



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

YASMINE SILVA SANTOS RIOS

PERIODONTITE, COMPROMETIMENTO COGNITIVO
E COVID-19

Feira de Santana-BA

2023

YASMINE SILVA SANTOS RIOS

**PERIODONTITE, COMPROMETIMENTO COGNITIVO
E COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Mestrado Acadêmico da Universidade Estadual de Feira de Santana, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva. Área de Concentração: Epidemiologia. Linha de Pesquisa: Epidemiologia das Doenças Bucais.

Orientador: Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Cláudia Morais Godoy Figueiredo

Feira de Santana-BA

2023

Ficha Catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteadó - UEFS

R453

Rios, Yasmine Silva Santos

Periodontite, comprometimento cognitivo e Covid-19 / Yasmine Silva Santos Rios. – 2023.

209 f.: il.

Orientador: Isaac Suzart Gomes Filho.

Coorientadora: Ana Cláudia Moraes Godoy Figueiredo.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Feira de Santana, 2023.

1. Periodontite. 2. Cognição. 3. Saúde bucal. 4. Covid-19. 5. Epidemiologia.
6. Saúde coletiva. I. Título. II. Gomes Filho, Isaac Suzart, orient.
III. Figueiredo, Ana Cláudia Moraes Godoy, coorient. IV. Universidade
Estadual de Feira de Santana.

CDU 614:616.314

YASMINE SILVA SANTOS RIOS

PERIODONTITE, COMPROMETIMENTO COGNITIVO E COVID-19

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Mestrado Acadêmico da Universidade Estadual de Feira de Santana, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva. Área de Concentração: Epidemiologia. Linha de Pesquisa: Epidemiologia das Doenças Bucais.

Aprovada em _____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho
Universidade Estadual de Feira de Santana
Orientador

Profa. Dra. Cláudia Maria Coêlho Alves
Universidade Federal do Maranhão
Examinadora Externa

Profa. Dra. Soraya Castro Trindade
Universidade Estadual de Feira de Santana
Examinadora Interna

AGRADECIMENTOS

Trilhar o mestrado é um caminho de grandes desafios, mas também de muitas vitórias. O processo alarga as nossas costas e nos faz descobrir o quanto somos capazes. O aprendizado enriquece as nossas vidas e abre portas que antes não teríamos chance de experimentar. Portanto, eu só tenho agradecimentos a fazer, pois, mesmo em meio aos vendavais, tenho mãos fortes e empáticas para trazer a calma necessária.

Agradeço a DEUS pelo cuidado d'Ele na minha vida. Se não fosse Deus, eu não estaria onde estou e fazendo o que faço.

Aos meus pais biológicos e de coração, meus irmãos e, em especial, a minha mãe, que é TUDO para mim e a mulher que me dá amparo e força a todo momento.

Ao meu marido Luciano, que me ajudou em toda a caminhada. Sem você, eu não teria dado um terço dos passos que dei. Cuidou de mim, me acalmou, me deu força e me mostrou o quanto eu posso.

Ao meu orientador Prof. Dr. Isaac Suzart Filho e à minha co-orientadora Prof^a Dr^a Ana Cláudia Godoy, por terem sido, sem nenhuma dúvida, minha inspiração. Agradeço por todo zelo, cuidado e dedicação com meu trabalho e comigo. Professores que levo como exemplo de profissionais na minha caminhada e nos quais me espelho.

Em especial, ao meu amigo e irmão Alexandre, que me deu suporte, escuta, acolhimento, incentivo e acreditou em meu potencial a todo momento.

A todas as pessoas ligadas ao Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar, da Universidade Estadual de Feira de Santana, pelo companheirismo, conselhos, colaboração, suporte e carinho, em especial as minhas colegas Marcela, Verbênia e Ana Karina.

À Universidade Estadual de Feira de Santana, por ter tornado possível minha caminhada no mestrado e por me proporcionar toda a estrutura necessária para finalizar esse processo da minha vida e colaborar com minha formação profissional.

Por fim, agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia, por ter me proporcionado a bolsa de mestrado, contribuindo para a minha dedicação total ao mestrado e à pesquisa. E agradecer a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio ao desenvolvimento da pesquisa.

RESUMO

RIOS, Yasmine Silva Santos. **Periodontite, Comprometimento Cognitivo e COVID-19**. 179 f. 2023. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2023.

O comprometimento cognitivo é uma condição clínica que se inicia pela ocorrência de perdas progressivas em uma ou mais funções cognitivas. Na progressão do déficit cognitivo, sabe-se que a inflamação pode ter um papel importante, a exemplo da periodontite, doença bucal infecciosa, e da COVID-19, infecção viral. **OBJETIVO:** estimar a associação entre periodontite e declínio cognitivo em adultos (Estudo 1) e revisar a evidência científica relativa à associação entre COVID-19 e declínio cognitivo em adultos (Estudo 2). **MÉTODO:** o Estudo 1, um estudo piloto, transversal, foi realizado para estimar a associação entre periodontite e comprometimento cognitivo em indivíduos com idade mínima de 18 anos, cadastrados no serviço de saúde pública, residentes em Feira de Santana, Bahia, Brasil. O fator de exposição foi a periodontite e o desfecho, o comprometimento cognitivo. Os participantes responderam a um questionário e as informações obtidas geraram as covariáveis investigadas: características socioeconômico-demográficas, de comportamento de estilo de vida e condições de saúde geral e bucal. Para se estimar a associação entre a periodontite e o comprometimento cognitivo foi calculada a Razão de Prevalência, por meio da regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de confiança a 95%, tanto bruta quanto ajustada, após a seleção de modificadores de efeito e confundidores entre as covariáveis investigadas. No Estudo 2, uma revisão sistemática, com metanálise relativa à associação entre COVID-19 e declínio cognitivo em adultos, foi realizada. A questão de pesquisa utilizou a “População” de indivíduos adultos com idade ≥ 18 anos; a “Exposição” avaliada foi de indivíduos diagnosticados com COVID-19; “Comparados” a indivíduos sem diagnóstico de COVID-19; com o “Desfecho” representado por indivíduos com diagnóstico de declínio cognitivo. Os artigos selecionados foram escolhidos por três revisores, independentemente, e a busca foi feita até junho de 2023 nas bases de dados eletrônicas: *MEDLINE/PubMed*, *Embase*, *Lilacs*, *Web of Science*, *Scopus* e *SciELO*, usando também listas de referências de artigos. Os seguintes critérios de elegibilidade foram seguidos: estudos com diferentes desenhos, sem limitação de idioma e em indivíduos com idade mínima de 18 anos. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pela Escala de Newcastle-Ottawa e pelo Cochrane “Risk of Bias”. As medidas de associação global entre COVID-19 e declínio cognitivo foram obtidas pelo modelo de metanálise de efeitos aleatórios (*odds ratio* – OR e intervalo de confiança a 95% – IC95%). **RESULTADOS:** os achados do Estudo 1 estão apresentados apenas pelas características dos participantes do estudo em relação à presença ou não do declínio cognitivo. No Estudo 2, após a busca nas bases de dados, 5 estudos foram incluídos, totalizando 23.084 participantes. A OR global mostrou uma associação positiva, de moderada a forte, entre indivíduos com diagnóstico de COVID-19 e declínio cognitivo ($OR_{ajustada}=1,76$; IC 95%: 1,03-2,99; $I^2=57,15\%$), mostrando que a chance de indivíduos que tiveram a infecção respiratória foi 76% maior de apresentar declínio cognitivo em comparação àqueles que não tiveram COVID-19. **CONCLUSÕES:** a análise do Estudo 1 ainda não foi finalizada, ao passo que os achados da revisão sistemática validaram uma relação entre presença de COVID-19 e declínio cognitivo expressa, pela primeira vez, pela maior chance de déficit na cognição naqueles indivíduos com diagnóstico de COVID-19.

Palavras-chave: Periodontite. Comprometimento Cognitivo. COVID-19. Epidemiologia.

ABSTRACT

RIOS, Yasmine Silva Santos. **Periodontitis, Cognitive Impairment, and COVID-19**. 2023. 179p. Research Project (Master's degree in Collective Health) – Feira de Santana State University, Bahia, Brazil, 2023.

Cognitive impairment is a clinical condition that begins with the occurrence of progressive losses in one or more cognitive functions. In the progression of cognitive impairment, it is known that inflammation can play an important role, such as periodontitis, an infectious oral disease, and COVID-19, a viral infection. **OBJECTIVE:** to estimate the association between periodontitis and cognitive decline in adults (Study 1) and to review the scientific evidence regarding the association between COVID-19 and cognitive decline in adults (Study 2). **METHOD:** in Study 1, a pilot, cross-sectional study was carried out to estimate the association between periodontitis and cognitive impairment in individuals aged at least 18 years, registered at the public health service, residing in Feira de Santana, Bahia, Brazil. The exposure factor was periodontitis and the outcome, cognitive impairment. The participants answered a questionnaire and the information obtained generated the investigated covariables: socioeconomic-demographic characteristics, lifestyle behavior, and general and oral health conditions. To estimate the association between periodontitis and cognitive impairment, the Prevalence Ratio was calculated using Poisson regression with robust variance and their respective 95% confidence intervals, both crude and adjusted, after selecting effect modifiers and confounders among the investigated covariables. In Study 2, a systematic review with meta-analysis concerning the association between COVID-19 and cognitive decline in adults was performed. The research question used the “Population” of adult individuals aged ≥ 18 years; the evaluated “Exposure” was from individuals diagnosed with COVID-19; “Compared” to individuals without a diagnosis of COVID-19; with the “Outcome” represented by individuals diagnosed with cognitive decline. The selected articles were chosen by three reviewers, independently, and the search was carried out until June 2023 in electronic databases: Medline/PubMed, Embase, Lilacs, Web of Science, Scopus and SciELO, also using article reference lists. The following eligibility criteria were followed: studies with different designs, without language limitation and in individuals aged at least 18 years. The methodological quality of the studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale and the Cochrane “Risk of Bias”. Global association measurement between COVID-19 and cognitive decline was obtained using the random effects meta-analysis model (odds ratio - OR and 95% confidence interval - 95%CI). **RESULTS:** the findings of Study 1 are presented only by the characteristics of the study participants in relation to the presence or absence of cognitive decline. In Study 2, after searching the databases, 5 studies were included, totaling 23,084 participants. The global OR showed a positive association, from moderate to strong, between individuals diagnosed with COVID-19 and cognitive decline (OR_{adjusted}=1.76; 95% CI: 1.03-2.99; $I^2=57.15\%$), showing that individuals who had the respiratory infection were 76% more likely to experience cognitive decline compared to those who did not have COVID-19. **CONCLUSIONS:** the analysis of Study 1 has not yet been finalized, while the findings of the systematic review validated a relationship between the presence of COVID-19 and cognitive decline expressed, for the first time, by the greater chance of deficit in cognition in those individuals diagnosed with COVID-19. 19.

Keywords: Periodontitis. Cognitive Impairment. COVID-19. Epidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma 1:	Estratégia de busca dos artigos excluídos e incluídos na investigação sobre a associação da COVID-19 e comprometimento cognitivo	40
Diagrama 1:	Modelo de plausibilidade biológica da associação entre periodontite e inflamação sistêmica	873
Figura 1:	Principais determinantes de saúde	895
Diagrama 2:	Modelo teórico da associação entre periodontite e comprometimento cognitivo	87
Figura 2:	Mecanismos de invasão do vírus SARS-Cov-2 ao sistema nervoso central	904
Diagrama 3:	Desenho de estudo de corte transversal sobre a associação entre periodontite e comprometimento cognitivo	397
Figura 3:	Diagrama do modelo explicativo sobre a associação entre periodontite e comprometimento cognitivo	1048

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Definições de Periodontite	23
Quadro 2: Nova classificação das condições e doenças periodontais	24
Quadro 3: Critérios para diagnóstico de periodontite de acordo com o nível de gravidade	25
Quadro 4: Estadiamento e graduação da periodontite	28
Quadro 5: Estadiamento da periodontite	29
Quadro 6: Graduação da periodontite	31
Quadro 7: <i>Score</i> do Mini Exame do Estado Mental-SV, 2ª edição	34
Quadro 8: Estudos que avaliaram a associação entre COVID-19 e comprometimento cognitivo, comparando grupos com e sem COVID-19	41
Quadro 9: Estudos que compararam grupos de indivíduos com COVID-19 hospitalizados com grupos de indivíduos com COVID-19 não hospitalizados e avaliaram o comprometimento cognitivo	49
Quadro 10: Estudos que não apresentaram grupos de comparação para indivíduos com e sem COVID-19	55
Quadro 11: Estudo que não apresentou medida de associação (<i>Odds Ratio</i> e Intervalo de Confiança a 95%)	80
Quadro 12: Categorização das covariáveis segundo as condições socioeconômico-demográficas	101
Quadro 13: Categorização das covariáveis segundo o comportamento de estilo de vida	101
Quadro 14: Categorização das covariáveis segundo as condições de saúde geral	102
Quadro 15: Categorização das covariáveis segundo a condição de saúde bucal	103

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	<i>The American Academy of Periodontology</i> (Academia Americana de Periodontologia)
ABEP	Associação Brasileira de Estudos Populacionais
ACS	<i>Attention Control Scale</i>
ANT	<i>Attention Network Test</i> (Teste de rede de atenção)
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BCRSS	<i>Brescia-COVID Respiratory Severity Scale</i>
BDEFS	<i>Barkley Deficits in Executive Functioning Scale</i> (Escala de Avaliação de Disfunções Executivas de Barkley)
BHE	Barreira hematoencefálica
CADH	Centro de Atendimento ao Diabético e Hipertenso
CAIDE	<i>Cardiovascular, Aging and Incidence of Dementia</i>
CANTAB	<i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i>
CCEP	<i>Canadian COVID-19 Experiences Project</i>
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i> (Índice de Comorbidade de Charlson)
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centro para Controle e Prevenção de Doenças)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFQ	Questionário de Falhas Cognitivas
CNDSS	Comissão Nacional sobre os Determinantes Sociais de Saúde
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i> (Escala de Avaliação Cumulativa de Doenças para Geriatria)
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
COVEX	<i>COVID-19 Experiences</i>
CWIT	<i>Color-Word Interference Test</i> (Teste de Interferência de Palavras e Cores)
DA	Demência
DE	Departamento de emergência
D-KEFS	<i>Delis-Kaplan Executive Function System</i> (Sistema de Função Executiva Delis-Kaplan)
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DMS	<i>Delayed matching to sample</i>

DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DSS	Determinantes sociais de saúde
ECA-2	Enzima conversora de angiotensina-2
EFP	Federação Europeia de Periodontia
ESF	Estratégia de Saúde da Família
FOU	Faculdade de Odontologia
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HÁ	Hipertensão arterial
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão)
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICS	Instituto de Ciências da Saúde
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IFN- γ	Interferon γ
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
IP-10	Interferon gama
IQCODE	<i>Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly</i>
ISP	Instituto de Saúde Pública
LOINC	<i>Logical Observation Identifiers, Names and Codes</i> (Nomes e Códigos de Identificadores de Observação Lógica)
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i> (Proteína 1 Químioatraente de Monócitos)
MEEM	<i>Mini-Mental State Exame</i> (Miniexame do Estado Mental)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i> – Títulos de Termos Médicos
MFI	<i>Multidimensional Fatigue Inventory</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i> (Avaliação Cognitiva de Montreal)
NCD	<i>Neurocognitive disorder</i>
NHS	<i>System National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>

NUPPIIM	Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
OTS	<i>One-touch Stockings of Cambridge</i>
PA	Pressão arterial
PASC	<i>Post-acute sequelae of COVID-19</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Proteína C reativa)
PI	Perda de Inserção Clínica
POR	Perda Óssea Radiográfica
PPGI	Programa de Pós-Graduação em Imunologia
PPGSC	Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
PPGOS	Programa de Pós-Graduação em Odontologia e Saúde
PRESS	<i>Peer Review Electronic Search Strategy</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PSI	<i>Pandemic Stress Index</i>
PSS	<i>Perceived Stress Scale</i>
PST	<i>Processing speed</i> (Velocidade de processamento)
qSOFA	<i>quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
RBANS	<i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status</i> (Estado Neuropsicológico)
RCMS	<i>Red Cross Mental Scale</i>
RNA	Acido ribonucleico
RP	Razão de Prevalência
RR	Razão de Risco
RT-PCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa)
RVP	<i>Rapid. Visual Information Processing</i> (Processamento Rápido de Informação Visual)
SCIP-D	<i>Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry</i>
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
START	<i>State of the Art through Systematic Review</i>
SUS	Sistema Único de Saúde

SWM	<i>Spatial Working Memory</i> (Memória de Trabalho Espacial)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TICS-40	<i>Telephone Interview of Cognitive Status-40</i>
TMT-B	<i>Trail Making Teste - Parte B</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral
TR	Tempo de resposta
UBS	Unidades Básicas de Saúde
UEFS	Universidade Estadual de Feira de Santana
UFBA	Universidade Federal da Bahia
USF	Unidades de Saúde da Família
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VLT-I	<i>Verbal learning</i>
VLT-D	Memória atrasada
vs.	<i>Versus</i>
VSMC	Células musculares lisas vasculares
WMT	<i>Working memory</i> (Memória de trabalho)
VFT	<i>Verbal fluency</i> (Fluência verbal)
VLT-D	<i>Delayed memory</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	centímetros
H^2	H-quadrado
I^2	I-quadrado de Higgins e Thompson
kg	quilograma
m	metro
m^2	metro quadrado
min	minuto
mm	milímetro
τ^2	tau-quadrado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	INFECÇÃO POR SARS-COV-2: DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO	18
2.1.1	Fatores associados à COVID-19	21
2.2	PERIODONTITE: DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO	21
2.2.1	Fatores associados à periodontite	33
2.3	COMPROMETIMENTO COGNITIVO: DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO	34
2.3.1	Fatores associados ao comprometimento cognitivo	37
2.4	ASSOCIAÇÃO ENTRE COVID-19 E COMPROMETIMENTO COGNITIVO	38
3	MARCO TEÓRICO	85
3.1	PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E COMPROMETIMENTO COGNITIVO	85
3.2	DETERMINANTES SOCIAIS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E COMPROMETIMENTO COGNITIVO	88
3.3	PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE COVID-19 E COMPROMETIMENTO COGNITIVO	92
3.4	DETERMINANTES SOCIAIS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE COVID-19 E COMPROMETIMENTO COGNITIVO	94
4	OBJETIVOS	96
4.1	OBJETIVO GERAL	96
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	96
5	MÉTODO	97
5.1	ESTUDO 1	97
5.1.1	População alvo	98
5.1.2	Cálculo do tamanho da amostra	98
5.1.3	Critérios de elegibilidade	99
5.1.4	Procedimentos de coleta de dados	99
5.1.5	Diagnóstico do Fator de Exposição: Periodontite	101
5.1.6	Diagnóstico do Desfecho: Comprometimento Cognitivo	101

5.1.7	Covariáveis Investigadas	101
5.1.8	Definição das Variáveis do Estudo	102
5.1.8.1	<i>Variável Independente Principal: Periodontite</i>	102
5.1.8.2	<i>Variável Dependente: Comprometimento Cognitivo</i>	102
5.1.8.3	<i>Covariáveis</i>	102
5.1.9	Procedimentos de Análise dos Dados	106
5.1.10	Modelo Explicativo	107
5.1.11	Aspectos Éticos	108
5.2	ESTUDO 2	109
5.2.1	Registro e Protocolo	109
5.2.2	Crerérios de Elegibilidade dos Estudos	109
5.2.3	Fontes de Informação	110
5.2.4	Estratégias de busca	110
5.2.5	Seleção dos Estudos	110
5.2.6	Extração dos Dados	111
5.2.7	Avaliação da Qualidade dos Estudos	111
5.2.8	Análise dos Dados	111
5.2.9	Qualidade da evidência do presente estudo: Sistema GRADE	112
6	RESULTADOS	114
6.1	ARTIGO 1	115
6.2	ARTIGO 2	132
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	142
	REFERÊNCIAS	144
	APÊNDICES	158
	APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DE ENTREVISTA DO INQUÉRITO	159
	APÊNDICE B – ITENS EMPREGADOS PARA A AVALIAÇÃO BUCAL	163
	APÊNDICE C – FICHA DE AVALIAÇÃO BUCAL	165
	APÊNDICE D – PERIOGRAMA	166
	ANEXOS	167
	ANEXO A – MMSE-2	168
	ANEXO B – NORMAS DE PUBLICAÇÃO “ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA”	170
	MATERIAL SUPLEMENTAR - ARTIGO 1	179

1 INTRODUÇÃO

A cognição está relacionada com o funcionamento do cérebro ligado às habilidades de sentir, pensar, raciocinar, formar pensamentos complexos, respostas diante de solicitações e estímulos externos (ANDRADE *et al.*, 2017). O comprometimento da função cognitiva tem relação com o declínio de funções intelectuais, como pensar, lembrar, raciocinar e planejar, sendo um problema de saúde vital em todo o mundo. Especificamente no caso dos idosos, é uma condição que os acomete de diversas formas, variando entre o comprometimento leve até o mais grave, o qual já configura demência (DA) (PENG *et al.*, 2020; ROBERTSON; SAVVA; KENNY, 2013).

O comprometimento cognitivo leve (CCL) é uma condição que não configura perda de capacidade funcional significativa (ROBERTSON; SAVVA; KENNY, 2013). Damiano *et al.* (DAMIANO *et al.*, 2022)(2022) esclarecem que 3 a 19% dos idosos com mais de 65 anos já atendem aos critérios de diagnóstico de CCL. Já a DA é uma condição mais grave do comprometimento cognitivo, tendo uma prevalência de 1,3%, globalmente (DAMIANO *et al.*, 2022). Entre os fatores que contribuem para a progressão do déficit cognitivo, a inflamação pode ter um papel importante, a exemplo da periodontite, doença bucal infecciosa e inflamatória crônica, e da COVID-19, infecção viral e de resposta inflamatória excessiva (HERNANDEZ-RUIZ *et al.*, 2022).

Os processos inflamatórios tornam-se crônicos, quando o organismo fica exposto a uma infecção contínua, que leva à liberação de proteínas de fase aguda, tal como a proteína C reativa (PCR). O organismo responde à inflamação, liberando, em excesso, citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e fator de necrose tumoral (TNF- α) para o local da lesão e também, de forma sistêmica, para o corpo. Esses processos podem gerar danos ao cérebro e ocasionar comprometimento cognitivo (ROBERTSON; SAVVA; KENNY, 2013; WANG; HU; JIANG, 2022).

O sistema imunológico e o sistema nervoso central (SNC) comunicam-se e, portanto, se existe alguma inflamação no corpo, ela pode ser levada para o cérebro, gerando liberação não só de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF, IL-1, IL-4 e IL-13), como também de quimiocinas, radicais livres, fatores de complemento, óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio. Citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, por exemplo, impedem a neurogênese no hipocampo e no córtex pré-frontal. Esse estado de inflamação pode gerar consequências para a função cognitiva, especificamente na memória e nas funções executivas (LECCA *et al.*, 2022; ROBERTSON; SAVVA; KENNY, 2013; WANG; HU; JIANG, 2022).

Dentre os fatores investigados associados ao comprometimento cognitivo, a condição bucal é destacada como fator relevante, especificamente para a demência, perda dentária e

periodontite. Esta última é uma doença infecciosa, inflamatória não transmissível, que pode levar, quando não tratada, à perda dentária (BOTELHO *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2021).

Evidências científicas têm demonstrado que a inflamação periodontal induz ao desenvolvimento de doenças sistêmicas, especificamente na indução de inflamação sistêmica. Esta é determinada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, respostas imunes e elevação do nível de PCR no sangue (CARRIZALES-SEPÚLVEDA *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2021; SAID-SADIER *et al.*, 2023). A presença da inflamação periodontal pode desempenhar um papel importante na neuroinflamação. Esta inflamação, com repercussão sistêmica, justifica biologicamente a associação entre periodontite e comprometimento cognitivo (BOTELHO *et al.*, 2021).

Quanto aos efeitos da COVID-19 nas funções cognitivas, os dados ainda são insuficientes e precisam ser mais investigados. No entanto, pesquisa recente demonstra os danos causados na função cognitiva pela infecção viral ou sua sinalização inflamatória (ALNEFEESI *et al.*, 2021).

A COVID-19 é reconhecida por levar o indivíduo com diagnóstico da doença a uma condição hiperinflamatória, uma vez que o vírus gera uma tempestade de citocina, aumentando a produção e liberação de interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina-1 (IL-1), dentre outras inflamações (ALNEFEESI *et al.*, 2021; ALONSO-LANA *et al.*, 2020). Essas citocinas podem atravessar a barreira hematoencefálica e estimular a liberação de micróglia (células imunes), causando uma tempestade de citocina e, assim, a amplificação dos sinais inflamatórios no SNC (ALNEFEESI *et al.*, 2021; HUANG *et al.*, 2023).

A COVID-19 pode afetar indivíduos de todas as idades, porém, na população idosa, tem sido mais frequente e a taxa de hospitalização e morte é muito maior. Nesse grupo populacional, aspectos como idade, ser do sexo masculino e apresentar algumas comorbidades, tais como o comprometimento cognitivo, configuram importantes fatores de risco para um prognóstico ruim e óbito (ALONSO-LANA *et al.*, 2020).

Devido à importância das enfermidades mencionadas, no tocante à saúde pública e à sua relação com o envelhecimento populacional, os temas relacionados à periodontite, COVID-19 e comprometimento cognitivo precisam ser melhor investigados. Assim, com a finalidade de contribuir para ampliar o conhecimento sobre esses temas, esta dissertação tem como objetivos geral estudar possível associação entre condições bucal e sistêmicas e comprometimento cognitivo. São objetivos específicos: estimar a associação entre periodontite e comprometimento cognitivo em adultos residentes em Feira de Santana, Bahia, Brasil, por meio de um estudo piloto (**Estudo 1**); e revisar a evidência científica relativa à associação entre COVID-19 e declínio cognitivo em adultos, realizando uma revisão sistemática com metanálise (**Estudo 2**).

2 REVISÃO DE LITERATURA

Esta seção está dividida em quatro subseções. Na primeira, são expostos conceituação, diagnóstico e fatores associados à COVID-19. Na sequência, a periodontite é definida e os critérios diagnósticos e fatores associados são apresentados. Em seguida, são discutidos dados relacionados ao comprometimento cognitivo, critérios de diagnóstico e seus fatores associados. Por fim, são descritos os principais achados de estudos que avaliam a associação entre a COVID-19 e o comprometimento cognitivo.

2.1 INFECÇÃO POR SARS-COV-2: DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, localizada na China, identificou-se um quadro respiratório epidêmico que se espalhou rapidamente pelo país e, posteriormente, estendeu-se pelo mundo, causando milhares de infecções e mortes. A Organização Mundial de Saúde (OMS) denominou este quadro de doença do coronavírus 2019 (COVID-19) e declarou estado de alerta para a pandemia que se instalava no mundo (ALSHARIF; QURASHI, 2021; PASCARELLA *et al.*, 2020).

A COVID-19 é a doença provocada pelo vírus zoonótico SARS-CoV-2, altamente transmissível, de uma família de vírus que provoca infecção respiratória e possui muitas manifestações clínicas similares aos sintomas gripais. Essa particularidade dificulta sua diferenciação de outras doenças respiratórias, pois os sintomas são muito semelhantes aos de uma gripe, tais como febre, tosse, fadiga, dispneia e dor de cabeça, diarreia, náuseas e vômitos. Mesmo sendo muito parecida com uma gripe, nos quadros mais graves, os sintomas são mais intensos, como desconforto respiratório agudo e pneumonia (LIMA, 2020; PASCARELLA *et al.*, 2020).

Os agravos respiratórios têm sido descritos em todas as idades, no entanto, em alguns indivíduos, os riscos são maiores devido às multimorbidades e à idade mais avançada. A maior via de transmissão do vírus é aérea. Espalha-se principalmente pelo trato respiratório e é transmitida de humano para humano por meio de gotículas de saliva, mãos ou superfícies que estejam contaminadas pelo vírus, pois a infecção dá-se pelo contato direto (PASCARELLA *et al.*, 2020).

O período de incubação da infecção pelo vírus é de 1 a 14 dias. Os indivíduos acometidos pela COVID-19, em sua maioria, têm um quadro leve da doença, que pode evoluir para um quadro grave. Geralmente, são idosos ou pessoas com doenças subjacentes, como problema pulmonar crônico ou doenças cardiovasculares (ALSHARIF; QURASHI, 2021). Os

sintomas de COVID-19 não se apresentam da mesma forma em todos os indivíduos, variando de infecção assintomática até insuficiência respiratória grave (PASCARELLA *et al.*, 2020).

Em outros períodos da história, surtos de coronavírus ocorreram, a exemplo do SARS-CoV e do MERS-CoV. Atualmente, vive-se um surto do vírus SARS-CoV-2, que evolui muito rápido e sofre mutações que dão origem a novas variantes, como Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2) e Omicron (B.1.1.529). Com o surgimento dessas novas mutações, há necessidade de investimento em novos métodos de diagnóstico, para o reconhecimento da doença (ALEEM; AKBAR SAMAD; VAQAR, 2023; FERNANDES *et al.*, 2022). O diagnóstico da COVID-19 é baseado na detecção do ácido nucleico viral, antígeno ou anticorpos, sendo possível a detecção por meio dos testes moleculares, teste de antígenos ou teste sorológicos (FERNANDES *et al.*, 2022).

O teste baseado na detecção de ácido ribonucleico (RNA) viral é realizado por meio da coleta de amostra de *swab* nasofaríngeo, nos primeiros dias de sintomas, entre o dia 0 e o dia 4, quando a carga viral está alta. Essa amostra é considerada uma das fontes mais confiáveis para o diagnóstico. Esse método apresenta uma sensibilidade de 97% (FERNANDES *et al.*, 2022).

Os testes baseados em antígenos são confiáveis para detectar a infecção por SARS CoV-2, porém, para um resultado confiável, depende do estágio da doença e da carga viral. Por essa razão, a amostra precisa ser coletada do 1º ao 3º dia antes da apresentação de sintomas ou do 5º ao 7º dia após o início dos sintomas. A detecção baseada em anticorpos, diferente das outras formas de diagnóstico, só consegue ser identificada depois de duas semanas após a infecção pelo vírus (FERNANDES *et al.*, 2022).

O diagnóstico padrão é obtido por meio do teste *swab* nasofaríngeo, coletando-se o RNA do vírus. Os testes comerciais de PCR fazem a detecção qualitativa de ácido nucleico do vírus, coletando-se a amostra por meio de *swab* nasofaríngeo, orofaríngeo, zaragatoas nasais, lavagem broncoalveolar e saliva (ALEEM; AKBAR SAMAD; VAQAR, 2023).

O teste *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) é uma tecnologia de detecção da presença do RNA viral causado pela infecção por SARS-CoV-2, que identifica o material genético do vírus. Além desse teste, podem ser realizados outros procedimentos com o intuito de melhorar o diagnóstico, tais como Tomografia Computadorizada (TC) e análise clínica, radiológica e epidemiológica (FERNANDES *et al.*, 2022; PASCARELLA *et al.*, 2020).

O PCR é apontado como um teste sensível. Entretanto, a sensibilidade e precisão de um teste depende de alguns fatores, tais como: coleta técnica da amostra, tempo de exposição e origem da amostra (ALEEM; AKBAR SAMAD; VAQAR, 2023). Coletas tardias, testes com desempenho ruim, limitação de material coletado e requisitos laboratoriais rigorosos podem

atrasar o diagnóstico e tornar-se empecilhos para que os pacientes com COVID-19 tenham um diagnóstico preciso, a tempo de receber tratamento e serem tomadas as medidas adequadas para evitar a disseminação da infecção (ALSHARIF; QURASHI, 2021).

Em janeiro de 2020, a sequência genética do vírus da COVID-19 foi descoberta. Várias vacinas foram criadas com base nas proteínas ou RNA mensageiro do vírus e também de vetores adenovírus. Os efeitos colaterais da vacina, tais como vermelhidão, dor e inchaço, fadiga, febre, cefaleia, mialgia e artralgia nas primeiras 24-48 horas, não são significativos para atingir a saúde do indivíduo (MALIK *et al.*, 2022). O desenvolvimento de vacinas é componente importante para prevenção e proteção de infecções por vírus. A fim de controlar a disseminação e conter a pandemia global que se instalou, as vacinas foram criadas para gerarem, no organismo, a produção de anticorpos que neutralizassem a ação do vírus (ALEEM; AKBAR SAMAD; VAQAR, 2023).

As vacinas começaram a ser criadas paralelamente ao aumento dos casos. Sua aplicação foi realizada rapidamente, com o intuito de aumentar a imunidade coletiva e neutralizar a pandemia de COVID-19. A eficácia da vacina aplicada no início foi questionada, diante da rápida criação, quando comparada com outras vacinas convencionais comercializadas (MALIK *et al.*, 2022).

Alguns casos de COVID-19 mostraram-se mais duradouros. Os sintomas causados pelo vírus podem persistir por várias semanas e até meses. São classificados como COVID-19, os casos pós-agudos, quando duram mais de três semanas, e como COVID-19 crônica, quando se estabelece uma condição prolongada, que dura mais de 12 semanas. Este quadro da doença, descrito como COVID-19 de longa duração, afeta pacientes assintomáticos e sintomáticos, independentemente da gravidade e da idade do indivíduo, e pode gerar implicações que duram de meses a anos (SUKOCHEVA *et al.*, 2022; YONG, 2021).

Os sintomas que se estendem por tempo superior ao do período da infecção e os mais frequentes relatados são: fadiga e dispneia. Além desses, é possível o indivíduo apresentar transtornos mentais, cefaleia, mialgia, dores torácicas e articulares, disfunção do olfato e paladar, tosse, queda de cabelo, sibilos, rinorreia, escarro, problemas cardíacos, problemas gastrointestinais, comprometimento pulmonar, dor muscular, depressão, anormalidade em relação ao sono, mialgia, eritema pérmio, calafrios, rubor, dor de ouvido e deficiências associadas (SUKOCHEVA *et al.*, 2022; YONG, 2021).

Os sintomas neurológicos destacam-se na COVID-19 de longo prazo. Os indivíduos podem desenvolver dor de cabeça, consciência alterada, parestesia, comprometimento cognitivo, aumento do estresse, ansiedade, depressão, comprometimento na memória e

amnésia, cefaleia, alterações sensoriais, convulsões, acidente cerebrovascular, alteração da atenção e sintomas disexecutivos (KUMAR; VELDHUIS; MALHOTRA, 2021).

2.1.1 Fatores associados à COVID-19

A pandemia da COVID-19 gerou inúmeras consequências socioeconômicas, psicológicas, questões médicas, sendo considerada uma das maiores ameaças que a sociedade enfrentou no início do século XXI (GUZIK *et al.*, 2020). Por esta razão, apresenta uma condição altamente heterogênea (YONG, 2021).

Alguns fatores associados à gravidade da COVID-19 são: idade mais avançada; indivíduos acima de 60 anos, especificamente aqueles que possuem problemas de saúde que podem aumentar a chance de desenvolvimento de sintomas graves (ALISHAQ *et al.*, 2021; HAMDAN *et al.*, 2021). Indivíduos obesos e com sobrepeso, com doenças crônicas, a exemplo de doenças cardiovasculares, distúrbio digestivo crônico, tuberculose, insuficiência hepática ou renal crônica, doença vascular periférica ou malignidade, possuem maior risco de adoecimento grave pela infecção da COVID-19 (DU *et al.*, 2020; HAMDAN *et al.*, 2021).

Os padrões alimentares, bem como o excesso de alimentos pouco saudáveis e calóricos, que levam ao aumento de marcadores inflamatórios relacionados à inflamação sistêmica de baixo grau, são também fatores associados à gravidade da COVID-19, que podem influenciar na mortalidade e na hospitalização (HAMDAN *et al.*, 2021).

A inflamação sistêmica de baixo grau deixa o organismo sem defesa suficiente para combater a inflamação, pois interfere diretamente na produção de citocinas, especificamente as interleucinas (IL) – IL 10, IL 17 e IL 17A –, as quais têm a função de defender o hospedeiro da inflamação exagerada oriunda da COVID-19 (HAMDAN *et al.*, 2021).

2.2 PERIODONTITE: DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO

As condições bucais são problemas de ordem pública e afetam a população de maneira geral. A periodontite grave, em 2017, de acordo com dados da *Global Burden of Disease* (GBD), afetaram cerca de 796 milhões de pessoas no mundo. Os dados abordados por essa instituição demonstram o quanto a saúde bucal é negligenciada e precisa de atenção de maneira global (BERNABE *et al.*, 2020).

As doenças periodontais são enfermidades inflamatórias crônicas que afetam os tecidos que envolvem e sustentam os dentes. Essa condição possui um amplo impacto mundial,

destacando-se como uma das doenças mais significativas em relação a outras doenças crônicas. Desse modo, o aumento de pesquisas relacionadas a essa temática tem ocorrido devido à sua importância para a saúde humana (COELHO *et al.*, 2020; NAZIR *et al.*, 2020).

As doenças periodontais apresentam diferentes fases, que compreendem lesões iniciais até aquelas mais avançadas, com lesões graves nos tecidos periodontais. A fase inicial caracteriza-se por uma inflamação, com origem na disbiose bacteriana na margem da gengiva, gengivite, a qual evolui, quando não tratada, para a periodontite (DE OLIVEIRA *et al.*, 2018).

A periodontite é uma inflamação crônica decorrente da disbiose do biofilme subgengival, gerada por infecção bacteriana que inflama os tecidos de suporte do dente, por aumento nos mediadores inflamatórios, a exemplo do nível da proteína C reativa (PCR), bem como elevação das citocinas pró-inflamatórias (DE OLIVEIRA *et al.*, 2018; DEMMER *et al.*, 2020; IDE *et al.*, 2016; PAI; MATHEUS; GUASTALDI, 2023).

Ademais, as doenças periodontais são problemas de saúde pública relevante, devido à sua alta prevalência, ao impacto da saúde geral e aos altos custos do tratamento odontológico. Além disso, o indivíduo acometido pelas doenças periodontais pode perder a capacidade mastigatória e a qualidade de vida (BERNABE *et al.*, 2020; NAZIR *et al.*, 2020; PAPAPANOU *et al.*, 2018).

O diagnóstico e a classificação baseiam-se praticamente na tradicional avaliação clínica da profundidade da sondagem, que corresponde à distância entre a margem da gengiva e o fundo da bolsa periodontal ou sulco gengival; da medida do nível de inserção clínica, compreendendo a distância da junção cimento-esmalte ao fundo da bolsa periodontal ou sulco gengival; vermelhidão gengival e sangramento gengival ao estímulo. Esses critérios são sugeridos para um diagnóstico flexível, consoante a especificidade de cada indivíduo (GOMES-FILHO *et al.*, 2018). Além desses critérios, o histórico médico e odontológico, exame radiográfico e presença ou ausência de alguns sinais e sintomas, a exemplo de dor, ulceração e quantidade de placa e cálculo observável, podem fazer parte da análise clínica (THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY 2000 ANNUAL REPORT, 2000).

Nas últimas décadas, um dilema foi levantado pelas tentativas de classificação da periodontite. A questão surgiu com a dúvida acerca dos casos. Eles são fenotipicamente diferentes ou uma variação da doença. Inquietações sobre a categorização da periodontite gerou mudança no sistema de classificação da progressão, destacando diferenças e semelhanças. Portanto, essas mudanças aconteceram próximo à realização do *Workshop* Internacional de 1999 sobre Classificação de Doenças Periodontais (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

Essas mudanças impactaram o sistema de classificação da campanha de 1999. Com base na fisiologia, três formas de periodontite foram identificadas: periodontite necrosante; periodontite como manifestação direta de doença sistêmica; periodontite. O diagnóstico dessas três formas passa a ser realizado com base nos sinais, sintomas e história do indivíduo, especificamente na periodontite necrosante, e presença ou ausência de doenças sistêmicas incomuns, que pode alterar a resposta imune do hospedeiro (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

Assim, diversas formas de definir casos de periodontite foram propostos nos últimos anos (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018). As definições de periodontite leve, moderada e grave foram apresentadas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) – Centro para Controle e Prevenção de Doenças – e pela *The American Academy of Periodontology* (AAP) – Academia Americana de Periodontologia. Diante da falta de critérios para a periodontite leve, a CDC e a AAP estabeleceram as definições apresentadas no Quadro 1 (EKE *et al.*, 2012; PAGE; EKE, 2007):

Quadro 1: Definições de Periodontite

Caso	Definição
Sem periodontite	Nenhuma evidência de periodontite leve, moderada ou grave.
Periodontite leve	Dois ou mais sítios interproximais com perda de inserção clínica ≥ 3 mm e ao menos dois sítios com profundidade de sondagem ≥ 5 mm em dentes distintos.
Periodontite moderada	Dois ou mais sítios interproximais com perda de inserção clínica ≥ 4 mm e ao menos dois sítios com profundidade de sondagem ≥ 5 mm em dentes distintos.
Periodontite grave	Dois ou mais sítios interproximais com perda de inserção clínica ≥ 6 mm e ao menos um sítio com profundidade de sondagem ≥ 5 mm em dentes distintos.

Fonte: Eke *et al.* (2012, p. 1450, tradução nossa).

Em 2017, um *workshop* mundial foi organizado pela AAP e pela Federação Europeia de Periodontia (EFP), com o intuito principal de diferenciar periodontite agressiva e crônica, e também de realizar uma nova classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares. De acordo com essa classificação, as doenças e condições periodontais

foram divididas em três grandes grupos: saúde periodontal, doenças e condições gengivais; periodontite; outras condições que afetam o periodonto (TORQUATO *et al.*, 2019).

Quadro 2: Nova classificação das condições e doenças periodontais

Saúde Periodontal, Doenças e Condições Gengivais				
Saúde Periodontal e Saúde Gengival.	Gengivite: induzida pelo biofilme dental.		Doenças gengivais não induzidas pelo biofilme dental.	
Periodontite				
Doenças Periodontais Necrosantes.	Periodontite.		Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas.	
Outras condições que afetam o Periodonto				
Doenças ou condições sistêmicas que afetam os tecidos periodontais de suporte.	Abscesso periodontal e Lesões endodônticas-periodontais.	Deformidades e Condições Mucogengivais.	Forças oclusais traumáticas.	Fatores relacionados ao dente e às próteses.

Fonte: Torquato *et al.* (2019, p. 7).

Diante da diversidade de critérios clínicos, atualizações e aprimoramento do conhecimento em relação às doenças periodontais, percebeu-se a necessidade de aprimorar os critérios utilizados para o diagnóstico. Desse modo, os critérios clínicos para doenças periodontais foram atualizados por um comitê formado por professores, pesquisadores e dentistas da área de Periodontia e Epidemiologia da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSC) da UEFS e do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPPIIM), juntamente com outros programas da Universidade Federal da Bahia (UFBA), como o Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSC) do Instituto de Saúde Pública (ISP), o Programa de Pós-Graduação em Odontologia e Saúde (PPGOS) da Faculdade de Odontologia (FOU) da UFBA e do Programa de Pós-Graduação em Imunologia (PPGI) do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da UFBA (GOMES-FILHO *et al.*, 2018).

De acordo com esses critérios, a classificação do tipo de periodontite ficou assim estabelecida: periodontite crônica, que vai do leve ao moderado em indivíduos com a

presença de biofilme e cálculo subgengival etc. – sempre observado nessa condição, sendo prevalente em adultos, mas podendo ocorrer em crianças e adolescentes; periodontite grave, quando o indivíduo possui destruição óssea e perda de inserção rápida (GOMES-FILHO *et al.*, 2018).

O Quadro 3 sumariza os parâmetros clínicos para o diagnóstico da periodontite, com os níveis de gravidade da doença bucal em leve, moderada, grave e sem periodontite. As medidas de profundidade de sondagem e a perda de inserção clínica, outro descritor clínico conhecido, e a presença de sangramento após a sondagem, são parâmetros para o diagnóstico e a definição da gravidade da doença (GOMES-FILHO *et al.*, 2018).

Quadro 3: Critérios para diagnóstico de periodontite de acordo com o nível de gravidade

Nível de gravidade	Profundidade da sondagem	Perda ou Nível de Inserção clínica	Sangramento à sondagem
Grave	4 ou mais dentes com 1 ou mais sítios com profundidade de sondagem de 5 mm ou mais.	Perda de inserção clínica de 5 mm no mesmo local.	Sangramento por estímulo.
Moderado	4 ou mais dentes com 1 ou mais sítios com profundidade de sondagem de 4 mm ou mais.	Perda de inserção clínica de 3 mm ou mais no mesmo local.	Sangramento por estímulo.
Leve	4 ou mais dentes com 1 ou mais sítios com profundidade de sondagem de 4 mm ou mais.	Perda de inserção clínica de 1 mm ou mais no mesmo local.	Sangramento por estímulo.
Sem Periodontite	Indivíduos não incluídos nos grupos anteriores.		

Fonte: Gomes-Filho *et al.* (2018, p. 355, tradução nossa).

