas dificuldades em memória de trabalho e um caso de prosopagnosia aperceptiva grave. Cinco meses após a sua alta hospitalar, o paciente iniciou um processo de reabilitação de 10 semanas composto por sessões de tDCS duas vezes por semanas e de *Symbolic Art Therapy* uma vez por semana. Após completar o programa, o paciente conseguiu recuperar sua capacidade de reconhecimento facial e pôde retornar aos seus estudos acadêmicos em desenho artístico.



Sessões de tDCS também foram conduzidas em um outro estudo (Rosen et al., 2022), no qual foi descrito um caso de complicações persistentes de linguagem após um caso grave de COVID-19. Os testes *Boston Diagnostic Aphasia Examination* (BDAE) e *Delis-Kaplan Executive Function Test*, além de suas versões paralelas, foram utilizados para mensurar as capacidades de fluência verbal e linguagem pré e pós-intervenção. O programa de reabilitação consistiu em 30 sessões auto-administradas de estimulação elétrica transcraniana em um período de 3 semanas. O paciente apresentou melhoras na capacidade de fluência verbal, obtendo um avanço de performance abaixo da média para na média ou acima nos testes realizados.

O último relato de caso revisado (Chia et al., 2020) incluiu um paciente masculino de 39 anos com vasculopatia do sistema nervoso central relacionada ao COVID-19, sintomas neuropsiquiátricos e deficiências persistentes na atenção, velocidade de processamento, habilidades visuoespaciais, memória e fluência verbal. A bateria *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status Update* (RBANS) foi utilizada para avaliação neuropsicológica. O paciente foi admitido a uma unidade neurocomportamental intensiva em um hospital, onde passou por um processo de reabilitação. O relato de caso não apresenta detalhes das intervenções realizadas. Duas semanas após admissão na unidade, o paciente apresentou melhorias nas capacidades de atenção, velocidade de processamento e memória, mas permaneceu com complicações de grau leve a moderado nos domínios de fluência verbal, funcionamento executivo e funcionamento visuoespacial. Avanço no funcionamento cognitivo e psicossocial geral também foi observado, avaliado a partir de questionário de independência funcional.

Em resumo, quatro estudos de caso descreveram programas de reabilitação multimodais (Light, 2022; Łuckoś et al., 2021; Pąchalska & Nowaczyk, 2021; Pąchalska et al., 2021), um estudo utilizou Estimulação Elétrica Transcraniana (tDCS) (Rosen et al., 2022), e um estudo não especificou as intervenções utilizadas (Chia et al., 2020). Três estudos utilizaram tDCS, já que dois também incluíram o procedimento em seus programas multimodais. Em geral, intervenções físicas, fonoaudiológicas, psicoterapêuticas, de psicoeducação e de estimulação cognitiva também estiveram presentes nos programas de reabilitação. Em um caso, foram realizados exercícios cognitivos e psicoeducação para engajamento em atividades cognitivamente estimulantes (Łuckoś et al., 2021).

Um segundo estudo incluiu sessões de *Symbolic Art Therapy*, que envolve exercícios de estimulação cognitiva por meio de desenhos.

Em relação a avaliação neuropsicológica, o teste WMS foi usado em três casos (Łuckoś et al., 2021; Pąchalska & Nowaczyk, 2021; Pąchalska et al., 2021), enquanto o WAIS, o TMT, o BDAE e o *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) foram utilizados em dois estudos cada (Light, 2022; Rosen et al., 2022; Łuckoś et al., 2021). Detalhes dos testes neuropsicológicos utilizados são apresentados na Tabela 4. Além destes, duas escalas de independência funcional foram usadas em um estudo (Chia et al., 2020), e descrições subjetivas de funcionalidade também foram eventualmente apresentadas em outros casos.

Na maior parte dos relatos, os resultados foram descritos em termos de comparações entre os escores de cada domínio cognitivo avaliado nos momentos pré e pós-intervenção, incluindo a utilização de resultados de coorte normativa para análises de comparação. Em um estudo (Light, 2022), a avaliação realizada antes da intervenção divergiu da realizada posteriormente, visto que foram conduzidas em dois centros diferentes, e portanto uma comparação direta não foi possível. Os dados quantitativos foram então comparados a uma coorte normativa e sujeitos a análise de consenso profissional. Um único estudo mencionou ter utilizado formas paralelas validadas de testes (Rosen et al., 2022). Relatos clínicos e subjetivos também são eventualmente apresentados pelos estudos de caso. Em geral, em cinco dos seis relatos de caso incluídos na presente revisão houve descrição de resultados majoritariamente positivos após os procedimentos de reabilitação, enquanto em um estudo foram reportadas múltiplas complicações cognitivas persistentes (Light, 2022). Retorno ao trabalho ou às atividades acadêmicas foi especificamente mencionado em três estudos (Łuckoś et al., 2021; Pąchalska & Nowaczyk, 2021; Pąchalska et al., 2021). Detalhes dos estudos e de seus resultados são apresentados na Tabela 4, a seguir.