Ao longo dos anos, clínicos, educadores, pesquisadores e epidemiologistas expuseram preocupações com as dificuldades de diferenciação dos casos de periodontite agressiva e crônica. Por isso, é importante que os estudos sigam buscando identificar novas classificações para a aplicabilidade dos critérios na prática clínica e no raciocínio fisiológico (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

Já em 2018, reconhecia-se que a periodontite possuía tratamentos mais avançados e com bons resultados para os tipos moderado e grave. Tecnologias e abordagens terapêuticas novas melhoravam o manejo clínico do paciente e o controle de doença crônica no longo prazo em

alguns pacientes que necessitavam de um trabalho preventivo ou em casos de intervenção com um cuidado mais intenso e frequente (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

Importa esclarecer que o estadiamento foi uma abordagem utilizada por muitos anos pela oncologia e há alguns anos vem sendo discutido no âmbito das doenças periodontais, oferecendo uma análise multidimensional do diagnóstico e uma forma mais uniforme de estabelecer o estado da periodontite, além de auxiliar no tratamento e no prognóstico. O estadiamento e a graduação da periodontite ajudam o médico a fazer uma análise de todas as dimensões e traçar um plano de intervenção. Essa análise é realizada por dimensões-padrão de gravidade, extensão e complexidade da periodontite (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

A realização do estadiamento e avaliação da gravidade, extensão e complexidade podem apresentar diferentes taxas de progressão da doença e dos fatores de risco. Portanto, as informações colhidas no estadiamento podem ser complementadas pelo grau biológico da doença e abordados em três parâmetros: taxa de progressão da periodontite, fatores de risco reconhecidos para progressão da periodontite e risco de o caso de um indivíduo afetar a saúde sistêmica (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

Os conceitos utilizados pelo estadiamento foram adaptados e utilizados nas doenças periodontais para observar a gravidade atual, extensão e complexidade clínica do manejo para o paciente. Isso ocorre porque o estadiamento apresenta um resumo da apresentação clínica da doença e, para complementar essa informação, a graduação é utilizada como uma avaliação em potencial para estimar a progressão do tumor ou das doenças periodontais, informando se está se espalhando. Para tanto, é feita a análise da aparência microscópica da célula. Quando se pensa os conceitos de estadiamento e graduação para a periodontite, uma estrutura geral é proposta com quatro estágios. Estes são definidos pela apresentação da doença (gravidade e complexidade) e, em cada estágio, pela identificação das taxas de progressão da doença (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

O estágio I da periodontite marca o limite entre a gengivite e a periodontite. É o início da perda de inserção. Os pacientes, nesse estágio, desenvolvem periodontite diante da persistência da inflamação gengival e do desenvolvimento do biofilme. O diagnóstico prematuro possibilita intervenção e monitoramento precoces e a avaliação é realizada por meio da sondagem, para estimar a perda da inserção. Importa informar que a utilização de biomarcadores salivares e tecnologias de imagem melhoram a detecção da periodontite (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

O estágio II da periodontite, o exame clínico, identifica os danos da doença no suporte dentário. Nesse estágio, o manejo clínico realizado é o tratamento padrão, que envolve remoção e monitoramento bacteriano que, geralmente, é simples, porém é imprescindível averiguar o grau da doença e se a resposta ao tratamento padrão está evoluindo ou irá precisar de manejo mais específico (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

No estágio III, os danos no suporte dentário são significativos. Nessa fase, existe a presença de lesões periodontais profundas e a possibilidade de perda dentária. As lesões podem chegar até a raiz e dificultar o manejo clínico, por conta de defeitos ósseos que, se houver a necessidade de implante, complicam a substituição do dente. Mesmo com a possibilidade de perda dentária, a função mastigatória é preservada nessa fase (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

O estágio IV é a fase mais avançada da periodontite. Os danos ao suporte dentário são significativos. A perda dentária é um dano que, nesse estágio, tem grande relevância e a função mastigatória fica comprometida. As lesões periodontais são profundas nessa fase e podem estender-se até a porção apical da raiz. O tratamento, nesse momento, é voltado para a estabilização e restauração da função mastigatória (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

Um sistema de definição baseado no que foi proposto para o sistema de estadiamento de tumor, nódulo e metástase é proposto para a área da periodontia. A ideia de criar esse sistema por meio dos estágios e do grau de periodontite visa melhorar a comunicação entre pacientes, outros profissionais e terceiros (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

Para realizar o sistema de estadiamento periodontal, duas dimensões são importantes: gravidade e complexidade.

O Quadro 4 apresenta o estadiamento e a graduação da periodontite.

Quadro 4: Estadiamento e graduação da periodontite

		Gravidade da doença e complexidade de manejo			
		Estágio I Periodontite inicial.	Estágio II Periodontite moderada.	Estágio III Periodontite grave, com potencial para perda adicional do dente.	Estágio IV Periodontite avançada, com extensa perda dentária e potencial para perda da dentição.
Evidência ou risco de rápida progressão, resposta antecipada ao tratamento e efeitos na saúde sistêmica.	Grau A	Atribuição de Estágio e Graus Individuais			
	Grau B				
	Grau C				

Fonte: adaptado de Tonetti, Greenwell e Kornman (2018, p. 166, tradução nossa).

O Quadro 5 apresenta o estadiamento da periodontite.

Quadro 5: Estadiamento da periodontite

Estadiamento da periodontite (Estágios)		Estágio I	Estágio II	Estágio III	Estágio IV
Gravidade	Perda de inserção clínica interdentária, no local de maior perda.	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Perda óssea radiográfica.	Terço coronal ($<15\%$).	Terço coronal (15% a 33%).	Estendendo-se até o terço médio ou apical da raiz.	Estendendo-se até o terço médio ou apical da raiz.
	Perda de dente.	Sem perda de dente devido à periodontite.		Perda de dente devido à periodontite de ≤ 4 dentes.	Perda de dente devido à periodontite de ≥ 5 dentes.
Complexidade	Local.	Profundidade máxima de sondagem ≤ 4 mm Principalment e perda óssea horizontal.	Profundidade máxima de sondagem ≤ 5 mm Principalment e perda óssea horizontal.	Além da complexidade do estágio II: Profundidade de sondagem ≥ 6 mm Perda óssea vertical ≥ 3 mm Envolvimento de furca Classe II ou III Defeito de rebordo ósseo moderado.	Além da complexidade do estágio III, há necessidade de reabilitação complexa devido a: Disfunção mastigatória; Trauma oclusal secundário (grau de mobilidade dentária ≥ 2); Defeito de rebordo ósseo grave; Colapso da mordida, flutuando, queimando; Menos de 20 dentes restantes (10 pares opostos).
Extensão e distribuição	Adicionar ao estágio como descritor	Para cada estágio, descreva a extensão como localizada ($<30\%$ dos dentes envolvidos), generalizada ou padrão molar/incisivo.			

Fonte: elaboração própria, adaptado de Tonetti, Greenwell e Kornman (2018, p. 168, tradução nossa).

O estágio inicial deve ser determinado usando-se Perda de Inserção Clínica (PI). Se não estiver disponível, o índice de Perda Óssea Radiográfica (POR) deve ser usado. As informações sobre a perda dentária, que podem ser atribuídas principalmente à periodontite – se disponíveis –, podem modificar a definição do estágio. Este é o caso, mesmo na ausência de fatores de complexidade, que pode mudar o estágio para um nível mais alto. Por exemplo, a furca II ou III mudaria para o estágio III ou IV independentemente de PI. A distinção entre o estágio III e o estágio IV é baseada principalmente em fatores de complexidade. Por exemplo, um alto nível de mobilidade dentária e/ou colapso da mordida posterior indicaria um diagnóstico de estágio IV. Para alguns casos, os fatores de complexidade podem estar presentes, no entanto, em geral, é necessário apenas um fator de complexidade para deslocar o diagnóstico para um estágio superior. Deve-se enfatizar que essas definições de caso são diretrizes que devem ser aplicadas usando-se um julgamento clínico sólido para chegar ao diagnóstico clínico mais adequado.

Para pacientes pós-tratamento, PI e POR ainda são os determinantes do estágio primário. Se um fator de complexidade de deslocamento de estágio for eliminado por tratamento, o estágio não deve retroceder para um estágio inferior, uma vez que o fator de complexidade do estágio original deve sempre ser considerado no gerenciamento da fase de manutenção.

O Quadro 6 apresenta a graduação da periodontite, indicadora da taxa de progressão da doença.

Quadro 6: Graduação da periodontite

(continua)

Graduação da periodontite			Grau A: taxa lenta de progressão	Grau B: taxa moderada de progressão	Grau C: taxa rápida de progressão
Critérios primários	Evidência direta de progressão.	Dados longitudinais (perda óssea radiográfica ou perda de inserção clínica).	Evidência de nenhuma perda em 5 anos.	<2 mm em 5 anos.	≥2 mm ao longo de 5 anos.
	Evidência indireta de progressão.	% perda óssea/idade - <0,25 - 0,25 a 1,0 - >1,0	<0,25	0,25 a 1,0	>1,0
		Fenótipo de caso.	Depósitos de biofilme pesados, com baixos níveis de destruição.	Destruição proporcional aos depósitos de biofilme.	A destruição excede as expectativas, devido aos depósitos de biofilme; padrões clínicos específicos sugestivos de períodos de progressão rápida e/ou doença de início precoce (por exemplo, padrão incisivo molar; falta de resposta esperada a terapias de controle de bactérias padrão).

Quadro 6: Graduação da periodontite

(conclusão)

Graduação da periodontite			Grau A: taxa lenta de progressão	Grau B: taxa moderada de progressão	Grau C: taxa rápida de progressão
Modificadores da graduação	Fatores de risco	Fumante	Não fumante	Fumante <10 cigarros / dia.	Fumante ≥10 cigarros / dia.
		Diabetes	Normoglicêmico / sem diagnóstico de diabetes.	HbA1c (1) <7,0% em pacientes com diabetes.	HbA1c (1) ≥7,0% em pacientes com diabetes.
Risco de impacto sistêmico da periodontite (2)	Carga inflamatória	PCR de alta sensibilidade (hsPCR) (3).	<1 mg / L	1 a 3 mg / L	> 3 mg / L
Biomarcadores	Indicadores de perda de inserção (1) clínica / perda óssea.	Saliva, fluido das fendas gengivais, soro.	?	?	?

Fonte: Adaptado de Tonetti, Greenwell e Kornman (2018, p. 169, tradução nossa).

(1) HbA1c hemoglobina glicada.

(2) Refere-se ao risco aumentado de a periodontite ser uma comorbidade inflamatória para um paciente específico. Os valores de PCR representam um somatório da inflamação sistêmica geral do paciente, que pode ser em parte influenciada pela periodontite, mas, por outro lado, é uma carga inflamatória “inexplicável” que deve ser avaliada em colaboração com os médicos do paciente.

(3) hsPCR, proteína C reativa de alta sensibilidade.

Nota: A cor cinza das células do quadro refere-se à necessidade de fundamentar com evidências específicas. Este elemento é colocado no quadro para chamar a atenção para esta dimensão da biologia da periodontite. Prevê-se que, no futuro, seja possível integrar as informações ao grau da periodontite, para sinalizar o potencial de impacto sistêmico da doença no caso específico. Os pontos de interrogação na última linha indicam que biomarcadores específicos e seus limites podem ser incorporados no quadro, à medida que as evidências tornam-se disponíveis.

Na periodontite, o grau deve ser usado como um indicador da taxa de progressão. Os critérios primários são evidências diretas ou indiretas de progressão. Sempre que disponível, a evidência direta é usada; na sua ausência, a estimativa indireta é realizada, usando-se a perda óssea em função da idade no dente mais afetado ou na apresentação do caso (POR expressa como porcentagem do comprimento da raiz dividido pela idade do sujeito – $POR / idade$). Os profissionais devem inicialmente assumir a doença de grau B e buscar evidências específicas para mudar para o grau A ou C, se disponíveis. Uma vez que o grau é estabelecido com base na evidência de progressão, ele pode ser modificado na presença de fatores de risco.

2.2.1 Fatores associados à periodontite

A periodontite tem sido associada a inúmeros fatores, destacando-se os genéticos, os determinantes socioeconômicos e as várias doenças inflamatórias crônicas não transmissíveis (MAROUF *et al.*, 2021). Fatores sistêmicos e de caráter ambiental impactam também na lesão periodontal, tornando-a progressiva. Embora seja comum em adultos, ela pode ocorrer também em crianças e adolescentes diante do acúmulo e da disbiose do biofilme subgengival (DE OLIVEIRA *et al.*, 2018).

A periodontite atinge até 70% do público americano adulto com 65 anos ou mais. É uma condição que está associada a mais de 50 distúrbios inflamatórios sistêmicos (PAI; MATHEUS; GUASTALDI, 2023). A cavidade oral tem demonstrado associação a várias doenças sistêmicas e correlação bidirecional com disfunção cognitiva. Assim, uma condição bucal ruim é fator de risco para comprometimento cognitivo e este pode gerar agravos à condição bucal (WEI *et al.*, 2023).

Dentre as doenças e condições sistêmicas descritas como fatores de risco para a periodontite, destacam-se: cirrose, diabetes, sepse, artrite, arterosclerose, câncer, doenças neurodegenerativas, acidente cardiovascular, infecção no trato respiratório, doenças cardiovasculares, dietas que não são saudáveis, controle glicêmico inadequado e até mesmo a mortalidade prematura (BUI *et al.*, 2019; MAROUF *et al.*, 2021; NESSE *et al.*, 2008; WEI *et al.*, 2023).

Fatores de risco, tais como tabagismo e diabetes, afetam a taxa de progressão da periodontite e podem levar à mudança do estágio da doença. Outros fatores, incluindo a obesidade, a não prática de atividade física e ainda a nutrição inadequada, também contribuem para a gravidade da periodontite. Outro aspecto que também concorre é a idade, a qual tem sido

destacada como uma ferramenta importante para a avaliação de risco (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

No que diz respeito ao tratamento periodontal, existem fatores associados à periodontite que podem influenciar os resultados, como o fato de o indivíduo ter o hábito de fumar, presença de algumas espécies de bactérias periodontais, processo de envelhecimento, ser do sexo masculino, ter predisposição genética, algumas doenças e condições sistêmicas, apresentar estresse, o período da gravidez, ter infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), bem como o abuso de substâncias e medicamentos (THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY 2000 ANNUAL REPORT, 2000).

2.3 COMPROMETIMENTO COGNITIVO: DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO

A cognição é sistemática e envolve vários processos mentais, resultado da contribuição, interação e coesão de funções, tais como: atenção, percepção, memória (curto prazo, longo prazo e de trabalho), processamento (simultâneo e sucessivo), raciocínio, visualização, planejamento, resolução de problemas, execução e expressão de informação. Esses processos mentais dependem da transmissão intergeracional e da interação social (FONSECA, 2014).

Taxas de incidência de CCL ou demência aumentam à medida que a população envelhece. Ocorre quando um ou mais domínios estão prejudicados, tais como: linguagem, memória, raciocínio, cognição social e planejamento (PENG *et al.*, 2020). No público idoso, pode acontecer um determinado grau de declínio cognitivo que não interfere no cotidiano. O declínio acontece em decorrência de uma redução da velocidade do processamento de informações e de mudanças nas habilidades cognitivas (CLEMENTE; RIBEIRO-FILHO, 2008; DUNNE *et al.*, 2021).

Há duas décadas, o CCL é estudado e caracterizado como um estado da função cognitiva, que trata do envelhecimento natural e da demência, condições entre as quais existe uma linha demarcadora tênue (CHENG *et al.*, 2021). O indivíduo que tem CCL nem sempre preenche critério para demência. No entanto, entre os idosos, cerca de 10 a 15% que apresentam esse tipo de comprometimento passam a ter demência (CLEMENTE; RIBEIRO-FILHO, 2008; DUNNE *et al.*, 2021).

O diagnóstico de CCL depende de aplicação de testes, impressões clínicas, anamnese, observação da narrativa, sequência lógica e avaliação da dificuldade do uso de palavras necessárias. Estes critérios devem ser atendidos, quando se deseja observar as alterações cognitivas (CLEMENTE; RIBEIRO-FILHO, 2008). Os critérios diagnósticos para CCL devem

apresentar: alteração na cognição reconhecida pelo indivíduo afetado e/ou observadores, prejuízo objetivo em um ou mais domínios da cognição, ausência de demência e independência nas atividades funcionais (CUNHA *et al.*, 2015).

Exames neuropatológicos são considerados padrão-ouro para definir o diagnóstico do CCL e da demência. Além dos exames, há os testes neuropsicológicos, que apresentam várias vantagens para o diagnóstico, tais como simplicidade, confiabilidade, validade e menos tempo de trabalho, por sua aplicação ser rápida (HU *et al.*, 2021).

Os testes *Mini Mental State Examination* (MMSE) e o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) têm sido utilizados para ajudar no diagnóstico do CCL e da demência. Eles são instrumentos de rastreio de distúrbios cognitivos, tendo itens que avaliam a orientação espacial e temporal, aprendizagem, evocação, atenção e cálculo, linguagem e habilidades visuoespaciais (CLEMENTE; RIBEIRO-FILHO, 2008; DUNNE *et al.*, 2021).

O MMSE foi desenvolvido nos Estados Unidos e publicado em 1975, com o objetivo principal de avaliar o estado mental no contexto clínico de forma padronizada, simplificada e rápida. É composto por duas seções que medem a função cognitiva. A primeira, com 21 itens, avalia orientação, memória e atenção. A segunda seção avalia a capacidade de nomeação, de obediência a comando verbal e escrito, redação livre de uma sentença e de cópia de um desenho complexo, um polígono, totalizando 9 pontos nessa seção. O escore do MMSE totaliza 30 pontos e o ponto de corte é 23/24 pontos, que sugere declínio cognitivo (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975; MELO; BARBOSA, 2015).

Em 1980, um grande estudo epidemiológico foi realizado e o *National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program Surveys* propôs que o escore de ponto de corte para declínio cognitivo abrangesse dois aspectos – a idade e o nível de escolaridade –, medidos pela idade e anos de estudo: 29 pontos, para pessoas com 18 a 24 anos; 25 pontos, para pessoas com 80 anos ou mais; 29 pontos, para indivíduos com pelo menos 9 anos de estudo; 26 pontos, para indivíduos com 5 a 8 anos de estudo; e 22 pontos, para indivíduos com 0 a 4 anos de escolarização (MELO; BARBOSA, 2015).

Após análise do impacto que o nível de escolaridade tem na pontuação do MMSE, os pontos de corte que determinam comprometimento cognitivo foram ajustados para nível de escolaridade: 20 para analfabetos, 25 para pessoas com 1 a 4 anos de escolaridade, 26 para aquelas com 5 a 8 anos de escolaridade, 28 para indivíduos que estudaram de 9 a 11 anos e 29 para aqueles com escolaridade superior a 11 anos (MELO; BARBOSA, 2015)).

O critério diagnóstico para o declínio cognitivo avaliado pelo teste MMSE, apresentado por Qin *et al.* (2020), tem o escore total de >17 pontos para indivíduos analfabetos, >20 pontos para

aqueles com ensino fundamental, >24 pontos para os que cursaram o ensino médio ou superior (QIN *et al.*, 2020).

O MMSE é um método altamente sensível e muito usado para avaliar o comprometimento cognitivo moderado e grave (HU *et al.*, 2021). Tem sido utilizado em mais de 35 países por psiquiatras, psicólogos, neurologistas e geriatras como teste de rastreio da função cognitiva para adultos e idosos. Na área de pesquisa, em estudos populacionais e na avaliação de estudos voltados à experimentação de drogas, esse teste é utilizado sozinho ou como parte de uma bateria de testes (LOURENÇO; VERAS, 2006; MELO; BARBOSA, 2015).

Há três versões para o MMSE 2ª edição: MMSE-2:BV versão breve, MMSE-2:SV versão padrão do teste e MMSE-2:EV versão expandida. A segunda edição foi ajustada para superar os problemas da primeira versão do teste relacionados à pouca sensibilidade com o aumento da idade do participante à medida que fica mais velho (LEE; LEE; CHIU, 2022; MELO; BARBOSA, 2015).

As versões do MMSE-2 preservam a eficiência do teste original e apresentam estruturas similares, mas diferem em relação ao tempo de aplicação, às cores da ficha de resposta (azul e vermelha), às perguntas, à pontuação e à quantidade de itens. Por exemplo, o MMSE-2:BV (16 pontos) possui 3 subtestes: registro, orientação e recordação; MMSE-2:SV (30 pontos), com 6 subtestes: atenção, cálculo, linguagem, habilidade visual-construtiva e os subtestes da versão BV; o MMSE-2:EV (90 pontos) 8 subtestes: memória de história, velocidade de processamento e mais os subtestes que têm na versão SV (LEE; LEE; CHIU, 2022).

O Quadro 7 descreve os pontos de corte apresentados no MMSE-2: SV.

Quadro 7: Score do Mini Exame do Estado Mental-SV, 2ª edição

(continua)

Faixa Etária	Escolaridade	MMSE- SV
18-39	Analfabeto	21
40-69		20
70-80+		19
18-39	1-8 anos	23
40-59		22
60-79		21
80+		20
18-29	9-12 anos	25
30-59		24

60-79		23
80+		22

Quadro 7: Score do Miniexame do Estado Mental-SV, 2ª edição

(conclusão)

Faixa Etária	Escolaridade	MMSE- SV
18-29	>12 anos	27
30-49		26
50-69		25
70-80+		24

Fonte: Folstein *et al.*, (2018).

O MoCA foi desenvolvido pelo Dr. Ziad Nasreddine (HU *et al.*, 2021). Este teste, usado para avaliar o desempenho cognitivo, é uma ferramenta que pode ser utilizada para fazer a triagem dessa função para domínios, tais como: memória de curto prazo, habilidades visuoespaciais, função executiva, atenção, concentração e memória de trabalho, linguagem e orientação (AYTAÇ *et al.*, 2021; SOKOŁOWSKA *et al.*, 2020).

Em um primeiro momento, esse instrumento foi pensado para o rastreio do comprometimento cognitivo leve. O teste levou cinco anos para ser construído, passando por muitos processos de aperfeiçoamento na sua estrutura. É de aplicação rápida, prática e eficaz na avaliação do desempenho cognitivo. Trata-se de um instrumento de uma página, com tempo de aplicação de, aproximadamente, 10 minutos. A pontuação máxima é de 30 pontos e avalia oito domínios: função executiva, capacidade visuoespacial, memória, atenção, concentração e memória de trabalho, linguagem e orientação (FREITAS *et al.*, 2010).

2.3.1 Fatores associados ao comprometimento cognitivo

Conhecer os fatores associados ao comprometimento cognitivo possibilita ajudar a reduzir os riscos ou, até mesmo, retardar o início do declínio cognitivo e da demência. As políticas de saúde e de aconselhamento individual beneficiam-se também dessas informações (ZHENG; MATTHEWS; ANSTEY, 2021).

O CCL pode estar associado a uma variedade de condições clínicas. Nas últimas décadas, estudos apresentaram vários fatores que podem levar o indivíduo a desenvolver comprometimento cognitivo, tais como: hipercolesterolemia, ansiedade, depressão, mal de Alzheimer, doença cerebrovascular, atrofia fronto-temporal, trauma craniano e distúrbios metabólicos (CLEMENTE; RIBEIRO-FILHO, 2008; QIN *et al.*, 2020).

Algumas condições cardiovasculares são apontadas como fatores de risco para o declínio cognitivo. Além dessas, são também identificados: diabetes, hipertensão, doenças

cardíacas e acidente vascular cerebral (ZHENG; MATTHEWS; ANSTEY, 2021). A síndrome metabólica e a diabetes foram significativamente associadas como fatores de risco para déficits cognitivos, especificamente diabetes *mellitus* tipo 2 (HAGI *et al.*, 2021; SUN *et al.*, 2020).

A Diabetes *mellitus* tipo 2 aumenta os danos cerebrais, devido às alterações macrovasculares, microvasculares, e também os danos por conta do estresse oxidativo e resistência à insulina, fatores que aceleram o envelhecimento vascular e, consequentemente, causam infarto isquêmico, disfunção da substância branca e gânglios da base. O dano neural e a apoptose prejudicam a função cognitiva e causam neuroinflamação (SUN *et al.*, 2020).

Outro fator associado ao comprometimento cognitivo é a obesidade, que se destacou em dados epidemiológicos e estudos experimentais em animais (KOSZEWICZ *et al.*, 2021). A obesidade e o excesso de peso possuem determinantes multifatoriais e apresentam influência negativa em razão do excesso de tecido adiposo no corpo e/ou visceral no cérebro, que podem produzir estresse oxidativo, desregulação hormonal e medidores inflamatórios (VIEIRA *et al.*, 2022).

Outras variáveis que influenciam para o CCL é baixo nível de escolaridade, idade avançada, tipo de ocupação, renda familiar, número de filhos, sexo, peso e altura, gravidade das comorbidades, disfunção executiva, apatia, engajamento social e estilo de vida (CUNHA *et al.*, 2015; DREW; WEINER; SARNAK, 2019; QIN *et al.*, 2020). Dentre essas variáveis, a idade destaca-se como fator de risco e, consequentemente, coloca o idoso em uma posição de público mais vulnerável para o declínio cognitivo (CUNHA *et al.*, 2015; DUNNE *et al.*, 2021; PENG *et al.*, 2020).

O declínio cognitivo em idades avançadas pode apresentar-se como um leve esquecimento ou como um comprometimento cognitivo mais grave e, com isso, prejudicar a vida cotidiana do indivíduo, gerando dependência de outras pessoas (PENG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2019). Frequentemente, pessoas entre 70 e 76 anos apresentam maior comprometimento, isto é, quanto maior a idade, maior a probabilidade de desenvolver declínio cognitivo (CUNHA *et al.*, 2015).

2.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE COVID-19 E COMPROMETIMENTO COGNITIVO

A associação entre COVID-19 e comprometimento cognitivo tem sido investigada, pois sua causalidade e os mecanismos envolvidos precisam ser elucidados (ALONSO-LANA *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2021). Infecções virais semelhantes às da COVID-19 apresentam sequelas neurológicas nos meses seguintes aos da sua ocorrência, gerando comprometimento neurológico e cognitivo duradouros, tais como comprometimento na memória, confusão e déficits de atenção a longo prazo (ALI AWAN *et al.*, 2021; ALNEFEESI *et al.*, 2021).

Além disso, evidências sugerem que infecções virais, como a da COVID-19, podem afetar o cérebro e favorecer maior risco de o indivíduo ter comprometimento da função cognitiva. Disfunção cognitiva e sintomas psiquiátricos apresentam-se como sintomas mais comuns encontrados em pacientes que tiveram COVID-19 (DAMIANO *et al.*, 2022; PRABHAKARAN *et al.*, 2023).

Nos últimos anos, ocorreram dois episódios de surto de síndrome respiratória: a SARS-CoV em 2002 e MERS-CoV em 2012. Após esses episódios, estudos foram realizados e mostraram que 1 em cada 5 indivíduos diagnosticados com COVID apresentou comprometimento da memória. Além disso, 1 em cada 3 indivíduos tinha, no período de alta hospitalar, síndrome disexecutiva, que retrata danos cognitivos, especificamente a nível de atenção, controle e perda de orientação (ALI AWAN *et al.*, 2021; ERAUSQUIN *et al.*, 2021).

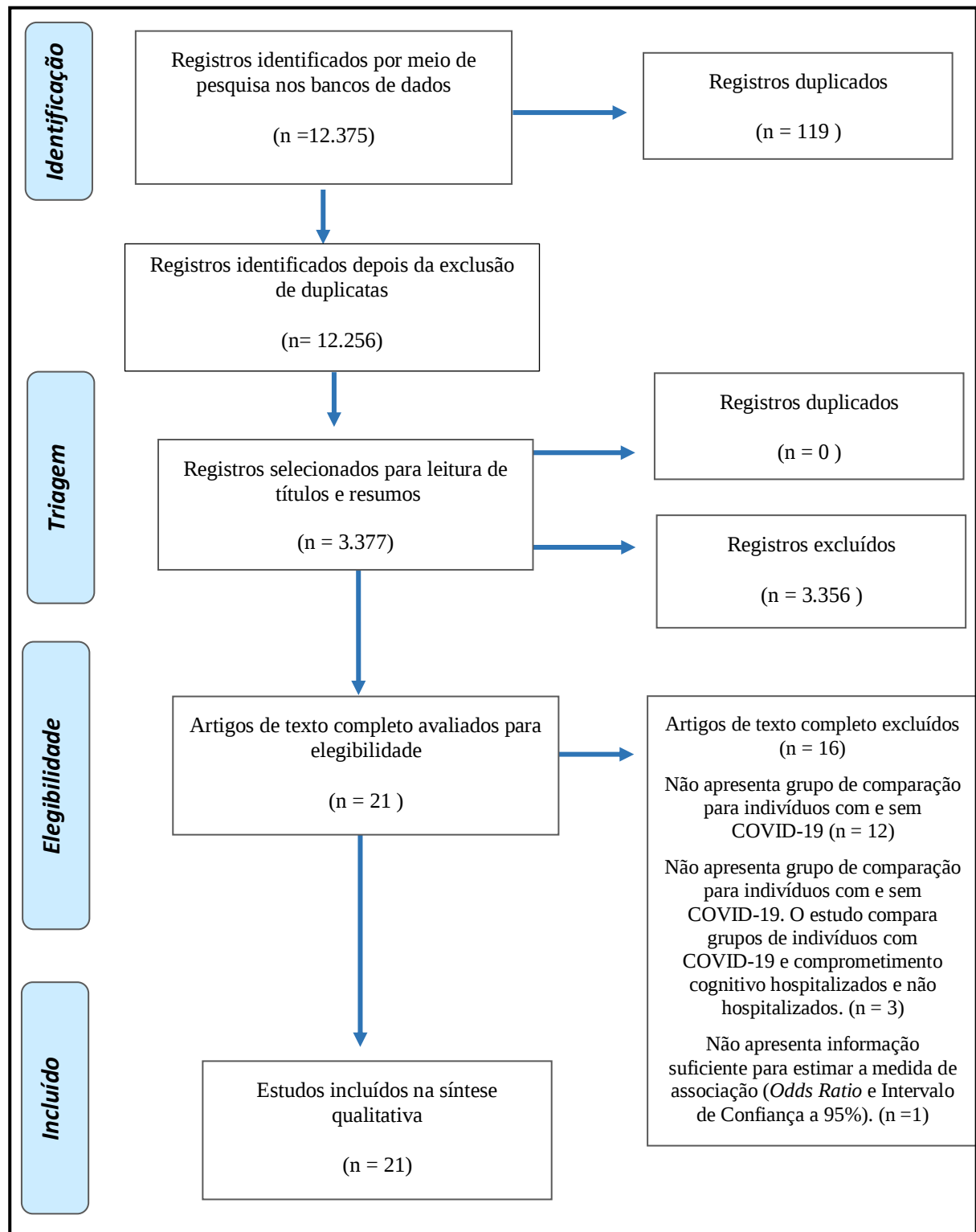
A síndrome respiratória aguda grave gerada pelo coronavírus provocou, em mais de um terço dos pacientes que se encontrava hospitalizado no estágio agudo da doença, manifestações neurológicas, como alterações cognitivas, doenças cerebrovasculares, cefaleia, vertigem, anosmia e ageusia. Esses quadros sintomáticos precisam ser melhor estudados, pois os efeitos da COVID-19 na cognição ainda não estão suficientemente claros no longo prazo (LIU *et al.*, 2021).

O comprometimento cognitivo e as disfunções neurológicas podem estar associados à contaminação por COVID-19. Têm sido motivos de investigações quanto a serem possíveis fatores de risco: processos inflamatórios, cefaleia, alterações clínicas e metabólicas, idade avançada, comorbidades que o sujeito tinha antes da infecção, gravidade da COVID-19 e o tempo de hospitalização (BONIZZATO *et al.*, 2022; ZAWILSKA; KUCZYŃSKA, 2022).

Diante da relevância da avaliação dessas alterações cognitivas originadas de infecção causada por vírus, que afeta a vida do indivíduo diante das sequelas físicas, psicossociais e socioeconômicas, a investigação sobre o tema é justificada. Desse modo, uma revisão sistemática sobre associações entre COVID-19 e comprometimento cognitivo foi realizada, segundo critérios de elegibilidade bem estreitos e busca realizada entre o mês de julho de 2022 e o mês de junho de 2023, utilizando-se as bases de dados eletrônicas MEDLINE (via PubMed), *Web of Science*, *Scopus*, *Embase*, *BVS* e *SciELO*.

Os artigos encontrados nas bases de dados totalizaram 12.375. Após checagem de duplicatas, restaram 12.256 artigos. A leitura de título e resumo possibilitou a separação dos artigos para leitura na íntegra. Em seguida, utilizando-se os critérios de elegibilidade, 21 artigos foram selecionados e estão descritos no fluxograma e nos quadros-resumo a seguir, com os principais achados de cada estudo.

Fluxograma 1: Estratégia de busca dos artigos excluídos e incluídos na investigação sobre associação entre COVID-19 e comprometimento cognitivo



Fonte: elaboração própria.

Quadro 8: Estudos que avaliaram a associação entre COVID-19 e comprometimento cognitivo, comparando grupos com e sem COVID-19

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
1. Greco <i>et al.</i> (GRECO <i>et al.</i>, 2021) 2021 Padua, Itália, IDH: 0,895 Europa <i>Journal of the American Medical Directors Association</i> Fator de impacto: 7.802 Financiamento: Sanofi para o projeto: Estudo Piloto sobre o Fardo da Gripe no Lar de Idosos.	Investigar o impacto da COVID-19 no nível de fragilidade, desempenho físico e cognitivo em residentes de asilos.	Estudo caso-controle.	Amostra: 130 residentes de asilos infectados com COVID-19. Grupo Caso (n=76): n=56 sobreviventes pareados por idade a um Grupo Controle (n=76): n=74 sobreviventes Idade média do caso: 84,4 ± 7,3 anos [média ± DP]. Idade média do controle: 85,1 ± 7,4 anos [média ± DP].	O teste de diagnóstico para infecção por SARS-CoV-2 na casa de repouso é realizado por meio de <i>swab</i> nasofaríngeo desde março de 2020, quando o primeiro caso de COVID-19 foi registrado em um residente.	<u>Função Cognitiva</u> <u>Global:</u> Mini exame do Estado Mental (MEEM): uma escala validada que varia de 0 (pior) a 30 (melhor desempenho cognitivo). Antes da primeira onda da pandemia de COVID-19 (outubro a dezembro de 2019, pré-COVID-19) e depois (junho a julho de 2020, pós-COVID-19).	Associação entre COVID-19 e Declínio Cognitivo: ORajustada = 1,89 (IC 95%: 0,69 a 5,21).	A regressão logística multivariável usou idade, sexo, <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> (CIRS) – índice de comorbidade e fragilidade no pré-COVID para ajuste.	A COVID-19 pode acelerar o processo de envelhecimento de idosos institucionalizados no tocante a desempenho físico e fragilidade em cerca de 20%. O estudo não revelou nenhuma diferença entre sobreviventes e controles do COVID-19 quanto à perda de desempenho cognitivo. Ambos os grupos exibiram uma redução média nas pontuações do MMSE de 1,7.

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
2. Del Brutto <i>et al.</i> (DEL BRUTTO <i>et al.</i>, 2021) Atahualpa, Equador, IDH: 0,740 América do Sul <i>European Journal of Neurology.</i> Fator de impacto: 6.288 Financiamento: Universidad Espíritu Santo, Equador .	Avaliar a ocorrência de declínio cognitivo 6 meses após um episódio de infecção sintomática leve por SARS-CoV-2.	<u>Estudo de coorte prospectivo longitudinal</u> em adultos de meia-idade e idosos residentes na comunidade com e sem histórico de infecção sintomática leve por SARS-CoV-2. <u>Dados de base</u> O desempenho cognitivo foi avaliado duas vezes (primeira rodada de 2013 a 2015 e segunda rodada de 2017 a 2019) por meio da versão em espanhol do <i>Montreal Cognitive Assessment</i> (MoCA).	<u>Amostra:</u> 96 indivíduos preencheram os critérios de inclusão. Três indivíduos foram excluídos das análises, deixando <u>93 indivíduos avaliados com registros repetidos de MoCAs e EEG.</u> Destes, <u>52 indivíduos (56%)</u> tinham histórico de infecção sintomática leve por SARS-CoV-2 entre março e maio. <u>Os 41 indivíduos restantes (44%)</u> não apresentaram manifestações clínicas e eram soronegativos para	Investigação de anticorpos SARS-CoV-2 em duas rodadas realizadas em maio e junho de 2020; sem administração de corticosteroides e sem necessidade de oxigenoterapia ou hospitalização entre aqueles com manifestações clínicas relacionadas à COVID-19. Além disso, todos os indivíduos previamente soronegativos (em maio e junho) foram submetidos a um teste de anticorpo baseado em fluxo lateral repetido	O declínio cognitivo foi definido como uma piora no escore MoCA pós-pandêmico ≥ 4 pontos em comparação com a redução observada entre os escores MoCA pré-pandêmicos iniciais e de acompanhamento. Esse ponto de corte foi selecionado para estratificar os indivíduos com base em nossa experiência histórica com a deterioração do MoCA (antes da pandemia) em indivíduos inscritos no Projeto Atahualpa, que mostrou uma	Associação entre <u>história de infecção sintomática leve por SARS-CoV-2 e declínio cognitivo</u> (variável dependente) ORajustado = 18,1; 95%IC: 1,75–188.	Variáveis conhecidas como modificadoras cognitivas foram utilizadas para ajuste em modelos multivariados: <u>dados demográficos, fatores de risco cardiovascular</u> (obesidade, pressão alta e glicemia em jejum alta), <u>qualidade do sono e sintomas de depressão e o eixo depressão da escala Depression Anxiety Stress 21.</u> A escolaridade não foi utilizada como covariável para evitar colinearidade, pois o MoCA dá um ponto a	Este estudo é o primeiro a demonstrar o declínio cognitivo entre indivíduos com história de infecção sintomática leve por SARS-CoV-2, fornecendo evidências da existência dessa complicação.

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
			SARS-CoV-2. Indivíduos soropositivos assintomáticos e soronegativos sintomáticos não foram incluídos neste estudo, para reduzir o risco de erros de classificação.	(BIOHIT HealthCare Ltd, Cheshire, Reino Unido) no momento deste estudo para avaliar infecções mais recentes (indivíduos com infecções recentes não foram incluídos).	redução média no desempenho cognitivo de ≤ 2 pontos no score do MoCA após quase 4 anos de seguir.		mais para indivíduos com baixa escolaridade.	

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
3. Hall <i>et al.</i> (HALL <i>et al.</i>, 2022) Canadá, IDH: 0,929, América do Norte Brain, Behavior, & Immunity - Health Fator de impacto: 19.227 Financiamento: Canadian Institutes of Health Research (GA3-177733).	Determinar se o <i>status</i> da infecção e a gravidade dos sintomas do COVID-19 estão associados à disfunção cognitiva entre adultos jovens e de meia-idade na população em geral, usando lapsos autorrelatados no controle executivo e uma tarefa padronizada de tomada de decisão.	Um projeto de vários estudos – <i>Canadian COVID-19 Experiences Project</i> (CCEP) – que inclui uma <u>pesquisa de coorte nacional de adultos.</u>	<u>Amostra:</u> 1.958 adultos, de 18 a 54 anos, recrutados como parte do <i>Canadian COVID-19 Experiences Project</i> (CCEP) <u>Mulheres:</u> 1.190 (60,8%) <u>Homens:</u> 768 (39,2%) <u>Idade média total:</u> 37 ± 10,4 anos, desvio padrão. Devido à falta de valores, a amostra para <u>a análise estatística primária</u>, envolvendo os <u>escores da Escala de Avaliação de Disfunções</u>	Os participantes relataram histórico de infecção por SARS-CoV-2 (<u>casos de SARS-CoV-2 confirmados por PCR ou não</u>) e, entre aqueles que relataram uma infecção anterior, a gravidade dos sintomas de COVID-19. O <i>status</i> da infecção por SARS-CoV-2 foi avaliado, usando-se a pergunta "O que melhor descreve SUA experiência com infecção por [SARS-CoV-2]?" onde: <u>1 = NÃO fui infectado.</u>	Os desfechos primários foram sintomas autorrelatados de disfunção cognitiva avaliados por meio de uma forma abreviada da <i>Barkley Deficits in Executive Functioning Scale</i> (BDEFS) e desempenho em uma tarefa validada de desconto de atraso. Adultos jovens e de meia-idade com histórico positivo de infecção por SARS-CoV-2 relataram um número significativamente maior de sintomas de disfunção cognitiva: (Madj= 1,89, SE= 0,08, IC: 1,74, 2,04) do que	Modelos totalmente ajustados que preveem pontuações BDEFS do <i>status</i> de infecção por SARS-CoV-2 e gravidade dos sintomas de COVID-19. <u>Não infectado</u>, n=1.597 (<u>Grupo de referência</u>); <u>Infectado (Nada grave)</u>, n= 57; $\beta=0,01$ (-0,18, 0,21) p=0,881; <u>Infectado (Levemente grave)</u>, n=46; $\beta=0,11$ (-0,17, 0,39) p=0,43 <u>Infectado (moderadamente grave)</u>, n=51; $\beta=0,15$	Esses efeitos permaneceram confiáveis e de magnitude semelhante após o controle de dados demográficos, <i>status</i> de vacinação, frequência de comportamento de mitigação e região geográfica, e após a remoção daqueles que foram intubados durante a hospitalização. Efeitos muito semelhantes – e comparativamente maiores – foram encontrados para a tarefa de desconto de atraso e ao usar apenas <u>casos de SARS-CoV-2 confirmados por</u>	O histórico positivo de infecção por SARS-CoV-2 e a gravidade moderada ou superior dos sintomas de COVID-19 estão associados a sintomas significativos de disfunção cognitiva e desconto de atraso amplificado entre adultos jovens e de meia-idade sem histórico de coma induzido por medicamentos. Entre os infectados, houve uma relação dose-resposta entre a gravidade dos sintomas da COVID-19 e os

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
			<u>Executivas de Barkley (BDEFS) é:</u> n = 1.909 adultos.	<u>2 = fui infectado; e</u> <u>3 = não informado.</u>	seus equivalentes não infectados ($M_{adj} = 1,63$, $SE = 0,08$, IC: 1,47,1,80).	(-0,08, 0,37) p=0,208 <u>Infectado</u> (<u>muito grave</u>), n=17; $\beta=0,52$ (0,06, 0,98) p=0,026 <u>Infectado</u> (<u>Extremamente grave</u>), n=4; $\beta=1,13$ (0,33, 1,92) p=0,005.	<u>PCR</u> (análises de sensibilidade adicionais). O padrão e a significância dos achados foram essencialmente idênticos aos das análises primárias	níveis mais altos de disfunção executiva.

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
4. Qureshi <i>et al.</i> (QURESHI <i>et al.</i>, 2022) Estados Unidos da América, IDH: 0,921 América do Norte Open Forum Infectious Diseases Fator de impacto: 4.423 Financiamento: NIH (5T32LM012410).	Analisar a ocorrência de demência e fatores de risco associados e desfechos após a infecção por SARS-CoV-2, identificados em 110 unidades de saúde nos Estados Unidos.	<u>Representante de grande coorte dos Estados Unidos.</u> Foi identificado o risco de novo diagnóstico de demência após >30 dias após o evento. Índice de hospitalização sem história prévia de demência.	<u>Amostra:</u> Grupo COVID-19 10.403 pacientes com pneumonia associada à infecção por SARS-CoV-2; Grupo Controle 10.403 pacientes com pneumonia não relacionada à infecção por SARS-CoV-2, confirmada por um dos seguintes testes: <u>O Grupo COVID-19</u> (índice de hospitalização) e idade, sexo e raça/etnia foi pareado com o Grupo de controle contemporâneo	Os pacientes com teste laboratorial positivo para SARS-CoV-2 foram identificados com base em nomes e códigos de Identificadores de observação lógica (LOINC). Esses códigos denotam a detecção de RNA de SARS-CoV-2 em amostras respiratórias (swabs nasofaríngeos, lavagem broncoalveolar, escarro) e outras amostras ou detecção do gene SARS-CoV-2 N ou gene RdRp em secreções	<u>Os códigos de diagnóstico primário da CID-10-CM</u> foram usados para identificar pacientes diagnosticados com <u>demência de início recente.</u> A análise incluiu apenas pacientes com histórico médico recente significativo para garantir a integridade dos registros de possíveis comorbidades. Todos os pacientes com diagnóstico médico prévio de demência em qualquer consulta	<u>O risco de demência de início recente</u> foi significativamente maior com <u>pneumonia associada à infecção por SARS-CoV-2 em comparação com pneumonia não relacionada à infecção por SARS-CoV-2:</u> ORajustado=1,3; IC 95% 1,1–1,5 ORajustado=1,3; IC 95% 1,1–1,5 As <u>taxas de demência de início recente de acordo com a faixa etária em pacientes</u> com	<u>Covariáveis para ajuste:</u> idade, sexo, raça/etnia, hipertensão, diabetes <i>mellitus</i>, hiperlipidemia, dependência de nicotina/tabagismo, uso/abuso de álcool, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral prévio e insuficiência cardíaca congestiva. Ajuste adicional para ocorrência de acidente vascular cerebral, choque séptico e intubação/ventilação mecânica durante a hospitalização inicial.	Entre 10.403 pacientes com pneumonia associada à infecção por SARS-CoV-2, 312 pacientes (3%) desenvolveram demência de início recente em um período médio de 182 dias (quartil 1 = 113 dias, quartil 3 = 277 dias), o que foi significativamente maior do que a observada em outras pneumonias (n=263; 2,5%).

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
			(índice de data de admissão do encontro).	respiratórias, tudo por amplificação de ácido nucleico com detecção de sonda.	anterior à consulta índice foram excluídos.	pneumonia e presença ou ausência de infecção por SARS-CoV-2 sugerem que a <u>diferença mais proeminente</u> na ocorrência de demência de início recente <u>ocorreu em pacientes com idade > 70 anos.</u>		

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
5. Nersesjan <i>et al.</i> (NERSESJAN <i>et al.</i>, 2022) Rigshospitalet, Dinamarca, IDH: 0,940, Europa, JAMA Psychiatry Fator de impacto: 25.911 Financiamento: Lundbeck Foundation e da New Nordisk Foundation (NNF21OC0067769).	Investigar comprometimento cognitivo, diagnósticos neuropsiquiátricos e sintomas em sobreviventes de COVID-19 em comparação com pacientes hospitalizados por doença não COVID-19.	Estudo de caso-controle: conduzido entre julho de 2020 e julho de 2021, acompanhou sobreviventes de COVID-19 hospitalizados e pacientes de controle hospitalizados por uma doença não COVID-19, pareados por idade, sexo e condição de unidade de terapia intensiva (UTI) 6 meses após início dos sintomas.	Amostra: Um total de 146 participantes foram inscritos. Grupo Caso: 85 sobreviventes de COVID-19 após internação Mulheres: 36 (42%); Idade média: 56,8 ± 14 anos, desvio padrão Grupo de controle: 61 pacientes de controle pareados com doença não COVID-19 Mulheres: 27 (44%); Idade média: 59,4 ± 13 anos desvio padrão.	Hospitalização por COVID-19. Os critérios de inclusão para o grupo de casos foram: resultados positivos de reação em cadeia da polimerase (PCR) de SARS-CoV-2 por teste nasofaríngeo/traqueal, hospitalização por COVID-19; e idade igual ou superior a 18 anos. Os critérios de inclusão para o grupo controle foram: hospitalização por causas não relacionadas à COVID-19; resultado negativo da PCR para SARS-CoV-2 por teste nasofaríngeo/traqueal durante a hospitalização; idade igual ou superior a	Os participantes foram investigados com a Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MoCA), exame neurológico e uma entrevista semiestruturada. Os desfechos primários foram pontuação total do MoCA e novos diagnósticos psiquiátricos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Décima Revisão (CID-10). Os desfechos secundários incluíram diagnósticos psiquiátricos específicos, sintomas subjetivos e resultados	O estado cognitivo medido pela média geométrica total dos escores MoCA no acompanhamento de 6 meses foi menor entre os sobreviventes de COVID-19 (26,7; 95% CI, 26,2-27,1) do que os controles (27,5; 95% CI, 27,0-27,9). Usando o ponto de corte das pontuações do MoCA de ≤ 26, a frequência de um resultado de teste positivo entre o Grupo de Caso foi de 29% em comparação com 17% entre os controles pareados, em que os sobreviventes de COVID-19 foram mais afetados cognitivamente:	Todos os desfechos foram ajustados para: idade, sexo, internação na UTI, duração da internação e dias de acompanhamento. Os resultados secundários foram ajustados para testes múltiplos.	O estado cognitivo aos 6 meses foi pior entre os sobreviventes de COVID-19, mas a carga geral de sinais e sintomas neuropsiquiátricos e neurológicos entre os sobreviventes de COVID-19 que requerem hospitalização foi comparável à carga observada entre sobreviventes pareados hospitalizados por causas não relacionadas a Causas da COVID-19. O estado cognitivo melhorou substancialmente (P=0,004), de 19,2

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
				18 anos; e residência na mesma área de abrangência na Região da Capital de Copenhage.	de exames neurológicos.	ORajustado: 2,56; IC 95%, 1,10-6,40. <u>Usando o ponto de corte de MoCA de ≤ 24,</u> um teste anormal foi similarmente mais frequente entre o <u>Grupo Caso</u> em comparação com os controles: ORajustado: 10,72; IC 95%, 1,96-200,75.		(IC 95%, 15,2-23,2) na alta para 26,1 (IC 95%, 23,1-29,1) para 15 pacientes com COVID-19 com avaliações de MoCA na alta hospitalar.