TABELA 4. Estudos de caso reportando reabilitação para desfechos cognitivos no pós-COVID-19

| <b>Autor e ano</b>         | <b>Idade do paciente</b> | <b>Sexo do paciente (M = masculino; F = feminino)</b> | <b>Hospitalização</b> | <b>Modalidade de intervenção</b>           | <b>Avaliação neuropsicológica</b>   | <b>Resultados reportados</b>   |
|----------------------------|--------------------------|---|-----------------------|--|---|--|
| Light, 2022                | 62                       | F   | Sim                   | Multimodal (Física + Fonoaudiológica)      | BVMT-R, Boston Naming Test, CVLT-3, Bicycle and Clock Drawing Test, BDAE, CPT-3, COWAT, Grooved Pegboard Test, Reading the Mind in the Eyes Test, Rey-15, WASI-II, WAIS-IV, WRAT-5, WCST, TMT | Comprometimentos cognitivos persistentes nas capacidades de atenção, linguagem, memória e cognição em geral  |
| Łuckoś et al., 2021        | 48                       | F   | Não                   | Multimodal (EEG Neurofeedback + Cognitiva) | WAIS-R, WMS-III, TMT, Stroop Test, WCST, Boston Naming Test, Token Test   | Aumento nos escores das capacidades motora, visuoespacial, de atenção, memória, verbal e de funções executivas. Descrição subjetiva de maior independência. Retornou às atividades profissionais |
| Pachalska & Nowaczyk, 2021 | 49                       | M   | Sim                   | Multimodal (tDCS + Psicoterapia)           | WMS-III Word List Test  | Aumento de resultados da avaliação neuropsicológica e retorno às atividades profissionais  |
| Pachalska et al., 2021     | 23                       | M   | Sim                   | Multimodal (tDCS + Symbolic Art Therapy)   | WMS-III e Cracow Face and Objects Recognition Test  | Se recuperou da prosopagnosia e retornou aos estudos acadêmicos em Arte  |

|                    |    |   |     |                  |  |  |
|--------------------|----|---|-----|------------------|--|--|
| Rosen et al., 2022 | 63 | M | Sim | tDCS             | BDAE e Delis-Kaplan Executive Function Test verbal fluency | Aumento de performance em todos os subtestes, com instrumentos paralelos utilizados  |
| Chia et al., 2020  | 39 | M | Sim | Não especificado | RBANS; FIM+FAM funcionalidade                              | Aumento nos escores de atenção, velocidade de processamento e memória. Persistência de comprometimentos, de grau leve a moderado, nas capacidades visuoespaciais, de funcionamento executivo e de fluência verbal. Melhora nos escores de funcionalidade |

BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test-Revised; CVLT-3: California Verbal Learning Test; BDAE: Boston Diagnostic Aphasia Examination; CPT-3: Conners Continuous Performance Test; COWAT: Controlled Oral Word Association Test; WASI: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale; WRAT-5: Wide Range Achievement Test; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; TMT: Trail Making Test; WMS: Wechsler Memory Scale; RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status Update; FIM+FAM: Functional Assessment Measure.

## 5. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática buscou identificar, resumir e avaliar estudos investigando intervenções não-farmacológicas para pacientes com sintomas cognitivos persistentes após um caso de COVID-19. Foram identificados 13 estudos que cumpriram os critérios de elegibilidade, sendo 7 estudos de grupo e 6 estudos de caso. As principais características dos estudos, como as características das amostras, as modalidades de intervenção, as características e especificidades de seus protocolos, e os desfechos e resultados reportados foram descritos e sumarizados acima e são discutidos a seguir.

A pesquisa científica sobre a reabilitação de sintomas cognitivos na COVID longa está em seus estágios iniciais. Considerando a recência dos efeitos desta condição, isto é, dos impactos persistentes relacionados a infecções por SARS-CoV-2, pode ser argumentado que isso é relativamente esperado. De todo modo, os estudos identificados em nossa revisão apresentaram diversas limitações metodológicas. Por exemplo, apenas dois estudos incluíram um grupo controle em suas amostras de participantes (Kireyev et al., 2021; Kireyev et al., 2022). Vale-se ressaltar, ainda, que esses dois estudos aparentemente apresentaram sobreposição dos participantes incluídos em suas investigações, visto que foram parcialmente produzidos pelos mesmos autores, apresentaram dados iguais de número e faixa de idade dos participantes controle, e coletaram e descreveram medidas neuropsicológicas similares. Em ambos os casos o grupo controle foi constituído por sujeitos que se recusaram a participar nos procedimentos de reabilitação, o que pode resultar em uma amostra enviesada. Além disso, poucos estudos analisaram medidas de funcionalidade em seus desfechos pós-intervenção, o que pode ser identificado como uma outra limitação da literatura atual. Tais medidas podem ser importantes para a averiguar se há efeito de generalização dos possíveis avanços psicométricos para a capacidade de realização de tarefas cotidianas, por exemplo (Cicerone et al., 2000). Estudos eventualmente também apresentaram lacunas no detalhamento de características amostrais ou dos métodos de investigação, como nas análises estatísticas realizadas ou nas especificidades dos protocolos de reabilitação. Como resultado, foi considerado que a maioria dos estudos (11/13) apresentou risco moderado de viés em análise

realizada a partir de *checklists* do JBI (Moola et al., 2020; Tufanaru et al., 2020). O tamanho das amostras incluídas e a falta de grupos controle apropriados sugerem que os resultados dos estudos revisados devem ser interpretados com cautela.

Apesar das limitações encontradas nos estudos, algumas tendências são aparentes e podem ser aqui discutidas. Como exemplo, em cinco dos sete estudos de grupo identificados (Albu et al., 2021; García-Molina et al., 2021; Kireyev et al., 2021; Kireyev et al., 2022; Daynes et al., 2021) foram incluídos tanto pacientes hospitalizados quanto não-hospitalizados quando acometidos por COVID-19. Em um estudo de caso (Łuckoś et al., 2021) também foi descrita a reabilitação de um paciente com sintomas cognitivos persistentes após um caso que não demandou tratamento hospitalizado. Além disso, os estudos revisados, em geral, incluíram tanto participantes adultos quanto idosos em suas amostras experimentais. Nesse sentido, essas características são compatíveis com os relatos e dados de que pacientes adultos também podem apresentar complicações cognitivas persistentes após casos de COVID-19, mesmo quando a infecção se dá de forma leve ou moderada (Michelen et al., 2021; Woo et al., 2020). Ademais, com exceção de dois estudos (Bonizzato et al., 2022; Light, 2022), em todos os artigos revisados foram observadas significativas melhoras no funcionamento cognitivo após os procedimentos de reabilitação, sejam nos escores neuropsicológicos, em avaliações de fadiga cognitiva ou em questionários de funcionalidade.

A maioria dos estudos revisados (11/13) incluiu processos multimodais de reabilitação em seus protocolos. Intervenções de exercício físico e de estimulação cognitiva foram majoritariamente reportadas. Considerando que sintomas cognitivos não são a única manifestação relacionada a casos de pós-COVID-19, a importância de esforços multidisciplinares de reabilitação deve de fato ser promovida (Badenoch et al., 2021). Apesar disso, em estudos com múltiplas modalidades de intervenção há dificuldade de se estabelecer quais propostas em específico podem ser efetivas em gerar benefícios cognitivos, especialmente quando não há inclusão de grupos de controle apropriados. Nesse sentido, novas pesquisas são necessárias para se investigar com maior controle quais modalidades de intervenção podem ser eficientes para a reabilitação cognitiva de pacientes pós-COVID-19.

Oito estudos, sendo seis estudos de grupo e dois estudos de caso, especificamente mencionaram promover atividades de estimulação cognitiva em seus protocolos. Nesses casos, os programas de reabilitação variaram entre 3 e 15 semanas de duração. Dentre esses estudos, dois incluíram atividades computadorizadas personalizadas (Albu et al., 2021; García-Molina et al., 2021); um promoveu um programa de treinamento cognitivo orientado a objetivos, incluindo a prática em tarefas estruturadas e psicoeducação (Łuckoś et al., 2021); um promoveu o engajamento em atividades cognitivamente estimulantes, como resolução de *puzzles* e participação em sessões musicais (Kireyev et al., 2021); em um houve realização de tarefas ecológicas para exercitar as capacidades de orientação, atenção e funcionamento executivo, como descrever ambientes e figuras e planejar atividades (Bonizzato et al., 2022); um incluiu exercícios de desenho cognitivamente estimulantes (Pačalska et al., 2021); e dois foram inespecíficos em detalhar os seus programas de estimulação cognitiva (Kireyev et al., 2022; Chia et al., 2020). As intervenções cognitivas, em geral, objetivaram atuar sobre as funções de atenção, memória, capacidade executiva e linguagem. No entanto, a heterogeneidade e a falta de detalhamento sobre os protocolos de reabilitação neuropsicológica podem dificultar as comparações entre os diferentes estudos e são uma atual limitação da literatura revisada.

Intervenções físicas, respiratórias, psicológicas e de terapia ocupacional também foram frequentemente descritas como parte integrante dos programas de reabilitação. Além disso, neurofeedback com EEG e estimulação elétrica transcraniana (tDCS) foram mencionados em quatro dos treze estudos identificados. Em relação a esses últimos, todos os estudos identificados na presente revisão foram relatos de caso, e na maioria das vezes incluíram outras modalidades de intervenção em conjunto. Apesar de todos os quatro mencionarem resultados positivos a partir da reabilitação, novas pesquisas são necessárias para investigar a efetividade de neurofeedback e de tDCS para comprometimentos cognitivos relacionados a quadros de síndrome pós-COVID-19.

Em relação aos desfechos cognitivos, os estudos revisados foram significativamente heterogêneos nos domínios cognitivos analisados e nos testes e instrumentos utilizados para avaliação neuropsicológica (detalhes nas Tabelas 3 e 4). Em geral, instrumentos avaliando as capacidades de memória, atenção, funcionamento executivo e linguagem foram proeminentemente selecionados, o

que está de acordo com os sintomas cognitivos mais presentes em quadros de COVID longa (Badenoch et al., 2021; Moro et al., 2020). Os testes RAVLT, WMS, TMT, PMR e FAS para fluência verbal, e o WAIS, especificamente seus escores de span de dígitos, podem ser citados como os instrumentos mais selecionados para avaliação cognitiva nos estudos revisados. Habilidades visuoespaciais, de velocidade de processamento de informação e de funcionamento intelectual geral também foram eventualmente mensuradas em alguns dos estudos revisados, enquanto as capacidades de cognição social, de funcionamento motor ou sensorial e de reconhecimento de objetos e faces foram avaliadas em estudos específicos. Apesar da diversidade dos quadros de pós-COVID poder resultar nesta heterogeneidade nas capacidades avaliadas e nos instrumentos utilizados para avaliação, estas diferenças também resultam em limitações para se traçar comparações entre diferentes estudos.

Ademais, um único estudo de caso mencionou utilizar formas paralelas validadas na avaliação pós-reabilitação (Rosen et al., 2022), enquanto em um estudo de grupo houve aplicação de métodos estatísticos de correção para minimizar os efeitos de prática (García-Molina et al., 2021). Considerar tais efeitos de prática pode ser extremamente relevante ao se interpretar mudanças ao longo do tempo com múltiplas avaliações de funcionamento cognitivo, como é o caso de estudos pré e pós-intervenção (Calamia et al., 2012). Nesse sentido, o uso de formas alternativas de testagem e de instrumentos paralelos durante esses dois momentos de avaliação deve ser considerado em futuros estudos de reabilitação para quadros de COVID longa.