Quadro 9: Estudos que compararam grupos de indivíduos com COVID-19 hospitalizados com grupos de indivíduos com COVID-19 não hospitalizados e avaliaram o comprometimento cognitivo.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
1. Becker <i>et al.</i> (BECKER <i>et al.</i>, 2021) Nova York, NY, IDH: 0,944 Estados Unidos da América JAMA Network Open Fator de impacto: 13.37 Financiamento: Wisnivesky.	Investigar as taxas de comprometimento cognitivo em sobreviventes de COVID-19 que receberam tratamento em ambulatório, departamento de emergência (DE) ou internação hospitalar.	Estudo transversal.	740 participantes que foram acompanhados na coorte de pacientes com COVID-19, por meio de um registro do Mount Sinai Health System.	Pacientes com COVID-19 acompanhados por meio de um registro do Mount Sinai Health System. Testaram positivo para SARS-CoV-2 ou apresentaram positividade para anticorpos séricos.	O funcionamento cognitivo foi avaliado por meio de medidas neuropsicológicas bem validadas: <i>Number Span</i> para frente (atenção) e para trás (memória de trabalho), <i>Trail Making Test</i> Parte A e Parte B (velocidade de processamento e funcionamento executivo, respectivamente), fluência fonêmica e categorial (linguagem) e o <i>Hopkins Verbal Learning Test</i> –	Em análises ajustadas, os pacientes hospitalizados eram mais propensos a ter prejuízos na atenção (OR= 2,8; IC95%: 1,3-5,9), funcionamento executivo (OR= 1,8; IC95%: 1,0-3,4), categoria fluência (OR= 3,0; IC 95%: 1,7-5,2), codificação de memória (OR= 2,3; IC95%: 1,3-4,1) e recuperação da memória (OR= 2,2; IC95%: 1,3-3,8) do que os do grupo ambulatorial. Pacientes atendidos no pronto-socorro	Covariáveis para medidas ajustadas: raça e etnia, tabagismo, índice de massa corporal, comorbidades e depressão.	Uma frequência relativamente alta de comprometimento cognitivo vários meses após os pacientes contraírem COVID-19. Prejuízos no funcionamento executivo, velocidade de processamento, fluência de categorias, codificação de memória e recordação foram predominantes entre

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
					Revisado (codificação de memória, recuperação e reconhecimento).	apresentaram maior probabilidade de apresentar fluência categorial prejudicada (OR= 1,8; IC 95%: 1,1-3,1) e codificação de memória (OR= 1,7; IC 95%: 1,0-3,0) do que os tratados ambulatorialmente. Não foram observadas diferenças significativas nas deficiências em outros domínios entre os grupos.		os pacientes hospitalizados. Na coorte relativamente jovem do presente estudo, uma proporção substancial exibiu disfunção cognitiva vários meses após a recuperação do COVID-19.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
2. Blackmon <i>et al.</i> (BLACKMON <i>et al.</i>, 2022) 2022 Jacksonville, Flórida, IDH:0,916 Estados Unidos da América Research Square Fator de impacto: <i>plataforma de pré-impressão</i> Financiamento: Do utilizador do Financiamento: O estudo foi financiado por uma bolsa de pesquisa do <i>Donald and Lucy Dayton Professorship</i> para Teresa Rummans, MD GSD. É apoiado	Avaliar, prospectivamente, perfis neuropsicológicos subjetivos e objetivos em uma coorte mista de pacientes ambulatoriais e hospitalizados.	Estudo transversal.	149 pacientes consentiram em participar do estudo. Destes, 102 (76 eram ambulatoriais e 26 internados) completaram a bateria de testes computadorizada e o questionário de sintomas (68,5%).	Todos os pacientes testaram positivo para síndrome respiratória aguda grave de infecção por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) entre junho de 2020 e março de 2021. O <i>status</i> da infecção era determinado por um ensaio de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) em tempo real de amostras de swab de nasofaringe.	Os participantes preencheram um extenso questionário neurocomportamental (<i>Neuropsych Questionnaire-45</i>) que avalia queixas subjetivas de atenção, memória, ansiedade, depressão, fadiga, sono e dor. Os escores de domínio são somados e classificados como problemas mínimos (0-74), leves (75-149) ou moderados a graves (150-300) com o funcionamento neuropsiquiátrico.	Prevalência de comprometimento cognitivo durante a recuperação do COVID-19. Razão de chances (95% IC) Índice Neurocognitivo Hospitalizado vs Ambulatorial OR= 1,18 (0,22-6,44) Memória Verbal – OR= 2,39 (0,84-6,79) Memória Visual – OR= 10,21 (2,38-43,85)	Pacientes hospitalizados e ambulatoriais relataram altas taxas de comprometimento cognitivo (27-40%), sem diferenças entre os grupos. No entanto, os pacientes hospitalizados apresentaram maiores taxas de comprometimento objetivo na memória visual (30% vs. 4%; p=0,001) e na velocidade psicomotora (41% vs. 15%; p=0,008). O desempenho do teste cognitivo objetivo foi associado com	As descobertas destacam a importância de incluir medidas objetivas de desempenho neurocognitivo como <i>endpoints</i> em ensaios clínicos que investigam, no curto e longo prazo, consequências cognitivas do COVID-19. Déficits cognitivos focais são mais comuns em pacientes hospitalizados do que em pacientes ambulatoriais. O desempenho cognitivo está

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
por uma bolsa de desenvolvimento de carreira do NIH (K23AG064029) e por financiamento da <i>Alzheimer's Association</i> e <i>Chan-Zuckerberg Foundation</i> . OP é apoiado pelo NIH					2. A bateria central de testes do CNS- <i>Vital Signs</i> é composta por 7 subtestes: memória verbal, memória visual, toque do dedo (velocidade do motor), codificação de dígitos de símbolos, <i>Stroop</i> (atenção seletiva).	Velocidade Psicomotora – OR= 2,63 (0,82-8,40) Tempo de reação – OR= 2,22 (0,56-8,75) Atenção Complexa – OR= 1,62 (0,37-7,12) Flexibilidade Cognitiva – OR= 1,58 (0,47-5,25).	ansiedade, depressão, fadiga e dor no ambulatório, mas não no grupo hospitalizado.	associado a sintomas neuropsiquiátricos em pacientes ambulatoriais, mas não hospitalizados. Medidas neurocognitivas objetivas podem fornecer.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
3. Crivelli <i>et al.</i> (CRIVELLI <i>et al.</i>, 2022) Buenos Aires, Argentina. IDH:0,842 Arquivos de Neuro-Psiquiatria Fator de impacto: 2.035 Financiamento: Não há financiamento declarado.	Descrever o perfil cognitivo de uma coorte de sobreviventes da COVID-19 atendidos em uma clínica neurológica em Buenos Aires, Argentina. Além disso, foi avaliado o impacto da COVID-19 nas funções cognitivas em adultos sem queixas cognitivas antes da infecção, disfunção cognitiva de acordo com a gravidade da doença e fatores de risco cognitivos.	Estudo de coorte.	<u>45 pacientes pós-COVID-19 e 45 controles.</u>	Resultado positivo de SARS-CoV2 RT-PCR De <i>swabs</i> nasofaríngeos.	A triagem cognitiva foi realizada usando a versão argentina do MoCA. A atenção foi avaliada com o <i>Trail Making A, Digit Span Forwards e Digit-Symbol Coding</i>. A memória foi testada usando <i>Craft Story, Rey Auditory Verbal Learning Test e Delayed Recall do Benson Figure Test</i>. A avaliação da função executiva incluiu <i>Trail Making B, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test</i> e	Preditores de comprometimento cognitivo: Escore de demência CAIDE OR= 0,21 CI 0,00, 1,15; p- 0,14 Idade (anos) OR= 1,19 IC 0,89, 1,75; p- 0,3 Masculino OR= 49,7 CI 0,66, 41986,3; p- 0,15 Feminino OR= 49,8; IC 0,67, 6,54; p- 0,14 Escolaridade OR= 1,00 IC 0,26, 6,54; p- >0,9 Obesidade OR= 4472,3 CI 0,97, 5012838000; p- 0,11 Hipertensão	Variáveis clínicas e demográficas.	Os resultados mostraram que os déficits podem ser identificados predominantemente nas funções executivas e na atenção, e têm um efeito menor na memória e na linguagem. Além disso, esses déficits não variam de acordo com a gravidade da doença medida pela escala de gravidade COVID-19 da OMS. O estudo relatou que a disfunção cognitiva não variou

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
					Fluência fonológica. <i>Benson Figure and Clock Drawing Test</i> avaliou as habilidades visuoespaciais. Por fim, a linguagem foi avaliada por meio do <i>Multilingual Naming Test</i> e fluência semântica.	OR= 0,0; CI NA, 14383040000; p- >0,9 HADS Depressão OR= 2,22; CI 1.17, 6.54; p- 0,056 HADS Ansiedade OR= 0,49; IC 0,18, 0,84; p- 0,043 Atividade física OR= 0,21; IC 0,00, 10,1; p- 0,4.		significativamente entre os grupos de gravidade leve e moderada.

Quadro 10: Estudos que não apresentaram grupos de comparação para indivíduos com e sem COVID-19

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
1. Carrillo-Garcia <i>et al.</i> (CARRILLO-GARCIA <i>et al.</i> , 2021) 2021 Madri, IDH: 0,863 Espanha. European Geriatric Medicine Fator de impacto: 3.269 Financiamento: Não há financiamento declarado.	Analisar fatores associados à mortalidade em 3 meses e reinternações, declínio funcional e cognitivo, anorexia e distúrbios afetivos em pacientes com idade > 70 anos sobreviventes após internação hospitalar por SARS-CoV-2.	Estudo observacional longitudinal.	300 pacientes >70 anos foram internados por COVID-19, 176 (58,6%) receberam alta. Destes, 11 foram excluídos, por se recusarem a participar, resultando em uma amostra de 165 .	O diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2, definido de acordo com critérios de confirmação com Polymerase Chain Reaction (PCR) ou como casos suspeitos (com base em resultados clínicos, de imagem e laboratoriais).	O estado cognitivo foi analisado por meio da <i>Red Cross Mental Scale (RCMS)</i> , que varia de 0 (sem comprometimento cognitivo) a 5 (comprometimento cognitivo grave), considerando uma pontuação ≥ 2 como presença de demência.	A deterioração funcional pós-hospitalização foi associada à persistência da deterioração em 3 meses (OR= 24,57; IC 95% 9,24–65,39) , deterioração cognitiva (OR= 2,32; IC 95% 1,03–5,25) e afetiva (OR= 4,40; IC 95% 1,84–10,55).	Idade e sexo.	A presença de declínio funcional na alta hospitalar foi a única variável significativamente associada ao comprometimento cognitivo em 3 meses.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
2. Cristillo <i>et al.</i> (CRISTILLO <i>et al.</i>, 2022) Bréscia, Itália IDH:0,895 <i>Aging Clinical and Experimental Research</i> Fator de impacto: 4.481 Financiamento: Não há financiamento declarado.	Avaliar os fatores associados aos déficits cognitivos 6 meses após a internação por COVID-19.	Estudo de coorte observacional.	Amostra de 106 pacientes.	Pacientes internados por COVID-19. Admitidos na Enfermaria de Pneumologia do Hospital ASST – <i>Spedali Civili, Brescia</i> (Itália). Os dados de internação incluíram a gravidade da doença COVID-19, classificada de acordo com a <i>quick Sequential Organ Failure Assessment</i> (qSOFA) e <i>Brescia-COVID Respiratory Severity Scale</i>	Por meio de um exame clínico e neurológico completo, incluindo a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA). As avaliações de acompanhamento foram realizadas por neurologistas e todos os dados foram imputados e verificados por quatro médicos. Pacientes com sinais e sintomas ocorreram durante a infecção por SARS-CoV2 e duraram mais de 12 semanas, não explicado por um diagnóstico	<u>Pontuação do NHS de vulnerabilidade pré-mórbida (OR= 1,27; IC 95% 1,05–1,6; p = 0,029)</u> <u>Doenças pulmonares mais graves (BCRSS > 1 OU 4,73; IC 95% 1,53–14,63; p = 0,003), com maior prevalência de pacientes que necessitam de O2 tratamento (100% vs. 77,1%; p = 0,024). Inversamente, os dois grupos não diferiram para idade (70,3 vs 64,0 p = 0,085) e</u>	Modelo de regressão logística ajustado por idade, nível educacional e sexo.	A gravidade do COVID-19 e o escore pré-mórbido do <i>System National Health Service</i> (NHS) foram confirmados como os únicos preditores de sobrevivência de déficits cognitivos de longo prazo em modelo de regressão logística ajustado por idade e sexo (Exp(B) = 1,27, p = 0,04 e Exp(B) = 4,73, p = 0,007, respectivamente). Especificamente, pacientes com alta vulnerabilidade

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
				(BCRSS), um algoritmo usando recursos de exame do paciente junto com a necessidade de níveis crescentes de suporte respiratório (oxigenoterapia de baixo fluxo/alto fluxo, intubação) para sugerir recomendações de tratamento.	alternativo, foram identificados como afetados pela síndrome “Long-COVID”, de acordo com as diretrizes do NICE (2020).	<u>distribuição por sexo (F% 44,4% vs. 22,9%, p = 0,061);</u> Estes são os únicos preditores de déficits cognitivos de longo prazo que sobrevivem em modelo de regressão logística ajustado por idade e sexo (Exp(B) = 1,27, p = 0,04 e Exp(B) = 4,73, p = 0,007, respectivamente.		pré-mórbida (NHS > 8) e doença COVID-19 moderada a grave (BCRSS > 1) exibiram um risco aumentado de 5,84 de déficits cognitivos (95% IC 1,87–18,27) em comparação com pacientes com insuficiência respiratória leve doença (BCRSS < 1) e menor vulnerabilidade (NHS < 8); a logística exibiu semelhante resultado.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESEFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
3. Henneghan <i>et al.</i> (HENNEGHAN <i>et al.</i>, 2022) 2022 Texas, IDH: 0,917 Estados Unidos da América <i>Frontiers in Psychology</i> Fator de impacto: 4.232 Financiamento: Esta pesquisa foi financiada em parte pelos Institutos Nacionais de Saúde (R01CA226080 para SK, K01NR018970 para AH e T32NR019035 para EG).	Examinar os resultados cognitivos em casos de COVID-19 não crítica, leve a moderado.	Estudo transversal.	72 adultos.	UPenn Patient Health-General Health Questionnaire foi utilizado para medir o histórico de saúde, e o questionário COVID-19 Experiences (COVEX) para medir diagnósticos, sintomas e comportamentos específicos de COVID (Repositório NIH de ferramentas de pesquisa COVID-19). O questionário COVEX define a gravidade da doença como leve (“tosse	Administrou-se o BrainCheck. O BrainCheck inclui o Trail Making Test para Função executiva (flexibilidade cognitiva), o Teste de Substituição de Símbolos de Dígitos para atenção e velocidade de processamento, o Teste Stroop para função executiva (inibição de resposta) e o Teste de Aprendizagem de Lista para memória verbal imediata e atrasada.	O status de minoria e sofrimento psicológico reduziram o efeito da idade no comprometimento cognitivo (OR = 0,951, 95% CI = 0,90–0,99, p = 0,05); o status de minoria teve o maior tamanho de efeito de todos os preditores (OR = 1,6, IC 95% = 0,56–4,5, p = 0,39). Ansiedade, sintomas depressivos, fadiga e distúrbios do sono não foram associados ao comprometimento cognitivo objetivo, mas foram relacionados ao comprometimento		O grupo do estudo e outros mostraram que os homens tendem a ter resultados cognitivos piores após certas condições neurológicas, especialmente aquelas que envolvem efeitos do cromossomo X. As descobertas sugerem que um subgrupo de indivíduos mais jovens pode ser mais vulnerável aos efeitos cognitivos e psicossociais do COVID-19. Os casos de COVID-19 aumentaram em adultos mais jovens, mas os sintomas/gravidade de COVID-19 não foram

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
				seca dor de cabeça, náuseas/diarreia, dores. febre baixa, sem necessidade de consultar um médico ou hospitalização”), moderada [“tosse, febre alta (acima de 100,0° Fahrenheit ou 37,8° Celsius), calafrios, sensação de que não consegue sair da cama, falta de ar]”, grave (“falta de ar, complicações levando a pneumonia”) e crítico (“insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção ou falha”).		cognitivo subjetivo ($p < 0,001$). Maior número de sintomas de COVID-19 foi correlacionado com menor função cognitiva subjetiva ($r = -0,38$, $p = 0,001$) e função social ($r = -0,28$, $p = 0,02$) A gravidade moderada do COVID-19 foi associada ao comprometimento da velocidade de atenção/processamento ($r = 0,27$, $p = 0,03$).		associados à função cognitiva objetiva geral, mas a doença de gravidade moderada foi correlacionada com comprometimento da velocidade de atenção/processamento.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESEFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
4. Lamontagne <i>et al.</i> (LAMONTAGNE <i>et al.</i>, 2021) Kingston, Canadá. IDH : 0,929 Brain, behavior, & immunity - health Fator de impacto: 19.227 Financiamento: Não há financiamento declarado.	Investigar o humor e o funcionamento cognitivo em indivíduos que se recuperaram da infecção por COVID-19.	Estudo de coorte prospectivo.	100 adultos masculinos e femininos.	Diagnóstico de COVID-19 confirmado por um teste de anticorpo ou <i>polymerase chain reaction</i> (PCR).	Avaliar habilidades cognitivas, aplicamos o <i>Attention Network Test</i> (ANT). Avaliar as habilidades cognitivas atuais (autorrelatadas): os participantes preencheram a <i>Attention Control Scale</i> (ACS; Derryberry e Reed, 2002), que avaliou o foco e o deslocamento da atenção. Os participantes também concluíram o <i>Perceived Stress</i>	Dentro do grupo controle, as pontuações de conflito ANT correlacionaram-se significativamente com pontuações no ACS Atenção Deslocamento [r(48)= - 0,38, p = 0,04], mas não Foco de Atenção [r(48) = -0,23, p = 0,25]. Teste de rede de atenção (ANT): houve um efeito principal significativo da Condição [F(2.166) = 9,72, p < 0,001];		A fase <i>post-acute sequelae of COVID-19</i> (PASC), foi exclusivamente associada a um comprometimento seletivo no funcionamento executivo, mas não na orientação ou alerta atencional, destacando a especificidade da disfunção cognitiva pós-infecção por COVID. Déficits cognitivos distintos também foram observados nos meses seguintes à infecção por COVID-19, corroborando relatos de nevoeiro

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
					<i>Scale</i> (PSS); o <i>Pandemic Stress Index</i> (PSI).	precisão no grupo de controle (M = 96,0%, SE = 2,3) foi significativamente maior do que o COVID-19 agudo (M = 83,2%, SE = 5,9) Tempo de reação: surgiu uma interação de grupo de condição de 2 vias [F(6.140) = 1,79, p = 0,04]. Houve também uma interação significativa dentro da condição neutra [F(9,213) = 3,11, p = 0,001] Redes de atenção: indivíduos com diagnóstico prévio de		cerebral em sobreviventes de COVID-19. Isso sugere que os déficits cognitivos no PASC são complexos e matizados, talvez influenciados por fatores como a gravidade da doença aguda (ou seja, hospitalização) ou o ensaio neuropsicológico usado para avaliar a cognição.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
						COVID-19 tiveram tempo de reação mais altos para conflito em comparação aos controles [t(82) ¼ -1,85, p ¼ 0,03], implicando eficiência reduzida na rede executiva. Houve diferença significativa entre o COVID-19 Subgrupos [F(3,77) = 2,17, p < 0,05].		

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESEFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
5. Liu <i>et al.</i> (LIU <i>et al.</i>, 2021) 2021 Chongqing, IDH: 0,768 China. Molecular Neurodegeneration Fator de impacto: 18.879 Financiamento: Este estudo é financiado pela Fundação Nacional de Ciências Naturais da China (81930028 para WYJ, 81971024 para YHL).	Avaliar o estado cognitivo atual e o declínio cognitivo longitudinal em pacientes idosos recuperados de COVID-19.	Estudo transversal.	Foram elegíveis para esta pesquisa 1.539, pacientes , incluindo 238 casos graves e 1.301 casos não graves. Foram recrutados como controles 466 cônjuges.	O diagnóstico de COVID-19 foi baseado na orientação provisória da Organização Mundial de Saúde. A gravidade da COVID-19 foi definida como grave ou não grave, seguindo as diretrizes da <i>American Thoracic Society</i> para pneumonia adquirida na comunidade. Assim, casos graves com COVID-19 foram definidos como: febre ou suspeita e infecção respiratória, além de,	O estado cognitivo atual foi avaliado por meio de uma versão chinesa do <i>Telephone Interview of Cognitive Status-40</i> (TICS-40) e o declínio cognitivo longitudinal foi avaliado por meio de um <i>Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly</i> (IQCODE).	Os pacientes com COVID-19 tiveram pontuações TICS-40 mais baixas do que os controles [mediana (IQR): 29 (25 a 32) vs. 30 (26 a 33), $p < 0,001$]. Pacientes graves com COVID-19 apresentaram declínio cognitivo com mais frequência do que pacientes não graves com COVID-19 [141 (59,24%) vs. 373 (28,67%), $p < 0,001$] e controles [141 (59,24%) vs. 100 (21,46%)], $p < 0,001$]. Pacientes não graves com COVID-19	Os modelos de regressão linear foram ajustados para: idade e sexo, e na próxima etapa, variáveis incluindo educação nível, IMC, gravidade da COVID-19, internação em unidade de terapia intensiva (UTI), oxigenoterapia de alto fluxo, <i>delirium</i>, hipertensão, diabetes <i>mellitus</i>, hiperlipidemia, histórico de Acidente Vascular Cerebral (AVC),	Os pacientes com COVID-19, incluindo casos graves e não graves, tiveram piores resultados cognitivos 6 meses após a recuperação, indicando que a infecção por SARS-CoV-2 pode afetar o desempenho cognitivo de longo prazo, principalmente em pacientes graves, entre os quais 35,71% dos pacientes apresentavam comprometimento cognitivo atual e 59,24% relataram declínio cognitivo longitudinal.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
				pelo menos, uma das seguintes condições: frequência respiratória >30 respirações/min. desconforto respiratório grave ou SpO2 < 90% em ar ambiente. Os cônjuges não infectados foram confirmados como não infectados por sequenciamento de alto rendimento ou ensaio de <i>reverse transcriptase polymerase-chain-reaction assay</i> (RT-PCR) para espécimes de <i>swab</i> nasal e faríngeo.		também apresentaram declínio cognitivo com mais frequência do que os controles [373 (28,67%) vs. 100 (21,46%), p = 0,003].	doença coronariana e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foram adicionados aos modelos ajustados. No modelo final de regressão multivariada com ajuste para idade e sexo.	Esta hipótese é evidenciada por nosso achado de que pacientes graves com COVID-19 apresentaram pior comprometimento cognitivo, pois esses pacientes estavam em um estado mais hipóxico mesmo meses após a recuperação. Além disso, a gravidade da COVID-19 e a internação na UTI foram associadas a um risco aumentado de comprometimento cognitivo.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESEFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
6. Mirfazeli <i>et al.</i> (MIRFAZELI <i>et al.</i>, 2022) Teerã, Irã. IDH : 0,783 <i>Neurological Sciences</i> Fator de impacto: 3.83. Financiamento: Não há financiamento declarado.	Investigar a associação da manifestação clínica aguda do COVID-19 e características sociodemográficas dos pacientes e a experiência de sintomas futuros de COVID-19.	Estudo de coorte.	95 pacientes.	O diagnóstico de COVID-19 foi baseado em um ensaio de <i>polymerase chain reaction (PCR)</i> de transcrição reversa em tempo real positivo usando um <i>kit</i> de detecção de ácido nucleico COVID-19 ou uma tomografia computadorizada de tórax anormal compatível com um achado típico de COVID-19, conforme relatado por três especialistas (um especialista em medicina de emergência, um especialista em	Usamos uma versão traduzida para o <i>persa do Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-BLIND 7.1</i> para telefonia cognitiva avaliação. Uma versão de avaliação por telefone, desprovida de seu componente visual, também foi validada.	Não houve associação entre a gravidade da COVID-19 na fase aguda e o número de sintomas prolongados da COVID ($F(1,93) = 0,75$, $p = 0,45$) e escores de função cognitiva (MoCA) ($F(1,90) = 0,073$, $p = 0,787$) no acompanhamento. Foi demonstrado que a duração da COVID-19 estava associada a um menor escore de MoCA, embora confundido pelo efeito da idade ($F(1,86) = 2,54$, $p = 0,11$, $F(2,85) = 26,04$, $p = 1.5e - 9$).		Houve uma associação entre as manifestações clínicas da fase aguda de COVID-19 e sintomas posteriores de COVID-19 e sequelas cognitivas, embora a gravidade dos sintomas da fase aguda não tenha sido significativamente associada a essas consequências de longo prazo.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
				doenças infecciosas e um pneumologista). O diagnóstico foi apoiado por exames laboratoriais relacionados (bioquímica e fatores inflamatórios). Os pacientes foram diagnosticados com COVID-19 de acordo com as diretrizes provisórias da Organização Mundial da Saúde.				

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESEFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
7. Miskowiak <i>et al.</i> (MISKOWIAK <i>et al.</i>, 2021) 2021 Copenhague, Dinamarca IDH: 0,940 European Neuropsychopharmacology Fator de impacto: 5.415 Financiamento: Papel da fonte de financiamento: Departamento de Medicina Pneumológica e Unidade de Pesquisa Respiratória, <i>Bispebjerg University Hospital</i>, forneceu apoio financeiro para o estudo. O financiador não teve mais nenhum papel no	Investigar a frequência, o padrão e a gravidade das deficiências cognitivas 3 a 4 meses após a alta hospitalar por COVID-19, sua relação com queixas cognitivas subjetivas, qualidade de vida e variáveis da doença.	Estudo transversal.	29 pacientes.	O diagnóstico de COVID-19 foi feito por um teste positivo de polymerase chain reaction (PCR) trato respiratório superior ou um título de IgG positivo para COVID-19.	As funções cognitivas objetivas foram avaliadas com uma bateria de teste de cognição baseada em desempenho breve (< 20 min) consistindo na versão dinamarquesa <i>Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry</i> (SCIP-D) e no <i>Trail Making Teste- Parte B</i> (TMT-B). Esses testes medem o aprendizado verbal e a memória, memória de trabalho, fluência verbal,	A comparação entre os escores reais e esperados dos pacientes revelou que, em média, os pacientes apresentaram comprometimento cognitivo global pronunciado no SCIP com um grande tamanho de efeito (SCIP Total: $t = -3,60$, $df = 28$, $p = 0,001$, Cohen's $d = -0,85$) e prejuízos na aprendizagem verbal e na função executiva com grandes tamanhos de efeito para (VLT-1: $t = -3,12$, $df = 28$,	Ajustados para idade, sexo e níveis de escolaridade.	A porcentagem de pacientes com comprometimento cognitivo objetivo clinicamente significativo variou de 59% a 65%, dependendo dos pontos de corte aplicados para determinar a relevância clínica do comprometimento, sendo o aprendizado verbal e as funções executivas os mais afetados. A investigação da relação entre o estado cognitivo e a gravidade da doença aguda por

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESEFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
desenho do estudo; na coleta, análise e interpretação dos dados; na redação do relatório; e na decisão de submeter o artigo para publicação.					Velocidade de processamento e função executiva. Além disso, as funções cognitivas subjetivas foram avaliadas com o Questionário de Falhas Cognitivas.	p=0,004, Cohen's d = -0,81; TMT-B: t = -3,46, df = 28, p = 0,002, d de Cohen = -0,81). Prejuízos moderados foram observados na memória de trabalho, fluência verbal e velocidade psicomotora (WMT: t = -2,33, df = 28, p = 0,03, Cohen's d = -0,70; VFT: t = -2,32, df = 28, p = 0,03, d de Cohen = -0,59; PMT: t = -2,15, df = 28, p = 0,04, d de Cohen = -0,51). Em contraste, os pacientes não foram significativamente prejudicados no teste de		COVID-19 não revelou associações entre deficiências cognitivas globais e duração da hospitalização, necessidades totais de oxigênio durante a hospitalização, tempo desde a alta ou os seguintes marcadores de gravidade da doença aguda: linfócitos, PCR, ferritina ou necessidade de oxigênio nasal de alto fluxo (níveis de p > 0,56). A relação entre mais deficiências cognitivas e pior função pulmonar sugere que a oferta reduzida de oxigênio ao cérebro pode

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
						memória verbal atrasada (VLT-D: p = 0,16).		desempenhar um papel nas deficiências cognitivas dos pacientes. Em conclusão, demonstra-se na amostra de 29 pacientes que 59-65% sofrem de distúrbios cognitivos clinicamente relevantes prejuízos 3-4 meses após a hospitalização com COVID-19, que tem grandes tamanhos de efeito para a cognição global, aprendizagem verbal e funções executivas.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESEFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
8. Miskowiak <i>et al.</i> (MISKOWIAK <i>et al.</i>, 2022) Copenhague, Dinamarca IDH: 0,940 European Neuropsychopharmacology Fator de impacto: 5.415. Financiamento: O Departamento de Pneumologia e a Unidade de Pesquisa Respiratória do <i>Bispebjerg University Hospital</i> forneceram suporte financeiro para o estudo. O financiador não teve mais nenhum papel no desenho do estudo; na	Explorar: (I) a frequência, padrão, e gravidade das deficiências cognitivas 1 ano após a hospitalização com COVID-19; (II) a trajetória das deficiências cognitivas de 3 meses a 1 ano após a hospitalização; (III) a associação entre deficiências cognitivas, funcionamento e qualidade de vida; e (IV) se os prejuízos cognitivos 3 meses	Estudo longitudinal de pacientes internados com COVID-19.	25 pacientes.	O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado após a hospitalização com base em um teste positivo de polymerase chain reaction (PCR) para SARS-CoV-2 do trato respiratório superior ou um título de IgG positivo para COVID-19.	A função cognitiva foi avaliada com o <i>Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry Danish Version</i> (SCIP-D), que consiste em cinco subtestes: (1) aprendizado verbal (VLT-I), (2) memória de trabalho (WMT), (3) fluência verbal (VFT), (4) memória atrasada (VLT-D) e (5) velocidade de processamento (PST) e <i>Trail Making Test- Parte B</i> (TMT-B).	A comparação entre as pontuações reais e esperadas dos pacientes com base na idade, sexo e educação revelou que, em média, os pacientes apresentaram comprometimento cognitivo global pronunciado no SCIP com um tamanho de efeito grande (SCIP Total: $t = -3,09$, $df = 27,42$, $p = 0,002$, d de Cohen = $-0,87$). Grande tamanho de efeito foi observado no teste de memória de trabalho ($t = -3,37$, $df = 25,94$, $p = 0,002$, Cohen's $d = -0,91$). Os pacientes exibiram deficiências	Ajustado por idade, sexo e escolaridade.	<u>A trajetória observada das funções cognitivas de 3 meses a 1 ano após a hospitalização com COVID-19 indica que pacientes com cognição prejudicada 3 meses após a hospitalização não melhoram após 1 ano</u>, enquanto pacientes sem comprometimentos após 3 meses permanecem cognitivamente normais. Nosso achado de que prejuízos cognitivos 3 meses após a hospitalização foram

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
recolha, análise e interpretação dos dados; na redação do relatório; e na decisão de submeter o artigo para publicação.	após a hospitalização estão associados a sintomas de depressão subsequentes após 1 ano.				As funções cognitivas subjetivas foram avaliadas com o Questionário de Falhas Cognitivas (CFQ).	cognitivas globais com um grande tamanho de efeito (SCIP total: $t = 2,67$, $df = 31,4$, $p = 0,012$, Hedges' $g = 0,78$). Tamanhos de efeito moderados a grandes foram observados no teste de aprendizado verbal-imediato ($t = 2,25$, $df = 30,73$, $p = 0,032$, Hedges' $g = 0,67$), WMT ($U = 814,00$ $p = 0,007$, $r = -0,30$) e - atrasado ($t = 2,10$, $df = 31,30$, $p = 0,044$, Hedges' $g = 0,62$).		moderadamente associados com sintomatologia depressiva subsequente após 1 ano fornece evidências preliminares de que o oposto também pode ser o caso. Este estudo prospectivo de acompanhamento revelou que 48-56% dos pacientes sofrem de comprometimentos cognitivos clinicamente relevantes 1 ano após a hospitalização com COVID-19.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESEFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
9. Romagnolo <i>et al.</i> (ROMAGNOLO <i>et al.</i>, 2021) 2021 Turim, Itália. IDH: 0,895 <i>Journal of Neurology</i> Fator de impacto: 6.682. Financiamento: O Dr. Romagnolo recebeu bolsas de apoio e honorários de palestrante da AbbVie, honorários de palestrante da Chiesi Farmaceutici e bolsas de viagem da Lusofarmaco, Chiesi Farmaceutici, Medtronic e UCB Pharma.	Avaliar, em uma grande coorte de pacientes consecutivos admitidos no Pronto Socorro diagnosticados com COVID-19, a prevalência de comorbidades neurológicas e sua possível associação com uma forma mais grave de início da COVID-19.	Controle de caso.	344 pacientes.	A gravidade da COVID-19 no momento da admissão no pronto-socorro foi avaliada por meio dos critérios de 2007 da <i>Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society</i> para definir pneumonia grave adquirida na comunidade. Doença grave foi identificada em pacientes apresentando um critério maior ou três ou mais critérios menores.	Em todos os pacientes, avaliou-se comorbidades neurológicas e não neurológicas. Uma condição médica foi atribuída ao paciente quando: (a) diagnóstico definido, e/ou (b) resultados de exames diagnósticos inequívocos, e/ou (c) tratamento médico/cirúrgico específico, e/ou (d) acompanhamento específico foi relatado. Além disso, foram revisadas notas clínicas anteriores	A análise de regressão logística binária univariada revelou que uma forma mais grave de infecção foi significativamente associada à presença de doença neurológica (OR 5,855; IC 95% 3,387–10,122; p = 0,001). Na análise de regressão logística binária multivariada, a presença de doenças neurológicas permaneceu independentemente associada à infecção grave (OR 2.305; IC 95% 1,053–5,046; p = 0,012).	Ajustando por idade e Índice de Comorbidade de Charlson (CCI).	Pacientes com comorbidade neurológica apresentaram OR 2,3 para COVID-19 grave, mesmo após incluir idade e outras características clínicas e demográficas na análise multivariada. Até o momento, a incidência de sintomas ou síndromes neurológicas de início recente associadas à COVID-19 foi relatada, mas ainda falta a descrição da relação entre

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
					disponíveis em arquivos eletrônicos hospitalares.	Após dividir a amostra em pacientes sem nenhuma comorbidade, pacientes com doença neurológica sem outras comorbidades, pacientes com outras comorbidades sem doenças neurológicas e pacientes com doenças neurológicas e outras comorbidades, o último grupo apresentou a associação mais forte com COVID-19 grave (OR 7.394; 95%CI 1.840–29.704; p = 0,005), em comparação com pacientes com doenças neurológicas (OR 2,332; IC 95% 1,202–6,858; p = 0,035)		comorbidades neurológicas pré-existentes e a gravidade da infecção. A análise multivariada mostrou que, mesmo corrigindo para idade, institucionalização e comorbidades, a presença de doenças neurológicas parece estar independentemente associada a uma forma mais grave de infecção. A associação mais forte com COVID-19 grave foi observada

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
						ou não neurológicas (OR 1,724; IC 95% 1,100–3,790; p = 0,041) comorbidade isolada. Pacientes acometidos por doenças cerebrovasculares e comprometimento cognitivo apresentaram maior prevalência de infecção grave, menor taxa de alta domiciliar e maior taxa de ventilação mecânica não invasiva ou indicação de terapia intensiva, significativamente diferentes de pacientes sem doenças neurológicas (p < 0,001).		em pacientes com doenças neurológicas e outras comorbidades.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESEFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
10. Schild <i>et al.</i> (SCHILD <i>et al.</i> , 2023) Colônia, Alemanha. IDH: 0,947 <i>Journal of Neurology</i> Fator de impacto: 6.682. Financiamento: Não há interesses financeiros ou não financeiros relevantes a serem divulgados.	Avaliar o perfil neuropsicológico de pacientes com doença de COVID-19 aguda assintomática a leve/moderada, que relata déficits cognitivos como parte da síndrome pós-COVID-19.	Controle de caso.	58 pacientes.	Os pacientes foram recrutados em ambulatorios especializados em neurologia ou psiquiatria pós-COVID-19 entre 03/2021 e 09/2021.	Os testes de triagem cognitiva foram o Mini-Mental State Exame (MMSE) , no início da avaliação neuropsicológica, e Montreal Cognitive Assessment (MoCA) no final. Para avaliar os sintomas de depressão e ansiedade, foi utilizada a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. Para avaliar a fadiga, aplicou-se a <i>Fatigue Severity Scale</i> .	Testes neuropsicológicos estendidos revelaram um <i>neurocognitive disorder</i> (NCD) em 31 (59,6%) participantes com NCD menor na maioria dos casos (n = 26). Em pacientes com NCD, os domínios cognitivo aprendizagem/memória e funções executivas estavam prejudicados em 60,7%, atenção complexa em 51,6%, linguagem em 35,5% e função perceptivo-motora em 29,0%. Os perfis cognitivos foram associados à sonolência		O comprometimento neurocognitivo pode ser confirmado em cerca de 60% dos indivíduos com déficits autorrelatados como parte da síndrome pós-COVID-19 , após um curso leve e agudo da doença COVID-19. Notavelmente, os testes de triagem não podem detectar essa disfunção de forma confiável. Avaliações psiquiátricas padrão não mostraram associação com perfis cognitivos. Estudos

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
					A qualidade do sono foi medida com o índice <i>Pittsburgh Sleep Quality</i> e a sonolência diurna foi avaliada com a Escala de Sonolência de <i>Epworth</i> .	diurna, mas não à depressão, ansiedade, qualidade do sono, estado geral de saúde total ou fadiga.		longitudinais são necessários para avaliar melhor o curso dos déficits neurocognitivos e esclarecer a fisiopatologia.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESEFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
11. Stavem <i>et al.</i> (STAVEM <i>et al.</i>, 2022) Nordby Hagen, Noruega. IDH : 0,938 PLOS ONE Fator de impacto: 3.752. Financiamento: Os autores não receberam financiamento específico para este trabalho.	Determinar a prevalência de déficits cognitivos objetivos em uma coorte geográfica de pacientes não hospitalizados bem caracterizados 8 a 13 meses após o COVID-19. Além disso, investigar variáveis associadas a déficits neurocognitivos com foco especial em sintomas sugestivos de envolvimento do sistema nervoso central (SNC) durante a fase	Estudo de coorte.	233 participantes.	Para este estudo, inicialmente convidou-se indivíduos de 18 anos com polymerase chain reaction (PCR) positiva para síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-CoV-2) dos laboratórios de microbiologia dos dois hospitais e do maior laboratório privado de microbiologia da área geográfica, <i>First Medical Laboratory</i>, até 1 de junho de 2020.	Escolheu-se uma bateria de tarefas da <i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i> (CANTAB), <i>Cambridge Cognition Ltd.</i> (Cambridge, Reino Unido), usando um iPad (Apple Inc., Cupertino, CA, Estados Unidos). O CANTAB é amplamente utilizado, oferece muitas tarefas neurocognitivas e foi validado em uma variedade de condições neurológicas e psiquiátricas, inclusive na Noruega. Selecionou-se uma tarefa de aquecimento, um teste de triagem motora e quatro testes:	Determinantes do comprometimento cognitivo (z-score <-1,5) em pelo menos 1 dos 4 testes. Análise de regressão logística (n = 232): Idade, por década n ° 232; OR 1; IC (0,80 a 1,26); p- 0,98 Educação Escola primária (<10 anos) n° 17; OR 1 Escola Secundária (10–12 anos) n° 94; OR 0,74; CI (0,24 a 2,29); p - 0,60	Ajuste por idade, sexo e escolaridade.	A regressão logística multivariada, usando comprometimento de mais de 1,5 DP em pelo menos 1 das 4 dimensões e ajustando para idade, educação e número de comorbidades não mostrou associação com o total de sintomas associados ao COVID-19 nem com confusão como sintoma inicial. Nenhum dos testes cognitivos mostrou associação significativa com sintomas individuais relacionados ao SNC,

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESEFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
	aguda do COVID-19.				(1) <i>Delayed matching to sample</i> (DMS), testando memória de curto prazo, processamento visuoespacial, aprendizado e atenção; (2) <i>One-touch Stockings of Cambridge</i> (OTS), testando a função executiva, que inclui pensamento de alto nível e processos de tomada de decisão, como flexibilidade mental, planejamento e resolução de problemas; (3) Processamento rápido de informação visual, testando a atenção sustentada; (4) Memória de trabalho espacial,	Universidade <4 anos n° 60; OR 0,61; IC (0,18 a 2,07) p- 0,43 Universidade ≥ 4 anos n° 61; OR 0,78; IC (0,24 a 2,52); p- 0,68. N° de comorbidades Categorizadas 0 n° 108; OR 1; 1 - n° 76; OR 0,82; IC (0,40 a 1,64); p- 0,57 2 - n° 29; OR 1,93; IC (0,76 a 4,92); p- 0,168 ≥3 - n° 19; OR 0,79; IC (0,23 a 2,70); p - 0,71 Confusão		como dor de cabeça, confusão, convulsões e perda do olfato durante o COVID-19. Em conclusão, este estudo de pacientes não hospitalizados 8 a 13 meses após o COVID-19 encontrou escores cognitivos apenas ligeiramente mais baixos nessa população em comparação com as normas populacionais disponíveis.

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
					testando memória de trabalho e estratégia.	Nº= nº 195; OR 1 Sim nº 37; OR 1,22; CI (0,53 a 2,79); p- 0,64 Número de sintomas de COVID-19 0–5- nº 52; OR 1 6–9 - nº 78; OR 1,32; IC (0,57 a 3,05); p- 0,52 10–23 - nº 102; OR 1,29; CI (0,55 a 3,01); p- 0,56.		

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESEFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
12. Birberg Thornberg <i>et al.</i> (BIRBERG THORNBERG <i>et al.</i>, 2022) 2022 Linköping, Suécia. IDH: 0,947 Neuropsychological Rehabilitation Fator de impacto: 2.928 Financiamento: Não há financiamento declarado.	Determinar a prevalência de déficits cognitivos objetivos em uma coorte geográfica de pacientes não hospitalizados bem caracterizados 8 a 13 meses após o COVID-19.	Estudo de coorte.	133 pacientes.	As anotações médicas de todos os pacientes com COVID-19 internados no hospital na região de Östergötland, Suécia, de março a maio de 2020, foram revisadas. O presente estudo visa contribuir para esse conhecimento. Este estudo faz parte do Linköping COVID-19 Study (LinCoS), um estudo de coorte de base populacional que inclui todos os pacientes internados	<i>Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status</i> (RBANS) e <i>Colour-Word Interference Test</i> (CWIT) do Sistema de Função Executiva Delis-Kaplan. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADS) e the <i>Multidimensional Fatigue Inventory</i> (MFI).	No momento da avaliação, os pacientes que perceberam seu desempenho neurocognitivo como pior em comparação com antes do COVID-19 (M = 80,16, SD = 19,26, n = 58) não diferiram significativamente no índice RBANS <i>Global Cognition</i> de pacientes que relataram nenhuma diferença (M = 86,33, SD = 18,12, n = 64), t(120) = 1,82, p = 0,07, bicaudal. Eles também não diferiram em nenhum dos outros índices neurocognitivos.	Ajuste para sexo, linguagem, nível de educação e função pré-mórbida	A função cognitiva global RBANS estava 1,5 DP abaixo da média em 37% desta coorte de pacientes. Déficits nos índices de Atenção e Memória foram os mais comuns, cada um afetando aproximadamente 30% dos pacientes. Após ajuste para sexo, linguagem, nível de escolaridade e função pré-mórbida, o desempenho neurocognitivo foi positivamente associado ao tempo de internação, WHO <i>Clinical Progression Scale</i>

No Quadro 11, as informações não foram suficientes para estimar a medida de associação (*Odds Ratio* e Intervalo de Confiança a 95%).