Três estudos utilizaram questionários de autorrelato para avaliação das percepções dos pacientes sobre fadiga (Albu et al., 2021; Kireyev et al., 2021; Kireyev et al., 2022). Sub-escalas dos questionários MFI-20 e MFIS foram usados para analisar fadiga cognitiva, um conceito que já foi relacionado ao sintoma de *brain fog* comumente experienciado por pacientes pós-COVID-19 (Vyas et al., 2021). Em dois casos, medidas de fadiga cognitiva foram o único desfecho cognitivo reportado (Kireyev et al., 2021; Kireyev et al., 2022). Considerando que a *brain fog* é uma das características principais dos quadros investigados, investigar os impactos em fadiga cognitiva pode de fato ser relevante no contexto da pesquisa em reabilitação para os sintomas cognitivos persistentes da COVID. No entanto, incluir estes autorrelatos como o único desfecho cognitivo analisado



pode tornar difícil a interpretação sobre possíveis impactos da reabilitação, e de suas modalidades específicas de intervenção, sobre o funcionamento cognitivo dos participantes, especialmente quando um grupo controle ativo não é incluído na investigação.

Por fim, um estudo de grupo (Puchner et al., 2021) e um estudo de caso (Chia et al., 2020) reportaram aumentos significativos em escores objetivos de funcionalidade como resultados das intervenções realizadas, enquanto outros estudos de caso eventualmente descreveram relatos subjetivos de aumento de independência para atividades da vida diária. No entanto, relações específicas entre as intervenções focadas em cognição e os avanços em funcionalidade física são difíceis de serem estabelecidas nos estudos revisados. Considerando que aumentar a funcionalidade dos pacientes é um dos principais objetivos do processo de reabilitação cognitiva (Cicerone et al., 2000), analisar o funcionamento cotidiano é fundamental nesse contexto. Dessa forma, a falta de avaliações diretas e apropriadas sobre possíveis efeitos de generalização dos efeitos das intervenções de estimulação cognitiva para situações e comportamentos da vida cotidiana é também uma presente limitação da literatura analisada.

## 6. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática identificou, resumiu e avaliou 13 estudos investigando intervenções não-farmacológicas para reabilitação de sintomas cognitivos persistentes em pacientes com quadros de COVID longa. Os estudos identificados reportaram majoritariamente benefícios cognitivos decorrentes de programas multimodais de reabilitação. Tipicamente, intervenções de exercício físico e de estimulação cognitiva foram incluídas nos protocolos de reabilitação, enquanto treinamentos respiratórios, intervenções psicossociais, incluindo psicoterapia, e terapia ocupacional também foram eventualmente descritos. Poucos estudos de caso utilizaram, também, métodos de neurofeedback com EEG e sessões de estimulação elétrica transcraniana (tDCS) em seus programas de reabilitação. Os estudos identificados foram heterogêneos na escolha dos instrumentos neuropsicológicos para avaliar o funcionamento cognitivo de seus pacientes. De maneira geral, testes investigando as capacidades de memória, memória de trabalho, atenção, linguagem e aprendizado, e funcionamento executivo foram proeminentemente selecionados. Aumentos de performance nos escores de instrumentos neuropsicológicos, redução na percepção de fadiga cognitiva e avanços em questionários de funcionalidade foram descritos como resultados pós-intervenção nos estudos revisados.

No entanto, diversas limitações da presente literatura foram apontadas e discutidas. A falta de grupos de controle apropriados, o pequeno tamanho amostral, dificuldades ao avaliar a generalização de avanços psicométricos para as atividades de vida diária, e eventuais lacunas no detalhamento de características amostrais e metodológicas dos estudos são algumas das limitações apontadas. Além disso, a heterogeneidade dos estudos nas modalidades de intervenção propostas (como físicas, cognitivas, respiratórias, dentre outras), na duração dos programas de reabilitação e nos instrumentos selecionados para avaliação neuropsicológica são fatores que dificultam a comparação entre estudos e que prejudicam a análise da efetividade dos processos de reabilitação. Nesse sentido, os resultados da literatura presente devem ser interpretados com cautela. Futuros estudos e ensaios clínicos podem ser desenhados considerando tais limitações metodológicas descritas.

Como exemplo, a inclusão de grupos de controle ativos em futuros estudos pode ajudar a esclarecer o papel de fatores específicos de cada intervenção nos efeitos da reabilitação realizada. O uso de versões paralelas e alternativas de testes neuropsicológicos também pode ser uma importante característica de estudos posteriores, de modo a considerar efeitos de prática ao se analisar possíveis diferenças em resultados pré e pós-reabilitação. Além disso, a generalização de efeitos de tratamento para o funcionamento cotidiano também ainda está para ser investigada em futuros estudos. Como a reabilitação cognitiva sempre almeja aumentar a independência em atividades diárias, a promoção de generalização e do desenvolvimento de estratégias compensatórias para contextos funcionais são parte fundamental do processo reabilitativo (Cicerone et al., 2000). Incluir questionários e avaliações de funcionamento cotidiano, avaliações clínicas de independência e produtividade, e/ou questionários sobre integração comunitária podem ser importantes passos para investigação sobre a capacidade de transportar potenciais efeitos psicométricos para efetivos ganhos clínicos. Ademais, avaliar a manutenção a médio e longo-prazo dos resultados da reabilitação é essencial para um maior entendimento sobre os benefícios relacionados ao tratamento. Apesar de compreensivelmente não disponíveis no presente momento por restrições temporárias, investigações de *follow-up* podem ser de grande valor para a análise da efetividade de procedimentos de reabilitação nos quadros de comprometimento cognitivo, de modo que podem ser incluídas em futuros estudos sobre o tema.

As limitações da presente revisão incluem o critério linguístico ao selecionar estudos, visto que apenas artigos escritos em língua inglesa foram incluídos. Além disso, a recência do tópico de comprometimentos persistentes relacionados a COVID longa como um objeto de pesquisa pode limitar a disponibilidade de evidência de qualidade acerca das intervenções direcionadas a esse quadro. No entanto, identificar e revisar as características dos programas atuais de reabilitação e de suas evidências disponíveis pode beneficiar o planejamento e a execução dos serviços de cuidado e saúde atualmente existentes. Ademais, pode ajudar a identificar as forças e as limitações da literatura atual, auxiliando no processo de desenho de futuros estudos. Em resumo, apesar de que se abordar evidências de alta qualidade sobre reabilitação para COVID longa pode ser potencialmente prematuro, o processo de resumir e revisar os métodos, resultados e o estado da literatura atual sobre o tema é essencial para o

desenvolvimento de futuros ensaios clínicos estruturados (Whyte et al., 2009; Rodriguez & Rothi, 2008).

## 7.

## REFERÊNCIAS

ALBU, S; RIVAS ZOZAYA, N; MURILLO, N; GARCIA-MOLINA, A; FIGUEROA CHACON, CA; KUMRU, H. Multidisciplinary outpatient rehabilitation of physical and neurological sequelae and persistent symptoms of covid-19: a prospective, observational cohort study. *Disability and rehabilitation*, 1–8, 2021.

ALOMARI, SO; ABOU-MRAD, Z; & BYDON, A. COVID-19 and the central nervous system. *Clinical neurology and neurosurgery*, 198, p. 106-116, 2020.

AROMATARIS, E; & PEARSON A. The systematic review: an overview. *The American journal of nursing*, 114(3), 53–58, 2014.

BADENOCH, JB; RENGASAMY, ER; WATSON, CJ; JANSEN, K; CHAKRABORTY, S; SUNDARAM, RD; HAFEEZ, D; BURCHILL, E; SAINI, A; THOMAS, L; CROSS, B; HUNT, CK; (...); ROONEY, AG.. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Communications*, 4, 2021.

BAIG, AM; KHALEEQ, A; ALI, U; & SYEDA, H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.*, 11, 7, p. 995-998, 2020.

BELANOFF, JK; GROSS, K; YAGER, A; SCHATZBERG, AF. Corticosteroids and cognition. *Journal of psychiatric research*, 35(3), 127–145, 2001.

BERG, I; & SCHMIDT, I. Cognitive rehabilitation of memory disorders, in: W. Brouwer, E. van Zomeren, I. Berg, A. Bouma, E. de Haan (Eds.), *Cognitive rehabilitation: a clinical neuropsychological approach*, Boom, Amsterdam, pp. 143-165, 2002.

BOGDANOVA, Y; YEE, MK; HO, VT; CICERONE, KD. Computerized Cognitive Rehabilitation of Attention and Executive Function in Acquired Brain

Injury: A Systematic Review, *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 31, 419-433, 2016.

BONIZZATO, S; GHIGGIA, A; FERRARO, F; & GALANTE, E. Cognitive, behavioral, and psychological manifestations of COVID-19 in post-acute rehabilitation setting: preliminary data of an observational study. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 43(1), 51–58, 2022.

CALAMIA, M; MARKON, K; & TRANEL, D. Scoring higher the second time around: meta-analyses of practice effects in neuropsychological assessment. *The Clinical neuropsychologist*, 26(4), 543–570, 2012.

CAROD-ARTAL, FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol.*, 70(9):311-322, 2020.

CEBAN, F; LING, S; LUI, L; LEE, Y; GILL, H; TEOPIZ, KM; RODRIGUES, NB; SUBRAMANIAPILLAI, M; DI VINCENZO, JD; CAO, B; LIN, K; MANSUR, RB; HO, RC; ROSENBLAT, JD; MISKOWIAK, KW; VINBERG, M; MALETIC, V; MCINTYRE, RS. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*, 101, 93–135, 2022.

CHIA, KX; POLAKHARE, S; & BRUNO, SD. Possible affective cognitive cerebellar syndrome in a young patient with COVID-19 CNS vasculopathy and stroke. *BMJ Case Reports CP*, 13, 2020.

CICERONE, KD; DAHLBERG, C; KALMAR, K; LANGENBAHN, DM; MALEC, JF; BERGQUIST, TF; FELICETTI, T; GIACINO, JT; HARLEY, JP; HARRINGTON, DE; HERZOG, J; KNEIPP, S; LAATSCH, L; MORSE, PA. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 81(12), 1596–1615, 2000.

CONWAY, R; GRIMSHAW, AA; KONIG, MF; PUTMAN, M; DUARTE-GARCIA, A; TSENG, LY; CABRERA, DM; CHOCK, YPE; DEGIRMENCI, HB; DUFF, E; EGELI, BH; GRAEF, ER; GUPTA, A; HARKINS, P; HOYER, BF; JAYATILLEKE, A; JIN, S; KASIA, C; KHILNANI, A; KILLIAN, A; (...); COVID-19 GLOBAL RHEUMATOLOGY ALLIANCE.

SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis & rheumatology*, 74(5), 766–775, 2022.

COUILLET, J; SOURY, S; LEBORNEC, G; ASLOUN, S; JOSEPH, P; MAZAUX, J; AZOUVI, P. Rehabilitation of divided attention after severe traumatic brain injury: A randomised trial, *Neuropsychological Rehabilitation*, 20, 321-339, 2010.

DAMIANO, RF; GUEDES, BF; DE ROCCA, CC; SERAFIM, A; CASTRO, LHM; MUNHOZ, CD; NITRINI, R; FILHO, GB; MIGUEL, EC; LUCCHETTI, G; FORLENZA, O. Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 272(1):139-154, 2022.

DAYNES, E; GERLIS, C; CHAPLIN, E; GARDINER, N; SINGH, SJ. Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition - A cohort study. *Chronic respiratory disease*, 18, 2021.

DOUAUD, G; LEE, S; ALFARO-ALMAGRO, F; ARTHOFER, C; WANG, C; MCCARTHY, P; LANGE, F; ANDERSSON, JLR; GRIFFANTI, L; DUFF, E; JBABDI, S; TASCHLER, B; KEATING, P; WINKLER, AM; COLLINS, R; MATTHEWS, PM; ALLEN, N; MILLER, KL; NICHOLS, TE; SMITH, SM. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*, 604, p. 697-707, 2022.