Quadro 11: Estudo que não apresentou medida de associação (*Odds Ratio* e Intervalo de Confiança a 95%)

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
<u>1. Hartung et al.</u> (HARTUNG <i>et al.</i> , 2022) <u>Berlim.</u> IDH: 0,950 <u>Alemanha.</u> eClinical Medicine <u>Fator de impacto: 17.033</u> Financiamento: Ministério Federal Alemão de Educação e Pesquisa	Estimar prospectivamente a frequência de fadiga em uma grande amostra populacional de pacientes com COVID-19 ≥ 6 meses após infecção por SARS-CoV-2, em comparação com controles não COVID pareados por gênero e idade.	Desenho transversal.	969 casos.	Um teste positivo de <i>polymerase chain reaction (PCR)</i> para SARS-cov-2.	O MoCA foi usado para avaliar o desempenho cognitivo em pacientes. O MoCA é um instrumento de triagem estabelecido e validado que produz uma pontuação total entre 0 (comprometimento cognitivo mais grave) e 30 (sem comprometimento cognitivo). Seguindo o manual do teste, um ponto extra foi adicionado aos	Uma pequena correlação positiva com a gravidade do comprometimento cognitivo (MoCA: $r = -0,11$, $p < 0,001$) No geral, 256 de 969 casos (26%) tiveram escores de MoCA indicando leve e 7 de 969 (1%), comprometimento cognitivo moderado, ambos mais comuns em faixas etárias mais	Do utilizador Ajustado para características sociodemográficas e comorbidade pré-COVID. Uma amostra populacional de pacientes com COVID-19 ≥ 6 meses após a infecção por SARS-CoV-2, em comparação com controles não COVID pareados por gênero e idade	Em média 9 meses após a infecção, 26% dos pacientes apresentaram comprometimento cognitivo leve e 1% comprometimento cognitivo moderado. Isso sugere que idade mais avançada, <i>status</i> socioeconômico mais baixo e comorbidade neurológica podem ser fatores de risco para COVID-19 mais grave e déficits cognitivos de longo

Autores Ano de publicação País do estudo Publicação Financiamento	Objetivo	Desenho do estudo	Tamanho	Diagnóstico da COVID-19 (EXPOSIÇÃO) - Classificação da gravidade e exames realizados para definição	Diagnóstico do Comprometimento Cognitivo (DESFECHO) - testes realizados para definir	Medida de Associação	Variáveis confundidoras	Principais achados
					escores de indivíduos com menos de 12 anos de estudo. Escores ≥ 26 foram interpretados como normal, 18-25 leve, 10-17 moderado e ≤ 9 como comprometimento cognitivo grave.	avançadas do que nas mais jovens.		prazo. Portanto, é possível que uma infecção por SARS-coV-2 possa exacerbar ou desmascarar o declínio cognitivo em andamento.

3 MARCO TEÓRICO

3.1 PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E COMPROMETIMENTO COGNITIVO

A periodontite é uma doença que pode gerar prejuízos maiores do que a perda de dentes ou de suas estruturas. É um agravo considerado fator de risco para várias doenças não orais e sistêmicas, conseguindo causar inflamação sistêmica de baixo grau e influenciar no desenvolvimento de comorbidades (BUI *et al.*, 2019; HAJISHENGALLIS; CHAVAKIS; LAMBRIS, 2020; NESSE *et al.*, 2008).

A plausibilidade biológica para a periodontite como fator de risco para outras doenças é a carga de inflamação provocada pela presença de bacteremia, respostas inflamatórias sistêmicas ou reatividade cruzada que desenvolvem respostas autoimunes (MAROUF *et al.*, 2021; NESSE *et al.*, 2008). O grau de periodontite pode progredir com taxas diferentes nos indivíduos, independente do estágio em que a doença se encontre. Essa resposta pode ou não influenciar a saúde geral e sistêmica (TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

Os mecanismos biológicos e efeitos sistêmicos que podem explicar como as doenças periodontais podem influenciar nos danos ao Sistema Nervoso Central (SNC) ainda vêm sendo estudados em pesquisas de caráter experimental, para melhor explicar essa associação, aumentando o corpo de evidências (RIBAS, 2017). Um dos mecanismos diretos de disseminação da inflamação periodontal é a circulação sistêmica. O organismo fica exposto à ação das bacteremias que se deslocam do local da inflamação e aumentam a carga inflamatória. A exposição de citocinas por longo período satura os receptores e deixa o cérebro exposto à ação da inflamação (RAMOS, 2019; SAID-SADIER *et al.*, 2023).

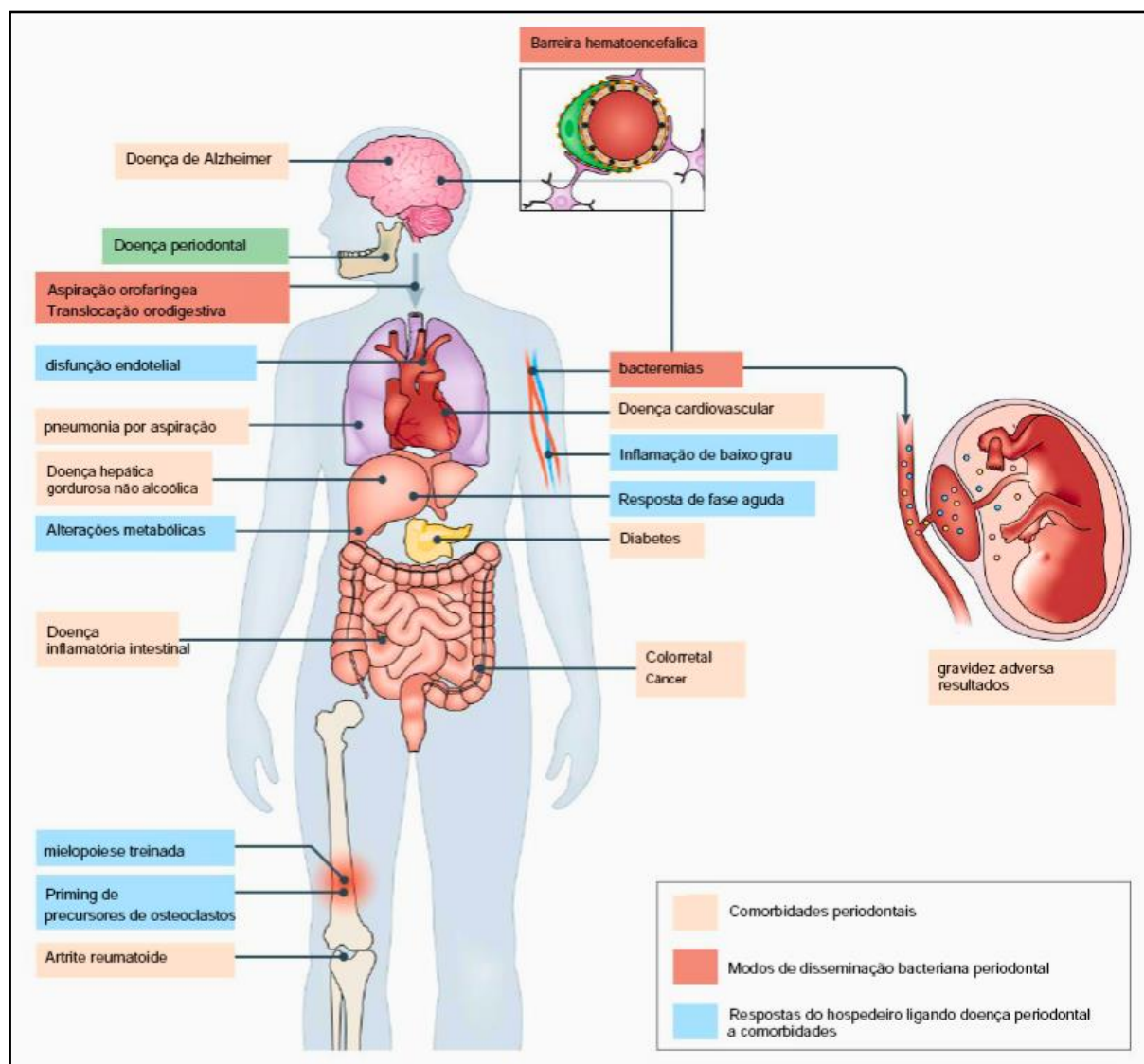
Os patógenos periodontais deslocam-se por meio da barreira hematoencefálica, potencializando a inflamação que pode gerar demência. Outra via indireta de disseminação da inflamação é por meio da inflamação periodontal que, mesmo sendo uma elevação local de citocinas, pode gerar uma tempestade dessa substância, aumentando a produção de marcadores inflamatórios, como IL-1, IL-6, PCR e TNF na corrente sanguínea e no cérebro. Também a proteína C reativa (PCR) é um marcador que aumenta a resposta da inflamação no organismo, quando em nível alto (LAVIGNE, 2022; SAID-SADIER *et al.*, 2023).

A periodontite pode causar infecção sistêmica, conforme apresentado em evidências crescentes, indicando que a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a invasão de bactérias da periodontite no organismo induzem inflamação sistêmica crônica associada a micrógliia, células

imunes do cérebro que produzem neuroinflamação. Com isso, a neuroinflamação, por meio de mecanismos biológicos da periodontite, leva ao desenvolvimento de quadro clínico de doenças neurodegenerativas (HASHIOKA *et al.*, 2019).

No Diagrama 1, a seguir, podem ser visualizadas as comorbidades inflamatórias associadas à periodontite que atingem o organismo. Esse processo ocorre por meio da disseminação hematogênica das bactérias periodontais ou da corrente sanguínea, avaliada por medidores inflamatórios e também de locais extraorais, a exemplo da translocação orofaríngea (pneumonia por aspiração) ou aerodigestiva (disbiose intestinal e inflamação sistêmica mediada pelo intestino). As comorbidades periodontais apresentadas no Diagrama são: doença de Alzheimer, pneumonia por aspiração, doença hepática (gordura não alcoólica), doença inflamatória intestinal, doença cardiovascular, diabetes, câncer colorretal, gravidez adversa e artrite reumatoide. O hospedeiro responde a essas alterações com distúrbios inflamatórios metabólicos crônicos e inflamação crônica de baixo grau (HAJISHENGALLIS; CHAVAKIS; LAMBRIS, 2020).

Diagrama 1: Modelo de plausibilidade biológica da associação entre periodontite e inflamação sistêmica¹



Fonte: Hajishengallis e Chavakis (2021, p. 428, tradução nossa).

¹ Estudos epidemiológicos, de intervenção clínica e em modelos animais, têm indicado que a periodontite tem sido associada a várias comorbidades, como as indicadas na Figura 2. Do ponto de vista mecânico, a periodontite está associada a bacteremias e inflamação sistêmica, que podem induzir respostas de fase aguda, bem como alterações metabólicas e inflamatórias no fígado e na medula óssea, atividades podem influenciar as comorbidades. Além disso, as bactérias periodontais podem disseminar-se por diferentes vias – hematogênica, orofaríngea e orodigestiva – para atingir locais extraorais, onde podem causar ou exacerbar doenças inflamatórias (HAJISHENGALLIS; CHAVAKIS; LAMBRIS, 2020), p. 428, tradução nossa).

3.2 DETERMINANTES SOCIAIS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E COMPROMETIMENTO COGNITIVO

A saúde bucal é parte integrante da saúde geral e importante para a qualidade de vida, sob os seguintes aspectos: domínios físicos, psicológicos e sociais. Outros aspectos igualmente relevantes são os fatores socioeconômicos, comportamentais, ambientais, culturais e relacionados à alimentação que, ao lado das precárias condições de saúde bucal, expõem a desigualdade qualquer que seja o país (PEREIRA, 2010).

As doenças periodontais podem afetar a saúde geral e a nutrição, além de agravar ou gerar condições sistêmicas. Além desses fatores, tem-se a questão de renda, que gera desigualdade e contribui para o aumento da gravidade da doença. Esses são alguns elementos que interferem no curso e na gravidade das doenças periodontais. Importa ressaltar que a idade é um fator comum às doenças periodontais e ao comprometimento cognitivo (GAMONAL *et al.*, 2020; NAZIR *et al.*, 2020).

O envelhecimento é um processo natural, mas causa algumas limitações e, consequentemente, alterações no funcionamento do organismo, afetando a saúde de forma geral. As modificações cognitivas que acontecem conforme a pessoa vai envelhecendo geram alterações na memória, na atenção, na aprendizagem, na orientação, na comunicação social, no raciocínio, nas habilidades físicas e nos cuidados pessoais, em específico a higiene bucal que, ao ser negligenciada, pode gerar doenças periodontais (FERREIRA *et al.*, 2014; WANG; HU; JIANG, 2022).

O diagnóstico e tratamento na fase inicial das doenças periodontais é essencial para um bom prognóstico. O desenvolvimento de políticas públicas e o direcionamento de recursos financeiros e intelectuais para prevenir e prover tratamentos adequados é crucial para diminuir os prejuízos causados pela doença (GAMONAL *et al.*, 2020; NAZIR *et al.*, 2020).

Outro aspecto igualmente importante nesta discussão são os determinantes sociais de saúde (DSS), que possuem várias definições, sendo mais empregada a que relaciona a situação de saúde às condições de vida e de trabalho dos indivíduos e de grupos da sociedade. A OMS define os DSS como as condições sociais em que vivem e trabalham os indivíduos. Para a Comissão Nacional sobre os Determinantes Sociais de Saúde (CNDSS), os DSS expressam os fatores sociais, econômicos, culturais, étnicos/raciais, psicológicos e comportamentais, que impactam os problemas de saúde e os seus fatores de risco (BUSS; PELLEGRINI-FILHO, 2007).

O modelo de DSS de Dahlgren e Whitehead (1991) esquematiza os diversos fatores que implicam nos Determinantes. A Figura 1 mostra-os em camadas: aquelas que estão próximas dos determinantes individuais e as camadas distais, que estão mais distantes e são macrodeterminantes.

Figura 1: Principais determinates de saúde



Fonte: Dahlgren e Whitehead (1991, p. 11, tradução nossa).

A base do modelo de Dahlgren e Whitehead, segundo Buss e Pellegrini Filho (2007) apresenta as características individuais de idade, sexo e fatores hereditários das pessoas. A camada seguinte refere-se ao comportamento e estilo de vida individual, que ficam no limiar dos fatores individuais e os DSS. A camada seguinte apresenta as redes sociais e comunitárias de apoio. Em seguida, as condições relacionadas à vida e ao trabalho, disponibilidade de alimentos e acesso a ambiente e serviços essenciais. Por fim, o último nível, dispõe sobre os macrodeterminantes, tais como condições econômicas, culturais e ambientais, que impactam direta ou indiretamente a sociedade (BUSS; PELLEGRINI-FILHO, 2007).

Desse modo, a associação entre a condição de saúde bucal, especificamente as doenças periodontais, e o comprometimento cognitivo sofre influência desses determinantes. Na periodontite, observa-se que as características individuais, como destacam Dahlgren e Whitehead (1991), na primeira camada da imagem, ocorrem com

maior frequência em indivíduos idosos, do sexo masculino, cor de pele parda, que tendem a desenvolver agravos bucais, incluindo doenças periodontais (VETTORE; MARQUES; PERES, 2013). Para o comprometimento cognitivo, a primeira camada – fator idade avançada – também é associada à maior ocorrência de declínio cognitivo. Em contrapartida, ser do sexo feminino é um fator que se associa apenas ao comprometimento cognitivo (CHAVES *et al.*, 2015).

Na segunda camada, relacionada ao comportamento e estilo de vida, os indivíduos com doenças periodontais e comprometimento cognitivo apresentam condutas relacionadas ao hábito de fumar, sedentarismo e falta de atividade física, aspectos que geram prejuízos para a saúde (BOTELHO *et al.*, 2021; TEIXEIRA *et al.*, 2019; VETTORE; MARQUES; PERES, 2013). A mudança de estilo de vida, como a inclusão da prática de atividade física, é um fator preponderante para melhora e prevenção do declínio cognitivo (TEIXEIRA *et al.*, 2019).

Esses determinantes – comportamento e estilo de vida – são escolhas que dependem do indivíduo, mas também são influenciados pelos determinantes sociais. Desse modo, é importante criar políticas que promovam mudanças de comportamento na população, por meio de projetos que trabalhem a comunicação, a educação e o acesso à atividade física em espaço público, além de proibição de propaganda de cigarro e álcool (BUSS; PELLEGRINI-FILHO, 2007).

Outros determinantes associados ao comprometimento cognitivo e à periodontite são renda e escolaridade. Estudos concluem que a baixa renda é um fator limitador, que gera injustiça social, pela escassez de recursos e falta de investimentos em infraestrutura adequada, como transporte, saneamento, serviço de saúde e educação. A escolaridade também se destaca como determinante para os agravos dessa associação. Os indivíduos que apresentem escolaridade menor são mais propensos a desenvolver declínio cognitivo e doenças periodontais (ARAÚJO, 2013; LI *et al.*, 2021).

A desigualdade social também tem influência nas doenças periodontais, não só no que se refere ao indivíduo. O impacto dos DSS nas doenças periodontais resulta em degradação, de forma indireta, nas relações interpessoais, pelo fato de gerar menor participação social e nas redes sociais (VETTORE; MARQUES; PERES, 2013). Do mesmo modo, a perda da função cognitiva gera prejuízos sociais (RABELO, 2009).

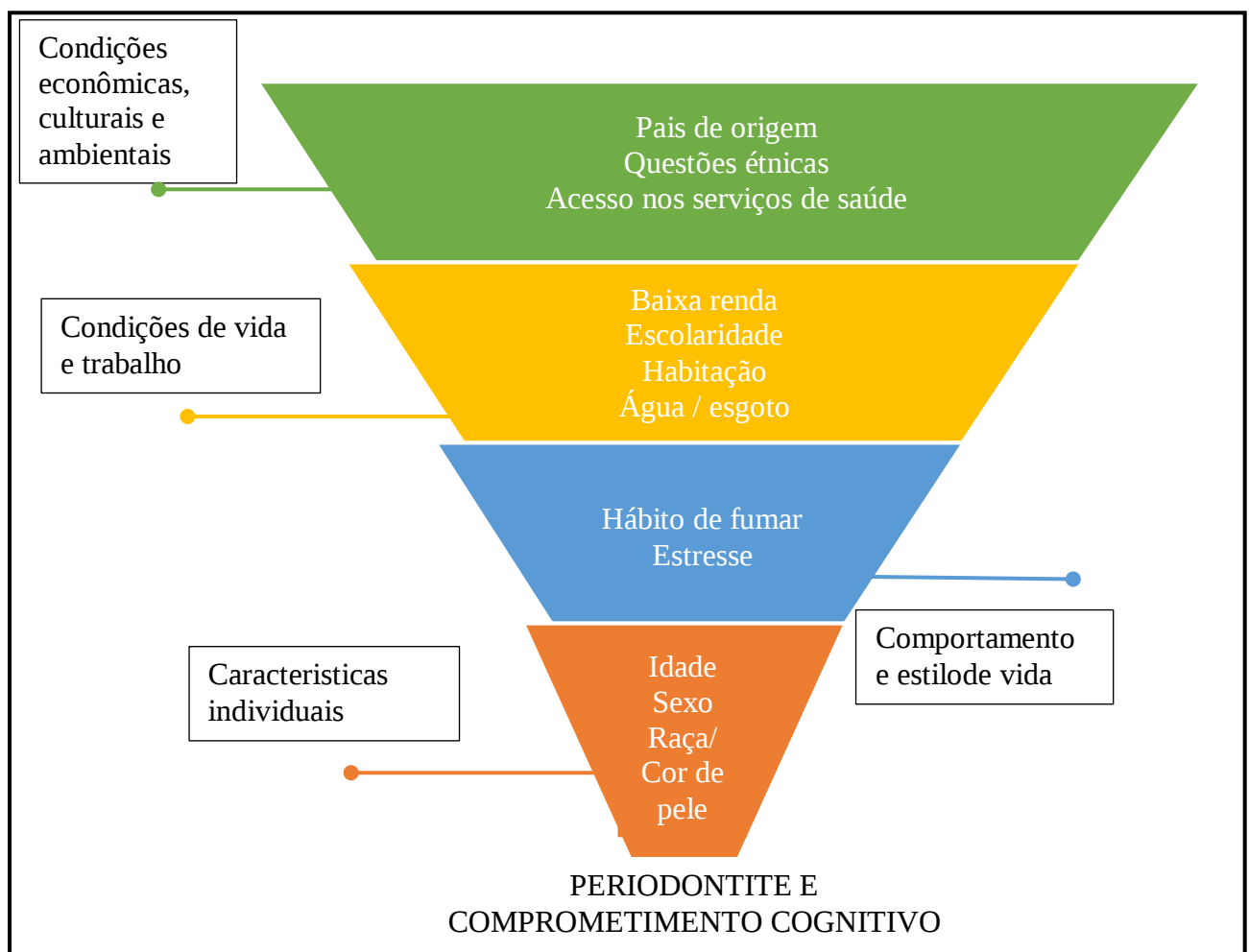
O engajamento social e o envolvimento em atividades mentais, de lazer e físicas são importantes para o estilo de vida de pessoas que possuem comprometimento cognitivo e periodontite (RABELO, 2009; VETTORE; MARQUES; PERES, 2013). Relações de

solidariedade e confiança são importantes para a promoção e prevenção da saúde individual e coletiva (BUSS; PELLEGRINI-FILHO, 2007).

Na última camada da associação entre a periodontite e o comprometimento cognitivo, as condições econômicas, culturais e ambientais da sociedade têm influência relevante no processo saúde/doença e contribuem para a multicausalidade sobre as demais camadas. Nos países subdesenvolvidos, a condição socioeconômica baixa tem reflexo direto no eixo cultural e ambiental do seu povo. Esses determinantes agem sobre a saúde dos indivíduos e, conseqüentemente, contribuem para o adoecimento populacional (CNDSS, 2008).

Assim, o Diagrama 2 apresenta o diagrama do modelo teórico da associação entre periodontite e comprometimento cognitivo, considerando os DSS e baseado no modelo apresentado por Dahlgren e Whitehead (1991).

Diagrama 2: Modelo teórico da associação entre periodontite e comprometimento cognitivo



Fonte: elaboração própria, com base no modelo apresentado por Dahlgren e Whitehead (1991).

3.3 PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE COVID-19 E COMPROMETIMENTO COGNITIVO

Esclarecer a associação entre o comprometimento cognitivo e a COVID-19 possibilita identificar os mecanismos, as causas subjacentes e os fatores de risco presentes. Mesmo sendo necessário elucidar esses mecanismos, sabe-se que a etiologia do comprometimento cognitivo por infecção da COVID-19 tem causa multifatorial (ALONSO-LANA *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2021).

A fisiopatologia da infecção do SNC decorrente da infecção da COVID-19 e as complicações que causa no sistema neurológico são ainda pouco compreendidos. A proteína *Spike* do vírus Sars-CoV-2 causa infecção nas células endoteliais vasculares (receptor ACE2), alterações de células musculares lisas vasculares (VSMC), na arteríola, no estado de hipercoagulabilidade e nas respostas imunes anormais, gerando danos ao sistema vascular que aumentam o risco de eventos cerebrovasculares. Essas alterações podem constituir o mecanismo pelo qual alguns indivíduos acometidos pela COVID-19 apresentam o declínio cognitivo (DEKOSKY *et al.*, 2021; FERRUCCI *et al.*, 2021).

O vírus utiliza duas vias – neural e hematogênica – para infectar as células nervosas. Autópsias realizadas em indivíduos que morreram de COVID-19 demonstraram a presença do RNA do Sars-CoV-2 no tecido cerebral. O vírus parece infectar as terminações nervosas teciduais e utiliza-se dos axônios para adentrar o sistema nervoso central ou periférico pela via neural. Ademais, na via hematogênica, o vírus usa vetores que ultrapassam a barreira hematoencefálica (BHE), tais como leucócitos, células endoteliais ou células epiteliais do plexo coroide, e dissemina-se para o SNC (PERISSE *et al.*, 2022).

Há estudos sinalizando que o vírus SARS-CoV- 2 pode infectar o SNC direta e indiretamente. Sugere-se que o SNC e o sistema nervoso periférico (SNP) sofrem invasão viral e, conseqüentemente, dano cerebral que está relacionado ao dano endotelial, hipóxia, reação imune e inflamação, desequilíbrio eletrolítico, estado de hipercoagulabilidade e coagulação intravascular disseminada, choque séptico e falência de múltiplos órgãos (BONIZZATO *et al.*, 2022; SULTANA; ANANTHAPUR, 2020; TSIVGOULIS *et al.*, 2020).

Desse modo, os danos cerebrais causados pela COVID-19 sugerem, no longo prazo, associação ao estado de hiperinflamação com níveis altos de citocinas pró-inflamatórias (IL-6,

IL-2, IL-17), fator estimulador de colônia de granulócitos e TNF (EVANS *et al.*, 2022; PIRES *et al.*, 2022; ZAWILSKA; KUCZYŃSKA, 2022). Os mecanismos envolvidos na COVID-19 longa são desconhecidos. Uma das hipóteses é que a hiperinflamação associada à imunidade desregulada e à disfunção de múltiplos órgãos gera uma inflamação persistente (EVANS *et al.*, 2022).

O organismo emite resposta imunológica, na tentativa de eliminar o vírus. Consequentemente, ao atingir elementos teciduais afetados pela alta concentração de citocinas inflamatórias, especificamente a citocina pró-inflamatória (IL-6), gera tempestade de citocinas que provoca danos ao organismo diante da alteração na funcionalidade ou degradação tecidual. Com isso, reduz a densidade de receptores GABA, provoca desequilíbrio na inibição e excitação sináptica e reduz a ativação do circuito GABA-energético e a ativação colinérgica. Esta constitui-se em uma das possíveis explicações para o declínio cognitivo e as queixas de fadiga (PIRES *et al.*, 2022).

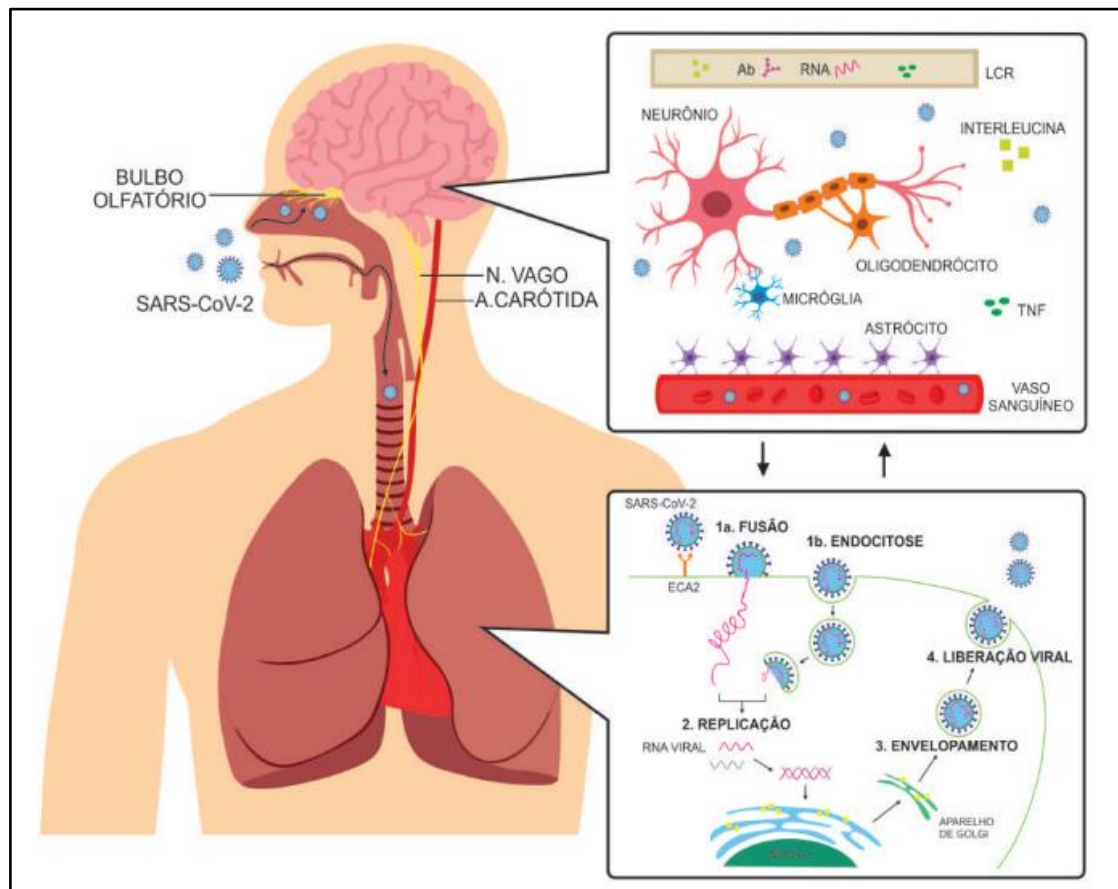
A infecção começa com a ligação da proteína S (*Spike protein*) ao receptor humano ECA-2 (enzima conversora de angiotensina-2). Por meio de um processo chamado endocitose e fusão de membranas, o vírus é depositado no citoplasma da célula (ACCORSI *et al.*, 2020).

A proteína ECA-2 encontra-se na superfície de diversas células do corpo, a exemplo das células epiteliais do sistema respiratório, células da glia e neurônios no SNC. Quando o vírus da COVID-19 infecta o corpo humano, pode provocar danos em vários tecidos e células. O mecanismo de morte celular mais observado na interação patógeno-hospedeiro é a piroptose, desencadeada e também desencadeante de reações inflamatórias. Na piroptose, ocorre alteração na expressão de proteínas de membrana e em fatores de transcrição, promovendo a produção e a liberação de citocinas e quimiocinas inflamatórias, a exemplo da IL-6, do interferon γ (IFN- γ), da proteína 1 quimioatraente de monócitos (MCP1) e da Proteína 10 induzível por interferon gama (IP-10) (ACCORSI *et al.*, 2020).

Com a liberação de citocinas e quimiocinas inflamatórias, as células imunes direcionam-se para o local da inflamação e induzem à produção elevada de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, processo chamado de tempestade de citocinas, já citado, gerando neuroinflamação que pode causar graves consequências ao SNC (ACCORSI *et al.*, 2020).

A Figura 2 é ilustrativa dos mecanismos de invasão do vírus SARS-Cov-2 ao sistema nervoso central, causando danos significativos ao cérebro e, consequentemente, às funções cognitivas.

Figura 2: Mecanismos de invasão do vírus SARS-Cov-2 ao sistema nervoso central



Fonte: Accorsi *et al.* (2020, p. 83).

3.4 DETERMINANTES SOCIAIS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE COVID-19 E COMPROMETIMENTO COGNITIVO

Os DSS influenciam no risco de desenvolvimento de infecção, morbidade e mortalidade no indivíduo (FIGUEIREDO *et al.*, 2020). Os principais conceitos mencionados sobre os DSS estão geralmente relacionados às condições de vida e trabalho dos sujeitos e dos grupos associados à situação de saúde. O impacto desses fatores na população é um consenso que vem sendo construído ao longo dos anos, para que intervenções sejam criadas de maneira eficaz e as condições de saúde sejam alteradas por meio de mudanças sociais. As ações que geram essas mudanças baseiam-se nas informações conseguidas diante dos fatores sociais, econômicos, culturais, étnicos/raciais, psicológicos e comportamentais (BUSS; PELLEGRINI-FILHO, 2007).

Outros determinantes que fazem parte da base do modelo de Dahlgren e Whitehead (2019) são a cor da pele e o sexo. No contexto da COVID-19, mulheres e a cor da pele negra são os

determinantes que se destacam. No tocante ao comprometimento cognitivo na COVID-19, os homens apresentam mais prejuízos nessa função do que as mulheres. Essa ocorrência sugere que é menor a exposição feminina a fatores de risco, como tabagismo e álcool, e maior a procura por sistemas de saúde, tendendo a ter uma saúde geral melhor (SILVA, 2020).

Doenças e iniquidades em saúde ocorrem devido às condições em que o indivíduo nasce, vive, trabalha e envelhece (CARVALHO, 2013). A condição de habitação, fator determinante para o processo de distribuição de saúde e doença em uma população, é um DSS que envolve aspectos como economia, questões ecológicas e sanitárias. Para o desenvolvimento da COVID-19 e para o comprometimento cognitivo, o nível de pobreza e a condição socioeconômica têm influência significativa. As condições de habitação precisam ser adequadas, oportunizar participação social e garantir proteção da saúde para as pessoas (AFFONSO *et al.*, 2021; FUNK, 2020).

Os fatores socioeconômicos têm importância diante do cenário de desigualdade social que se vive no Brasil, em que uma grande parte da população vive abaixo da linha da pobreza e em lugares que não têm saneamento básico (FIGUEIREDO *et al.*, 2020). O apoio social, que diz respeito ao suporte emocional, financeiro, de trocas sociais e suporte material que pessoas e instituições podem oferecer, constituído pela rede social e de troca do indivíduo, é abordado como um DSS importante para a melhoria da qualidade de vida e de saúde. Isto porque, a rede de apoio social melhora a evolução do desenvolvimento cognitivo e, atrelado a ela, vêm os fatores, sexo, idade e situação socioeconômica. O suporte social positivo é um fator importante para as condições de saúde geral (FUNK, 2020).

Ações coerentes e coordenadas para melhorar a saúde e diminuir as iniquidades são necessárias e precisam ser desenvolvidas por setores da sociedade que têm influência nos determinantes sociais. Uma boa condição de saúde impulsiona outras prioridades sociais, como o bem-estar, a educação, a coesão social, o meio ambiente preservado e o desenvolvimento econômico, gerando o que se chama de “círculo virtuoso”, em que a saúde e os determinantes retroalimentam-se e beneficiam-se (CARVALHO, 2013).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estudar possível associação entre condições bucal e sistêmicas e comprometimento cognitivo.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) estimar a associação entre periodontite e comprometimento cognitivo em adultos residentes em Feira de Santana, Bahia, Brasil, por meio de um estudo piloto (**Estudo 1**);
- b) revisar a evidência científica relativa à associação entre COVID-19 e declínio cognitivo em adultos, realizando uma revisão sistemática com metanálise (**Estudo 2**).

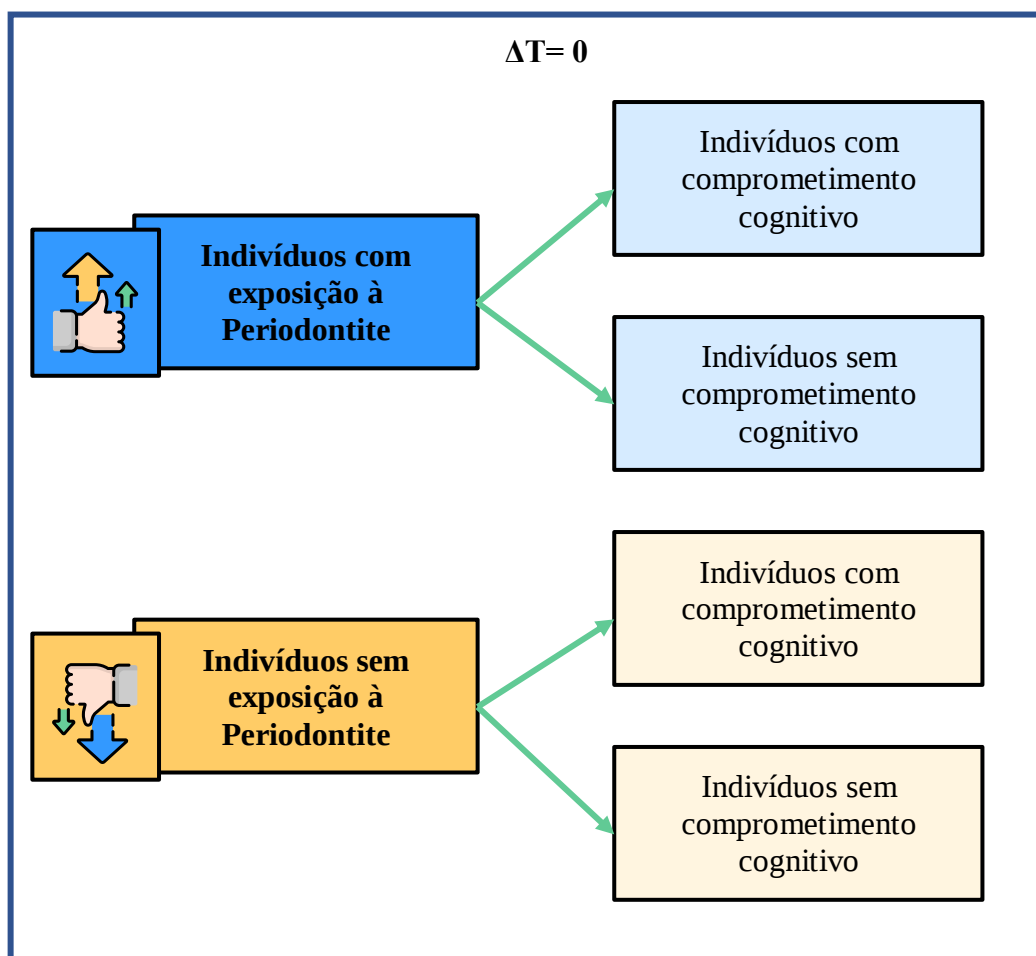
5 MÉTODO

O método foi pensado e empregado de acordo com os objetivos específicos da pesquisa e será descrito em relação a cada um dos estudos.

5.1 ESTUDO 1

Este estudo piloto epidemiológico, observacional, de corte transversal e de caráter confirmatório foi realizado com o objetivo de estimar a associação entre periodontite e comprometimento cognitivo em adultos residentes em Feira de Santana, Bahia, Brasil. O Diagrama 3 exibe o desenho do estudo.

Diagrama 3: Desenho de estudo de corte transversal sobre a associação entre periodontite e comprometimento cognitivo



Fonte: elaboração própria.

Para este estudo, dados primários foram utilizados, após avaliação de indivíduos assistidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), cadastrados na Atenção Básica de Saúde, que fazem acompanhamento do Diabetes *Mellitus* (DM) e da Hipertensão Arterial (HA) na Estratégia de Saúde da Família (ESF) e no Centro de Atendimento ao Diabético e Hipertenso (CADH), em Feira de Santana, Bahia, Brasil. Esses locais de investigação fazem parte das áreas dos estudos desenvolvidos pelo NUPPIIM/UEFS, na linha de pesquisa de epidemiologia em saúde bucal.

Segundo dados divulgados pela Divisão de Atenção Básica, da Secretaria Municipal de Saúde de Feira de Santana, em 2021, existiam 96 Unidades de Saúde da Família (USF) e 7 Unidades Básicas de Saúde (UBS Tradicionais) que faziam parte do programa da ESF (DIVISÃO DE ATENÇÃO BÁSICA, 2021). Este programa começou a ser implantado na cidade apenas no ano 2000, embora, na segunda metade dos anos 1990, tenha se iniciado sob a responsabilidade do governo federal. Ao longo desses pouco mais de 20 anos, o programa tem ampliado progressivamente seu tamanho, não só quanto ao número de equipes da ESF como também quanto ao alcance. Por outro lado, o CADH está em funcionamento há dez anos nessa cidade e, conforme dados divulgados pelo serviço, em fevereiro de 2023, havia 2.782 pacientes cadastrados. Esse centro fornece tratamento e monitoramento de indivíduos com diabetes e/ou hipertensão descompensadas ou, ainda, com sequelas das doenças, referenciados pelas Unidades de Atenção Básica.

5.1.1 População alvo

Neste estudo, a população alvo foi composta de indivíduos assistidos pelo SUS, cadastrados na Atenção Básica de Saúde que fazem acompanhamento do DM e da HA na ESF e no CADH da cidade de Feira de Santana, Bahia, Brasil.

5.1.2 Cálculo do tamanho da amostra

Para se estabelecer o tamanho mínimo da amostra, com o objetivo de avaliar a associação entre exposição à periodontite e o comprometimento cognitivo, os seguintes parâmetros foram considerados: nível de confiança de 95%, poder do estudo de 80%, razão de 1:1 entre exposição e não exposição, frequência de comprometimento cognitivo no grupo não exposto de 1,60% e frequência de comprometimento cognitivo no grupo exposto de 11,53% (IDE *et al.*, 2016).

Desse modo, o número mínimo de indivíduos para compor os grupos expostos (com exposição à periodontite) e não expostos foi de 116 cada, totalizando 232.

Como o tema ainda não foi investigado nas pesquisas desenvolvidas pelo NUPPIIM/UEFS, para este estudo, foi realizado um estudo piloto com um tamanho de amostra inferior àquele acima calculado para testar, principalmente, os parâmetros de avaliação da função cognitiva. Além disso, em decorrência da pandemia da COVID-19, a coleta de dados primários foi suspensa em março de 2020, retornando no segundo semestre de 2022, não sendo possível a obtenção dos dados necessários para o estudo original até o presente momento. Os dados do estudo piloto foram coletados antes desse período.

5.1.3 Critérios de elegibilidade

Os seguintes critérios de inclusão foram estabelecidos: indivíduos de ambos os sexos, com 18 anos ou mais e cadastrados nos serviços de ESF, UBS e do CADH do município de Feira de Santana, Bahia. Os critérios de exclusão compreenderam: gestantes, pessoas com diagnóstico positivo de HIV, alterações sistêmicas que necessitassem de antibiótico, profilaxia prévia ao exame periodontal, realização de tratamento periodontal ou terapia antibiótica nos 6 meses anteriores ao exame e indivíduos com diagnóstico de transtorno mental ou sob uso de medicação que pudesse alterar as funções cognitivas.

5.1.4 Procedimentos de coleta de dados

Os participantes foram submetidos a uma entrevista guiada por um questionário estruturado e padronizado, para obtenção de dados referentes à caracterização da amostra, tais como: identificação, condições socioeconômica-demográficas, de saúde geral e bucal e de comportamento de estilo de vida (Apêndice A). Logo após, foram submetidos à avaliação da função cognitiva por um psicólogo devidamente treinado, pelo emprego do MEEM (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975). Adicionalmente, os participantes foram submetidos a avaliação antropométrica por outros pesquisadores, com a medida do peso corporal e altura, para obtenção do Índice de Massa Corporal (IMC) e da circunferência abdominal, além da aferição da pressão arterial.

O peso corporal dos participantes foi obtido por meio de balança digital antropométrica, marca Filizola (São Paulo, Brasil), com capacidade de 200 quilos e precisão de 100 gr. A altura foi registrada de forma direta, utilizando-se um estadiômetro acoplado à parede, com o

indivíduo ereto, com calcanhares unidos na barra de medida, em superfície plana e rígida, com os braços pendentes ao longo do corpo (CHAN *et al.*, 2003; WHO, 2020).

A circunferência abdominal foi medida com uma fita métrica inextensível, compreendendo a distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, com o indivíduo ereto, abdômen relaxado, posicionado com os braços ao lado do corpo e os pés juntos (CHAN *et al.*, 2003).

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado compreendendo a razão entre o peso (kg) e o quadrado da altura (m²): $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura (m}^2\text{)}$ (WHO, 2020).

A pressão arterial (PA) foi medida três vezes, com uma pausa de 1 min entre as medidas, em ambiente tranquilo, após, pelo menos, dez min com o indivíduo em posição sentada, utilizando um esfigmomanômetro calibrado e estetoscópio – BIC, São Paulo, Brasil. A PA final foi calculada, obtendo-se a média das duas últimas medidas (MALACHIAS *et al.*, 2016).

As informações relativas aos exames sanguíneos complementares foram coletadas nos prontuários dos usuários do CADH, desde que tivessem menos de três meses de realização. Aqueles indivíduos que tinham tais informações foram encaminhados para um laboratório específico do estudo, para a realização dos seguintes exames: hemograma completo, colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia em jejum, hemoglobina glicada e proteína C reativa.

Por fim, a avaliação bucal foi realizada em todos os participantes por dentista previamente treinado, para coleta dos descritores clínicos periodontais. A descrição detalhada de cada descritor clínico encontra-se nos Apêndices B, C e D.

A profundidade de sondagem foi medida em seis sítios em cada dente: mésio-vestibular, mésio-lingual, disto-vestibular, disto-lingual, médio-vestibular e médio-lingual (PIHLSTROM; ORTIZ-CAMPOS; MCHUGH, 1981). As medidas da altura da margem gengival em relação à junção cimento-esmalte foram registradas nos mesmos sítios. No caso de recessão gengival, o valor em mm foi considerado positivo. Quando existia hiperplasia gengival, o valor foi negativo (RAMFJORD, 1959). O nível de inserção clínica foi calculado com a soma das medidas da profundidade de sondagem e de recessão ou hiperplasia gengival (RAMFJORD, 1959). O índice de sangramento à sondagem foi obtido pelo cálculo da proporção do número de sítios sangrantes, em até 10 segundos após a remoção da sonda milimetrada, nos seis sítios mencionados, em relação ao total de sítios examinados – ver Apêndice E (AINAMO; BAY, 1975).

Diante da obrigatoriedade atual da imagem radiográfica para definição da condição periodontal, todos os participantes foram submetidos a exame radiográfico periapical completo (PAPAPANOU *et al.*, 2018; TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018).

5.1.5 Diagnóstico do Fator de Exposição: Periodontite

Os participantes foram classificados quanto à presença, estágio e grau de periodontite, segundo os mais recentes critérios propostos internacionalmente (PAPAPANOU *et al.*, 2018; TONETTI; GREENWELL; KORNMAN, 2018). Desse modo, foram distribuídos em duas categorias, de acordo com a presença da periodontite: **grupo com diagnóstico de periodontite** – indivíduos classificados em pelo menos um estágio de periodontite; e **grupo sem periodontite** – indivíduos classificados em nenhum dos estágios de periodontite (Quadros 2 e 3).

Todos os participantes foram classificados com o emprego dos critérios diagnóstico de periodontite de Gomes-Filho *et al.* (2018) (GOMES-FILHO *et al.*, 2018). A escolha de um segundo critério deve-se à necessidade de incluir o parâmetro clínico de sangramento na sondagem, aspecto muito relevante para avaliar a inflamação periodontal (Quadro 3).

5.1.6 Diagnóstico do Desfecho: Comprometimento Cognitivo

A avaliação cognitiva foi realizada por um psicólogo treinado, mediante aplicação do MMSE (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975), com questões organizadas em sete categorias e pontuação específica para avaliação dos domínios da função cognitiva. A avaliação dos participantes foi definida em: normal, comprometimento cognitivo leve, comprometimento cognitivo moderado e comprometimento cognitivo grave. Foi empregado o escore a seguir:

- a) normal: pontuação igual ou acima de 24;
- b) comprometimento cognitivo leve: 20-23 pontos;
- c) comprometimento cognitivo moderado: 10-19 pontos;
- d) comprometimento cognitivo grave: 1-9 pontos.

Desse modo, os participantes foram distribuídos em duas categorias: **grupo sem comprometimento cognitivo** e **grupo com comprometimento cognitivo**.

O parâmetro de normalização para o contexto brasileiro encontra-se descrito no Quadro 7.

5.1.7 Covariáveis Investigadas

As informações extraídas dos questionários geraram as covariáveis investigadas, apresentadas na sequência, que foram categorizadas de acordo com a sua distribuição na amostra ou em estudos prévios sobre o tema. Todas foram avaliadas como possíveis confundidores.