ELIOTT, M; & PARENTE, F. Efficacy of memory rehabilitation therapy: a meta-analysis of TBI and stroke cognitive rehabilitation literature, *Brain Injury*, 28, 1610-1616, 2014.

ERICKSON, KI; HILLMAN, C; STILLMAN, CM; BALLARD, RM; BLOODGOOD, B; CONROY, D; MACKO, R; MARQUEZ, DX; PETRUZZELLO, SJ; POWELL, KE; & FOR 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE. Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Medicine and science in sports and exercise*, 51(6), 1242–1251, 2019.

EVANS, JJ. Can executive impairments be effectively treated?, in: P. Halligan, D. Wade(Eds.), *The Effectiveness of Rehabilitation for Cognitive Deficits*, Oxford University Press, pp. 247 –256, 2005.

FERRUCCI, R; DINI, M; GROPPPO, E; ROSCI, C; REITANO, MR; BAI, F; POLETTI, B; BRUGNERA, A; SILANI, V; MONFORTE, AD; PRIORI, A. Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19, *Brain Sciences*, 11, 235, 2021.

FOSTER, AM; ARMSTRONG, J; BUCKLEY, A; SHERRY, J; YOUNG, T; FOLIAKI, S; JAMES-HOHAIA, M; THEADOM, A; MCPHERSON, KM. Encouraging family engagement in the rehabilitation process: a rehabilitation provider’s development of support strategies for family members of people with traumatic brain injury, *Disability and Rehabilitation*, 34, 1855-1862, 2012.

FRANCE, G; ORME, MW; GREENING, NJ; STEINER, MC; CHAPLIN, EJ; CLINCH, L; SINGH, SJ. Cognitive function following pulmonary rehabilitation and post-discharge recovery from exacerbation in people with COPD. *Respir Med.*, 176:106249, 2021.

FULLER, DD; & MITCHELL, G. Respiratory neuroplasticity - Overview, significance and future directions. *Experimental neurology*, 287(Pt 2), 144–152, 2017.

GARCIA-MOLINA, A; ESPINA-BOU, M; RODRIGUEZ-RAJO, P; ENSENAT-CANTALLOPS, A. Programa de rehabilitación neuropsicológica en pacientes con síndrome post-COVID-19: una experiencia clínica [Neuropsychological rehabilitation program for patients with post-COVID-19 syndrome: A clinical experience]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 36(7), 565–566, 2021.

GREENHALGH, T; KNIGHT, M; A’COURT, C; BUXTON, M; & HUSAIN, L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ (Clinical research ed.)*, 370, m3026, 2020.

GUAN, W-J; ZHENG-YI, N; HU, Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382, 1708-1720, 2020.



HERRIDGE, MS; MOSS, M; HOUGH, CL; HOPKINS, RO; RICE, TW; BIENVENU, OJ; AZOULAY, E. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med.* 42(5):725-738, 2016.

HÖTTING, K; & RÖDER, B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37(9 Pt B), 2243–2257, 2013.

KATRAK, P; BIALOCERKOWSKI, AE; MASSY-WESTROPP, N; KUMAR, S; & GRIMMER, KA. A systematic review of the content of critical appraisal tools. *BMC medical research methodology*, 4, 22, 2004.

KENNEDY, M; COELHO, C; TURKSTRA, L; YLVISAKER, M; SOHLBERG, MM; YORKSTON, K; CHIOU, H; KAN, P. Intervention for executive functions after traumatic brain injury: A systematic review, meta-analysis and clinical recommendations, *Neuropsychological Rehabilitation*, 18, 257-299, 2008.

KIREYEV, I; ZHABOTYNSKA, NV; VLADIMIROVA, IM; OCHEREDKO, L. Prevention of asthenic syndrome as concomitant circumstances in post-COVID-19 patients. *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland), 74(5), 1104–1108, 2021.

KIREYEV, I; ZHABOTYNSKA, NV; BAKUMENKO, MG; KHYZHNYAK, VM; KNIZHENKO, LB. Rehabilitation in Post COVID-19 Neurological Syndrome. *Acta Balneologica*, 1(167), 11-16, 2022.

LANGENBAHN, DM; ASHMAN, T; CANTOR, J; & TROTT, C. An evidence-based review of cognitive rehabilitation in medical conditions affecting cognitive function. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 94(2), 271–286, 2013.

LIGHT, SN. The Combined Use of Neuropsychiatric and Neuropsychological Assessment Tools to Make a Differential Dementia Diagnosis in the Presence of "Long-Haul" COVID-19. *Case reports in neurology*, 14(1), 130–148, 2022.

LIMA, C. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). *Radiologia Brasileira*, 53(2), V-VI, 2020.

LISTA, I; & SORRENTINO, G. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cellular and molecular neurobiology*, 30(4), 493–503, 2010.

LIU, W; ZHANG, J; WANG, Y; LI, J; CHANG, J; JIA, Q. Effect of Physical Exercise on Cognitive Function of Alzheimer's Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Frontiers in psychiatry*, 13, 927128, 2022.

LUCKOS, M; CIELEBAK, K; KAMINSKI, P. EEG neurofeedback in the treatment of cognitive dysfunctions after the infection of SARS-CoV-2 and long COVID-19. *Acta Neuropsychol.*, 19:361–372, 2021.

MATOS, AMB; DAHY, FE; MOURA, JVL; MARCUSO, RMN; GOMES, ABF; MAIA CARVALHO, FM; FERNANDES, GBP; FELIX, AC; SMID, J; VIDAL, JE; FROTA, NAF; CASSEB, J; EASTON, A; SOLOMON, T; WITKIN, SS; ROMANO, CM; OLIVEIRA, ACP; NEUROCOVBR STUDY GROUP. Subacute Cognitive Impairment in Individuals With Mild and Moderate COVID-19: A Case Series. *Front. Neurol.*, 12:678924, 2021.

MATHERN, R; SENTHIL, P; VU, N; THIYAGARAJAN, T. Neurocognitive Rehabilitation in COVID-19 Patients: A Clinical Review. *Southern medical journal*, 115(3), 227–231, 2022.

MECENAS, P; BASTOS, R; VALLINOTO, ACR; & NORMANDO, D. Effects of temperature and humidity on the spread of COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE* 15(9): e0238339, 2020.

MICHELEN, M; MANOHARAN, L; ELKHEIR, N; CHENG, V; DAGENS, A; HASTIE, C; O'HARA, M; SUETT, J; DAHMASH, D; BUEGAEVA, P; RIGBY, I; MUNBLIT, D; HARRISS, E; BURLS, A; FOOTE, C; SCOTT, J; CARSON, G; OLLIARO, P; SIGFRID, L; STAVROPOULOU, C. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*, 6(9):e005427, 2021.

MISKOWIAK, KW; JOHNSEN, S; SATTler, SM; NIELSEN, S; KUNALAN, K; RUNGBY, J; LAPERRE, T; PORSBERG, CM. 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*, 46, 39–48, 2021.

MOHER, D; LIBERATI, A; TETZLAFF, J; ALTMAN, DG; PRISMA GROUP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), 2009.

MOOLA, S; MUNN, Z; TUFANARU, C; AROMATARIS, E; SEARS, K; SFECTU, R; CURRIE, M; QURESHI, R; MATTIS, P; LISY, K; MU, PF. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020.

MOREIRA, A; & PINHEIRO, L. OMS declara pandemia de coronavírus. G1, São Paulo, 11 de março de 2020. Disponível em: <<https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2020/03/11/oms-declara-pandemia-de-coronavirus.ghtml>>. Acesso em: 18 de janeiro de 2023.

MORO, E; PRIORI, A; BEGHI, E; HELBOK, R; CAMPIGLIO, L; BASSETTI, CL; BIANCHI, E; MAIA, LF; OZTURK, S; CAVALLIERI, F; ZEDDE, M; SELLNER, J; (...); VON OERTZEN, TJ. The international European Academy of Neurology survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection. *European Journal of Neurology*, 27, p. 1727-1737, 2020.

MUNN, Z; PORRITT, K; LOCKWOOD, C; AROMATARIS, E; PEARSON, A. Establishing confidence in the output of qualitative research synthesis: the ConQual approach. *BMC medical research methodology*, 14, 108, 2014.

MUNN, Z; PETERS, MDJ; STERN, C; TUFANARU, C; MCARTHUR, A; & AROMATARIS, E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC medical research methodology*, 18(1), 143, 2018.

NALBANDIAN, A; SEHGAL, K; GUPTA, A; MADHAVAN, MV; MCGRODER, C; STEVENS, JS; COOK, JR; NORDVIG, AS; SHALEV, D;

SEHRAWAT, TS; AHLUWALIA, N; (...); WAN, EY. Post-acute COVID-19 syndrome, *Nature Medicine*, 27, 601-615, 2021.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE); SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN); & ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS (RCGP). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>>. 2022. Acesso em: 2 de fevereiro de 2023.

NETTO, M; GRECA, DV; ZIMMERMANN, N; OLIVEIRA, C; FONSECA, RP; LANDEIRA-FERNANDEZ, J. Working memory intervention programs for adults: A systematic review, *Dementia & Neuropsychologia*, 4, 222-231, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, c. 2023. Página inicial. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 18 de janeiro de 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Support for Rehabilitation Self-Management after COVID-19-Related Illness. Disponível em: <[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ageing/support-for-rehabilitation-self-management-after-covid-19-related-illness-engf5cec00b-350b-4eb0-bc24-0704df509ae1.pdf?sfvrsn=203566f0\\_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ageing/support-for-rehabilitation-self-management-after-covid-19-related-illness-engf5cec00b-350b-4eb0-bc24-0704df509ae1.pdf?sfvrsn=203566f0_1&download=true)>. 2020. Acesso em: 24 de janeiro de 2023.

O'SULLIVAN, O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics, *Clinical Medicine*, 21, 68-70, 2021.

PAÇHALSKA, M; & NOWACZYK, N. Event-related potentials studies of PTSD after infection of SARS-COV-2 and neuroCOVID-19. *Acta Neuropsychologica*, 19(3), 347-360, 2021.

PAÇHALSKA, M; GORAL-POLROLA, J; & CHOJNOWSKA-CWIAKALA, L. Effect of individually-tailored TDCS and symbolic art therapy for chronic associative prosopagnosia after infection by

SARS-COV-2, NEUROCOVID-19 and ischemic stroke. *Acta Neuropsychologica*, 19(3), 329-345, 2021.

PAGE, MJ; MCKENZIE, JE; BOSSUYT, PM; BOUTRON, I; HOFFMANN, TC; MULROW, CD; SHAMSEER, L; TETZLAFF, JM; AKL, EA; BRENNAN, SE; CHOU, R; GLANVILLE, J; GRIMSHAW, JM; HROBJARTSSON, A; LALU, MM; LI, T; LODER, EW; MAYO-WILSON, E; MCDONALD, S; MCGUINNESS, LA; (...); MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71, 2021.

PRADO, CE; & CROWE, SF. Corticosteroids and Cognition: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*, 29, 288–312, 2019.

PRAKASH, RS; VOSS, MW; ERICKSON, KI; KRAMER, AF. Physical activity and cognitive vitality. *Annual review of psychology*, 66, 769–797, 2015.