Socioeconômico-demográficas – idade (em anos), raça/cor da pele (brancos, pardos, negros e outros), nível de escolaridade (em anos de estudo), ocupação atual (ter emprego ou não²), renda familiar (em salários mínimos), densidade domiciliar (número de pessoas no domicílio), situação conjugal (ter companheiro ou não), auxílio do governo (recebe alguma ajuda do governo ou não), classe social (dividida em classe A, classe B, classe C, classe D e classe E, segundo a Associação Brasileira de Estudos Populacionais (2019).

Comportamento de estilo de vida – prática de atividade física (faz atividade física ou não), hábito de fumar (ter o hábito ou não, quantidade e tipo), consumo de bebida alcoólica (ter o hábito ou não), horas de descanso (em horas), número de refeições diárias, realização de dieta (sim ou não), consumo de frituras (sim ou não e frequência) e ingestão de alimentos em excesso (sim ou não).

Condições de saúde geral – ter ou não uma das seguintes doenças/condições: hipertensão arterial (sim ou não), diabetes (sim ou não), doença renal (sim ou não), orientação alimentar e nutricional (sim ou não), acesso ao serviço de saúde (sim ou não, quando), problemas cardiovasculares (sim ou não), doença hepática (sim ou não), acidente vascular encefálico (sim ou não), doença pulmonar (sim ou não), infecção sistêmica (sim ou não, qual a infecção), algum transtorno mental (sim ou não), peso (em quilogramas), altura (em m), circunferência abdominal (em cm), uso de medicamentos (sim ou não; e quais medicações), acesso ao serviço de saúde (data da última consulta com o profissional de saúde), motivo da consulta (prevenção ou tratamento).

Condições de saúde bucal – visita ao dentista (sim ou não), número de consultas ao dentista, motivo da última consulta (problemas ou prevenção), local do atendimento (público, privado ou filantrópico), dor de dente (nenhuma, pouca, média ou muita dor), escovação dentária (sim e a frequência da escovação), faz uso do fio dental (sim ou não), orientação de higiene bucal (sim ou não), ter presença de cárie (sim ou não), perda de dentes (sim ou não), número de dentes perdidos e motivo da perda (cárie ou doenças periodontais).

² A ABEP criou, em 2015, o Critério de Classificação Econômica Brasil. Por meio do sistema de pontos, classifica os domicílios e determina o Estrato Socioeconômico e ainda estima a renda do domicílio. As classes são distribuídas em 6 itens – A, B1, B2, C1, C2, D e E – e a classificação é realizada de acordo a quantidade de pontos feitos na escala (ABEP, 2019).

5.1.8 Definição das Variáveis do Estudo

A presente pesquisa trata-se de um estudo epidemiológico, concentrando sua investigação nos fatores associados à periodontite, variável de exposição, em indivíduos que apresentam comprometimento cognitivo, variável de desfecho e as covariáveis a serem investigadas.

5.1.8.1 Variável Independente Principal: Periodontite

Os participantes foram classificados de acordo com o diagnóstico de periodontite apresentado na seção 5.1.5:

Diagnóstico de Periodontite, segundo Tonetti, Greenwell e Kornman (2018):

- Grupo **com** diagnóstico de periodontite;
- Grupo **sem** diagnóstico de periodontite.

Diagnóstico de Periodontite, segundo Gomes-Filho *et al.* (2018):

- Grupo **com** diagnóstico de periodontite;
- Grupo **sem** diagnóstico de periodontite.

5.1.8.2 Variável Dependente: Comprometimento Cognitivo

Os participantes foram classificados de acordo com o diagnóstico de comprometimento cognitivo, segundo descrito na seção 5.1.6:

- Grupo **com** diagnóstico de comprometimento cognitivo;
- Grupo **sem** diagnóstico de comprometimento cognitivo.

5.1.8.3 Covariáveis

Como covariáveis deste estudo foram consideradas todas aquelas relacionadas às características socioeconômico-demográficas, de comportamento de estilo de vida, condições de saúde geral e bucal de todos os participantes. Os pontos de corte dessas covariáveis foram determinados de acordo com estudos prévios sobre o tema ou segundo a sua distribuição na

amostra em investigação. Os Quadros 12, 13, 14 e 15, a seguir, exibem a categorização das covariáveis segundo as características citadas.

Quadro 12: Categorização das covariáveis segundo as condições socioeconômico-demográficas

Covariáveis socioeconômico-demográficas	Categorização
Idade	Medida em anos
Sexo	Masculino; Feminino
Raça/Cor da pele	Branços, pardos, negros e outros
Nível de escolaridade	Medida em anos de estudo
Ocupação atual	Ter emprego ou não
Renda familiar	Em salários mínimos
Densidade familiar	Número de moradores por domicílio
Situação conjugal	Ter companheiro ou não
Auxílio do governo	Recebe alguma ajuda do governo ou não
Classe social	Classe A, classe B, classe C, classe D e classe E

Quadro 13: Categorização das covariáveis segundo o comportamento de estilo de vida

Covariáveis do Estilo de Vida	Categorização
Prática de atividade física	Sim; não
Hábito de fumar	Sim; não
Condição atual	Não fumante; fumante; ex-fumante
Tipo de fumo	----
Quantos cigarros ao dia	----
Por quanto tempo	----
Consumo de bebida alcóolica	Sim; não
Condição atual	Não consumiu; consumiu; já consumiu
Tipo de bebida	----
Frequência do consumo de bebida alcóolica	----
Por quanto tempo	----
Horas de descanso	Em horas
Quantidade de refeições ao dia	Número de refeições
Realização de dieta	Sim; não

Consumo de frituras	Sim; não; às vezes
Ingestão de alimento em excesso	Sim; não

Quadro 14: Categorização das covariáveis segundo as condições de saúde geral

Covariáveis sobre condições de saúde	Categorização
Hipertensão Arterial	Sim; não
Diabetes	Sim; não
Problemas cardiovasculares	Sim; não
Familiares com problemas cardiovasculares	Sim; não
Doença hepática	Sim; não
Acidente Vascular Encefálico	Sim; não
Síndrome de Ovários Policísticos	Sim; não
Doença pulmonar	Sim; não
Infecções sistêmicas	Sim; não
Utiliza hipoglicemiantes	Sim; não
Alergia	Sim; não
Pressão arterial	Medido em milímetro de mercúrio
Peso	Medido em quilogramas
Altura	Medido em metros
Circunferência abdominal	Medido em centímetros
Doença renal	Sim; não
Infecção urinária	Sim; não
Alteração glicêmica	Sim; não
Orientação alimentar e nutricional	Sim; não
Acesso aos serviços de saúde	Data da última consulta com o profissional de saúde
Motivo da consulta	Prevenção ou tratamento
Transtorno mental	Sim; não
Utiliza medicamentos	Sim; não; quais medicações

Quadro 15: Categorização das covariáveis segundo a condição de saúde bucal

Covariáveis sobre a condição bucal	Categorização
Visita ao dentista	Sim; não

Número de consultas ao dentista	0; 1; 2; >2
Motivo da última visita	Problemas bucais; prevenção
Local do atendimento	Serviço público; serviço privado particular; serviço privado (planos e convênios); serviço filantrópico
Dor de dente	Nenhuma; pouca; média ou muita dor
Escovação dental	Sim; não; frequência da escovação
Uso do fio dental	Sim; não
Orientação de higiene bucal	Sim; não
Presença de cárie	Sim (pelo menos uma lesão de cárie); não
Tratamento periodontal	Sim; não
Perda de dentes	Sim; não
Quantos dentes foram perdidos	Número de dentes
Motivo da perda	Cárie; doença periodontal; outros

5.1.9 Procedimentos de Análise dos Dados

Inicialmente, foi realizada a análise descritiva, com a obtenção das frequências simples e relativas e suas medidas de dispersão da variável independente – periodontite –, dependente – comprometimento cognitivo – e as covariáveis do estudo. Em seguida, as análises bivariadas – estratificada e múltipla – foram realizadas. A análise bivariada foi efetuada mediante aplicação do teste Qui-Quadrado de Pearson ou teste de Fisher, para covariáveis categóricas, e teste t de Student ou teste de Mann Whitney, para covariáveis contínuas, de acordo com a sua distribuição e com o nível de significância de 5%, para comparar as proporções e médias/medianas das covariáveis analisadas, respectivamente, entre os grupos expostos e não expostos à periodontite.

A seleção inicial de covariáveis de modificação de efeito e confundidoras foi feita com base em um modelo teórico-conceitual sobre a associação entre a periodontite e o comprometimento cognitivo. Além disso, também com o objetivo de verificar a presença de potenciais modificadores de efeito e confundidores entre as covariáveis investigadas, foi empregada a análise estratificada. A presença de covariáveis modificadoras de efeito foi investigada pelo teste da razão de máxima verossimilhança ($P < 0,05$) e a presença de

confundidores foi testada com o emprego da estratégia *backward*, considerando covariável confundidora aquela que produziu uma alteração de, no mínimo, 10% na medida de associação.

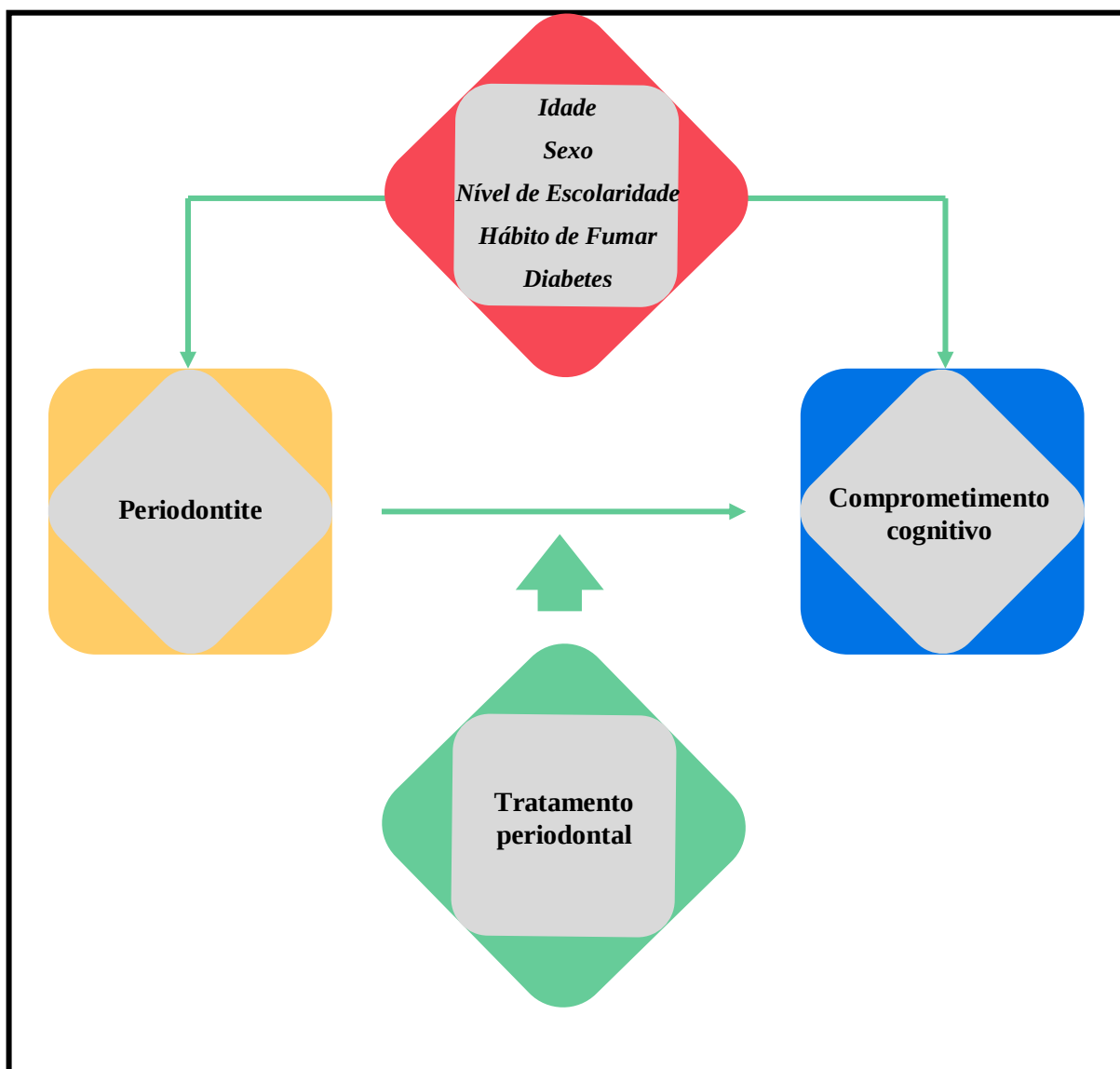
Para se estimar a associação entre a periodontite e o comprometimento cognitivo foi calculada a Razão de Prevalência (RP), por meio da regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de confiança a 95%, tanto bruta quanto ajustada.

O teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado para verificar a adequação dos ajustes dos modelos obtidos. Os dados foram tabulados e analisados no programa STATA (*Data Analysis and Statistical Software*) versão 16.0 (Stata Corp LLC, College Station, TX, EUA), número de série: 301606315062.

5.1.10 Modelo Explicativo

No diagrama do modelo explicativo sobre a associação entre a exposição à periodontite e o comprometimento cognitivo, a variável independente principal é a periodontite, e a variável dependente é o comprometimento cognitivo. Considerando a multicausalidade que existe entre os agravos à saúde supracitados, as covariáveis que se relacionavam tanto com a exposição quanto com o desfecho foram representadas como possíveis confundidores, tais como: idade, sexo, nível de escolaridade, hábito de fumar, diabetes. Aquela covariável interveniente, que está no caminho causal entre a exposição e o desfecho, é considerada covariável modificadora do efeito, aqui representada pelo tratamento periodontal (Figura 3).

Figura 3: Diagrama do modelo explicativo sobre a associação entre periodontite e comprometimento cognitivo



Fonte: elaboração própria.

5.1.11 Aspectos Éticos

O **Estudo 1**, sobre a associação entre periodontite e comprometimento cognitivo, foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Feira de Santana como estudo original. Foi feito o destaque de um estudo piloto com dados de pesquisa prévia. Todos os participantes receberam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), explicando a realização do estudo, os objetivos, riscos e benefícios aos quais estariam expostos, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras do Conselho Nacional de

Saúde estabelecidas pela Resolução nº 466/12 (CNS, 2012). Este termo foi elaborado em duas vias: a primeira fica com o participante e a segunda é arquivada pelo pesquisador por cinco anos após o término da pesquisa.

A participação em cada etapa do estudo foi voluntária, podendo o participante desistir em qualquer uma das fases de coleta de dados. Foram assegurados a confidencialidade no uso das informações, e os que tomaram parte no estudo tiveram excluídos seus nomes das bases de dados, bem como de todas as publicações que vierem a ser realizadas. A coleta de todos os dados, desde o questionário até a avaliação cognitiva, sistêmica e periodontal, foi realizada em sala reservada. Os indivíduos que apresentaram alteração dos limites da normalidade foram encaminhados para os devidos tratamentos.

5.2 ESTUDO 2

Para este **Estudo 2**, foi realizada uma revisão sistemática sobre a associação entre COVID-19 e comprometimento cognitivo em adultos.

5.2.1 Registro e Protocolo

Inicialmente, uma busca por revisões sistemáticas sobre o tema foi realizada no banco de dados do *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). Em seguida, o protocolo da revisão sistemática, elaborado com base na Declaração PRISMA 2020 – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PAGE *et al.*, 2021). A questão de pesquisa utilizou a sigla PECO, sendo: P – População – indivíduos adultos com idade ≥ 18 anos; E – Exposição – avaliada por indivíduos diagnosticados com COVID-19; C – Comparação – em comparação com indivíduos sem diagnóstico de COVID-19; e O (*Outcome*) – Desfecho – indivíduos com diagnóstico de comprometimento cognitivo.

5.2.2 Critérios de Elegibilidade dos Estudos

Para investigar a associação entre COVID-19 e comprometimento cognitivo em adultos, foram incluídos nesta revisão: estudos transversais, caso-controle, coorte ou ensaios clínicos randomizados controlados, realizados com participantes humanos com idade ≥ 18 anos, sem restrição do idioma, no período de julho de 2022 até junho de 2023. Estudos de caso e revisões, bem como investigações em animais, sem descrição clara dos critérios de diagnóstico para

COVID-19 e/ou do comprometimento cognitivo ou autorreferido pelos participantes, foram excluídos.

5.2.3 Fontes de Informação

Os estudos foram acessados nas seguintes bases de dados eletrônicas: *MEDLINE/PubMed*, *Embase*, *LILACS*, *Web of Science*, *Scopus* e *SciELO*. As listas de referências dos artigos selecionados para a revisão sistemática, bem como os bancos de dados específicos, contendo textos da literatura cinza (*ProQuest*), tais como dissertações de mestrado e teses de doutorado, também foram examinados.

5.2.4 Estratégias de busca

Para as buscas, os descritores utilizados e seus sinônimos foram inicialmente identificados nos *Medical Subject Headings* – Títulos de Termos Médicos (MeSH). Os unitermos empregados para as estratégias de busca foram: COVID-19, SARS-CoV-2, Comprometimento Cognitivo, Disfunção Cognitiva e Declínio Cognitivo. Os unitermos em inglês foram: *COVID-19*, *SARS-CoV-2 Infection*, *2019-nCoV Disease*, *Coronavirus Disease 2019*, *Cognitive Impairment*, *Cognitive Dysfunction* e *Cognitive Decline*. Os seguintes operadores booleanos foram empregados: *AND* e *OR*. Após a elaboração da estratégia de busca inicial, ela foi adaptada para as demais bases de dados eletrônicas. Para avaliar a qualidade das estratégias de busca, a *Peer Review Electronic Search Strategy* (PRESS) foi empregada (MCGOWAN *et al.*, 2016).

5.2.5 Seleção dos Estudos

Após a exclusão das duplicatas, os estudos foram selecionados por meio da leitura de títulos e resumos, utilizando-se o programa Rayyan (OUZZANI *et al.*, 2016), que pode ser executado em um computador e em um celular, por três revisores que desconheçam as decisões tomadas por seus pares durante todo o processo de seleção dos artigos. Nesta pesquisa, os três investigadores, identificados como Y.S.S.R., A.M.H. e I.S.G.F., fizeram a leitura dos textos completos dos artigos selecionados, independentemente. Aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão sistemática. Nos casos de divergência entre os pesquisadores, a inclusão ou exclusão dos artigos foi julgada por consenso entre eles.

5.2.6 Extração dos Dados

Para a extração de dados dos artigos incluídos, foram identificados e utilizados os seguintes campos: nome do autor, ano de publicação, local e ano de estudo, financiamento para o estudo, objetivo, desenho do estudo, tamanho da amostra, critérios para o diagnóstico da periodontite e do comprometimento cognitivo, medida de associação, presença de variáveis confundidoras e modificadoras, e principais achados. Esta etapa foi feita também por três investigadores (Y.S.S.R., A.M.H. e I.S.G.F.) que empregaram o programa START – *State of the Art through Systematic Review*, versão 3.4 (UFSCAR, 2013). Quando os dados não estavam disponíveis, os autores dos estudos foram contatados para esclarecimento ou suplementação de dados.

5.2.7 Avaliação da Qualidade dos Estudos

Para avaliar a qualidade dos estudos observacionais selecionados, o instrumento *Quality Access Scale* – Newcastle, Ottawa foi utilizado para os desenhos de estudo de corte transversal, caso-controle e coorte (MODESTI *et al.*, 2016; WELLS *et al.*, 2014). Para os estudos de intervenção, o risco de viés foi avaliado por meio do instrumento RoB 2.0 – *Cochrane “Risk of Bias”* (HIGGINS; GREEN, 2011). Os pesquisadores (Y.S.S.R., A.M.H. e I.S.G.F.) também realizaram a avaliação da qualidade de todos os estudos, independentemente. Em seguida, as informações foram confrontadas, mediante consenso entre eles.

5.2.8 Análise dos Dados

Inicialmente, a análise qualitativa dos principais aspectos dos estudos selecionados na revisão sistemática foram apresentados, de acordo com as diretrizes do manual da Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011).

A análise dos dados foi realizada utilizando-se o pacote estatístico STATA® versão 16 (StataCorp LLC, College Station, TX, EUA), número de série: 301606315062.

O teste qui-quadrado ($p < 0,10$), tau-quadrado (τ^2), e o I-quadrado de Higgins e Thompson (I^2) e H-quadrado (H^2) foram utilizados para avaliar a heterogeneidade estatística dos dados utilizados para a metanálise (HIGGINS; GREEN, 2011). Para a interpretação da magnitude da inconsistência dos dados entre os estudos incluídos para a metanálise, o escore em percentual

do teste I^2 foi empregado da seguinte forma: 0% a 40% – pode não ser importante, pois pode indicar ligeira heterogeneidade; 30% a 60% – pode representar heterogeneidade moderada; 50% a 90% – pode representar heterogeneidade substancial; 75% a 100% – pode indicar heterogeneidade muito substancial (HIGGINS; GREEN, 2011).

A seleção dos métodos estatísticos levou em consideração os dados das medidas de associação entre COVID-19 e comprometimento cognitivo na forma dicotômica, isto é, Razão de Prevalência (RP), *Odds Ratio* (OR), Razão de Risco (RR) ou Hazard Ratio (HR) e intervalos de confiança (IC) a 95% (IC 95%). Se a ocorrência dos eventos observados for muito baixa, é empregada a OR com IC 95%.

As medidas de associação global entre COVID-19 e comprometimento cognitivo, OR e IC 95%, foram obtidas por meio de um modelo de metanálise de efeitos aleatórios, utilizando o método DerSimonian e Laird e o gráfico de floresta (*Forest plot*), agrupando estudos com comparações semelhantes e que tenham relatado o mesmo desfecho. Os achados de outros desenhos de estudo apresentados em RP, RR ou HR foram convertidos em OR, com base nos critérios definidos por Zhang e Yu (1998) (ZHANG; YU, 1998). Da mesma forma, resultados de estudos obtidos por meio da regressão linear, a exemplo do coeficiente beta, foram transformados em OR.

No caso de uma quantidade suficiente de estudos, qualquer heterogeneidade foi investigada por meio da realização de análise de subgrupos. A avaliação de sensibilidade foi realizada com base em diferentes premissas, tais como a exclusão de estudos com viés evidente, tamanho amostral pequeno, que causassem heterogeneidade estatística significativa, dentre outras premissas.

O viés de publicação foi avaliado por meio da inspeção do gráfico de funil de Begg e do teste de Egger, com significância estatística de $p < 0.10$ (EGGER *et al.*, 1997; EGGER; ALTMA, 2001), juntamente com o gráfico Galbraith, para avaliar a heterogeneidade entre os estudos, de acordo com sua distribuição (DINNES *et al.*, 2005). A assimetria do gráfico de funil pode sugerir viés de publicação potencial, incluindo testes de Egger. O método *Trim and Fill* avaliou o número de estudos potencialmente ausentes da meta-análise, devido a provável viés de publicação.

5.2.9 Qualidade da evidência do presente estudo: Sistema GRADE

O Sistema GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* foi empregado para avaliar a qualidade das evidências da revisão sistemática

(ATKINS *et al.*, 2004). Ele possui cinco itens que podem diminuir a qualidade da evidência: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Os outros três itens podem impactar na qualidade da evidência: magnitude do efeito, gradiente dose resposta e possível ajuste por covariáveis confundidoras. A qualidade final da evidência foi pontuada da seguinte forma: alta qualidade ≥ 4 pontos, qualidade moderada 3 pontos, baixa qualidade 2 pontos e evidência muito baixa 1 ponto.

6 RESULTADOS

Os resultados desta dissertação serão apresentados em dois formatos:

O artigo intitulado “**Indivíduos com diagnóstico de COVID-19 tem maior chance de apresentar declínio cognitivo? Uma revisão sistemática com metanálise**” será submetido ao *Acta Psychiatrica Scandinavica*, um periódico internacional para a disseminação de informações que promovam a ciência e a prática da psiquiatria, com classificação A1, segundo os critérios de qualificação da CAPES para a área de Saúde Coletiva, com último fator de impacto de 7,734, cujas normas de submissão encontram-se no anexo B.

Os resultados preliminares do estudo piloto da **Associação entre Periodontite e Comprometimento Cognitivo**.

6.1 ARTIGO 1

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**Indivíduos com diagnóstico de COVID-19 tem maior chance de apresentar declínio cognitivo? Uma revisão sistemática com metanálise.**

Yasmine Santos Silva Rios³, Ana Cláudia Morais Godoy Figueiredo^{4,1}, Alexandre Marcelo Hintz¹, Isaac Suzart Gomes-Filho¹

Autor correspondente: Prof. Isaac Suzart Gomes-Filho – Avenida Getúlio Vargas, 379, Centro, Feira de Santana, Bahia, Brazil. Zip Code: 44025-010. Telephone number/fax: 55 75 3623-0661; email isuzart@gmail.com (fax number and e-mail can be published)

Número de palavras: 3,7013 palavras

Número de tabelas: 01

Número de figuras: 01

Número de referências: 33 referências

Título resumido: COVID-19 e Declínio Cognitivo

Resumo: A exposição a COVID-19 está positiva e moderadamente associada ao declínio cognitivo em indivíduos com idade mínima de 18 anos.

³ Department of Health, Feira de Santana State University, Bahia, Brazil.

⁴ Epidemiology Surveillance, Federal District Health State Secretariat, Brasília, Distrito Federal, Brazil.

RESUMO

Introdução: As manifestações da doença do coronavírus 2019 vão além do sistema respiratório, incluindo funções essenciais à vida, tais como a cognição. **Objetivo:** Estimar a associação entre a COVID-19 e declínio cognitivo, por meio de uma revisão sistemática com metanálise, com base na seguinte pergunta: indivíduos com diagnóstico de COVID-19 tem maior chance de apresentar declínio cognitivo? **Material e Método:** Todas as etapas do estudo foram realizadas por três revisores, independentemente. Os artigos selecionados foram escolhidos de seis bases de dados MedLine/PubMed, Embase, Lilacs, Web of Science, Scopus, and SciELO, bem como listas de referências de artigos, até Junho de 2023. Os estudos elegíveis foram observacionais, sem limitação de idioma e em indivíduos com pelo menos 18 anos. Por meio da Escala de Newcastle-Ottawa, a qualidade metodológica dos estudos foi avaliada. Modelos de efeitos aleatórios utilizando o método de máxima verossimilhança calcularam a medida de associação sumária ajustada, odds ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%). O teste I^2 avaliou a heterogeneidade estatística dos dados. O instrumento GRADE - Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations foi empregado para testar a confiabilidade da evidência obtida na revisão sistemática. **Resultados:** Após a busca nas bases de dados, 6.201 registros foram identificados e 5 estudos incluídos com 23.084 participantes. A odds ratio global mostrou uma associação positiva, de moderada a forte, entre indivíduos com diagnóstico de COVID-19 e declínio cognitivo ($OR_{ajustada}=1,76$; IC 95%: 1,03-2,99; $I^2=57,15\%$) e a presença de diferença moderada entre os estudos. A medida sumária mostrou que a chance de indivíduos que tiveram a infecção respiratória foi 76% maior de apresentar declínio cognitivo em comparação àqueles que não tiveram COVID-19. **Conclusões:** Os principais achados desta revisão sistemática validaram uma relação entre presença de COVID-19 e declínio cognitivo expressa, pela primeira vez, pela maior chance de déficit na cognição naqueles indivíduos com diagnóstico de COVID-19. Registro: CRD42023420903.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; doenças respiratórias; comprometimento cognitivo, declínio cognitivo.

ABSTRACT

Background: The manifestations of coronavirus disease 2019 go beyond the respiratory system, including functions essential to life, such as cognitive functions. **Objective:** To estimate the association between COVID-19 and cognitive impairment, through a systematic review with meta-analysis, based on the following question: does having a diagnosis of COVID-19 increase the chance of an individual experiencing cognitive decline? **Material and Methods:** Three reviewers independently performed all stages of the study. They selected articles from six databases MedLine/PubMed, Embase, Lilacs, Web of Science, Scopus, SciELO, and article reference lists up to June 2023. Eligible studies were observational, without limitation of language, and in individuals aged at least 18 years. Using the Newcastle-Ottawa Scale, the methodological quality of the studies was assessed. Random effects models using the maximum likelihood method calculated the adjusted summary association measurement, odds ratio (OR), and 95% confidence interval (95%CI). The I^2 test evaluated the statistical heterogeneity of the data. The instrument GRADE - Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations was used to assess the reliability of the evidence obtained in the systematic review. **Results:** After searching the databases, 6,201 records were identified, and 5 studies were included with 12,730 participants. The overall odds ratio showed a positive association, moderate to strong, between individuals diagnosed with COVID-19 and cognitive impairment ($OR_{adjusted}=1.76$; 95% CI: 1.03-2.99; $I^2=57.15\%$) and the presence of a moderate difference between studies. The summary measurement showed that an individual who had the respiratory infection was 76% more likely to have cognitive decline compared to one who did not have COVID-19. **Conclusions:** The main findings of this systematic review validated a relationship between the presence of COVID-19 and cognitive impairment expressed, for the first time, by the greater chance of alteration of cognition in those individuals diagnosed with COVID-19. Registration: CRD42023420903.

KEYWORDS: COVID-19; respiratory diseases; cognitive impairment, cognitive decline.

Introdução

A síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2, SARS-CoV-2, conhecida como a doença do coronavírus 2019 - COVID-19, tem se mostrado uma doença multifacetada que afeta não apenas o sistema respiratório ¹. A COVID-19 foi reconhecida como uma pandemia global pela Organização Mundial de Saúde em março de 2020, resultando em muitos óbitos por todo o mundo ². Além dos sintomas respiratórios, a COVID-19 pode causar uma série de complicações sistêmicas, incluindo comprometimento cognitivo que impactam nas funções cognitivas ³.

O comprometimento cognitivo refere-se à deterioração de uma ou mais funções cognitivas, variando desde um quadro leve até a demência, que é considerada a forma mais grave de declínio cognitivo ⁴. Essa condição pode ter um impacto significativo nos domínios cognitivos, como funções executivas, memória, fluência verbal, velocidade de processamento e processamento visuoespacial, levando ao isolamento social, aumento do risco de mortalidade e redução da qualidade de vida ⁵.

A plausibilidade biológica que explica os mecanismos que interligam as duas enfermidades se baseia em estudos prévios que relataram que outras infecções virais respiratórias, não relacionadas ao SARS-CoV-2, também têm sido associadas a sintomas neurológicos ⁶, demonstrando que existe uma forte ligação entre neuroinflamação e doença neurodegenerativa. Desse modo, provavelmente, o prejuízo nas funções cognitivas dos indivíduos com diagnóstico de COVID-19 se deva às alterações cerebrovasculares sistêmicas induzida pela carga inflamatória do vírus, incluindo a “tempestade de citocinas” ⁷.

Desde o aparecimento da doença do coronavírus 2019, muitos estudos tem avaliado a influência da COVID-19 nas funções cognitivas e a evidência científica sobre o tópico está compilada nas seguintes revisões sistemáticas ⁸⁻¹¹. Duas dessas revisões apresentaram seus achados por meio da prevalência global de sintomas neurológicos e neuropsiquiátricos de indivíduos adultos que foram diagnosticados com COVID-19 ^{8,11}. As outras duas quantificaram o impacto da COVID-19 nas funções cognitivas por meio da diferença média ponderada de diferentes testes cognitivos, concluindo que indivíduos recuperados após o diagnóstico da COVID-19 apresentaram uma pontuação mais baixa nos referidos testes em comparação àqueles sem diagnóstico da síndrome respiratória aguda grave ^{9,10}.

Em geral, os dados epidemiológicos são compreendidos mais claramente quando apresentados por meio de medidas de associação que quantificam a chance ou a probabilidade que um indivíduo tem de adoecer quando exposto a um fator de exposição. De acordo com o

nosso conhecimento, não encontramos revisão sistemática que sumarizou estudos sobre o tópico e apresentou seus achados por meio de uma medida de associação. Desse modo, a presente revisão sistemática se propôs a investigar a relação entre COVID-19 e declínio cognitivo em indivíduos com idade ≥ 18 anos, estimando uma medida de associação sumária, com base na seguinte pergunta: qual a probabilidade/chance que indivíduos que foram diagnosticados com COVID-19 têm de apresentar declínio cognitivo em relação as pessoas que não tiveram a doença respiratória?

Método

Registro e Protocolo

Uma busca por revisões sistemáticas sobre o tema foi realizada no banco de dados do *International Prospective Register of Systematic Reviews* – PROSPERO e não foi encontrado estudo que estimou medida de associação entre COVID-19 e declínio cognitivo em indivíduos com idade ≥ 18 anos. De acordo com a Declaração PRISMA 2020 - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* ¹², o presente estudo foi conduzido (Material suplementar S1 e S2), seguindo o protocolo registrado (PROSPERO: CRD42023420903).

Para construção da questão da pesquisa, o acrônimo PECO foi empregado estabelecendo os princípios norteadores da revisão. Desse modo, nos estudos elegíveis para compor a revisão sistemática, a população (P) foi formada por indivíduos adultos com idade ≥ 18 anos, que tiveram exposição (E) a COVID-19 isto é, por indivíduos diagnosticados com COVID-19, comparados àqueles indivíduos sem diagnóstico de COVID-19, compreendendo o grupo de comparação (C) e cujo desfecho (*outcome* - O, em inglês) avaliado foi o declínio cognitivo, ou seja, a frequência de indivíduos com diagnóstico ou não de comprometimento cognitivo. Em todo o desenvolvimento da pesquisa, três investigadores realizaram diferentes etapas do método e casos de divergência entre os pesquisadores foram julgados por consenso entre eles.

Critérios de Elegibilidade dos Estudos

Para investigar a associação entre COVID-19 e declínio cognitivo, os critérios de elegibilidade incluíram estudos transversais, caso-controle, coorte ou ensaios clínicos randomizados controlados, realizados com participantes humanos com idade ≥ 18 anos, sem restrição da língua, até o período de Junho de 2023. Estudos de caso e revisões, bem como investigações sem descrição clara dos critérios de diagnóstico para COVID-19 e/ou do comprometimento cognitivo foram excluídos.

Fontes de informação e estratégias de busca

Os estudos foram buscados por meio das seguintes bases de dados eletrônicas: *Medline/PubMed*, *Embase*, *Lilacs*, *Web of Science*, *Scopus* e *SciELO*. As listas de referência dos artigos selecionados para a revisão sistemática, bem como bancos de dados específicos contendo textos da literatura cinza, tais como dissertações de mestrado, teses de doutorado, também foram examinados.

Os descritores utilizados e seus sinônimos foi identificados nos *Medical Subject Headings* (Títulos de Termos Médicos) - MeSH. Os unitermos empregados para as estratégias de busca foram: COVID-19, SARS-CoV-2, Comprometimento Cognitivo, Disfunção Cognitiva e Declínio Cognitivo. Os unitermos em inglês foram: *COVID-19*, *SARS-CoV-2 Infection*, *2019-nCoV Disease*, *Coronavirus Disease 2019*, *Cognitive Impairment*, *Cognitive Dysfunction* e *Cognitive Decline*. Os seguintes operadores booleanos foram empregados: *AND* e *OR*. Após a elaboração da estratégia de busca inicial, ela foi adaptada para as demais bases de dados eletrônicas (Material suplementar S3). Para avaliar a qualidade das estratégias de busca, a *Peer Review Electronic Search Strategy* – PRESS foi empregada ¹³.

Seleção dos estudos e extração dos dados

Após a exclusão das duplicatas, os estudos foram selecionados por meio da leitura de títulos e resumos, utilizando o programa Rayyan ¹⁴, por três revisores (Y.S.S.R., A.M.H. e I.S.G.F.) que desconheciam as decisões tomadas por seus pares durante todo o processo de seleção dos artigos. Os três investigadores (Y.S.S.R., A.M.H. e I.S.G.F.) leram o texto completo dos artigos selecionados, independentemente, e aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão sistemática.

Para a extração de dados dos artigos, as seguintes informações foram levantadas: nome do autor, ano e periódico da publicação, local, IDH do país do estudo, ano do estudo, financiamento para o estudo, objetivo, desenho do estudo, tamanho da amostra, critérios para o diagnóstico da COVID-19 e do comprometimento cognitivo, medida de associação, presença de variáveis confundidoras e modificadoras, e os principais achados. Nesta etapa, empregando o programa START – *State of the Art through Systematic Review*, versão 3.4 ¹⁵, três investigadores (Y.S.S.R., A.M.H. e I.S.G.F.) fizeram a extração das informações. Quando os dados não estavam disponíveis e para suplementação, os autores dos estudos foram contatados.

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática e da evidência do presente estudo - Sistema GRADE

Para avaliar a qualidade dos estudos observacionais selecionados, o instrumento *Quality Access Scale* - Newcastle-Ottawa foi utilizado para os desenhos de estudo de corte transversal, caso-controle e coorte, considerando baixa qualidade até 3 pontos, moderada de 4 a 6, e alta qualidade de 7 a 9 pontos ^{16,17}. Para os estudos de intervenção, o risco de viés foi avaliado por meio do instrumento RoB 2.0 - Cochrane “Risk of Bias” ¹⁸. Os pesquisadores (Y.S.S.R., A.C.M.G.F., e I.S.G.F.) realizaram a avaliação da qualidade de todos os estudos.

O Sistema GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* foi empregado para avaliar a qualidade das evidências da revisão sistemática, de acordo com o seguinte escore: alta qualidade ≥ 4 pontos, qualidade moderada: 3 pontos, baixa qualidade: 2 pontos, e evidência muito baixa: 1 ponto ¹⁹. O GRADE possui cinco itens que podem diminuir a qualidade da evidência: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Os outros três itens podem impactar na qualidade da evidência: magnitude do efeito, gradiente dose resposta e possível ajuste por covariáveis confundidoras.

Análise dos Dados

De acordo com as diretrizes do manual da Cochrane, a análise qualitativa foi realizada compreendendo a apresentação dos principais aspectos dos estudos selecionados para a revisão sistemática ²⁰.

Para a análise dos dados, o pacote estatístico STATA®, versão 16, foi empregado (StataCorp LLC, College Station, TX, EUA).

A heterogeneidade estatística dos dados da metanálise foi avaliada por meio do teste qui-quadrado ($p < 0,10$), tau-quadrado (τ^2), e o I-quadrado de Higgins e Thompson (I^2) e H-quadrado (H^2) ²⁰. O escore em percentual do teste I^2 foi empregado para interpretar a magnitude da inconsistência dos dados entre os estudos incluídos na metanálise. Desse modo, I^2 de 0% a 40%: não foi importante, pois indica ligeira heterogeneidade; 30% a 60%: representou heterogeneidade moderada; 50% a 90%: representou heterogeneidade substancial; 75% a 100%: indicou heterogeneidade muito substancial ²⁰.

A seleção dos métodos estatísticos considerou os dados das medidas de associação entre COVID-19 e comprometimento cognitivo na forma dicotômica, isto é, Razão de Prevalência (RP), Odds Ratio (OR), Razão de risco (RR) ou Hazard Ratio (HR) e intervalos de confiança a 95% (IC 95%). Com base na ocorrência dos eventos observados, a Odds Ratio (OR,) com IC 95%, foi empregada.

As medidas de associação global entre COVID-19 e comprometimento cognitivo, OR e intervalos de confiança a 95%, foram obtidas por meio de um modelo de metanálise de efeitos aleatórios utilizando o método de máxima verossimilhança e o gráfico de floresta – *Forest plot*, agrupando estudos com comparações semelhantes e que tenham relatado o mesmo desfecho. Os achados de outros desenhos de estudo apresentados em RP, RR ou HR foram convertidos em OR ²¹. Da mesma forma, resultados de estudos obtidos por meio da regressão linear, a exemplo do coeficiente beta, foram transformados em OR.

Resultados

Após as buscas realizadas nas fontes de informação, um total de 6.201 registros foram identificados sobre o tópico em estudo. Deste total, os registros em duplicata foram removidos e, em seguida, a leitura do título e abstract dos artigos foi realizada para identificação dos estudos sobre o tema. Destes registros, 21 artigos foram selecionados para leitura completa pelos investigadores, sendo que apenas 5 textos estavam de acordo com os critérios de elegibilidade para a revisão sistemática (Material suplementar S4).

Análise Qualitativa

Dos 5 estudos selecionados para esta revisão ²²⁻²⁶, o número de participantes totalizou 23.084 participantes, sendo 3 desenhos de estudo de coorte e 2 de caso-controle. Quanto ao local de realização destes estudos, 2 (40%) foram conduzidos na Europa, especificamente na Itália e Dinamarca, e os demais na América: 2 (40%) na América do Norte, isto é, Canadá e Estados Unidos, e 1 (20%) desenvolvido no Equador, América do Sul (Tabela 1 e material suplementar S5). De acordo com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) dos países em que os estudos foram desenvolvidos, o IDH se mostrou alto para o Equador e muito alto para os outros quatro países.

Em relação ao fator de exposição, o diagnóstico de COVID-19 nos estudos selecionados foi realizado, pela grande maioria (80%), empregando a técnica de detecção da infecção pelo SARS-CoV-2, 3 estudos utilizando PCR (“polymerase chain reaction”/reação em cadeia da polimerase) e 1 estudo não deixou claro o tipo de técnica ²³. Apenas 1 estudo usou o exame sorológico por meio da identificação de anticorpos para o vírus ²².

Para diagnóstico do comprometimento cognitivo, Del Brutto et al. e Nersesjan et al. empregaram o MoCA (The Montreal Cognitive Assessment) ²⁷. Grecco et al. utilizaram o Mini

Exame do Estado Mental (“Mini-Mental State Examination” - MMSE) ²⁸ e Hall et al. usaram a Escala de Avaliação de Disfunções Executivas de Barkley (BDEFS - Barkley Deficits in Executive Functioning Scale) ²⁹. Apenas Qureshi et al. confirmaram o diagnóstico do comprometimento cognitivo dos participantes por meio dos códigos de diagnóstico primário da 10ª. Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e problemas relacionados com a saúde (CID-10-CM), armazenados nos bancos de dados de 110 estabelecimentos de saúde nos Estados Unidos ²⁶.

Em geral, a qualidade dos estudos selecionados foi alta (100% dos estudos), com uma média de 8,6 pontos (Material suplementar S6 e S7). Quanto ao fator de impacto das revistas nas quais os manuscritos foram publicados, ele variou de 4,423 a 25,911, representando a frequência com que um artigo em um periódico foi citado em um período específico.

Tabela 1 - Características gerais dos estudos elegíveis para revisão sistemática (n=5).

Características	N	%
Ano de publicação		
2021	2	40%
2022	3	60%
Tipo de estudo		
Coorte	3	60%
Controle-caso	2	40%
Região geográfica		
Américas	3	60%
Europa	2	40%
Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do país do estudo		
0,700 a 0,799 – IDH Alto	1	20%
0,800 a 1 – IDH Muito Alto	4	80%
Fator de impacto do periódico		
Até 5,0	1	20%
5,1 a 15,0	2	40%
15,1 a 25,0	1	20%
> 25,1	1	20%
Amostra		
> 1.000 participantes	2	40%
≤ 1.000 participantes	3	60%
Tipo de técnica para diagnóstico da COVID-19		

Técnica da detecção da infecção pelo SARS-CoV-2 (reação em cadeia da polimerase/"polymerase chain reaction" - PCR)	4	80%
Técnica da identificação de anticorpos para o vírus (exame sorológico)	1	20%

Critérios diagnósticos para comprometimento cognitivo

MoCA – “Montreal Cognitive Assessment”	2	40%
Mini Exame do Estado Mental – “Mini-Mental State Examination”	1	20%
Escala de Avaliação de Disfunções Executivas de Barkley – “Barkley Deficits in Executive Functioning Scale”	1	20%
10ª. Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e problemas relacionados com a saúde (CID-10-CM)	1	20%

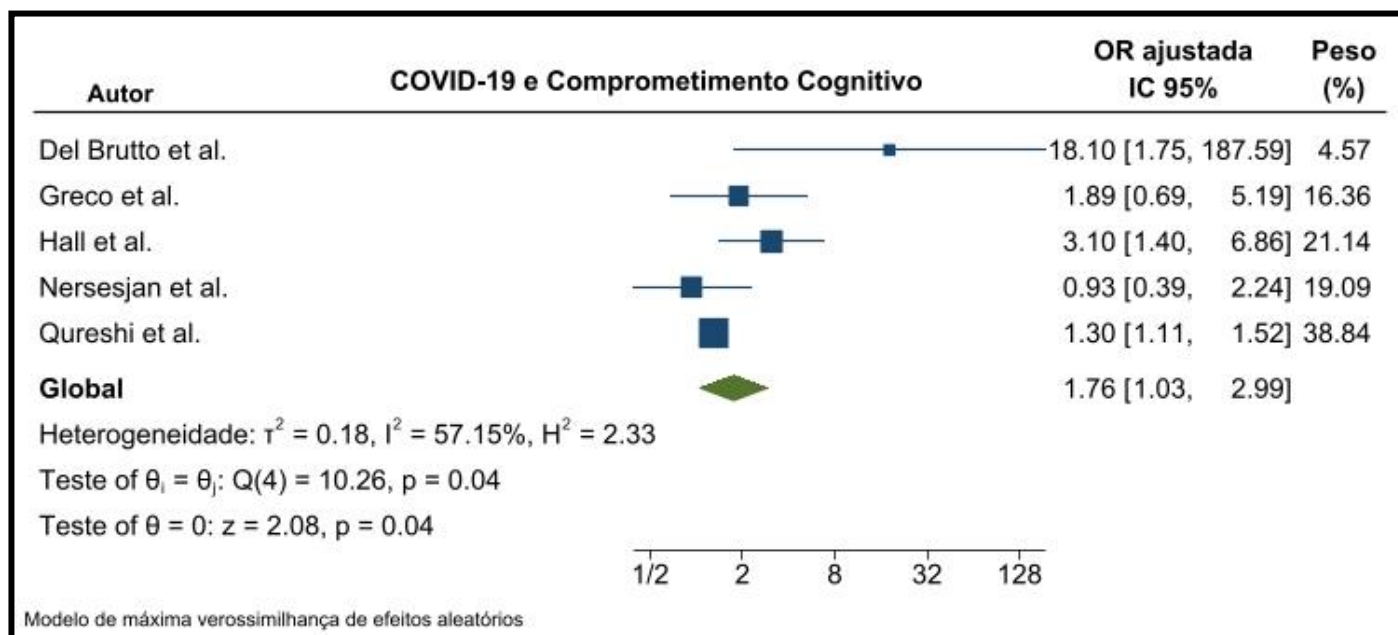
Dos estudos selecionados, 4 tinham medidas de associação ajustadas entre a exposição a COVID-19 e o comprometimento cognitivo. Hall et al. apresentaram apenas a medida ajustada do coeficiente beta para a referida associação ²⁴, a qual foi convertida em *odds ratio*. Desse modo, a medida de associação ajustada sumária entre a COVID-19 e o comprometimento cognitivo foi proveniente dos 5 referidos estudos. Nestes, as covariáveis mais frequentemente empregadas para ajuste das medidas de associação foram: idade (100%), sexo (100%), raça/etnia (60%), diagnóstico de hipertensão (40%), glicemia elevada (40%), tempo internado em unidade de terapia intensiva (20%), hábito de fumar (20%), obesidade (20%), sintomas de depressão (20%) e situação vacinal (20%). A lista dos estudos excluídos com as respectivas justificativas para exclusão encontra-se no material suplementar S8.