PUCHNER, B; SAHANIC, S; KIRCHMAIR, R; PIZZINI, A; SONNWEBER, B; WOLL, E; MUHLBACHER, A; GARIMORTH, K; DAREB, B; EHLING, R; WENTER, J; SCHNEIDER, S; BRENNEIS, C; WEISS, G; TANCEVSKI, L; SONNWEBER, T; & LOFFLER-RAGG, J. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 57(2), 189–198, 2021.

RAMAN, B; CASSAR, MP; TUNNICLIFFE, EM; FILIPPINI, N; GRIFFANTI, L; ALFARO-ALMAGRO, F; OKELL, T; SHEERIN, F; XIE, C; MAHMOD, M; MOZES, FE; LEWANDOWSKI, AJ; OHUMA, E; HOLDSWORTH, D; LAMLUM, H; WOODMAN, MJ; KRASOPOULOS, C; MILLS, R; MCCONNELL, FAK; WANG, C; (...); NEUBAUER, S. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine*, 31, 2021.

RODRIGUEZ, AD; & ROTH, LJ. Principles in conducting rehabilitation research. In: Stuss DT, Gordon W, Robertson I, editors. *Cognitive*

*neurorehabilitation, evidence and applications*. Segunda edição. New York: Cambridge Univ Press, 2008.

ROGERS, JP; CHESNEY, E; OLIVER, D; POLLAK, TA; MCGUIRE, P; FUSAR-POLI, P; ZANDI, MS; LEWIS, G; DAVID, AS. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*, 7(7), 611–627, 2020.

ROMAGNOLO, A; BALESTRINO, R; IMBALZANO, G; CICCONE, G; RICCARDINI, F; ARTUSI, CA; BOZZALI, M; FERRERO, B; MONTALENTI, E; MONTANARO, E; RIZZONE, MG; VAULA, G; ZIBETTI, M; LOPIANO, L. Neurological comorbidity and severity of COVID-19. *Journal of Neurology*, 268, p. 762-769, 2021.

ROSEN, AC; LAVACOT, JA; PORTER, IM; CHAO, SZ; BIKSON, M; KUMAR, AA; & CARDENAS, VA. TDCS in a patient with dreadlocks: Improvements in COVID-19 related verbal fluency dysfunction. *Brain stimulation*, 15(1), 254–256, 2022.

STAMENOVA, V; & LEVINE, B. Effectiveness of Goal Management Training® in improving executive functions: A meta-analysis, *Neuropsychological Rehabilitation*, 29, 1569-1599, 2019.

TAQUET, M; GEDDES, JR; HUSAIN, M; LUCIANO, S; HARRISON, PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*, 8(5):416-427, 2021.

TUFANARU, C; MUNN, Z; AROMATARIS, E; CAMPBELL, J; & HOPP, L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JB1 Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020.

VALLAT, C; AZOUVI, P; HARDISSON, H; MEFFERT, R; TESSIER, C; PRADAT-DIEHL, P. Rehabilitation of verbal working memory after left hemisphere stroke, *Brain Injury*, 19, 1157-1164, 2005.

VANCE, DE; HEATON, K; FAZELI, PL; ACKERMAN, ML. Aging, Speed of Processing Training, and Everyday Functioning: Implications for Practice and Research, *Activities, Adaptation & Aging*, 34, 276-291, 2010.

VANCE, H; MASLACH, A; STONEMAN, E; HARMES, K; RANSON, A; SEAGLY, K; & FURST, W. Addressing Post-COVID Symptoms: A Guide for Primary Care Physicians. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 34 (6) 1229-1242, 2021.

VANCE, DE; & WRIGHT, MA. Positive and negative neuroplasticity: implications for age-related cognitive declines, *Journal of Gerontological Nursing*, 35, 11-17, 2009.

VYAS, A; PANWAR, VR; MATHUR, V; PATEL, P; MATHUR, S; SHARMA, A; PANWAR, RB; GUPTA, R. Mild cognitive impairment in COVID-19 survivors: Measuring the brain fog. *International Journal of Mental Health*, 51(2), 142-151, 2021.

WESTERBERG, H; JACOBÆUS, H; HIRVIKOSKI, T; CLEVBERGER, P; OSTENSSON, ML; BARTFAI, A; KLINBERG, T. Computerized working memory training after stroke - a pilot study, *Brain Injury*, 21, 21-29, 2007.

WHYTE, J; GORDON, W; & GONZALEZ-ROTHI, LJ. A phased developmental approach to neurorehabilitation research: the science of knowledge building. *Arch Phys Med Rehabil*, 11(1), 3-10, 2009.

WILCOX, EM; BRUMMEL, NE; ARCHER, K; ELY, WE; JACKSON, JC; HOPKINS, RO. Cognitive Dysfunction in ICU Patients. *Critical Care Medicine*, 41, S81-S98, 2013.

WILSON, BA. Neuropsychological rehabilitation, *Annual Review of Clinical Psychology*, 4, 141-162, 2008.

WOLTERS, AE; SLOOTER, AJ; VAN DER KOOI, AW; VAN DIJK, D. Cognitive impairment after intensive care unit admission: a systematic review. *Intensive care medicine*, 39(3), 376-386, 2013.

WOO, MS; MALSU, J; PÖTTGEN, J; SEDDIQ ZAI, S; UFER, F; HADJILAOU, A; SCHMIEDEL, S; ADDO, MM; GERLOFF, C; HEESSEN, C; WIESCH, JS; FRIESE, MA. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain communications*, 2(2), 2020.

ZHOU, H; LU, S; CHEN, J; WEI, N; WANG, D; LYU, H; SHI, C; HU, S. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients, *Journal of Psychiatric Research*, 129, 98-102, 2020.