Análise Metanalítica

Para a associação entre a exposição a COVID-19 e o comprometimento cognitivo, a metanálise produziu uma Odds Ratio ajustada de 1,76 (IC 95%: 1,03-2,99), com um I^2 como 57,15% (IC 95%: 0% - 85%), representando uma associação global de moderada a alta entre as doenças, e a presença de inconsistência moderada entre os estudos (Figura 1).

Como não houve uma quantidade mínima de 10 estudos selecionados sobre o tópico, alguns recursos metodológicos não puderam ser realizados, tais como análise de subgrupos e avaliação de sensibilidade que permitiriam a investigação de fatores responsáveis pela heterogeneidade estatística. Ainda com esse objetivo de avaliar a heterogeneidade por meio da distribuição dos estudos, o gráfico Galbraith não foi possível de ser feito. Além disso, também devido ao pequeno número dos estudos selecionados, o viés de publicação não foi investigado com o emprego da inspeção do gráfico de funil de Begg e do teste de Egger ^{30,31}, consequentemente impedindo a estimativa do número de estudos potencialmente ausentes da meta-análise, com o emprego do método Trim and Fill, devido a provável viés de publicação.

Figura 1. Forest plot da Odds Ratio (OR) global ajustada e intervalo de confiança a 95% (IC95%) da associação entre a COVID-19 e o comprometimento cognitivo.



Discussão

Esta revisão sistemática evidenciou uma associação entre indivíduos com diagnóstico de COVID-19 e declínio cognitivo, de forma positiva e de magnitude moderada a forte. Em outras palavras, a medida metanalítica sumária mostrou que a chance de indivíduos que tiveram a infecção respiratória foi 76% maior de apresentar declínio cognitivo em comparação àqueles que não tiveram COVID-19. De acordo com o nosso conhecimento, esta revisão sistemática com metanálise é a primeira que apresentou os achados sobre o tópico por meio de uma medida de associação sumária, estimando o percentual ou quantidade de chances que um indivíduo que foi diagnosticado com COVID-19 tem de apresentar declínio na cognição quando comparado àquela pessoa sem o diagnóstico da doença do coronavírus 2019.

As revisões sistemáticas com metanálise existentes que avaliaram a influência da COVID-19 nas funções cognitivas corroboraram esses achados^{9,10}. O que a presente revisão traz de novo é a tradução e a facilitação do conhecimento científico e epidemiológico, uma vez que os autores das revisões sistemáticas prévias selecionaram estudos que quantificaram este impacto por meio da diferença média ponderada de diferentes testes cognitivos. Eles concluíram que os indivíduos recuperados após o diagnóstico da COVID-19 apresentaram uma redução na pontuação de diferentes testes de avaliação do comprometimento cognitivo em

comparação àqueles sem diagnóstico da síndrome respiratória aguda grave, sugerindo alteração e impacto na cognição após a infecção pelo SARS-CoV-2.

Desde o surgimento da doença do coronavírus 2019, muitos estudos tem avaliado a influência da COVID-19 no declínio cognitivo ⁸⁻¹¹, porém ainda são poucas as investigações que empregaram o método epidemiológico para avaliar o risco da ocorrência do comprometimento das funções cognitivas no grupo que foi exposto à infecção ao SARS-CoV-2 em comparação ao risco da ocorrência da mesma alteração na cognição no grupo que não teve a infecção.

Durante a pandemia, as pesquisas que empregaram dados primários sofreram grandes limitações impostas pelas dificuldades de acesso à população, bem como pelo distanciamento social, refletindo também no valor de heterogeneidade estatística da medida metanalítica da presente revisão sistemática, com diferença moderada entre os estudos. Além disso, essa inconsistência entre os estudos pode se dever a características sociais, econômicas e de comportamento de estilo de vida das populações investigadas, tais como dos participantes do estudo de Del Brutto et al. que reuniram apenas participantes moradores da zona rural do Equador ²². Embora o IDH dos países em que os estudos selecionados para esta revisão foram realizados seja alto, sabe-se que no surgimento da pandemia da COVID-19 não houve diferença de propagação e contaminação da infecção entre os diferentes grupos populacionais.

Outra limitação da presente revisão diz respeito ao número máximo de 5 estudos selecionados. Devido ao rigor nos critérios de elegibilidade com a seleção de estudos que apresentassem informações suficientes que pudessem gerar a medida de associação ajustada, não foi possível a realização de análises de dados mais sofisticadas que nos permitiriam antever os prováveis fatores que estariam influenciando na heterogeneidade entre os estudos e que poderiam ter impactado na medida de associação sumária, tais como os testes de sensibilidade, análise de subgrupos, metarregressão, dentre outras ferramentas gráficas.

Em relação ao tamanho da amostra e, conseqüentemente, o poder dos estudos selecionados, vale destacar a dificuldade encontrada na época, anos de 2020 e 2021, para se ter o consentimento das pessoas para participação nas pesquisas. Desse modo, 3 dos estudos apresentaram amostras com menos de 150 participantes ^{22,23,25}. Destes, Greco et al. não encontraram associação estatisticamente significativa por meio da medida epidemiológica, mas justificaram que este resultado se deveu, provavelmente, ao tamanho da amostra do estudo que tinha baixo poder, de aproximadamente 10%, para testar a hipótese sob investigação ²³. Além disso, muito embora Del Brutto et al. tenham demonstrado pela primeira vez declínio cognitivo entre indivíduos com história de infecção ao SARS-CoV-2 sintomática leve, o reflexo do

pequeno tamanho da amostra é percebido pela largura do intervalo de confiança, demonstrando imprecisão da medida epidemiológica ²². Esta mesma questão relacionada a extensão do intervalo de confiança da medida epidemiológica foi observada por Nersesjan et al. quando empregaram ponto de corte menor para o teste de avaliação cognitiva ²⁵.

Essas limitações foram contornadas pelo método metanalítico que buscou reunir diferentes amostras, de estudos diversos e que tinham características semelhantes para aumentar o poder da pergunta em investigação. Ademais, todos os estudos selecionados foram avaliados com alta qualidade metodológica, consequentemente baixo risco de viés, e publicados em periódicos com muito bom fator de impacto. Assim, os achados do presente estudo trazem uma contribuição importante ao tema da COVID-19 e declínio cognitivo, pois chama a atenção de uma probabilidade de moderada a forte de declínio cognitivo naqueles indivíduos que apresentaram o diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2. Ainda, estes achados sinalizam para a necessidade de que novas investigações sejam realizadas, aumentando o corpo de evidência sobre o tópico, contribuindo para uma maior quantidade de publicações com boa validade interna que poderão ser empregadas futuramente na atualização de uma metanálise de medida de associação.

Dentre as contribuições da presente revisão sistemática, salienta-se o cuidado em estimar a medida de associação sumária ajustada considerando a multicausalidade presente nos eventos em saúde, tão bem demonstrado pelos sucessivos efeitos ocasionados pela COVID-19. Todos os 5 estudos selecionados empregaram covariáveis confundidoras e consideraram aqueles fatores reconhecidos à época como prováveis características que influenciaram tanto a síndrome respiratória aguda grave como o comprometimento cognitivo ²²⁻²⁶. Essa medida ajudou a neutralizar a influência de outras características/fatores na associação em análise.

Além disso, não foi objetivo do presente estudo relacionar a gravidade da infecção respiratória e o grau de déficit neurocognitivo, mas é evidente que ainda existe esta lacuna do conhecimento a ser investigada. No presente estudo, qualquer nível de gravidade da COVID-19 foi considerado, bem como todo tipo de déficit cognitivo foi incluído desde o mais leve ao mais grave. A justificativa para tal se deve ao fato da pouca quantidade de investigações que empregou o método epidemiológico para gerar medidas de associação.

Desse modo, outros estudos precisam ser desenvolvidos para contemplar diferentes continentes, uma vez que o presente achado se restringiu às informações coletadas em países de apenas 2 continentes, americano e europeu, com IDH elevado, demonstrando que o grau de desenvolvimento das populações nos itens economia, alfabetização, educação, saúde, esperança de vida, natalidade, renda, dentre outros, são comparáveis ³². Países com IDH baixo podem

apresentar medidas de associação diferentes, as quais poderão impactar fortemente na medida metanalítica geral. Consequentemente, todas essas questões contribuíram para a qualidade da evidência obtida pela presente revisão sistemática (Material suplementar S9).

Conclusões

Os achados desta revisão sistemática validaram estudos anteriores relatando associação entre COVID-19 e declínio cognitivo, demonstrando que as manifestações da doença nos sistemas orgânicos vão além do sistema respiratório, incluindo sistemas humanos essenciais à vida, tais como as funções cognitivas. Embora não se possa afirmar, a existência de uma associação causal é favorecida e reforçada pela consistência de achados semelhantes de vários estudos empíricos independentes ³³. No entanto, esta evidência deve ser interpretada com cautela, pois há necessidade de mais pesquisas para minimizar a heterogeneidade entre os estudos, principalmente no que diz respeito às características das amostras. Independentemente, tanto a periodontite quanto o declínio cognitivo são problemas de saúde pública relevantes e esses achados defendem medidas adicionais para implementar meios de prevenção e promoção da saúde para as funções cognitivas.

Referências

1. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
2. OPAS OPA de S, OMS OM de S. Folha informativa COVID-19 - Histórico da pandemia de COVID-19. Published 2020. Accessed April 30, 2023. <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
3. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3). doi:10.1111/ijcp.13746
4. Han F, Luo C, Lv D, Tian L, Qu C. Risk Factors Affecting Cognitive Impairment of the Elderly Aged 65 and Over: A Cross-Sectional Study. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:903794. doi:10.3389/fnagi.2022.903794
5. Doostdar A, Hashemi H, Nabovati P, Asharlous A, Khabazkhoob M. Receded near point of convergence as a predictor of mild cognitive impairment in the general geriatric population: results from a population-based study. *Int J Ophthalmol*. 2023;16(4):623-629. doi:10.18240/ijo.2023.04.17
6. Gelpi E, Klotz S, Beyerle M, et al. Multifactorial White Matter Damage in the Acute Phase and Pre-Existing Conditions May Drive Cognitive Dysfunction after SARS-CoV-2 Infection: Neuropathology-Based Evidence. *Viruses*. 2023;15(4):908. doi:10.3390/v15040908
7. Serena S, Deborah P, Anja F, Gwendolyn G, Puhon MA, Albanese E. Association between serologically confirmed COVID-19 infection and cognitive functioning in community dwelling older adults. *Front Neurol*. 2023;14:1093852. doi:10.3389/fneur.2023.1093852
8. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun*. 2022;4(1):fcab297. doi:10.1093/braincomms/fcab297
9. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2022;18(5):1047-1066. doi:10.1002/alz.12644
10. Houben S, Bonnechère B. The Impact of COVID-19 Infection on Cognitive Function and the Implication for Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(13):7748. doi:10.3390/ijerph19137748
11. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022;434:120162. doi:10.1016/j.jns.2022.120162
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
13. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol*. 2016;75:40-46. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
15. UFSCar UF de SC. *State of the Art through Systematic Review - START. (Version 3.3)*. UFSCar; 2013.
16. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, et al. Panethnic Differences in Blood Pressure in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(1):e0147601. doi:10.1371/journal.pone.0147601
17. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Published online 2014. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
18. Higgins J, Sterne J, Savović J. *A Revised Tool for Assessing Risk of Bias in Randomized Trials*. Cochrane Methods: Cochrane Database Systematic Review. Cochrane Library; 2016.
19. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490
20. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 5.1.0. Cochrane Collaboration; 2011. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/>
21. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 1998;280(19):1690-1691. doi:10.1001/jama.280.19.1690
22. Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Issa NP. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3245-3253. doi:10.1111/ene.14775
23. Greco GI, Noale M, Trevisan C, et al. Increase in Frailty in Nursing Home Survivors of Coronavirus Disease 2019: Comparison With Noninfected Residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(5):943-947.e3. doi:10.1016/j.jamda.2021.02.019
24. Hall PA, Meng G, Hudson A, et al. Cognitive function following SARS-CoV-2 infection in a population-representative Canadian sample. *Brain Behav Immun - Health*. 2022;21:100454. doi:10.1016/j.bbih.2022.100454
25. Nersesjan V, Fonsmark L, Christensen RHB, et al. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared With Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(5):486. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.0284
26. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Naqvi SH, Shyu CR. New-Onset Dementia Among Survivors of Pneumonia Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(4):ofac115. doi:10.1093/ofid/ofac115
27. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
29. Barkley RA. *Barkley Deficits in Executive Functioning Scale (BDEFS)*. The Guilford Press; 2011:x, 174.
30. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629-634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629
31. Egger M, Altma DG. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. 2nd ed. BMJ Publishing Group; 2001.
32. Zinsou BE, Letourneur D, Siko J, De Souza RM, Adjagba F, Pineau P. Main modulators of COVID-19 epidemic in sub-Saharan Africa. *Heliyon.* 2023;9(1):e12727. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e12727
33. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Vol 3. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2011.

6.2 RESULTADOS PRELIMINARES DO ESTUDO PILOTO

ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E COMPROMETIMENTO COGNITIVO: RESULTADOS PRELIMINARES DO ESTUDO PILOTO

Yasmine Santos Silva Rios⁵, Ana Cláudia Moraes Godoy Figueiredo^{6*}, Alexandre Marcelo Hintz*, Isaac Suzart Gomes-Filho*

Resultados

A amostra do presente estudo piloto foi de 91 indivíduos, com idade média $\pm$ desvio padrão (DP) de 45,51 $\pm$ 13,82 anos, variando de 18 a 76 anos e mediana de 46 anos (intervalo interquartil [IIQ: 38; 55 anos]).

O comprometimento cognitivo foi diagnosticado em 58,24% dos indivíduos (n=53), sendo 37,36% com nível de gravidade leve e 20,88% com gravidade moderada. Destes 53 participantes com comprometimento cognitivo, os homens corresponderam a 24,18% e as mulheres a 34,06% não se observando diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A frequência de periodontite na amostra foi de 68,13% (n=62), também sendo a maior ocorrência entre as mulheres de 37,36% (n=34) em comparação aos homens de 30,77% (n=28), sem diferença estatisticamente significativa. Destes 62 indivíduos com periodontite, 66,13% (n=41) tiveram o diagnóstico de comprometimento cognitivo, 41,94% com nível de gravidade leve e 24,19% com gravidade moderada.

Na avaliação de comparabilidade entre os grupos em relação ao desfecho, com e sem comprometimento cognitivo (Tabela 1), observou-se diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$), com maior frequência no grupo com diagnóstico de comprometimento cognitivo, apenas para indivíduos com idade maior e igual a 47 anos, com nível de escolaridade

⁵ Department of Health, Feira de Santana State University, Feira de Santana, Bahia, Brazil.

⁶ Epidemiology Surveillance, Federal District Health State Secretariat, Brasília, Distrito Federal, Brazil.

representado por anos de estudo menor e igual a 8, sem o diagnóstico de hipertensão, e com diagnóstico clínico de periodontite.

Tabela 1 – Características gerais dos participantes do estudo de acordo com o diagnóstico de comprometimento cognitivo.

Características	Comprometimento Cognitivo Sim (%)	Comprometimento Cognitivo Não (%)	p*
Sexo			
Masculino	22 (59,46)	15 (40,54)	0,85
Feminino	31 (57,41)	23 (42,59)	
Idade			
≤ 46 anos	23 (47,92)	25 (52,08)	0,04
≥ 47 anos	30 (69,77)	13 (30,23)	
Nível de escolaridade			
≥ 9 anos de estudo	24 (46,15)	28 (53,85)	0,01
≤ 8 anos de estudo	29 (74,36)	10 (25,64)	
Densidade domiciliar			
Até 3 pessoas	37 (57,81)	27 (42,19)	0,90
> 3 pessoas	16 (59,26)	11 (40,74)	
Ocupação atual			
Empregado	16 (51,61)	15 (48,39)	0,36
Desempregado / Aposentado	37 (61,67)	23 (38,33)	
Prática de atividade física			
Sim	28 (62,22)	17 (37,78)	0,45
Não	25 (54,35)	21 (45,65)	
Hábito de fumar			
Não fumante	37 (54,41)	31 (45,59)	0,20
Fumante e ex-fumante	16 (69,57)	7 (30,43)	
Consumo de bebida alcoólica			
Não	16 (64,00)	9 (36,00)	0,49
Sim e ex-consumidor	37 (56,06)	29 (43,94)	

Características	Comprometimento Cognitivo Sim (%)	Comprometimento Cognitivo Não (%)	p*
Uso diário de fio dental (pelo menos 1x ao dia)			
Sim	22 (53,66)	19 (46,34)	0,42
Não	31 (62,00)	19 (38,00)	
Diagnóstico de diabetes			
Não	36 (54,55)	30 (45,45)	0,25
Sim	17 (68,00)	8 (32,00)	
Diagnóstico de hipertensão			
Não	20 (86,96)	3 (13,04)	<0,01
Sim	33 (48,53)	35 (51,47)	
Diagnóstico de doença cardiovascular			
Não	46 (58,23)	33 (41,77)	0,99
Sim	7 (58,33)	5 (41,67)	
Diagnóstico de doença hepática			
Não	48 (57,14)	36 (42,86)	0,46
Sim	5 (71,43)	2 (28,57)	
Índice de Massa Corporal – IMC			
< 25kg/m²	16 (53,33)	14 (46,67)	0,51
≥ 25kg/m²	37 (60,66)	24 (39,34)	
Diagnóstico de Periodontite (CDC/AAP)			
Não	12 (41,38)	17 (58,62)	0,26
Sim	41 (66,13)	21 (33,87)	
Diagnóstico de Periodontite (Gomes-Filho et al.)			
Não	49 (58,33)	35 (41,67)	0,95
Sim	4 (57,14)	3 (42,86)	
Número de dentes remanescentes			
≥ 20 dentes remanescentes	35 (53,85)	30 (46,15)	0,18
≤ 19 dentes remanescentes	18 (69,23)	8 (30,77)	
Índice de sangramento à sondagem			
≤ 10%	32 (56,14)	25 (43,86)	0,60
≥ 10%	21 (61,76)	13 (38,24)	
Número de dentes cariados			

Características	Comprometimento Cognitivo Sim (%)	Comprometimento Cognitivo Não (%)	p*
< 2 dentes cariados	36 (57,14)	27 (42,86)	0,75
≥ 2 dentes cariados	17 (60,71)	11 (39,29)	

* p = valor de p: nível de significância ≤ 0,05

Na análise de comparabilidade da distribuição das covariáveis em relação à exposição, entre os grupos com e sem periodontite (Tabela 2), observou-se diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$), com maior frequência no grupo com diagnóstico de periodontite apenas para participantes com idade maior e igual a 47 anos, com nível de escolaridade representado por anos de estudo menor e igual a 8, com o diagnóstico de comprometimento cognitivo, e com índice de sangramento após a sondagem maior e igual a 10%.

Tabela 2 – Características gerais dos participantes do estudo de acordo com o diagnóstico de periodontite.

Características	Diagnóstico de Periodontite Sim (%)	Diagnóstico de Periodontite Não (%)	p*
Sexo			
Masculino	28 (75,68)	9 (24,32)	0,20
Feminino	34 (62,96)	20 (37,04)	
Idade			
≤ 46 anos	28 (58,33)	20 (41,67)	0,03
≥ 47 anos	34 (79,07)	9 (20,93)	
Nível de escolaridade			
≥ 9 anos de estudo	31 (59,62)	21 (40,38)	0,04
≤ 8 anos de estudo	31 (79,49)	8 (20,51)	
Densidade domiciliar			
Até 3 pessoas	46 (71,88)	18 (28,13)	0,24

Características	Diagnóstico de Periodontite Sim (%)	Diagnóstico de Periodontite Não (%)	p*
> 3 pessoas	16 (59,26)	11 (40,74)	
Ocupação atual			
Empregado	21 (67,74)	10 (32,26)	0,95
Desempregado / Aposentado	41 (68,33)	19 (31,67)	
Prática de atividade física			
Sim	32 (71,11)	13 (28,89)	0,55
Não	30 (65,22)	16 (34,78)	
Hábito de fumar			
Não fumante	43 (63,24)	25 (36,76)	0,09
Fumante e ex-fumante	19 (82,61)	4 (17,39)	
Consumo de bebida alcoólica			
Não	19 (76,00)	6 (24,00)	0,32
Sim e ex-consumidor	43 (65,15)	23 (34,85)	
Uso diário de fio dental (pelo menos 1x ao dia)			
Sim	26 (63,41)	15 (36,59)	0,38
Não	36 (72,00)	14 (28,00)	
Diagnóstico de diabetes			
Não	42 (63,64)	24 (36,36)	0,14
Sim	20 (80,00)	5 (20,00)	
Diagnóstico de hipertensão			
Não	18 (78,26)	5 (21,74)	0,23
Sim	44 (68,13)	24 (35,29)	
Diagnóstico de doença cardiovascular			
Não	53 (67,09)	26 (32,91)	0,58
Sim	9 (75,00)	3 (25,00)	
Diagnóstico de doença hepática			
Não	58 (69,05)	26 (30,95)	0,52

Características	Diagnóstico de Periodontite	Diagnóstico de Periodontite	p*
	Sim (%)	Não (%)	
Sim	4 (57,14)	3 (42,86)	
Índice de Massa Corporal – IMC			
< 25kg/m ²	20 (66,67)	10 (33,33)	0,83
≥ 25kg/m ²	42 (68,85)	19 (31,15)	
Diagnóstico de Comprometimento Cognitivo			
Não	21 (55,26)	17 (44,74)	0,03
Sim	41 (77,36)	12 (22,64)	
Diagnóstico de Periodontite (Gomes-Filho et al.)			
Não	55 (65,48)	29 (34,52)	0,06
Sim	7 (100,00)	-	
Número de dentes remanescentes			
≥ 20 dentes remanescentes	41 (63,08)	24 (36,92)	0,10
≤ 19 dentes remanescentes	21 (80,77)	5 (19,23)	
Índice de sangramento à sondagem			
< 10%	34 (59,65)	23 (40,35)	0,03
≥ 10%	28 (82,35)	6 (17,65)	
Número de dentes cariados			
< 2 dentes cariados	44 (69,84)	19 (30,16)	0,60
≥ 2 dentes cariados	18 (64,29)	10 (35,71)	

p = valor de p: nível de significância ≤ 0,05

A média ($\pm$ DP) de toda a amostra para índice de sangramento após a sondagem foi de 9,02% ($\pm$ 9,31%), variando de 0 a 46,15% e mediana de 6,06% (IIQ [2,38%; 13,54%]). Quanto ao número de dentes remanescentes, a média ($\pm$ DP) foi de 23,02 ($\pm$ 6,47), variando de 7 a 32 dentes e mediana de 25 (IIQ:[19; 28 dentes]), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos de comparação.

Na análise multivariada entre periodontite e comprometimento cognitivo (Tabela 3), medidas de associação de diferentes modelos foram geradas, com respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%). Na análise bruta, houve associação positiva, estatisticamente significativa, entre periodontite e comprometimento cognitivo ($RP_{bruta} = 1,60$; IC95%:1,07-2,00, $p=0,03$; $OR_{bruta} = 2,77$; IC95%:1,12-6,85, $p=0,03$), indicando que a probabilidade de ocorrência de comprometimento cognitivo foi 60% maior entre indivíduos com periodontite em comparação com aqueles sem periodontite.

Embora nenhuma modificação de efeito ou covariáveis confundidoras tenham sido identificadas por meio dos testes estatísticos, alguns conjuntos de covariáveis foram selecionados como fatores de confusão, com base no tamanho da amostra e na relevância epidemiológica das covariáveis de acordo com o modelo teórico conceitual da associação sob investigação. Nos modelos gerados, buscou-se incorporar a maior quantidade possível de fatores que poderiam interferir na exposição e no desfecho, com o objetivo de neutralizar seus efeitos.

Desse modo, as covariáveis selecionadas foram incorporadas aos modelos representando as características demográficas, socioeconômicas, de condição de saúde geral e bucal dos participantes, ou seja, sexo, densidade domiciliar, ocupação atual, diagnóstico de diabetes, número de dentes remanescentes, e percentual de sangramento gengival após a sondagem.

As medidas de associação dos modelos citados anteriormente permaneceram positivas e estatisticamente significantes, independentemente, do tipo e quantidade de covariável incorporada ao modelo (Tabela 3). A variação na magnitude entre as diferentes medidas de associação estimadas gerou achados que representam uma probabilidade 56% a 62% maior dos indivíduos terem diagnóstico de comprometimento cognitivo quando expostos à periodontite, em decorrência da neutralização do efeito das covariáveis confundidoras: $RP_{ajustada}=1,56$;

IC95%:1,01-1,99, $p=0,05$ (Tabela 3 - Modelo 5) a $RP_{ajustada}=1,62$; IC95%:1,08-2,02, $p=0,03$ (Tabela 3 – Modelos 2 e 3). A amplitude desta variação foi de 6% e não interferiu no grau moderado da associação entre periodontite e comprometimento cognitivo apresentado pelos modelos.

Tabela 3: Medidas de associação bruta e ajustada, Razão de Prevalência (RP), Odds Ratio (OR), intervalo de confiança a 95% (IC95%), obtidas dos diferentes modelos de associação entre periodontite e comprometimento cognitivo.

Modelo de associação	RP (IC 95%)	p [*]	OR (IC 95%)	p [*]	p ^{**}
Modelo bruto	1,60 (1,07 – 2,00)	0,03	2,77 (1,12 – 6,85)	0,03	-
Modelo 1 – ajustado por sexo	1,60 (1,06 – 2,01)	0,03	2,79 (1,11 – 6,96)	0,03	0,52
Modelo 2 – ajustado por sexo e densidade domiciliar	1,62 (1,07 – 2,02)	0,03	2,85 (1,13 – 7,20)	0,03	0,97
Modelo 3 – ajustado por sexo e ocupação atual	1,62 (1,08 – 2,02)	0,03	2,86 (1,13 – 7,21)	0,03	0,89
Modelo 4 – ajustado por sexo e diagnóstico de diabetes	1,57 (1,03 – 1,99)	0,04	2,65 (1,05 – 6,68)	0,04	0,93
Modelo 5 – ajustado por sexo e número de dentes remanescentes	1,56 (1,01 – 1,99)	0,05	2,59 (1,02 – 6,56)	0,05	0,74
Modelo 6 – ajustado por sexo, número	1,58 (1,02 – 2,00)	0,04	2,66 (1,04 – 6,79)	0,04	0,30

Modelo de associação	RP (IC 95%)	p [*]	OR (IC 95%)	p [*]	p ^{**}
de dentes remanescentes e densidade domiciliar					
Modelo 7 – ajustado por sexo, número de dentes remanescentes, densidade domiciliar e diagnóstico de diabetes	1,56 (1,01 – 2,00)	0,05	2,55 (1,01 – 6,59)	0,05	0,49
Modelo 8 – ajustado por sexo e índice de sangramento à sondagem	1,60 (1,05 – 2,02)	0,03	2,79 (1,08 – 7,20)	0,03	0,51
Modelo 9 – ajustado por sexo, índice de sangramento à sondagem e densidade domiciliar	1,61 (1,05 – 2,03)	0,03	2,85 (1,10 – 7,40)	0,03	0,84
Modelo 10 – ajustado por sexo, índice de sangramento à sondagem, densidade domiciliar e diagnóstico de diabetes	1,59 (1,03 – 2,02)	0,04	2,73 (1,05 – 7,15)	0,04	0,79

*p = valor de p: nível de significância $\leq 0,05$; ** Valor de p para o teste de bondade de ajuste do modelo.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças periodontais favorecem o aparecimento de diversas doenças sistêmicas e inflamação sistêmica. Evidências apresentam o papel da inflamação sistêmica no surgimento de doenças neurodegenerativas que chegam a afetar 50 milhões de pessoas no mundo. As doenças neurodegenerativas têm como principal sintoma a disfunção cognitiva que compromete a memória, atenção, linguagem e a parte motora (GONZÁLEZ-SANMIGUEL *et al.*, 2020; GUPTA *et al.*, 2022; SAID-SADIER *et al.*, 2023).

A multicausalidade envolvida na ocorrência da exposição, periodontite, e do desfecho, comprometimento cognitivo, tem origem em várias características, como demográficas, socioeconômicas e de condição de saúde geral e bucal. As medidas de associação apresentadas das covariáveis tiveram associação moderada entre periodontite e comprometimento cognitivo. Pesquisas futuras sobre essa temática são importantes para a compreensão do impacto da carga de inflamação periodontal na saúde mental, especificamente em doenças neurodegenerativas que levem ao declínio cognitivo.

Este estudo piloto apresentou associação positiva, estatisticamente significativa, entre periodontite e comprometimento cognitivo. Corroborando com vários estudos sobre o tema que apresentam a mesma associação (LAVIGNE, 2022; MAO *et al.*, 2022; SAID-SADIER *et al.*, 2023; YANG *et al.*, 2021). Os resultados obtidos na análise dos dados são importantes para o grupo de pesquisa Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPPIIM) – UEFS por ser o primeiro trabalho estudando a presente associação e utilizando o teste neuropsicológico *Mini Mental State Examination* (MMSE) que é um instrumento para mensurar o comprometimento cognitivo através da avaliação do estado mental.

Portanto, com o intuito de não ter os prazos para apresentação desse trabalho prorrogados diante da dificuldade da coleta em período de pandemia e pós-pandemia e para que pudéssemos apresentar os resultados desse estudo piloto realizamos essa análise prévia e continuaremos a escrever o artigo para ser submetido a publicação com uma amostra que tenha tamanho suficiente para responder à pergunta de investigação.

Quanto à associação entre COVID-19 e comprometimento cognitivo, atualmente muitos estudos estão investigando essa relação, principalmente pela COVID-19 ser um agravo recente. No entanto, poucos estudos utilizam o método epidemiológico com o intuito de avaliar o risco de ocorrência do declínio cognitivo em grupos expostos ao coronavírus 2019 em comparação a grupos que não foram expostos ao vírus.

Embora temos algumas revisões sistemáticas sobre o tema (BADENOCH *et al.*, 2022; CRIVELLI *et al.*, 2022; HOUBEN; BONNECHÈRE, 2022; PREMRAJ *et al.*, 2022), não encontramos revisões que tenham sumarizado os achados e apresentado medida de associação que quantificassem a chance ou probabilidade de adoecimento quanto aos expostos à COVID-19.

A partir desta revisão sistemática com metanálise ficou evidenciado a associação positiva entre COVID-19 e comprometimento cognitivo. Portanto, as chances de indivíduos que tiveram COVID-19 desenvolver comprometimento cognitivo é 76% maior do que aqueles indivíduos que não tiveram COVID-19.

REFERÊNCIAS

- ABEP, A. B. de E. P. Populacionais A-ABdE. Classe Social.. In: 2019. Disponível em: <http://www.abep.org.br/site/>. Acesso em: 29 set. 2021.
- ACCORSI, D. X.; SANTOS, I. A. M. dos; ACCORSI, J. X.; BOHAC, S.; CHIN, C. M. COVID-19 e o Sistema Nervoso Central. v. 1, p. 81–87, 2020.
- AFFONSO, M. V. de G.; PEREIRA, C. E. A.; SILVA, W. B. da; SILVA, M. V. S. da. O papel dos Determinantes Sociais da Saúde e da Atenção Primária à Saúde no controle da COVID-19 em Belém, Pará. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 31, n. 2, p. e310207, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312021310207>
- AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **International dental journal**, England, v. 25, n. 4, p. 229–235, 1975.
- ALEEM, A.; AKBAR SAMAD, A. B.; VAQAR, S. Emerging Variants of SARS-CoV-2 and Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. E-book. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>. Acesso em: 12 jul. 2023.
- ALI AWAN, H.; NAJMUDDIN DIWAN, M.; AAMIR, A.; ALI, M.; DI GIANNANTONIO, M.; ULLAH, I.; SHOIB, S.; DE BERARDIS, D. SARS-CoV-2 and the Brain: What Do We Know about the Causality of ‘Cognitive COVID? **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 15, p. 3441, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10153441>
- ALISHAQ, M. *et al.* Prevalence and risk factors for SARS-CoV-2 infection and seroprevalence among clinical and non-clinical staff in a national healthcare system. **PLOS ONE**, v. 16, n. 9, p. e0257845, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257845>
- ALNEFEESI, Y. *et al.* Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 621773, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.621773>
- ALONSO-LANA, S.; MARQUIÉ, M.; RUIZ, A.; BOADA, M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 12, p. 588872, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.588872>
- ALSHARIF, W.; QURASHI, A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. **Radiography**, v. 27, n. 2, p. 682–687, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.radi.2020.09.010>
- ANDRADE, F. L. J. P. D.; LIMA, J. M. R. D.; FIDELIS, K. D. N. M.; JEREZ-ROIG, J.; LIMA, K. C. D. Cognitive impairment and associated factors among institutionalized elderly persons in Natal, Rio Grande do Norte, Brazil. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 20, n. 2, p. 186–196, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1981-22562017020.160151>

ARAÚJO, G. M. S. **Fatores socioeconômicos contextuais associados à condição bucal de adolescentes no Brasil**. 2013. Dissertação - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013.

ATKINS, D. *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 328, n. 7454, p. 1490, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7454.1490>

AYTAÇ, I.; GÜVEN AYTAÇ, B.; DEMIRELLI, G.; KAYAR ÇALILI, D.; BASKAN, S.; POSTACI, A.; GÖĞÜŞ, N. Comparison of Postoperative Cognitive Decline Using the Mini-Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment After Minor Elective Surgery in Elderly. **Cureus**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.18631>. Acesso em: 17 jul. 2023.

BADENOCH, J. B. *et al.* Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Brain Communications**, v. 4, n. 1, p. fcab297, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab297>

BECKER, J. H.; LIN, J. J.; DOERNBERG, M.; STONE, K.; NAVIS, A.; FESTA, J. R.; WISNIVESKY, J. P. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. **JAMA network open**, United States, v. 4, n. 10, p. e2130645, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645>

BERNABE, E. *et al.* Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. **Journal of dental research**, v. 99, n. 4, p. 362–373, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0022034520908533>

BIRBERG THORNBERG, U.; ANDERSSON, A.; LINDH, M.; HELLGREN, L.; DIVANOGLU, A.; LEVI, R. Neurocognitive deficits in COVID-19 patients five months after discharge from hospital. **Neuropsychological rehabilitation**, England, p. 1–25, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09602011.2022.2125020>

BLACKMON, K.; DAY, G. S.; POWERS, H. R.; BOSCH, W.; PRABHAKARAN, D.; WOOLSTON, D.; PEDRAZA, O. **Neurocognitive Screening in Patients Following SARS-CoV-2 Infection: Tools for Triage**. United States: [s. n.], 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1127420/v1>

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**, v. 43, n. 1, p. 51–58, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05653-w>

BOTELHO, J.; LEIRA, Y.; VIANA, J.; MACHADO, V.; LYRA, P.; ALDREY, J. M.; PÍAS-PELETEIRO, J. M.; BLANCO, J.; SOBRINO, T.; MENDES, J. J. The Role of Inflammatory Diet and Vitamin D on the Link between Periodontitis and Cognitive Function: A Mediation Analysis in Older Adults. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 924, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13030924>

BUI, F. Q.; ALMEIDA-DA-SILVA, C. L. C.; HUYNH, B.; TRINH, A.; LIU, J.; WOODWARD, J.; ASADI, H.; OJCIUS, D. M. Association between periodontal pathogens

and systemic disease. **Biomedical Journal**, v. 42, n. 1, p. 27–35, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>

BUSS, P. M.; PELLEGRINI-FILHO, A. A saúde e seus determinantes sociais. v. 17, n. 1, p. 77–93, 2007.

CARRILLO-GARCIA, P.; GARMENDIA-PRIETO, B.; CRISTOFORI, G.; MONTROYA, I. L.; HIDALGO, J. J.; FEIJOO, M. Q.; CORTÉS, J. J. B.; GÓMEZ-PAVÓN, J. Health status in survivors older than 70 years after hospitalization with COVID-19: observational follow-up study at 3 months. **European geriatric medicine**, Switzerland, v. 12, n. 5, p. 1091–1094, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00516-1>

CARRIZALES-SEPÚLVEDA, E. F.; ORDAZ-FARÍAS, A.; VERA-PINEDA, R.; FLORES-RAMÍREZ, R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. **Heart, Lung and Circulation**, v. 27, n. 11, p. 1327–1334, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.102>

CARVALHO, A. I. de. Determinantes sociais, econômicos e ambientais da saúde. In: **A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: população e perfil sanitário**. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, 2013. p. 19–38. *E-book*. Disponível em: <https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2016/07/11.pdf>

CHAN, D. C.; WATTS, G. F.; BARRETT, P. H. R.; BURKE, V. Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. **QJM : monthly journal of the Association of Physicians**, England, v. 96, n. 6, p. 441–447, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg069>

CHAVES, A. S.; SANTOS, A. M. dos; ALVES, M. T. S. S. de B. e; SALGADO FILHO, N. Associação entre declínio cognitivo e qualidade de vida de idosos hipertensos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, 2015.

CHENG, F.-Y.; CHANG, Y.; CHENG, S.-J.; SHAW, J.-S.; LEE, C.-Y.; CHEN, P.-H. Do cognitive performance and physical function differ between individuals with motoric cognitive risk syndrome and those with mild cognitive impairment? **BMC Geriatrics**, v. 21, n. 1, p. 36, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01992-z>

CLEMENTE, R.; RIBEIRO-FILHO, S. Comprometimento cognitivo leve: aspectos conceituais, abordagem clínica e diagnóstica. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE); v. 7, n. 1 (2008): Envelhecimento Humano**, 2008. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9283/7189>

CNDSS, C. N. sobre D. S. da S. As causas sociais das iniquidades em saúde no Brasil. In: **Relatório final da comissão nacional sobre determinantes sociais da saúde (CNDSS)**. Brasil: CNDSS, 2008. *E-book*. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/causas_sociais_iniquidades.pdf

CNS, C. N. de S. (Brasil). **Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012**. , 2012. Disponível em: http://www.conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html. Acesso em: 6 fev. 2022.

COELHO, J. M. F. *et al.* Common mental disorder is associated with periodontitis. **Journal of periodontal research**, United States, v. 55, n. 2, p. 221–228, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jre.12705>

CRISTILLO, V.; PILOTTO, A.; COTTI PICCINELLI, S.; BONZI, G.; CANALE, A.; GIPPONI, S.; BEZZI, M.; LEONARDI, M.; PADOVANI, A. Premorbid vulnerability and disease severity impact on Long-COVID cognitive impairment. **Aging clinical and experimental research**, Germany, v. 34, n. 1, p. 257–260, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40520-021-02042-3>

CRIVELLI, L.; CALANDRI, I.; CORVALÁN, N.; CARELLO, M. A.; KELLER, G.; MARTÍNEZ, C.; ARRUABARRENA, M.; ALLEGRI, R. Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, Germany, v. 80, n. 3, p. 240–247, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2021-0320>

CUNHA, F. C. M. D.; CINTRA, M. T. G.; DORNELAS, J. M.; ASSIS, M. G.; CASSIANO, J. G.; NICOLATO, R.; MALLOY-DINIZ, L. F.; MORAES, E. N. D.; BICALHO, M. A. C. Functional decline in elderly people with mild cognitive impairment. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 25, n. 3, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20150081>. Acesso em: 17 jul. 2023.

DAMIANO, R. F.; GUEDES, B. F.; DE ROCCA, C. C.; DE PÁDUA SERAFIM, A.; CASTRO, L. H. M.; MUNHOZ, C. D.; NITRINI, R.; FILHO, G. B.; MIGUEL, E. C.; LUCCHETTI, G.; FORLENZA, O. Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 272, n. 1, p. 139–154, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01286-4>

DE OLIVEIRA, T. F.; FERRAZZO, F. F.; FLOREK, Z.; TEIXEIRA, R. L.; CHECHI, V. R. C.; MARCHIORI, P. M.; TAKEMOTO, M. M. CAUSAS E TRATAMENTOS DA PERIODONTITE. **Revista Tecnológica / ISSN 2358-9221; v. 8 n. 2 (2018): 2018/2**, 2018. Disponível em: <https://uceff.edu.br/revista/index.php/revista/article/view/303>

DEKOSKY, S. T. *et al.* Blood Biomarkers for Detection of Brain Injury in COVID-19 Patients. **Journal of Neurotrauma**, v. 38, n. 1, p. 1–43, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7332>

DEL BRUTTO, O. H.; WU, S.; MERA, R. M.; COSTA, A. F.; RECALDE, B. Y.; ISSA, N. P. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. **European Journal of Neurology**, v. 28, n. 10, p. 3245–3253, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.14775>

DEMMER, R. T.; NORBY, F. L.; LAKSHMINARAYAN, K.; WALKER, K. A.; PANKOW, J. S.; FOLSOM, A. R.; MOSLEY, T.; BECK, J.; LUTSEY, P. L. Periodontal disease and incident dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). **Neurology**, v. 95, n. 12, p. e1660–e1671, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010312>

DINNES, J.; DEEKS, J.; KIRBY, J.; RODERICK, P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. **Health**

technology assessment (Winchester, England), England, v. 9, n. 12, p. 1–113, iii, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.3310/hta9120>

DIVISÃO DE ATENÇÃO BÁSICA, P. M. de F. de S. Estrutura da Atenção Básica.. In: 2021. Disponível em: http://www.feiradesantana.ba.gov.br/servicos.asp?id=14&link=sms/atencaobasica/estrutura_aten_bas.asp. Acesso em: 20 dez. 2021.

DREW, D. A.; WEINER, D. E.; SARNAK, M. J. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 74, n. 6, p. 782–790, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.017>

DU, R.-H. *et al.* Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. **European Respiratory Journal**, v. 55, n. 5, p. 2000524, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>

DUNNE, R. A. *et al.* Mild Cognitive Impairment: the Manchester consensus. **Age and Ageing**, v. 50, n. 1, p. 72–80, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa228>

EGGER, M.; ALTMA, D. G. **Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context**. 2. ed. London: BMJ Publishing Group, 2001.

EGGER, M.; DAVEY SMITH, G.; SCHNEIDER, M.; MINDER, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 315, n. 7109, p. 629–634, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>

EKE, P. I.; PAGE, R. C.; WEI, L.; THORNTON-EVANS, G.; GENCO, R. J. Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. **Journal of periodontology**, v. 83, n. 12, p. 1449–1454, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110664>

ERAUSQUIN, G. A.; SNYDER, H.; CARRILLO, M.; HOSSEINI, A. A.; BRUGHA, T. S.; SESHADRI, S.; THE CNS SARS-COV-2 CONSORTIUM. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. **Alzheimer's & Dementia**, v. 17, n. 6, p. 1056–1065, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/alz.12255>

EVANS, R. A. *et al.* Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 10, n. 8, p. 761–775, 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00127-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00127-8)

FERNANDES, Q. *et al.* Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. **Annals of Medicine**, v. 54, n. 1, p. 524–540, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2031274>

FERREIRA, R. C.; VARGAS, A. M. D.; FERNANDES, N. C. N.; SOUZA, J. G. S.; SÁ, M. A. B. D.; OLIVEIRA, L. F. B. D.; MARTINS, A. M. E. D. B. L. O idoso com comprometimento cognitivo apresenta pior condição de saúde bucal? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 8, p. 3417–3428, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232014198.13712013>

FERRUCCI, R.; DINI, M.; GROPPPO, E.; ROSCI, C.; REITANO, M. R.; BAI, F.; POLETTI, B.; BRUGNERA, A.; SILANI, V.; D'ARMINIO MONFORTE, A.; PRIORI, A. Long-Lasting

Cognitive Abnormalities after COVID-19. **Brain sciences**, Switzerland, v. 11, n. 2, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci11020235>

FIGUEIREDO, A. M. de; FIGUEIREDO, D. C. M. M. de; GOMES, L. B.; MASSUDA, A.; GIL-GARCÍA, E.; VIANNA, R. P. de T.; DAPONTE, A. Social determinants of health and COVID-19 infection in Brazil: an analysis of the pandemic. **Revista brasileira de enfermagem**, Brazil, v. 73, n. Suppl 2, p. e20200673, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0673>

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, England, v. 12, n. 3, p. 189–198, 1975. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

FONSECA, V. Role of cognitive, conative and executive functions in learning: a neuropsychopedagogical approach. 31(96): 236-253. v. 31, n. 96, p. 236–253, 2014.

FREITAS, S.; SIMÕES, M. R.; MARTINS, C.; VILAR, M.; SANTANA, I. Adaptation studies of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) to the portuguese population. v. 9, p. 345–357, 2010.

FUNK, E. **Apoio Social e Declínio Cognitivo em Idosos Mediado por Sintomas Depressivos: estudo EpiFloripa**. 2020. Dissertação - Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Florianópolis - SC, 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/226792>. Acesso em: 10 jan. 2023.

GAMONAL, J.; BRAVO, J.; MALHEIROS, Z.; STEWART, B.; MORALES, A.; CAVALLA, F.; GOMEZ, M. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section I: Introduction part I. **Brazilian Oral Research**, v. 34, n. suppl 1, p. e024, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0024>

GOMES-FILHO, I. S. *et al.* Clinical diagnosis criteria for periodontal disease: an update. **Journal of Dental Health, Oral Disorders & Therapy**, v. 9, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.15406/jdhodt.2018.09.00408>

GONZÁLEZ-SANMIGUEL, J.; SCHUH, C. M. A. P.; MUÑOZ-MONTESINO, C.; CONTRERAS-KALLENS, P.; AGUAYO, L. G.; AGUAYO, S. Complex Interaction between Resident Microbiota and Misfolded Proteins: Role in Neuroinflammation and Neurodegeneration. **Cells**, v. 9, n. 11, p. 2476, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells9112476>

GRECO, G. I. *et al.* Increase in Frailty in Nursing Home Survivors of Coronavirus Disease 2019: Comparison With Noninfected Residents. **Journal of the American Medical Directors Association**, United States, v. 22, n. 5, p. 943- 947.e3, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.02.019>

GUPTA, S.; SAARIKKO, M.; PFÜTZNER, A.; RÄISÄNEN, I. T.; SORSA, T. Compromised periodontal status could increase mortality for patients with COVID-19. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 3, p. 314, 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00065-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00065-2)

GUZIK, T. J. *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. **Cardiovascular Research**, v. 116, n. 10, p. 1666–1687, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>

HAGI, K.; NOSAKA, T.; DICKINSON, D.; LINDENMAYER, J. P.; LEE, J.; FRIEDMAN, J.; BOYER, L.; HAN, M.; ABDUL-RASHID, N. A.; CORRELL, C. U. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Impairment in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 5, p. 510, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0015>

HAJISHENGALLIS, G.; CHAVAKIS, T.; LAMBRIS, J. D. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. **Periodontology** **2000**, v. 84, n. 1, p. 14–34, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/prd.12331>

HALL, P. A.; MENG, G.; HUDSON, A.; SAKIB, M. N.; HITCHMAN, S. C.; MACKILLOP, J.; BICKEL, W. K.; FONG, G. T. Cognitive function following SARS-CoV-2 infection in a population-representative Canadian sample. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 21, p. 100454, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100454>

HAMDAN, M.; BADRASAWI, M.; ZIDAN, S.; SAYARAH, A.; ZAHRA, L. A.; DANA, S.; ALMASRY, T. Risk factors associated with hospitalization owing to COVID-19: a cross-sectional study in Palestine. **Journal of International Medical Research**, v. 49, n. 12, p. 030006052110644, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/03000605211064405>

HARTUNG, T. J. *et al.* Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. **EClinicalMedicine**, England, v. 53, p. 101651, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101651>

HASHIOKA, S.; INOUE, K.; MIYAOKA, T.; HAYASHIDA, M.; WAKE, R.; OH-NISHI, A.; INAGAKI, M. The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 15, p. 3723, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms20153723>

HENNEGHAN, A. M.; LEWIS, K. A.; GILL, E.; KESLER, S. R. Cognitive Impairment in Non-critical, Mild-to-Moderate COVID-19 Survivors. **Frontiers in psychology**, Switzerland, v. 13, p. 770459, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.770459>

HERNANDEZ-RUIZ, V.; LETENNEUR, L.; FÜLÖP, T.; HELMER, C.; ROUBAUD-BAUDRON, C.; AVILA-FUNES, J.-A.; AMIEVA, H. Infectious diseases and cognition: do we have to worry? **Neurological Sciences**, v. 43, n. 11, p. 6215–6224, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06280-9>

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. 5.1.0 ed. London: Cochrane Collaboration, 2011. *E-book*. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/>

HOUBEN, S.; BONNECHÈRE, B. The Impact of COVID-19 Infection on Cognitive Function and the Implication for Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 13, p. 7748, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph19137748>

HU, C.; WANG, L.; ZHAO, X.; ZHU, B.; TIAN, M.; QIN, H. Investigation of risk factors for the conversion of mild cognitive impairment to dementia. **International Journal of Neuroscience**, v. 131, n. 12, p. 1173–1180, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1782905>

HUANG, S.; ZHOU, X.; ZHAO, W.; DU, Y.; YANG, D.; HUANG, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, H.; YANG, G.; LIU, J.; LUO, H. Dynamic white matter changes in recovered COVID-19 patients: a two-year follow-up study. **Theranostics**, v. 13, n. 2, p. 724–735, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.7150/thno.79902>

IDE, M. *et al.* Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. **PloS one**, v. 11, n. 3, p. e0151081, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151081>

KOSZEWICZ, M. *et al.* Dysbiosis is one of the risk factor for stroke and cognitive impairment and potential target for treatment. **Pharmacological Research**, v. 164, p. 105277, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105277>

KUMAR, S.; VELDHUIS, A.; MALHOTRA, T. Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19. **Frontiers in Psychology**, v. 12, p. 577529, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.577529>

LAMONTAGNE, S. J.; WINTERS, M. F.; PIZZAGALLI, D. A.; OLMSTEAD, M. C. Post-acute sequelae of COVID-19: Evidence of mood & cognitive impairment. **Brain, behavior, & immunity - health**, United States, v. 17, p. 100347, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100347>

LAVIGNE, S. E. Evolving evidence for relationships between periodontitis and systemic diseases: Position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. **Canadian journal of dental hygiene: CJDH = Journal canadien de l'hygiene dentaire: JCHD**, v. 56, n. 3, p. 155–171, 2022.

LECCA, D. *et al.* Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: A hypothesis. **Alzheimer's & Dementia**, v. 18, n. 11, p. 2327–2340, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/alz.12610>

LEE, Y.-C.; LEE, S.-C.; CHIU, E.-C. Practice effect and test-retest reliability of the Mini-Mental State Examination-2 in people with dementia. **BMC Geriatrics**, v. 22, n. 1, p. 67, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02732-7>

LI, M. *et al.* Identifying novel factors associated with COVID-19 transmission and fatality using the machine learning approach. **Science of The Total Environment**, v. 764, p. 142810, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142810>

LIMA, C. M. A. D. O. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). **Radiologia Brasileira**, v. 53, n. 2, p. V–VI, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>

LIU, Y.-H. *et al.* Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. **Molecular Neurodegeneration**, v. 16, n. 1, p. 48, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00469-w>

LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 4, p. 712–719, 2006.

MALACHIAS, M.; GOMES, M.; NOBRE, F.; ALESSI, A.; FEITOSA, A.; COELHO, E. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 2 - Diagnosis and Classification. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 107, n. 3, p. 7–13, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20160152>

MALIK, J. A.; AHMED, S.; MIR, A.; SHINDE, M.; BENDER, O.; ALSHAMMARI, F.; ANSARI, M.; ANWAR, S. The SARS-CoV-2 mutations versus vaccine effectiveness: New opportunities to new challenges. **Journal of Infection and Public Health**, v. 15, n. 2, p. 228–240, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.12.014>

MAO, S.; HUANG, C.-P.; LAN, H.; LAU, H.-G.; CHIANG, C.-P.; CHEN, Y.-W. Association of periodontitis and oral microbiomes with Alzheimer's disease: A narrative systematic review. **Journal of Dental Sciences**, v. 17, n. 4, p. 1762–1779, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jds.2022.07.001>

MAROUF, N.; CAI, W.; SAID, K. N.; DAAS, H.; DIAB, H.; CHINTA, V. R.; HSSAIN, A. A.; NICOLAU, B.; SANZ, M.; TAMIMI, F. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. **Journal of clinical periodontology**, v. 48, n. 4, p. 483–491, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13435>

MCGOWAN, J.; SAMPSON, M.; SALZWEDEL, D. M.; COGO, E.; FOERSTER, V.; LEFEBVRE, C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. **Journal of clinical epidemiology**, United States, v. 75, p. 40–46, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

MELO, D. M. D.; BARBOSA, A. J. G. O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 12, p. 3865–3876, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320152012.06032015>

MIRFAZELI, F. S.; SARABI-JAMAB, A.; PEREIRA-SANCHEZ, V.; KORDI, A.; SHARIATI, B.; SHARIAT, S. V.; BAHRAMI, S.; NOHESARA, S.; ALMASI-DOOGHAEI, M.; FAIZ, S. H. R. Chronic fatigue syndrome and cognitive deficit are associated with acute-phase neuropsychiatric manifestations of COVID-19: A 9-month follow-up study. **Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, Italy, v. 43, n. 4, p. 2231–2239, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05786-y>

MISKOWIAK, K. W.; FUGLEDALEN, L.; JESPERSEN, A. E.; SATTTLER, S. M.; PODLEKAREVA, D.; RUNGBY, J.; PORSEBERG, C. M.; JOHNSEN, S. Trajectory of cognitive impairments over 1 year after COVID-19 hospitalisation: Pattern, severity, and functional implications. **European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, Netherlands, v. 59, p. 82–92, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.04.004>

MISKOWIAK, K. W.; JOHNSEN, S.; SATTTLER, S. M.; NIELSEN, S.; KUNALAN, K.; RUNGBY, J.; LAPPERRE, T.; PORSEBERG, C. M. 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, Netherlands, v. 46, p. 39–48, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019>

MODESTI, P. A.; REBOLDI, G.; CAPPUCCIO, F. P.; AGYEMANG, C.; REMUZZI, G.; RAPI, S.; PERRUOLO, E.; PARATI, G. Panethnic Differences in Blood Pressure in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PloS one**, v. 11, n. 1, p. e0147601, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147601>

NAZIR, M.; AL-ANSARI, A.; AL-KHALIFA, K.; ALHAREKY, M.; GAFFAR, B.; ALMAS, K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. **The Scientific World Journal**, v. 2020, p. 1–8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/2146160>

NERSESJAN, V.; FONSMARK, L.; CHRISTENSEN, R. H. B.; AMIRI, M.; MERIE, C.; LEBECH, A.-M.; KATZENSTEIN, T.; BANG, L. E.; KJÆRGAARD, J.; KONDZIELLA, D.; BENROS, M. E. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared With Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness. **JAMA Psychiatry**, v. 79, n. 5, p. 486, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0284>

NESSE, W.; ABBAS, F.; VAN DER PLOEG, I.; SPIJKERVET, F. K. L.; DIJKSTRA, P. U.; VISSINK, A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 35, n. 8, p. 668–673, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01249.x>

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 372, p. n71, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

PAGE, R. C.; EKE, P. I. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. **Journal of periodontology**, United States, v. 78, n. 7 Suppl, p. 1387–1399, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060264>

PAI, S. I.; MATHEUS, H. R.; GUASTALDI, F. P. S. Effects of periodontitis on cancer outcomes in the era of immunotherapy. **The Lancet Healthy Longevity**, v. 4, n. 4, p. e166–e175, 2023. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00021-1)

PAPAPANOU, P. N. *et al.* Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **Journal of clinical periodontology**, United States, v. 45 Suppl 20, p. S162–S170, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>

PASCARELLA, G.; STRUMIA, A.; PILIEGO, C.; BRUNO, F.; DEL BUONO, R.; COSTA, F.; SCARLATA, S.; AGRÒ, F. E. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. **Journal of Internal Medicine**, v. 288, n. 2, p. 192–206, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/joim.13091>

PENG, T.-C.; CHEN, W.-L.; WU, L.-W.; CHANG, Y.-W.; KAO, T.-W. Sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 9, p. 2695–2701, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.014>

PEREIRA, A. L. **Influência da condição de saúde bucal na qualidade de vida dos indivíduos. Campos Gerais: UFMG**, v. 77, 2010. 2010. Monografia - Universidade Federal de Minas Gerais, Campos Gerais - MG, 2010. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/0986.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2022.

PERISSE, R. A. T.; FILHO, A. E. de A. R.; SANTANA, A. L. N.; LAVOR, B. S. A. de; NASCIMENTO, E. S.; ALMEIDA, J. R. de; SIQUEIRA, M. S. B. de; CAVALCANTE, R. R. A.; FARIA, S. C.; JESUS, T. M. de. A prevalência de sequelas cognitivas em pacientes diagnosticados com COVID-19 no Brasil – uma revisão de Literatura / The prevalence of cognitive sequelae in patients diagnosed with COVID-19 in Brazil – a Literature Review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 7973–7986, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n2-346>

PIHLSTROM, B. L.; ORTIZ-CAMPOS, C.; MCHUGH, R. B. A randomized four-years study of periodontal therapy. **Journal of periodontology**, United States, v. 52, n. 5, p. 227–242, 1981. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.1981.52.5.227>

PIRES, M. E. P.; SENA, D. de S.; ROSA, M. A.; ALVES, I. C. S.; MONTEIRO, V. V. C.; REIS, A. da S. dos S.; COSTA, P. B. C.; SOUZA, L. O. de. Neurocognitive effects related to COVID-19. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, p. e564111134182, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i11.34182>

PRABHAKARAN, D.; DAY, G. S.; MUNIPALLI, B.; RUSH, B. K.; PUDALOV, L.; NIAZI, S. K.; BRENNAN, E.; POWERS, H. R.; DURVASULA, R.; ATHREYA, A.; BLACKMON, K. Neurophenotypes of COVID-19: Risk factors and recovery outcomes. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 30, p. 100648, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100648>

PREMRAJ, L.; KANNAPADI, N. V.; BRIGGS, J.; SEAL, S. M.; BATTAGLINI, D.; FANNING, J.; SUEN, J.; ROBBA, C.; FRASER, J.; CHO, S.-M. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 434, p. 120162, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>

QIN, H.; ZHAO, X.; ZHU, B.; HU, C. Demographic Factors and Cognitive Function Assessments Associated with Mild Cognitive Impairment Progression for the Elderly. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 1–9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/3054373>

QURESHI, A. I.; BASKETT, W. I.; HUANG, W.; NAQVI, S. H.; SHYU, C.-R. New-Onset Dementia Among Survivors of Pneumonia Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 9, n. 4, p. ofac115, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac115>

RABELO, D. F. Declínio cognitivo leve em idosos: fatores associados, avaliação e intervenção. v. 1, n. 1, p. 56–68, 2009.

RAMFJORD, S. P. Indices for Prevalence and Incidence of Periodontal Disease. **The Journal of Periodontology**, v. 30, n. 1, p. 51–59, 1959. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.1959.30.1.51>

RAMOS, T. R. **Associação entre Doença Periodontal e Doença de Alzheimer: uma revisão de literatura**. 2019. Monografia - Universidade Estadual de Londrina., Londrina - PR, 2019.

RIBAS, M. E. **Inter-relação entre doença periodontal e déficit cognitivo em ratos Wistar**. 2017. Tese - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Odontologia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia., Porto Alegre, 2017. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/179800>. Acesso em: 18 set. 2022.

ROBERTSON, D. A.; SAVVA, G. M.; KENNY, R. A. Frailty and cognitive impairment—A review of the evidence and causal mechanisms. **Ageing Research Reviews**, v. 12, n. 4, p. 840–851, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.06.004>

ROMAGNOLO, A. *et al.* Neurological comorbidity and severity of COVID-19. **Journal of neurology**, Germany, v. 268, n. 3, p. 762–769, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10123-y>

SAID-SADIER, N.; SAYEGH, B.; FARAH, R.; ABBAS, L. A.; DWEIK, R.; TANG, N.; OJCIUS, D. M. Association between Periodontal Disease and Cognitive Impairment in Adults. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 6, p. 4707, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph20064707>

SCHILD, A.-K. *et al.* Multidomain cognitive impairment in non-hospitalized patients with the post-COVID-19 syndrome: results from a prospective monocentric cohort. **Journal of neurology**, Germany, v. 270, n. 3, p. 1215–1223, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11444-w>

SILVA, D. N. Determinantes Sociais da Vulnerabilidade à Covid-19: Proposta de um Esquema Teórico - Parte I. Unifesspa contra a COVID-19. p. 1–12, 2020.

SOKOŁOWSKA, N.; SOKOŁOWSKI, R.; OLEKSY, E.; KASPERSKA, P.; KLIMKIEWICZ-WSZELAKI, K.; POLAK-SZABELA, A.; PODHORECKA, M.; KĘDZIORA-KORNATOWSKA, K. Usefulness of the Polish versions of the Montreal Cognitive Assessment 7.2 and the Mini-Mental State Examination as screening instruments for the detection of mild neurocognitive disorder. **Neurologia i Neurochirurgia Polska**, v. 54, n. 5, p. 440–448, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0064>

STAVEM, K.; EINVIK, G.; THOLIN, B.; GHANIMA, W.; HESSEN, E.; LUNDQVIST, C. Cognitive function in non-hospitalized patients 8-13 months after acute COVID-19 infection: A cohort study in Norway. **PloS one**, United States, v. 17, n. 8, p. e0273352, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273352>

SUKOCHEVA, O. A.; MAKSOUD, R.; BEERAKA, N. M.; MADHUNAPANTULA, S. V.; SINELNIKOV, M.; NIKOLENKO, V. N.; NEGANOVA, M. E.; KLOCHKOV, S. G.; AMJAD KAMAL, M.; STAINES, D. R.; MARSHALL-GRADISNIK, S. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. **Journal of Advanced Research**, v. 40, p. 179–196, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.11.013>

SULTANA, S.; ANANTHAPUR, V. COVID-19 and its impact on neurological manifestations and mental health: the present scenario. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 11, p. 3015–3020, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04695-w>

SUN, L.; DIAO, X.; GANG, X.; LV, Y.; ZHAO, X.; YANG, S.; GAO, Y.; WANG, G. Risk Factors for Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes. **Journal of Diabetes Research**, v. 2020, p. 1–10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/4591938>

TEIXEIRA, F. C. F.; MARIN-LEON, L.; GOMES, E. P.; PEDRÃO, A. M. N.; PEREIRA, A. da C.; FRANCISCO, P. M. S. B. Perda de inserção periodontal e associações com indicadores de risco sociodemográficos e comportamentais. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 48, p. e20190095, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1807-2577.09519>

The American Academy of Periodontology 2000 Annual Report. **Journal of Periodontology**, v. 71, n. 12, p. 1943–1957, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.12.1943>

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of clinical periodontology**, United States, v. 45 Suppl 20, p. S149–S161, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12945>

TORQUATO, L. C.; ROSSATO, A.; RAMOS, T. C. de S.; LIMA, V. C. da S.; JARDINI, M. A. N.; SANTAMARIA, M. P.; MARCO, A. C. D. **Resumo do novo esquema de classificação para Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares. World Workshop**. São Paulo: Unesp, 2019. *E-book*. Disponível em: <https://www.ict.unesp.br/Home/ensino/pos-graduacao/biopatologiabucal/apostila-resumo-do-novo-esquema-de-classificacao-das-condicoes-e-doencas-periodontais-e-peri-implantares.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2022.

TSIVGOULIS, G. *et al.* Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 13, p. 175628642093203, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1756286420932036>

UFSCAR, U. F. de S. C. **State of the art through systematic review - START. (Version 3.3)**. São Carlos - SP: UFSCar, 2013.

VETTORE, M. V.; MARQUES, R. A. de A.; PERES, M. A. Desigualdades sociais e doença periodontal no estudo SBBrasil 2010: abordagem multinível. **Rev. Saúde Pública**, v. 47, p. 29–39, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004422>

VIEIRA, R. D. A.; ALMEIDA, L. D. A. W.; TORRES, L. L.; PIMENTEL, J. P.; VIEIRA, G. D. A.; ZAMBONI, G. D. A.; OLIVEIRA, C. R. V.; REIS, B. C. C. A influência da pandemia pela Covid-19 na obesidade infantil: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 20, p. e11102, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reamed.e11102.2022>

WANG, X.; HU, J.; JIANG, Q. Tooth Loss-Associated Mechanisms That Negatively Affect Cognitive Function: A Systematic Review of Animal Experiments Based on Occlusal Support Loss and Cognitive Impairment. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, p. 811335, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.811335>

WEI, T.; DU, Y.; HOU, T.; ZHAI, C.; LI, Y.; XIAO, W.; LIU, K. Association between adverse oral conditions and cognitive impairment: A literature review. **Frontiers in Public Health**, v. 11, p. 1147026, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1147026>

WELLS, G.; SHEA, B.; O'CONNELL, D.; PETERSON, J.; WELCH, V.; LOSO, M.; TUGWELL, P. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses**. The Ottawa Hospital: Research Institute., , 2014. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

WHO, W. H. O. Mean body mass index trends, crude (kg/m²) Global Health Observatory.. In: 2020.

YANG, I.; ARTHUR, R. A.; ZHAO, L.; CLARK, J.; HU, Y.; CORWIN, E. J.; LAH, J. The oral microbiome and inflammation in mild cognitive impairment. **Experimental Gerontology**, v. 147, p. 111273, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111273>

YONG, S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. **Infectious Diseases**, v. 53, n. 10, p. 737–754, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>

ZAWILSKA, J. B.; KUCZYŃSKA, K. Psychiatric and neurological complications of long COVID. **Journal of Psychiatric Research**, v. 156, p. 349–360, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.10.045>

ZHANG, J.; YU, K. F. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. **JAMA**, United States, v. 280, n. 19, p. 1690–1691, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.280.19.1690>

ZHANG, Q.; WU, Y.; HAN, T.; LIU, E. Changes in Cognitive Function and Risk Factors for Cognitive Impairment of the Elderly in China: 2005–2014. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 16, p. 2847, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph16162847>

ZHENG, L.; MATTHEWS, F. E.; ANSTEY, K. J. Cognitive health expectancies of cardiovascular risk factors for cognitive decline and dementia. **Age and Ageing**, v. 50, n. 1, p. 169–175, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa111>

APÊNDICES

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DE ENTREVISTA DO INQUÉRITO

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA (UEFS)
NÚCLEO DE PESQUISA, PRÁTICA INTEGRADA E INVESTIGAÇÃO
MULTIDISCIPLINAR (NUPPIIM)

Nº _____ Aplicado

por:

Nome: _____

End: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____

Estado: _____

Telefone: _____ RG: _____ Profissão: _____

Naturalidade: _____

Local de residência: () 1. Urbana () 2. Zona Rural

Data de Nascimento ____/____/____ Idade (em anos): ____

2 Sexo: () Masculino () Feminino

3 Raça/Cor (autoreferida): () Amarelo () Branco () Negro () Pardo () Sem declaração

4 Quantos anos estudou: _____

5 Ocupação Atual:

() Desempregado Tempo de desemprego em anos: _____ Ocupação anterior: _____

() Empregado Qual a sua ocupação: _____ Há quanto tempo está nessa ocupação em anos: _____

() Aposentado () Tempo de aposentadoria em anos

VARIÁVEIS SÓCIOECONÔMICO-DEMOGRÁFICAS

6 Possui renda: () Sim () Não

7 Qual a renda familiar em salários mínimos: () =1 () <1 () 1 a 2 () 3 ou mais

8 Número de pessoas que residem no domicílio com você: _____

9 Estado Civil: () Solteiro () Casado () Viúvo () Separado/Divorciado () União Estável

10 Possui filhos: () Sim () Não

11 N° de Filhos: _____

ESTILO DE VIDA

12 Pratica atividade física regularmente: () Sim () Não

Qual o tipo de atividade física: _____ **Quantas vezes por semana:** _____

13 Em relação ao hábito de fumar você é:

() Não fumante

() Fumante Qual o tipo de fumo: _____ Quantos cigarros ao dia: _____

() Ex fumante O que fumava: _____ Quanto tempo fumou: _____ Quando parou: _____

14 Em relação ao hábito de consumir bebida alcoólica você:

() Não consumo

() Consumo Que tipo de bebida consome: _____

Quanto consome diariamente/semanalmente:_____ Há quanto tempo consome:_____

() Já consumi Com que frequência consumia:_____ Quanto tempo consumiu:_____ Que tipo de bebida consumia:_____

15 Você dorme quantas horas por dia: _____

16 Em relação a hábitos alimentares você:

Faz quantas refeições ao dia:_____ Já fez dieta alguma vez: () Sim () Não

Consome alimentos na forma de frituras: () Sim () Não () Às vezes

Quantas vezes por semana/mês: _____

Algum alimento que ingere em excesso: () Sim Qual: _____ () Não

BIOLOGIA HUMANA

17 Possui Hipertensão Arterial: () Sim () Não () Não sabe

18 Possui Diabetes: () Sim Qual:_____ () Não () Não sabe

19 Possui Doença Renal: () Sim Qual:_____ () Não () Não sabe

20 Possui Problemas Cardiovasculares: () Sim Qual:_____ () Não () Não sabe

21 Outros familiares com doença cardiovascular: () Sim

Qual:_____ Quem:_____ () Não () Não sabe

22 Possui doença Hepática: () Sim Qual:_____ () Não () Não sabe

23 Já teve Acidente vascular Encefálico: () Sim Quantos:_____ () Não () Não sabe

24 Já teve Síndrome de Ovários Polocísticos: () Sim Há quanto tempo:_____ () Não () Não sabe

25 Possui Doença Pulmonar: () Sim () Não () Não sabe

26 Possui alguma infecção sistêmica: () Sim Qual:_____ () Não () Não sabe

27 Usa medicamentos hiperglicemiantes (Corticosteróides, betabloqueadores, diuréticos):

() Sim () Não () Não Sabe

27 Usa outros medicamentos: () Sim

Quais:_____

Com que frequência usa: _____ Com que finalidade:

Há quanto tempo usa esses medicamentos:

() Não () Não Sabe

28 Tem alergia: () Sim A quê:_____ () Não () Não Sabe

CUIDADOS COM A SAÚDE

29 Data da última consulta com profissional de saúde:

() Há menos de 6 meses () De 6 meses a 12 meses () Há mais de 12 meses

30 Motivo da última consulta: () Prevenção de doenças () Tratamento

31 Realiza aferição regular da pressão arterial: () Sim () Não

32 Realiza aferição regular da glicemia capilar: () Sim () Não

33 Há quanto tempo realizou exames laboratoriais: _____

ATENÇÃO ODONTOLÓGICA

34 Já visitou o dentista alguma vez: () Sim () Não

35 Data da última consulta (mês e ano): ____/____

36 Nº de consultas ao dentista por ano: () 0 () 1 () 2 () >2

37 Motivo da última visita: () Problemas bucais () Prevenção

38 Recebeu alguma orientação sobre higiene bucal: () Sim () Não () Não lembro

39 Realiza escovação dental diária: () Sim Quantas vezes ao dia: _____ () Não

40 Faz uso do fio dental: () Sim Quantas vezes ao dia: _____ () Não () As vezes

41 Consumo de açúcar: () Sim () Não

42 Já fez algum tratamento de gengiva: () Sim Há quanto tempo: ____ () Não () Não lembro

43 Já perdeu algum dente: () Sim () Não **44 Quantos dentes perdeu:** _____

45 Por que perdeu os dentes: () Cárie () Doença Periodontal () Outros

46 Tratamento periodontal Prévio: () Sim () Não

Sinais Vitais e Medidas Antropométricas:

Valor da pressão arterial (em

mmHg): _____

Glicemia em

jejum: _____

Pulso (artéria

radial): _____

Frequência

respiratória: _____

Peso (em Kg): _____

Altura (em cm): _____

Circunferência abdominal: _____

EXAMES LABORATORIAS

Triglicerídeos	Data do exame: ____/____/____	Data da coleta: ____/____/____	Dosagem: _____
-----------------------	-------------------------------	--------------------------------	----------------

HDL Colesterol	Data do exame: ____/____/____	Data da coleta: ____/____/____
Dosagem: _____		

Glicemia de jejum	Data do exame: ____/____/____	Data da coleta: ____/____/____
Dosagem: _____		

Colesterol Total

Data do exame: __/__/__ Data da coleta: __/__/__

Dosagem: _____

HbA1c

Data do exame: __/__/__ Data da coleta: __/__/__

Dosagem: _____

PCR

Data do exame: __/__/__ Data da coleta: __/__/__ Dosagem: _____

APÊNDICE B – ITENS EMPREGADOS PARA A AVALIAÇÃO BUCAL

Avaliação da condição bucal:

A avaliação bucal está sendo realizada em toda a boca, por cirurgiões-dentistas previamente treinados para cada estudo, por meio da condição periodontal, avaliação de cárie dentária e outras lesões bucais. Para ambos os estudos originais previamente mencionados, os seguintes descritores clínicos periodontais estão sendo coletados com instrumentos padronizados:

1. Exame de profundidade de sondagem:

A profundidade de sondagem é medida em seis pontos em cada unidade dentária: nos ângulos méso-vestibular, méso-lingual, disto-vestibular, disto-lingual, médio-vestibular e médio-lingual (PIHLSTROM et al., 1981).

As medidas estão sendo realizadas com uso da sonda milimetrada do tipo Williams (HUFRIEDAY, EUA). A sonda é colocada na posição paralela ao longo eixo do dente, sendo observada a marcação mais próxima da margem gengival e registrada. Quando a margem gengival se encontra entre duas marcas da sonda, está sendo adotado o valor inteiro da marca mais próxima e, se a margem gengival ficar na posição média entre duas marcas, a maior é considerada.

2. Medidas de recessão ou hiperplasia:

As medidas da altura da margem gengival em relação à junção cimento-esmalte estão sendo registradas nos mesmos sítios, para cada dente, empregando-se a mesma sonda já descrita. No caso de recessão gengival, o valor em milímetros é considerado positivo e quando existe a hiperplasia gengival, o valor considerado é negativo.

As medidas são obtidas com a ponta da sonda posicionada na margem gengival e o valor (em milímetros) corresponde à distância da margem gengival até a junção cimento-esmalte. Essas medidas são obtidas com a sonda milimetrada paralela ao longo eixo do dente e com as superfícies dentárias secas com jato de ar. Os mesmos critérios, anteriormente citados para a aproximação numérica, também estão sendo adotados quando a medida fica localizada entre as marcas da sonda.

3. Perda de Inserção Clínica:

A partir da soma dos valores da profundidade de sondagem e as medidas de recessão ou hiperplasia gengival, a medida de inserção clínica está sendo calculada (RAMFJORD, 1959). Quando há recessão gengival, a perda da inserção clínica é a soma dos valores da medida de recessão e a profundidade de sondagem. Quando há hiperplasia gengival, a somatória se dá pelo valor da profundidade de sondagem com o valor negativo da medida de hiperplasia. Ao final, seis medidas para a perda de inserção clínica são calculadas: mésio-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, disto-lingual, médio-lingual e mésio-lingual.

4. Índice de Sangramento à Sondagem:

A condição gengival está sendo avaliada pelo emprego do critério da presença do sangramento após a sondagem, em até 10 segundos após a remoção da sonda milimetrada, também nos seis sítios anteriormente mencionados (AINAMO e BAY, 1976). O índice de sangramento à sondagem (ISS) está sendo obtido pelo cálculo da proporção do número de sítios sangrantes em relação ao total de sítios examinados, determinando o índice de sangramento para cada participante.

$$\text{ISS (\%)} = \text{número de sítios sangrantes} \times 100\% / \text{total de sítios examinados}.$$

APÊNDICE C – FICHA DE AVALIAÇÃO BUCAL

N^o

Ficha de Exame

EXAMINADOR

ANOTADOR

7

EDENTULISMO

0 = Não

1 = Sim

USO DE PRÓTESE

Sup

Inf

7

11

NECESSIDADE DE PRÓTESE

Sup

Inf

7

11

ALTERAÇÕES TECIDOS

CÁRIE DENTÁRIA E NECESSIDADE DE TRATAMENTO

Todos os grupos etários. Condição de Raiz, somente de 35 a 44 e 65 a 74 anos

[illegible]

APÊNDICE D - PERIOGRAMA

Nº : _____ Data da Coleta: ____/____/_____
 Nome: _____ Diagnóstico da doença: _____
 Data de nascimento: ____/____/____ Idade: ____A ____M Idade aprox. em anos: _____
 Sinais clínicos do uso do cigarro: _____

Dente	IR-H						Profundidade de Sondagem						Índice de Sangramento						NIC					
	disto-v	médio-v	mesio-v	disto-l	médio-l	mesio-l	disto-v	médio-v	mesio-v	disto-l	médio-l	mesio-l	disto-v	médio-v	mesio-v	disto-l	médio-l	mesio-l	disto-v	médio-v	mesio-v	disto-l	médio-l	mesio-l
18																								
17																								
16																								
15																								
14																								
13																								
12																								
11																								
21																								
22																								
23																								
24																								
25																								
26																								
27																								
28																								
38																								
37																								
36																								
35																								
34																								
33																								
32																								
31																								
41																								
42																								
43																								
44																								
45																								
46																								
47																								
48																								

Nomenclatura dentária segundo o sistema FDI.

Nota: A aproximação da idade segue o seguinte critério: até 6 meses aproxima para a idade anterior; acima de 6 meses aproxima para a idade seguinte. NIC: nível de inserção clínica nas faces vestibular e lingual (mm)

IR-H: índice de recessão ou hiperplasia (mm)

Profundidade de sondagem nas faces vestibular e lingual (mm)

Índice de sangramento nas faces vestibular e lingual: 0=ausente; 1=presente

ANEXOS

ANEXO A – MMSE-2

MMSE-2

Versão Padrão
Forma Azul

Folha de aplicação

Data do exame _____ / _____ / _____ Examinador _____

Nome _____ Idade _____ Sexo _____

Anos de estudo completados _____ Objetivo do exame _____

Avaliação do nível de consciência

Alerta/ Responsivo	Sonolento	Letárgico	Comatoso/ Não responsivo
-----------------------	-----------	-----------	-----------------------------

Instruções: As palavras em negrito devem ser lidas em voz alta, de maneira clara e vagarosamente para o examinando. As substituições dos itens aparecem entre parênteses. A aplicação deve ser conduzida em local privado e na língua nativa do examinando. A não ser que seja especificado de outra forma, circular 0 se a resposta estiver incorreta ou 1 se a resposta estiver correta. Comece introduzindo o teste:

Agora eu gostaria de fazer a você algumas perguntas sobre a sua memória.

REGISTRO	RESPOSTA	PONTUAÇÃO (circule o valor)
Preste a atenção. Eu vou dizer três palavras. Você deverá repeti-las assim que eu terminar. Pronto? São elas...		
LEITE [pausa], HUMILDE [pausa], ANTES [pausa]. Agora repita aquelas palavras para mim.		
[Repetir até 3 vezes, mas pontuar apenas a primeira tentativa].		
LEITE	_____	0 1
HUMILDE	_____	0 1
ANTES	_____	0 1
Agora, guarde essas palavras na sua memória. Eu vou pedir para você dizê-las novamente em poucos minutos.		
ORIENTAÇÃO TEMPORAL		
Que dia é hoje? Qual é ...		
o ano?	_____	0 1
o mês do ano?	_____	0 1
o dia da semana?	_____	0 1
o dia do mês?	_____	0 1
a hora aproximada?	_____	0 1
ORIENTAÇÃO ESPACIAL*		
Onde nós estamos agora? Qual é ...		
o estado?	_____	0 1
a cidade?	_____	0 1
o bairro (ou região da cidade)?	_____	0 1
o prédio (nome ou tipo)?	_____	0 1
o andar do prédio (número da sala ou endereço)?	_____	0 1
*As palavras para local utilizadas nesta escala podem ser substituídas por palavras alternativas de lugar que sejam mais apropriadas e mais próximas ao contexto; as palavras utilizadas devem ser anotadas.		
RECUPERAÇÃO		
Quais eram aquelas três palavras que eu pedi para você se lembrar? [não ofereça qualquer dica].		
LEITE	_____	0 1
HUMILDE	_____	0 1
ANTES	_____	0 1

Se aplicar o MMSE-2: SV, copiar pontuação total bruta do MMSE-2: BV no espaço fornecido no topo da página seguinte e continuar com a aplicação.

MMSE-2:BV
Pontuação total bruta
(máximo 16 pontos)

MMSE-2:BV
Pontuação total bruta
(máximo 16 pontos)

ATENÇÃO E CÁLCULO (Série 7)

Agora eu gostaria que você subtraísse 7 de 100. Em seguida continue subtraindo 7 de cada resposta que você der até que eu fale para você parar.

Quanto é 100 menos 7?	[93]	_____	0	1
Se necessário, diga: Continue.	[86]	_____	0	1
Se necessário, diga: Continue.	[79]	_____	0	1
Se necessário, diga: Continue.	[72]	_____	0	1
Se necessário, diga: Continue.	[65]	_____	0	1

Dar um ponto para cada resposta correta. Uma resposta é considerada correta se ela tem o valor de 7 a menos em relação à resposta anterior, mesmo que a resposta anterior esteja incorreta.

NOMEAÇÃO

O que é isso? [Apontar para o olho].	_____	0	1
O que é isso? [Apontar para a orelha].	_____	0	1

REPETIÇÃO

Agora eu vou pedir para você repetir o que eu digo. Pronto? **ESTÁ UM DIA BONITO E ENSOLARADO, MAS MUITO QUENTE.**

Agora você pode repetir. [Esperar pela resposta do examinando e anotar literalmente a resposta. Repetir apenas uma vez].

ESTÁ UM DIA BONITO E ENSOLARADO, MAS MUITO QUENTE.	_____	0	1
--	-------	---	---

Destaque a última página desta forma de aplicação. Cortar a página destacada na metade, na linha horizontal picotada. Utilizar a metade superior da página destacada, a qual tem três formas geométricas impressas, como uma folha de estímulo para a tarefa de Compreensão. Usar a metade inferior da página como uma folha de estímulo para a tarefa de Leitura ("FECHE SEUS OLHOS"). Use o verso da metade superior da página destacada como uma folha de estímulo e resposta para a tarefa de Desenho (pentágonos interseccionados) e use o verso da metade inferior da página (em branco) como uma folha de resposta para a tarefa Escrita.

COMPREENSÃO

Preste a atenção porque eu vou pedir a você para que faça algo. [Mostrar ao examinando a página de estímulos das figuras geométricas]. Olhe para estas figuras e aponte o círculo, depois aponte o quadrado, e em seguida aponte o triângulo.

Resposta correta	Resposta observada
	_____
	_____
	_____

0 1
0 1
0 1

LEITURA

[Mostre ao paciente a página de estímulo de palavras]. Por favor, faça o que isto diz para fazer.

FECHE SEUS OLHOS	_____	0	1
------------------	-------	---	---

ESCRITA

[Coloque o pedaço do papel em branco na frente do examinando e entregue uma caneta ou um lápis]. Por favor, escreva uma frase. [Se o examinando não responder, diga: Escreva sobre onde você mora]. Marque 1 ponto se a frase for compreensível e contenha um sujeito e um verbo. Ignore erros de gramática ou de ortografia.

0 1

DESENHO

[Mostre os pentágonos interseccionados da folha de resposta e forneça uma caneta ou lápis]. Por favor, copie este desenho. Marque 1 ponto se o desenho consiste de duas figuras de 5 lados que se cruzam para formar uma figura de 4 lados.

0 1

MMSE-2:SV
Pontuação total bruta
(máximo 30 pontos)

ANEXO B – NORMAS DE PUBLICAÇÃO “ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA”



Author Guidelines

Sections

1. Submission and Peer Review Process
2. Article Types
3. After Acceptance

1. Submission and Peer Review Process

Once the submission materials have been prepared in accordance with the Author Guidelines, manuscripts should be submitted online at <https://submission.wiley.com/journal/ACPS>

For help with submissions, please contact: ActaPsych.office@wiley.com

This journal does not charge submission fees.

Article Preparation Support

Wiley Editing Services offers expert help with English Language Editing, as well as translation, manuscript formatting, figure illustration, figure formatting, and graphical abstract design – so you can submit your manuscript with confidence.

Also, check out our resources for **Preparing Your Article** for general guidance about writing and preparing your manuscript.

New submissions should be made via the Research Exchange submission portal <https://submission.wiley.com/journal/ACPS>. For technical help with the submission system, please review our **FAQs** or contact submissionhelp@wiley.com.

Free format submission

Acta Psychiatrica Scandinavica now offers **Free Format submission** for a simplified and streamlined submission process.

Before you submit, you will need:

- Your manuscript: this should be an editable file including text, figures, and tables, or separate files—whichever you prefer. All required sections should be contained in your manuscript, including abstract, introduction, methods, results, and conclusions. Figures and tables should have legends. Figures should be uploaded in the highest resolution possible. References may be submitted in any style or format, as long as it is consistent throughout the manuscript. Supporting information should be submitted in separate files. If the

manuscript, figures or tables are difficult for you to read, they will also be difficult for the editors and reviewers, and the editorial office will send it back to you for revision. Your manuscript may also be sent back to you for revision if the quality of English language is poor.

- An ORCID ID, freely available at <https://orcid.org>. (*Why is this important? Your article, if accepted and published, will be attached to your ORCID profile. Institutions and funders are increasingly requiring authors to have ORCID IDs.*)
- The title page of the manuscript, including:
 -
 - Your co-author details, including affiliation and email address. (*Why is this important? We need to keep all co-authors informed of the outcome of the peer review process.*)
 - Statements relating to our ethics and integrity policies, which may include any of the following (*Why are these important? We need to uphold rigorous ethical standards for the research we consider for publication*):
 - data availability statement
 - funding statement
 - conflict of interest disclosure
 - ethics approval statement
 - patient consent statement
 - permission to reproduce material from other sources
 - clinical trial registration

Open Access

Preprint policy

Please find the Wiley preprint policy [here](#).

This journal accepts articles previously published on preprint servers.

Acta Psychiatrica Scandinavica will consider for review articles previously available as preprints. You may also post the submitted version of a manuscript to a preprint server at any time. You are requested to update any pre-publication versions with a link to the final published article.

Data Sharing and Data Availability

This journal expects data sharing. Review [Wiley's Data Sharing policy](#) where you will be able to see and select the data availability statement that is right for your submission.

Data Citation

Please review [Wiley's Data Citation policy](#).

Data Protection

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication. Please review [Wiley's Data Protection Policy](#) to learn more.

Funding

You should list all funding sources in the Acknowledgments section. You are responsible for the accuracy of their funder designation. If in doubt, please check the **Open Funder Registry** for the correct nomenclature.

Authorship

All listed authors should have contributed to the manuscript substantially and have agreed to the final submitted version. Review **editorial standards** and scroll down for a description of authorship criteria.

ORCID

This journal requires ORCID. Please refer to **Wiley's resources on ORCID**.

Reproduction of Copyright Material

If excerpts from copyrighted works owned by third parties are included, credit must be shown in the contribution. It is your responsibility to also obtain written permission for reproduction from the copyright owners. For more information visit **Wiley's Copyright Terms & Conditions FAQ**.

The corresponding author is responsible for obtaining written permission to reproduce the material "in print and other media" from the publisher of the original source, and for supplying Wiley with that permission upon submission.

Main Text File

Manuscripts can be uploaded either as a single document (containing the main text, tables and figures), or with figures and tables provided as separate files. Should your manuscript reach revision stage, figures and tables must be provided as separate files. The main manuscript file should be submitted in Microsoft Word (.doc or .docx).

Your main document file should include:

- A short informative title containing the major key words. The title should not contain abbreviations
- The full names of the authors with institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted;
- Acknowledgments;
- Abstract structured (intro/methods/results/conclusion)
- Up to seven keywords;
- Main body: formatted as introduction, materials & methods, results, discussion, conclusion
- References;
- Tables (each table complete with title and footnotes);
- Figure legends: Legends should be supplied as a complete list in the text. Figures should be uploaded as separate files (see below).

Reference Style

This journal uses AMA reference style; as the journal offers Free Format submission, however, this is for information only and you do not need to format the references in your article. This will instead be taken care of by the typesetter.

Figures and Supporting Information

Figures, supporting information, and appendices should be supplied as separate files. You should review the **basic figure requirements** for manuscripts for peer review, as well as the more detailed post-acceptance figure requirements. View **Wiley's FAQs** on supporting information.

All figures of your manuscript will undergo an integrity check. In case of any doubt, raw data will be requested. Publication will proceed on the condition that all final files comply with the journal integrity checks. In the event that any file does not comply with our integrity checks, you may be contacted to resolve any concerns raised by these checks.

Peer Review

This journal operates under a single-blind **peer review model**. Except where otherwise stated, manuscripts are peer reviewed by at least two anonymous reviewers and an Editor or Associate Editor. Papers will only be sent to review if the Editor-in-Chief determines that the paper meets the appropriate quality and relevance requirements.

In-house submissions, i.e. papers authored by Editors or Editorial Board members of the title, will be sent to Editors unaffiliated with the author or institution and monitored carefully to ensure there is no peer review bias.

Wiley's policy on the confidentiality of the review process is **available here**.

This journal is participating in a pilot on Peer Review Transparency and you have the choice to opt-out during the submission process. By submitting to this journal, you agree that the reviewer reports, their responses, and the editor's decision letter will be linked from the published article to where they appear on **Publons** in the case that the article is accepted. Reviewers can choose to remain anonymous unless they would like to sign their report.

Refer and Transfer Program

Wiley believes that no valuable research should go unshared. This journal participates in Wiley's **Refer & Transfer program**. If your manuscript is not accepted, you may receive a recommendation to transfer your manuscript to another suitable Wiley journal, either through a referral from the journal's editor or through our Transfer Desk Assistant.

Guidelines on Publishing and Research Ethics in Journal Articles

The journal requires that you include in the manuscript details IRB approvals, ethical treatment of human and animal research participants, and gathering of informed consent, as appropriate. You will be expected to declare all conflicts of interest, or none, on submission. Please review Wiley's policies surrounding **human studies, animal studies, clinical trial registration, biosecurity, and research reporting guidelines**.

This journal follows the core practices of the **Committee on Publication Ethics (COPE)** and handles cases of research and publication misconduct accordingly (**<https://publicationethics.org/core-practices>**).

This journal uses iThenticate's CrossCheck software to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts. Read **Wiley's Top 10 Publishing Ethics Tips for Authors** and **Wiley's Publication Ethics Guidelines**.

2. Article Types

Article Type	Description	Word Limit	Abstract / Structure	Other Requirements
Original Articles	reports of new research findings or conceptual analyses especially those that bring about new knowledge of the aetiology and/or treatment of mental disorders	3,500 limit	Yes, Structured	Data Availability Statement
Systematic Review	critical reviews of the literature	5,000 limit	Yes, Structured	Data Availability Statement
Research into Practice	manuscripts describing how and when research results can be translated to clinical psychiatric practice		Yes, Structured	Data Availability Statement
Research Letters	opportunity to publish (preliminary) research findings that are of interest to the field	1000 limit	No	Maximum of 7 authors Up to 5 references and 1 small table/figure. Data Availability Statement

Letter to the Editor	Must email editorial office requesting to submit. Can comment on recent publications in the Journal or voice original ideas, opinions, optimism or concerns with regard to the field of psychiatry.	1,000 limit	No	Up to 5 references and 1 small table/figure. Data Availability Statement
-----------------------------	---	-------------	----	---

Special Requirements

1. Original Articles

Significant Outcomes: Provide up to three Significant Outcomes encapsulating the 'take-home messages' of the manuscript. The Significant Outcomes are to be presented succinctly (ideally only 1 sentence and max 2 sentences each), in tabulated form and should derive from the conclusions of the manuscript, without merely restating the conclusion, raising new issues, posing further questions or being dogmatic.

Limitations: Provide up to three noteworthy Limitations. The Limitations should inform the reader about potential weaknesses, for instance in relation to study design, sample size and internal/external validity. The Limitations are to be presented succinctly (ideally only 1 sentence and max 2 sentences each) in tabulated form.

In the manuscript, the *Significant Outcomes* and the *Limitations* must be placed immediately below the Abstract/Keywords.

2. Systematic Reviews

Summations: Provide up to three significant Summations encapsulating the 'take-home messages' of the manuscript. The Summations should be presented succinctly (ideally only 1 sentence and max 2 sentences each), in tabulated form and should derive from the conclusions of the manuscript, without merely restating the conclusion, raising new issues, posing further questions or being dogmatic.

Limitations: Provide up to three noteworthy Limitations. The Limitations must reflect any caveats or limitations related to the review process or the meta-analysis. The Limitations are to be presented succinctly (ideally only 1 sentence and max 2 sentences each) in tabulated form.

In the manuscript, the *Summations* and *Limitations* must be placed immediately below the Abstract/Keywords.

3. Research into Practice

Clinical Recommendations: Provide up to three Clinical Recommendations. The Clinical Recommendations should be presented succinctly (ideally only 1 sentence and max 2 sentences each), in tabulated form and should derive from the conclusions of the manuscript, without merely restating the conclusion, raising new issues, posing further questions or being dogmatic.

Limitations: Provide up to three noteworthy Limitations. The Limitations must reflect any caveats related to the potential implementation of new clinical practices. The Limitations are to be presented succinctly (ideally only 1 sentence and max 2 sentences each) in tabulated form.

In the manuscript, the *Clinical Recommendations* and *Limitations* must be placed immediately below the Abstract/Keywords.

3. After Acceptance

First Look

After your paper is accepted, your files will be assessed by the editorial office to ensure they are ready for production. You may be contacted if any updates or final files are required. Otherwise, your paper will be sent to the production team.

Wiley Author Services

When an accepted article is received by Wiley's production team, the corresponding author will receive an email asking them to login or register with **Wiley Author Services**. You will be asked to sign a publication license at this point as well as pay for any applicable APCs.

Copyright & Licensing

You may choose to publish under the terms of the journal's standard copyright agreement, or Open Access under the terms of a Creative Commons License.

Standard **re-use and licensing rights** vary by journal. Note that **certain funders** mandate a particular type of CC license be used. This journal uses the CC-BY/CC-BY-NC/CC-BY-NC-ND **Creative Commons License**.

Self-Archiving Definitions and Policies: Note that the journal's standard copyright agreement allows for **self-archiving** of different versions of the article under specific conditions.

Accepted Articles

The journal offers Wiley's Accepted Articles service for all manuscripts. Manuscripts accepted 'in press' are published online shortly after acceptance, prior to copy-editing or typesetting and appear in PDF format only. After the final version article is published (the article of record), the DOI remains valid and can still be used to cite and access the article.

Accepted Articles will be indexed by PubMed; submitting authors should carefully check the names and affiliations of all authors provided in the cover page of the manuscript so it is accurate for indexing. The final copyedited and proofed articles will appear in an issue on Wiley Online Library; the link to the article in PubMed will update automatically.

Proofs

Authors will receive an e-mail notification with a link and instructions for accessing HTML page proofs online/with their proofs included as a pdf. Authors should also make sure that any renumbered tables, figures, or references match text citations and that figure legends correspond with text citations and actual figures. Proofs must be returned within 48 hours of receipt of the email.

Article Promotion Support

Wiley Editing Services offers professional video, design, and writing services to create shareable video abstracts, infographics, conference posters, lay summaries, and research news stories for your research – so you can help your research get the attention it deserves.

Author Name Change Policy

In cases where authors wish to change their name following publication, Wiley will update and republish the paper and redeliver the updated metadata to indexing services. Our editorial and production teams will use discretion in recognizing that name changes may be of a sensitive and private nature for various reasons including (but not limited to) alignment with gender identity, or as a result of marriage, divorce, or religious conversion. Accordingly, to protect the author's privacy, we will not publish a correction notice to the paper, and we will not notify co-authors of the change. Authors should contact the journal's Editorial Office with their name change request.

Correction to authorship

In accordance with Wiley's **Best Practice Guidelines on Research Integrity and Publishing Ethics** and the **Committee on Publication Ethics**' guidance, *Acta Psychiatrica Scandinavica* will allow authors to correct authorship on a submitted, accepted, or published article if a valid reason exists to do so. All authors – including those to be added or removed – must agree to any proposed change. To request a change to the author list, please complete the **Request for Changes to a Journal Article Author List Form** and contact either the journal's editorial or production office, depending on the status of the article. Authorship changes will not be considered without a fully completed Author Change form. [Correcting the authorship is different from changing an author's name; the relevant policy for that can be found in **Wiley's Best Practice Guidelines** under "Author name changes after publication."]

Cover Image Submissions

This journal accepts artwork submissions for Cover Images. This is an optional service you can use to help increase article exposure and showcase your research. For more information, including artwork guidelines, pricing, and submission details, please visit the **Journal Cover Image page**.

Wiley Editing Services offers a professional cover image design service that creates eye-catching images, ready to be showcased on the journal cover.

Additional Guidelines for Cover Images

- Concepts illustrated in graphical material must clearly fit with the research discussed in the accompanying text.
- Images featuring depictions or representations of people must not contain any form of objectification, sexualization, stereotyping, or discrimination. We also ask authors to

consider community diversity in images containing multiple depictions or representations of people.

- Inappropriate use, representation, or depiction of religious figures or imagery, and iconography should be avoided.
- Use of elements of mythology, legends, and folklore might be acceptable and will be decided on a case-by-case basis. However, these images must comply with the guidelines on human participants when they are present.
- Generally, authors should consider any sensitivities when using images of objects that might have cultural significance or may be inappropriate in the context (for example, religious texts, historical events, and depictions of people).
- Legal requirements:
 - All necessary copyright permission for the reproduction of the graphical elements used in visuals must be obtained prior to publication.
 - Clearance must be obtained from identifiable people before using their image on the cover or the like and such clearance must specify that it will be used on the cover. Use within text does not require such clearance unless it discloses sensitive personal information such as medical information. In all situations involving disclosure of such personal info, specific permission must be obtained. And images of individuals should not be used in a false manner.

Graphics that do not adhere to these guidelines will be recommended for revision or will not be accepted for publication.

MATERIAL SUPLEMENTAR – ARTIGO 1

Material suplementar - S1
PRISMA 2021 – Lista de verificação do resumo

Seção e tópico	Item #	Item da lista de verificação	Reportado na página
Título			
Título	1	Identifique o relatório como uma revisão sistemática.	114
Objetivos			
Objetivos	2	Forneça uma declaração explícita do(s) objetivo(s) principal(ais) ou questão(ões) abordada(s) pela revisão.	115
Métodos			
Critério de eleição	3	Especifique os critérios de inclusão e exclusão para a revisão.	115
Fontes de informação	4	Especifique as fontes de informação (por exemplo, bancos de dados, registros) usadas para identificar os estudos e a data em que cada um foi pesquisado pela última vez.	115
Risco de viés	5	Especifique os métodos usados para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos.	115
Síntese de resultados	6	Especifique os métodos usados para apresentar e sintetizar os resultados.	115
Resultados			
Estudos incluídos	7	Forneça o número total de estudos e participantes incluídos e resuma as características relevantes dos estudos.	115
Síntese de resultados	8	Apresentar resultados para resultados principais. preferencialmente indicando o número de estudos incluídos e participantes para cada um. Se a meta-análise foi feita. relatar a estimativa resumida e o intervalo de confiança/credível. Se comparar grupos, indicar a direção do efeito (ou seja, qual grupo é favorecido).	115
Discussão			
Limitações de evidência	9	Forneça um breve resumo das limitações das evidências incluídas na revisão (por exemplo, risco de viés do estudo, inconsistência e imprecisão).	115
Interpretação	10	Forneça uma interpretação geral dos resultados e implicações importantes.	115
Outro			
Financiamento	11	Especifique a fonte primária de financiamento para a revisão.	NA
Cadastro	12	Forneça o nome do registro e o número do registro.	115

NA – Não aplicável

De: Página MJ. McKenzie JE. Bossuyt PM. Boutron I. Hoffmann TC. CD Mulrow. Shamseer L. Tetzlaff JM. Akl EA. Brennan SE. Chou R. Glanville J. Grimshaw JM. Hróbjartsson A. Lalu MM. Li T. Loder EW. Mayo-Wilson E. McDonald S. McGuinness LA. Stewart LA. Thomas J. Tricco AC. Welch VA. Whiting P. Moher D. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. BMJ. 2021 29 de março;372:n71.

Para maiores informações. Visita: www.prisma-statement.org.

Material suplementar - S2
PRISMA 2020 – lista de verificação PRISMA

Seção e tópico	Item #	Item da lista de verificação	Reportado na página
Título			
Título	1	Identifique o relatório como uma revisão sistemática.	114
Resumo			
Resumo	2	Consulte a lista de verificação do PRISMA 2020 para resumos (tabela 2).	115-116
Introdução			
Justificativa	3	Descreva a justificativa para a revisão no contexto do conhecimento existente.	117
Objetivos	4	Forneça uma declaração explícita do(s) objetivo(s) ou pergunta(s) abordada(s) pela revisão.	118
Métodos			
Critério de eleição	5	Especifique os critérios de inclusão e exclusão para a revisão e como os estudos foram agrupados para as sínteses.	118-119
Fontes de informação	6	Especifique todos os bancos de dados, registros, sites, organizações, listas de referências e outras fontes pesquisadas ou consultadas para identificar estudos. Especifique a data em que cada fonte foi pesquisada ou consultada pela última vez.	119
Estratégia de pesquisa	7	Apresente as estratégias de pesquisa completas para todos os bancos de dados, registros e sites, incluindo quaisquer filtros e limites usados.	119
Processo de seleção	8	Especifique os métodos usados para decidir se um estudo atendeu aos critérios de inclusão da revisão, incluindo quantos revisores examinaram cada registro e cada relatório recuperado, se eles trabalharam de forma independente, e se aplicável, detalhes das ferramentas de automação utilizadas no processo.	118-120
Processo de coleta de dados	9	Especifique os métodos usados para coletar dados de relatórios, incluindo quantos revisores coletaram dados de cada relatório, se eles trabalharam de forma independente, quaisquer processos para obter ou confirmar dados dos investigadores do estudo, e se aplicável, detalhes das ferramentas de automação utilizadas no processo.	119-120
Itens de dados	10a	Liste e defina todos os desfechos para os quais os dados foram pesquisados. Especifique se todos os resultados compatíveis com cada domínio de desfecho em cada estudo foram buscados (por exemplo, para todas as medidas, pontos de tempo, análises), e se não, os métodos usados para decidir quais resultados coletar.	119
	10b	Liste e defina todas as outras variáveis para as quais os dados foram buscados (por exemplo, características dos	119

		participantes e da intervenção, fontes de financiamento). Descreva quaisquer suposições feitas sobre qualquer informação ausente ou pouco clara.	
Estudo de risco de avaliação de viés	11	Especifique os métodos usados para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos, incluindo detalhes da(s) ferramenta(s) utilizada(s), quantos revisores avaliaram cada estudo e se trabalharam de forma independente, e se aplicável, detalhes das ferramentas de automação utilizadas no processo.	119-120
Medidas de efeito	12	Especifique para cada desfecho a(s) medida(s) de efeito (por exemplo, taxa de risco, diferença média) usada na síntese ou apresentação dos resultados.	120
Métodos de síntese	13a	Descrever os processos usados para decidir quais estudos eram elegíveis para cada síntese (por exemplo, tabular as características da intervenção do estudo e comparar com os grupos planejados para cada síntese (item nº 5)).	120
	13b	Descrever quaisquer métodos necessários para preparar os dados para apresentação ou síntese, como manipulação de estatísticas sumárias ausentes ou conversões de dados.	120-121
	13c	Descreva quaisquer métodos usados para tabular ou exibir visualmente os resultados de estudos e sínteses individuais.	121
	13d	Descreva quaisquer métodos usados para sintetizar resultados e forneça uma justificativa para a(s) escolha(s). Se a meta-análise foi realizada, descreva o(s) modelo(s), método(s) para identificar a presença e extensão da heterogeneidade estatística, e pacote(s) de software usado(s).	120-121
	13e	Descrever quaisquer métodos usados para explorar possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo (por exemplo, análise de subgrupo, meta-regressão).	123
	13f	Descreva quaisquer análises de sensibilidade realizadas para avaliar a robustez dos resultados sintetizados.	123
Avaliação de viés de publicação	14	Descreva quaisquer métodos usados para avaliar o risco de viés devido a resultados ausentes em uma síntese (decorrente de vieses de publicação).	123
Avaliação de certeza	15	Descreva quaisquer métodos usados para avaliar a certeza (ou confiança) no conjunto de evidências de um desfecho.	120
Resultados			
Seleção de estudo	16a	Descreva os resultados do processo de busca e seleção, desde o número de registros identificados na busca até o número de estudos incluídos na revisão, idealmente usando um diagrama de fluxo (veja a fig. 1).	121
	16b	Cite estudos que possam parecer atender aos critérios de inclusão, mas que foram excluídos, e explique por que foram excluídos.	MS – S8

Características do estudo	17	Cite cada estudo incluído e apresente suas características.	MS – S5
Risco de viés nos estudos	18	Apresentar avaliações de risco de viés para cada estudo incluído.	122
Resultados de estudos individuais	19	Para todos os desfechos, presente, para cada estudo: (a) estatísticas sumária para cada grupo (quando apropriado) e (b) uma estimativa de efeito e sua precisão (por exemplo, intervalo de confiança), idealmente usando tabelas ou gráficos estruturados.	121-125
Resultados das sínteses	20a	Para cada síntese, resumir brevemente as características e risco de viés entre os estudos contribuintes.	121-125
	20b	Apresentar resultados de todas as sínteses estatísticas realizadas. Se a meta-análise foi feita, apresentar para cada uma a estimativa sumária e sua precisão (por exemplo, intervalo de confiança) e medidas de heterogeneidade estatística. Se comparar grupos, descrever a direção do efeito.	121-125
	20c	Apresentar resultados de todas as investigações de possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo.	121-125
	20d	Apresentar os resultados de todas as análises de sensibilidade realizadas para avaliar a robustez dos resultados sintetizados.	123
Vieses de publicação	21	Apresentar avaliações de risco de viés devido a resultados ausentes (decorrentes de vieses de publicação) para cada síntese avaliada.	123
Certeza de evidência	22	Apresentar avaliações de certeza (ou confiança) no corpo de evidências para cada resultado avaliado.	120
Discussão			
Discussão	23a	Forneça uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências.	125
	23b	Discuta quaisquer limitações das evidências incluídas na revisão.	126
	23c	Discuta quaisquer limitações dos processos de revisão usados.	126-127
	23d	Discuta as implicações dos resultados para a prática, política, e pesquisas futuras.	127-128
Outro			
Registro e protocolo	24a	Forneça informações de registro para a revisão, incluindo nome de registro e número de registro, ou declarar que a avaliação não foi registrada.	118
	24b	Indique onde o protocolo de revisão pode ser acessado, ou afirmar que não foi elaborado um protocolo.	118
	24c	Descrever e explicar quaisquer alterações nas informações fornecidas no registro ou no protocolo.	118

Apoiar	25	Descreva as fontes de apoio financeiro ou não financeiro para a revisão. e o papel dos financiadores ou patrocinadores na revisão.	NA
Interesses competitivos	26	Declare quaisquer interesses conflitantes dos autores de resenhas.	NA
Disponibilidade de dados. código. e outros materiais	27	Relate quais dos itens a seguir estão disponíveis ao público e onde podem ser encontrados: modelos de formulários de coleta de dados; dados extraídos dos estudos incluídos; dados usados para todas as análises; código analítico; quaisquer outros materiais usados na revisão.	NA

NA – Não aplicável

De: Página MJ. McKenzie JE. Bossuyt PM. Boutron I. Hoffmann TC. CD Mulrow. Shamseer L. Tetzlaff JM. Akl EA. Brennan SE. Chou R. Glanville J. Grimshaw JM. Hróbjartsson A. Lalu MM. Li T. Loder EW. Mayo-Wilson E. McDonald S. McGuinness LA. Stewart LA. Thomas J. Tricco AC. Welch VA. Whiting P. Moher D. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. BMJ. 2021 29 de março;372:n71. Para mais Informação. Visita: www.prisma-declaracao.org/organizacao.

Material suplementar - S3**Quadro 1** - Estratégias de busca de acordo com diferentes bases de dados eletrônicas.

Pubmed/Medline	((COVID 19[Title/Abstract]) OR (SARS-CoV-2 Infection[Title/Abstract])) OR (Infection SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (SARS CoV 2 Infection[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2 Infections[Title/Abstract])) OR (2019 Novel Coronavirus[Title/Abstract])) OR (Disease 2019 Novel Coronavirus[Title/Abstract])) OR (2019 Novel Coronavirus Infection[Title/Abstract])) OR (2019-nCoV Disease[Title/Abstract])) OR (2019 nCoV Disease[Title/Abstract])) OR (2019-nCoV Diseases[Title/Abstract])) OR (Disease 2019-nCoV[Title/Abstract])) OR (COVID-19 Virus Infection[Title/Abstract])) OR (COVID 19 Virus Infection[Title/Abstract])) OR (COVID-19 Virus Infections[Title/Abstract])) OR (Infection COVID-19[Title/Abstract])) OR (Virus Infection COVID-19[Title/Abstract])) OR (Coronavirus Disease 2019[Title/Abstract])) OR (Disease 2019 Coronavirus[Title/Abstract])) OR (Coronavirus Disease-19[Title/Abstract])) OR (Coronavirus Disease 19[Title/Abstract])) OR (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection[Title/Abstract])) OR (SARS Coronavirus 2 Infection[Title/Abstract])) OR (COVID-19 Virus Disease[Title/Abstract])) OR (COVID 19 Virus Disease[Title/Abstract])) OR (COVID-19 Virus Diseases[Title/Abstract])) OR (Disease COVID-19 Virus[Title/Abstract])) OR (Virus Disease COVID-19[Title/Abstract])) OR (2019-nCoV Infection[Title/Abstract])) OR (2019 nCoV Infection[Title/Abstract])) OR (2019-nCoV Infections[Title/Abstract])) OR (Infection 2019-nCoV[Title/Abstract])) OR (COVID-19 Pandemic[Title/Abstract])) OR (COVID 19 Pandemic[Title/Abstract])) OR (Pandemic COVID-19[Title/Abstract])) OR (COVID-19 Pandemics[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((((((((((((((((((((((Cognitions[Title/Abstract]) OR (Cognitive Function[Title/Abstract])) OR (Cognitive Functions[Title/Abstract])) OR (Function Cognitive[Title/Abstract])) OR (Functions Cognitive[Title/Abstract])) OR (Cognitive Dysfunctions[Title/Abstract])) OR (Dysfunction Cognitive[Title/Abstract])) OR (Dysfunctions Cognitive[Title/Abstract])) OR (Cognitive Impairments[Title/Abstract])) OR (Cognitive Impairment[Title/Abstract])) OR (Impairment Cognitive[Title/Abstract])) OR (Impairments Cognitive[Title/Abstract])) OR (Mild Cognitive Impairment[Title/Abstract])) OR (Cognitive Impairment Mild[Title/Abstract])) OR (Cognitive Impairments Mild[Title/Abstract])) OR (Impairment Mild Cognitive[Title/Abstract])) OR (Impairments Mild Cognitive[Title/Abstract])) OR (Mild Neurocognitive Disorder[Title/Abstract])) OR (Disorder Mild Neurocognitive[Title/Abstract])) OR (Disorders Mild Neurocognitive[Title/Abstract])) OR (Mild Neurocognitive Disorders[Title/Abstract])) OR (Neurocognitive Disorder Mild[Title/Abstract])) OR (Neurocognitive Disorders Mild[Title/Abstract])) OR (Cognitive Decline[Title/Abstract])) OR (Cognitive Declines[Title/Abstract])) OR (Decline Cognitive[Title/Abstract])) OR (Declines Cognitive[Title/Abstract])) OR (Mental	2108
-----------------------	--	-------------

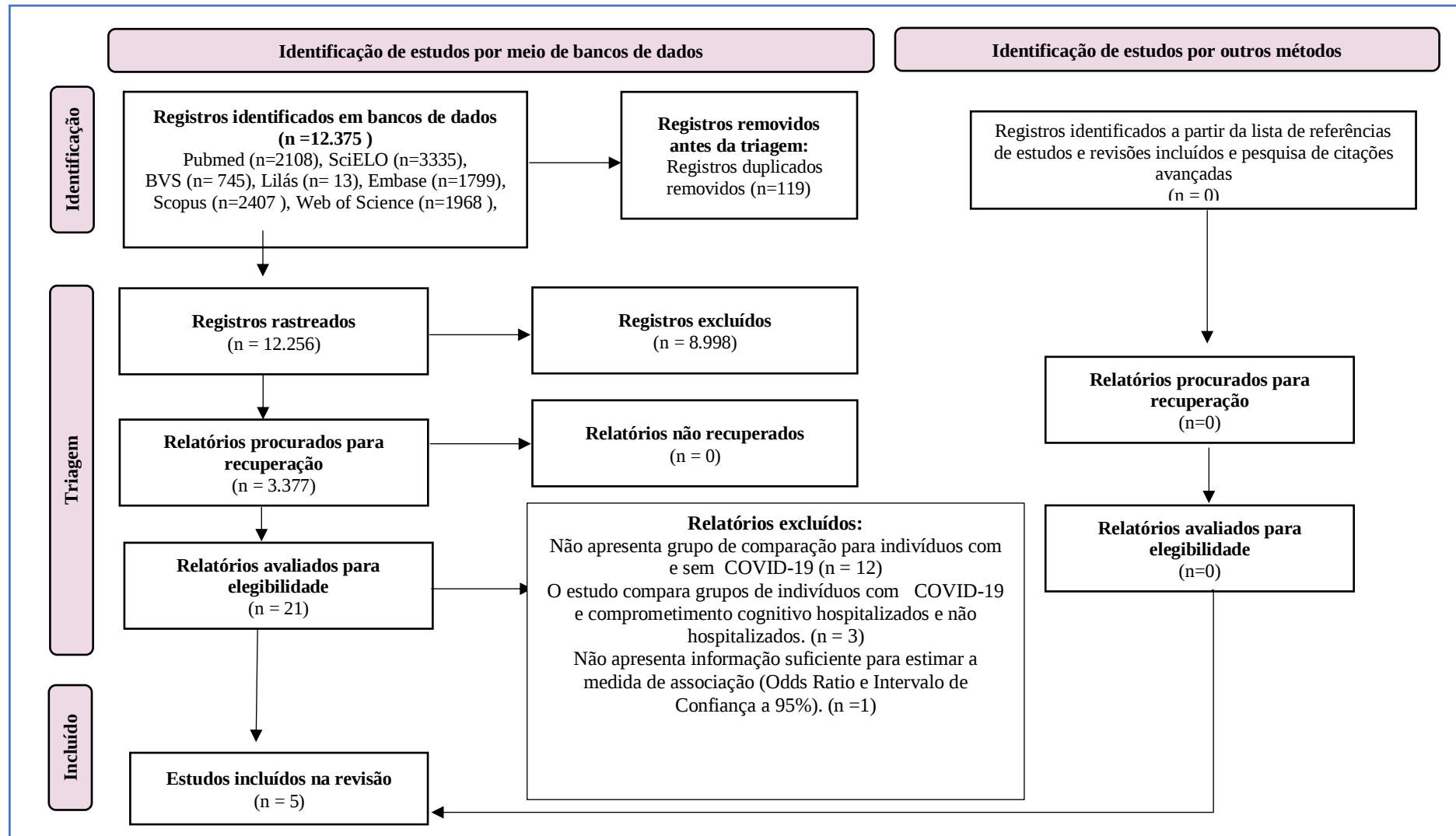
	Deterioration[Title/Abstract])) OR (Deterioration Mental[Title/Abstract])) OR (Deteriorations Mental[Title/Abstract])) OR (Mental Deteriorations[Title/Abstract]))	
SciELO	(ti:((ti:("COVID19")) OR (ti:("Doença Viral COVID-19")) OR (ti:("Doença por 2019-nCoV")) OR (ti:("Doença por Coronavírus 2019")) OR (ti:("Doença por Novo Coronavírus de 2019")) OR (ti:("Doença por Vírus COVID-19")) OR (ti:("Epidemia por 2019-nCoV")) OR (ti:("Infecção Viral COVID-19")) OR (ti:("Infecção pelo Coronavírus 2019-nCoV")) OR (ti:("Infecção pelo SARS-CoV-2")) OR (ti:("Infecção por 2019-nCoV")) OR (ti:("Infecção por SARS-CoV-2")) OR (ti:("Infecção por Vírus COVID-19")) OR (ti:("Infecções por SARS-CoV-2")) OR (ti:("Virose COVID-19")) OR (ti:("covid-19")) AND (ti:("Função cognitiva")) OR (ti:("Comprometimento Cognitivo")) OR (ti:("Comprometimento Cognitivo Leve")) OR (ti:("Declínio Cognitivo")) OR (ti:("Distúrbio Neurocognitivo Leve")) OR (ti:("Transtorno Neurocognitivo Leve")))))	3335
BVS	covid-19 cognitive dysfunction AND (mj:("COVID-19" OR "Infecções por Coronavirus" OR "Disfunção Cognitiva" OR "SARS-CoV-2" OR "Cognição")) AND (year_cluster:[2021 TO 2022])	745
Lilacs	covid-19 cognitive dysfunction AND (mj:("COVID-19" OR "Infecções por Coronavirus" OR "Disfunção Cognitiva" OR "SARS-CoV-2" OR "Cognição")) AND (year_cluster:[2021 TO 2022])	13
EMBASE	((((((((((((((((((((((((((((((((((('COVID 19':ti,ab) OR ('SARS-CoV-2 Infection':ti,ab)) OR ('Infection SARS-CoV-2':ti,ab)) OR ('SARS CoV 2 Infection':ti,ab)) OR ('SARS-CoV-2 Infections':ti,ab)) OR ('Novel Coronavirus':ti,ab)) OR ('Disease 2019 Novel Coronavirus':ti,ab)) OR ('Novel Coronavirus Infection':ti,ab)) OR ('2019-nCoV Disease':ti,ab)) OR ('nCoV Disease':ti,ab)) OR ('2019-nCoV Diseases':ti,ab)) OR ('Disease 2019-nCoV':ti,ab)) OR ('COVID-19 Virus Infection':ti,ab)) OR ('COVID 19 Virus Infection':ti,ab)) OR ('COVID-19 Virus Infections':ti,ab)) OR ('Infection COVID-19':ti,ab)) OR ('Virus Infection COVID-19':ti,ab)) OR ('Coronavirus Disease 2019':ti,ab)) OR ('Disease 2019 Coronavirus':ti,ab)) OR ('Coronavirus Disease-19':ti,ab)) OR ('Coronavirus Disease 19':ti,ab)) OR ('Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection':ti,ab)) OR ('SARS Coronavirus 2 Infection':ti,ab)) OR ('COVID-19 Virus Disease':ti,ab)) OR ('COVID 19 Virus Disease':ti,ab)) OR ('COVID-19 Virus Diseases':ti,ab)) OR ('Disease COVID-19 Virus':ti,ab)) OR ('Virus Disease COVID-19':ti,ab)) OR ('2019-nCoV Infection':ti,ab)) OR ('nCoV Infection':ti,ab)) OR ('2019-nCoV Infections':ti,ab)) OR ('Infection 2019-nCoV':ti,ab)) OR ('COVID-19 Pandemic':ti,ab)) OR ('COVID 19 Pandemic':ti,ab)) OR ('Pandemic COVID-19':ti,ab)) OR ('COVID-19 Pandemics':ti,ab)) AND (((((((((((((((((((((((((((((((((Cognitions:ti,ab) OR ('Cognitive Function':ti,ab)) OR ('Cognitive Functions':ti,ab)) OR ('Function Cognitive':ti,ab)) OR ('Functions Cognitive':ti,ab)) OR ('Cognitive Dysfunctions':ti,ab)) OR ('Dysfunction Cognitive':ti,ab)) OR ('Dysfunctions Cognitive':ti,ab)) OR ('Cognitive Impairments':ti,ab)) OR ('Cognitive Impairment':ti,ab)) OR ('Impairment Cognitive':ti,ab)) OR ('Impairments Cognitive':ti,ab)) OR ('Mild Cognitive Impairment':ti,ab)) OR ('Cognitive Impairment Mild':ti,ab)) OR ('Cognitive Impairments Mild':ti,ab)) OR ('Impairment Mild Cognitive':ti,ab)) OR ('Impairments Mild Cognitive':ti,ab)) OR	1799

	AB="Cognitive Dysfunctions")) OR ((TI="Dysfunction Cognitive" OR AB="Dysfunction Cognitive")) OR ((TI="Dysfunctions Cognitive" OR AB="Dysfunctions Cognitive")) OR ((TI="Cognitive Impairments" OR AB="Cognitive Impairments")) OR ((TI="Cognitive Impairment" OR AB="Cognitive Impairment")) OR ((TI="Impairment Cognitive" OR AB="Impairment Cognitive")) OR ((TI="Impairments Cognitive" OR AB="Impairments Cognitive")) OR ((TI="Mild Cognitive Impairment" OR AB="Mild Cognitive Impairment")) OR ((TI="Cognitive Impairment Mild" OR AB="Cognitive Impairment Mild")) OR ((TI="Cognitive Impairments Mild" OR AB="Cognitive Impairments Mild")) OR ((TI="Impairment Mild Cognitive" OR AB="Impairment Mild Cognitive")) OR ((TI="Impairments Mild Cognitive" OR AB="Impairments Mild Cognitive")) OR ((TI="Mild Cognitive Impairments" OR AB="Mild Cognitive Impairments")) OR ((TI="Mild Neurocognitive Disorder" OR AB="Mild Neurocognitive Disorder")) OR ((TI="Disorder Mild Neurocognitive" OR AB="Disorder Mild Neurocognitive")) OR ((TI="Disorders Mild Neurocognitive" OR AB="Disorders Mild Neurocognitive")) OR ((TI="Mild Neurocognitive Disorders" OR AB="Mild Neurocognitive Disorders")) OR ((TI="Neurocognitive Disorder Mild" OR AB="Neurocognitive Disorder Mild")) OR ((TI="Neurocognitive Disorders Mild" OR AB="Neurocognitive Disorders Mild")) OR ((TI="Cognitive Decline" OR AB="Cognitive Decline")) OR ((TI="Cognitive Declines" OR AB="Cognitive Declines")) OR ((TI="Decline Cognitive" OR AB="Decline Cognitive")) OR ((TI="Declines Cognitive" OR AB="Declines Cognitive")) OR ((TI="Mental Deterioration" OR AB="Mental Deterioration")) OR ((TI="Deterioration Mental" OR AB="Deterioration Mental")) OR ((TI="Deteriorations Mental" OR AB="Deteriorations Mental")) OR ((TI="Mental Deteriorations" OR AB="Mental Deteriorations"))	
SCOPUS	(((((TITLE-ABS("COVID 19")) OR (TITLE-ABS("SARS-CoV-2 Infection")) OR (TITLE-ABS("Infection SARS-CoV-2")) OR (TITLE-ABS("SARS CoV 2 Infection")) OR (TITLE-ABS("SARS-CoV-2 Infections")) OR (TITLE-ABS("Novel Coronavirus")) OR (TITLE-ABS("Disease 2019 Novel Coronavirus")) OR (TITLE-ABS("Novel Coronavirus Infection")) OR (TITLE-ABS("2019-nCoV Disease")) OR (TITLE-ABS("nCoV Disease")) OR (TITLE-ABS("2019-nCoV Diseases")) OR (TITLE-ABS("Disease 2019-nCoV")) OR (TITLE-ABS("COVID-19 Virus Infection")) OR (TITLE-ABS("COVID 19 Virus Infection")) OR (TITLE-ABS("COVID-19 Virus Infections")) OR (TITLE-ABS("Infection COVID-19")) OR (TITLE-ABS("Virus Infection COVID-19")) OR (TITLE-ABS("Coronavirus Disease 2019")) OR (TITLE-ABS("Disease 2019 Coronavirus")) OR (TITLE-ABS("Coronavirus Disease-19")) OR (TITLE-ABS("Coronavirus Disease 19")) OR (TITLE-ABS("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection")) OR (TITLE-ABS("SARS Coronavirus 2 Infection")) OR (TITLE-ABS("COVID-19 Virus Disease")) OR (TITLE-ABS("COVID 19 Virus Disease")) OR (TITLE-ABS("COVID-19 Virus Diseases")) OR (TITLE-ABS("Disease COVID-19 Virus")) OR (TITLE-ABS("Virus Disease COVID-19")) OR (TITLE-ABS("2019-nCoV Infection")) OR (TITLE-ABS("nCoV Infection")) OR (TITLE-ABS("2019-nCoV Infections")) OR (TITLE-ABS("Infection 2019-nCoV")) OR (TITLE-ABS("COVID-19 Pandemic")) OR (TITLE-ABS("COVID 19 Pandemic")) OR (TITLE-ABS("Pandemic COVID-	2407

	19")) OR (TITLE-ABS("COVID-19 Pandemics")) AND (((((((((((((((((((((((((((((((((((((((TITLE-ABS(Cognitions)) OR (TITLE-ABS("Cognitive Function")) OR (TITLE-ABS("Cognitive Functions")) OR (TITLE-ABS("Function Cognitive")) OR (TITLE-ABS("Functions Cognitive")) OR (TITLE-ABS("Cognitive Dysfunctions")) OR (TITLE-ABS("Dysfunction Cognitive")) OR (TITLE-ABS("Dysfunctions Cognitive")) OR (TITLE- ABS("Cognitive Impairments")) OR (TITLE-ABS("Cognitive Impairment")) OR (TITLE-ABS("Impairment Cognitive")) OR (TITLE-ABS("Impairments Cognitive")) OR (TITLE-ABS("Mild Cognitive Impairment")) OR (TITLE-ABS("Cognitive Impairment Mild")) OR (TITLE-ABS("Cognitive Impairments Mild")) OR (TITLE- ABS("Impairment Mild Cognitive")) OR (TITLE-ABS("Impairments Mild Cognitive")) OR (TITLE-ABS("Mild Cognitive Impairments")) OR (TITLE-ABS("Mild Neurocognitive Disorder")) OR (TITLE-ABS("Disorder Mild Neurocognitive")) OR (TITLE-ABS("Disorders Mild Neurocognitive")) OR (TITLE-ABS("Mild Neurocognitive Disorders")) OR (TITLE-ABS("Neurocognitive Disorder Mild")) OR (TITLE-ABS("Neurocognitive Disorders Mild")) OR (TITLE-ABS("Cognitive Decline")) OR (TITLE-ABS("Cognitive Declines")) OR (TITLE- ABS("Decline Cognitive")) OR (TITLE-ABS("Declines Cognitive")) OR (TITLE-ABS("Mental Deterioration")) OR (TITLE-ABS("Deterioration Mental")) OR (TITLE-ABS("Deteriorations Mental")) OR (TITLE-ABS("Mental Deteriorations"))	
--	---	--

Material Suplementar – S4

Figura 01 - Fluxograma de busca, seleção e inclusão dos estudos elegíveis relacionados à associação entre COVID-19 e Declínio Cognitivo.



Material suplementar – S5

Quadro 2 - Estudos utilizados na revisão sistemática que avalia a associação entre COVID-19 e Declínio Cognitivo.

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
1. Greco <i>et al.</i> 2021 Padua, Itália, IDH: 0,895 Europa <i>Journal of the American Medical Directors Association</i> Fator de impacto: 7.802 Financiamento: Sanofi para o projeto: Estudo Piloto sobre o Fardo da Gripe no Lar de Idosos.	Investigar o impacto da COVID-19 no nível de fragilidade, desempenho físico e cognitivo em residentes de asilos.	Estudo caso-controle.	Amostra: 130 residentes de asilos infectados com COVID-19. Grupo Caso (n=76): n=56 sobreviventes pareados por idade a um Grupo Controle (n=76): n=74 sobreviventes Idade média do caso: 84,4 ± 7,3 anos [média ± DP].	O teste de diagnóstico para infecção por SARS-CoV-2 na casa de repouso é realizado por meio de <i>swab nasofaríngeo</i> desde março de 2020, quando o primeiro caso de COVID-19 foi registrado em um residente.	<u>Função Cognitiva Global:</u> Mini exame do Estado Mental (MEEM): uma escala validada que varia de 0 (pior) a 30 (melhor desempenho cognitivo). Antes da primeira onda da pandemia de COVID-19 (outubro a dezembro de 2019, pré-COVID-19) e depois (junho a julho de 2020, pós-COVID-19).	Associação entre COVID-19 e Declínio Cognitivo: ORajustada = 1,89 (IC 95%: 0,69 a 5,21).	A regressão logística multivariável usou idade, sexo, <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> (CIRS) – índice de comorbidade e fragilidade no pré-COVID para ajuste.	A COVID-19 pode acelerar o processo de envelhecimento de idosos institucionalizados no tocante a desempenho físico e fragilidade em cerca de 20%. O estudo não revelou nenhuma diferença entre sobreviventes e controles do COVID-19 quanto à perda de desempenho cognitivo. Ambos os grupos

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
			Idade média do controle: 85,1 ± 7,4 anos [média ± DP].					exibiram uma redução média nas pontuações do MMSE de 1,7.
2. Del Brutto <i>et al.</i> 2021 Atahualpa, Equador, IDH: 0,740 América do Sul <i>European Journal of Neurology.</i> Fator de impacto: 6.288 Financiamento: Universidad Espíritu Santo, Equador .	Avaliar a ocorrência de declínio cognitivo 6 meses após um episódio de infecção sintomática leve por SARS-CoV-2.	<u>Estudo de coorte prospectivo longitudinal</u> em adultos de meia-idade e idosos residentes na comunidade com e sem histórico de infecção sintomática leve por SARS-CoV-2. <u>Dados de base</u> O desempenho cognitivo foi avaliado duas	<u>Amostra:</u> 96 indivíduos preencheram os critérios de inclusão. Três indivíduos foram excluídos das análises, deixando <u>93 indivíduos avaliados com registros repetidos de MoCAs e EEG.</u> Destes, <u>52 indivíduos (56%)</u> tinham	Investigação de anticorpos SARS-CoV-2 em duas rodadas realizadas em maio e junho de 2020; sem administração de corticosteroides e sem necessidade de oxigenoterapia ou hospitalização entre aqueles com manifestações clínicas relacionadas à COVID-19. Além disso, todos os	O declínio cognitivo foi definido como uma piora no escore MoCA pós-pandêmico ≥4 pontos em comparação com a redução observada entre os escores MoCA pré-pandêmicos iniciais e de acompanhamento. Esse ponto de corte foi selecionado para estratificar os	Associação entre <u>história de infecção sintomática leve por SARS-CoV-2 e declínio cognitivo</u> (variável dependente) <u>ORajustado = 18,1; 95%IC: 1,75–188.</u>	Variáveis conhecidas como modificadoras cognitivas foram utilizadas para ajuste em modelos multivariados: <u>dados demográficos</u> , <u>fatores de risco cardiovascular</u> (obesidade, pressão alta e glicemia em jejum alta), <u>qualidade do sono</u> e <u>sintomas de depressão</u> e o eixo	Este estudo é o primeiro a demonstrar o declínio cognitivo entre indivíduos com história de infecção sintomática leve por SARS-CoV-2, fornecendo evidências da existência dessa complicação.

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
		vezes (primeira rodada de 2013 a 2015 e segunda rodada de 2017 a 2019) por meio da versão em espanhol do <i>Montreal Cognitive Assessment</i> (MoCA).	histórico de infecção sintomática leve por SARS-CoV-2 entre março e maio. <u>Os 41 indivíduos restantes (44%)</u> não apresentaram manifestações clínicas e eram soronegativos para SARS-CoV-2. Indivíduos soropositivos assintomáticos e soronegativos sintomáticos não foram incluídos neste estudo, para reduzir o risco de	indivíduos previamente soronegativos (em maio e junho) foram submetidos a um teste de anticorpo baseado em fluxo lateral repetido (BIOHIT HealthCare Ltd, Cheshire, Reino Unido) no momento deste estudo para avaliar infecções mais recentes (indivíduos com infecções recentes não foram incluídos).	indivíduos com base em nossa experiência histórica com a deterioração do MoCA (antes da pandemia) em indivíduos inscritos no Projeto Atahualpa, que mostrou uma redução média no desempenho cognitivo de ≤ 2 pontos no escore do MoCA após quase 4 anos de seguir.		<u>depressão da escala <i>Depression Anxiety Stress</i> 21.</u> A escolaridade não foi utilizada como covariável para evitar colinearidade, pois o MoCA dá um ponto a mais para indivíduos com baixa escolaridade.	

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
			erros de classificação.					
3. Hall <i>et al.</i> 2022 Canadá, IDH: 0,929 , América do Norte	Determinar se o <i>status</i> da infecção e a gravidade dos sintomas do COVID-19 estão associados à disfunção cognitiva entre	Um projeto de vários estudos – <i>Canadian COVID-19 Experiences Project</i> (CCEP) – que inclui uma <u>pesquisa de</u>	<u>Amostra:</u> 1.958 adultos, de 18 a 54 anos, recrutados como parte do <i>Canadian COVID-19</i>	Os participantes relataram histórico de infecção por SARS-CoV-2 (<u>casos de SARS-CoV-2 confirmados por PCR ou não</u>) e,	Os desfechos primários foram sintomas autorrelatados de disfunção cognitiva avaliados por meio de uma forma abreviada da	Modelos totalmente ajustados que preveem pontuações BDEFS do <i>status</i> de infecção por	Esses efeitos permaneceram confiáveis e de magnitude semelhante após o controle de dados demográficos, <i>status</i> de vacinação,	O histórico positivo de infecção por SARS-CoV-2 e a gravidade moderada ou superior dos sintomas de

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
<i>Brain, Behavior, & Immunity - Health</i> Fator de impacto: 19.227 Financiamento: Canadian Institutes of Health Research (GA3-177733).	adultos jovens e de meia-idade na população em geral, usando lapsos autorrelatados no controle executivo e uma tarefa padronizada de tomada de decisão.	<u>coorte nacional de adultos.</u>	<i>Experiences Project</i> (CCEP) <u>Mulheres:</u> 1.190 (60,8%) <u>Homens:</u> 768 (39,2%) <u>Idade média total:</u> 37 ± 10,4 anos, desvio padrão. <u>Devido à falta de valores</u>, a amostra para a <u>análise estatística primária</u>, envolvendo os <u>escores da Escala de Avaliação de Disfunções Executivas de Barkley</u>	entre aqueles que relataram uma infecção anterior, a gravidade dos sintomas de COVID-19. O <i>status</i> da infecção por SARS-CoV-2 foi avaliado, usando-se a pergunta "O que melhor descreve SUA experiência com infecção por [SARS-CoV-2]?" onde: <u>1 = NÃO fui infectado,</u> <u>2 = fui infectado;</u> <u>e</u> <u>3 = não informado.</u>	<i>Barkley Deficits in Executive Functioning Scale</i> (BDEFS) e desempenho em uma tarefa validada de desconto de atraso. Adultos jovens e de meia-idade com histórico positivo de infecção por SARS-CoV-2 relataram um número significativamente maior de sintomas de disfunção cognitiva: (Madj= 1,89, SE= 0,08, IC: 1,74, 2,04) do que seus	SARS-CoV-2 e gravidade dos sintomas de COVID-19. <u>Não infectado</u>, n=1.597 (<u>Grupo de referência</u>); <u>Infectado (Nada grave)</u>, n= 57; $\beta=0,01$ (-0,18, 0,21) p=0,881; <u>Infectado (Levemente grave)</u>, n=46; $\beta=0,11$ (-0,17, 0,39) p=0,43 <u>Infectado (moderadamente grave)</u>, n=51; $\beta=0,15$ (-0,08, 0,37) p=0,208	frequência de comportamento de mitigação e região geográfica, e após a remoção daqueles que foram intubados durante a hospitalização. Efeitos muito semelhantes – e comparativamente maiores – foram encontrados para a tarefa de desconto de atraso e ao usar apenas <u>casos de SARS-CoV-2 confirmados por PCR</u> (análises de sensibilidade adicionais). O padrão e a	COVID-19 estão associados a sintomas significativos de disfunção cognitiva e desconto de atraso amplificado entre adultos jovens e de meia-idade sem histórico de coma induzido por medicamentos. Entre os infectados, houve uma relação dose-resposta entre a gravidade dos sintomas da COVID-19 e os níveis mais altos

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
			(BDEFS) é: n = 1.909 adultos.		equivalentes não infectados (Madj = 1,63, SE= 0,08, IC: 1,47,1,80).	<u>Infectado</u> (muito grave), n=17; $\beta=0,52$ (0,06, 0,98) p=0,026 <u>Infectado</u> (Extremamente grave), n=4; $\beta=1,13$ (0,33, 1,92) p=0,005.	significância dos achados foram essencialmente idênticos aos das análises primárias	de disfunção executiva.

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
4. Qureshi <i>et al.</i> 2022 Estados Unidos da América, IDH: 0,921 América do Norte Open Forum Infectious Diseases Fator de impacto: 4.423 Financiamento: NIH (5T32LM012410).	Analisar a ocorrência de demência e fatores de risco associados e desfechos após a infecção por SARS-CoV-2, identificados em 110 unidades de saúde nos Estados Unidos.	Representante de grande coorte dos Estados Unidos. Foi identificado o risco de novo diagnóstico de demência após >30 dias após o evento. Índice de hospitalização sem história prévia de demência.	Amostra: Grupo COVID-19 10.403 pacientes com pneumonia associada à infecção por SARS-CoV-2; Grupo Controle 10.403 pacientes com pneumonia não relacionada à infecção por SARS-CoV-2, confirmada por um dos seguintes testes: O Grupo	Os pacientes com teste laboratorial positivo para SARS-CoV-2 foram identificados com base em nomes e códigos de Identificadores de observação lógica (LOINC). Esses códigos denotam a detecção de RNA de SARS-CoV-2 em amostras respiratórias (swabs nasofaríngeos, lavagem broncoalveolar, escarro) e outras amostras ou detecção do gene	Os códigos de diagnóstico primário da CID-10-CM foram usados para identificar pacientes diagnosticados com demência de início recente. A análise incluiu apenas pacientes com histórico médico recente significativo para garantir a integridade dos registros de possíveis comorbidades. Todos os	O risco de demência de início recente foi significativamente maior com pneumonia associada à infecção por SARS-CoV-2 em comparação com pneumonia não relacionada à infecção por SARS-CoV-2: ORajustado=1,3; IC 95% 1,1–1,5 ORajustado=1,3; IC 95% 1,1–1,5 As taxas de demência de	Covariáveis para ajuste: idade, sexo, raça/etnia, hipertensão, diabetes mellitus, hiperlipidemia, dependência de nicotina/tabagismo, uso/abuso de álcool, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral prévio e insuficiência cardíaca congestiva. Ajuste adicional para ocorrência de acidente vascular cerebral, choque	Entre 10.403 pacientes com pneumonia associada à infecção por SARS-CoV-2, 312 pacientes (3%) desenvolveram demência de início recente em um período médio de 182 dias (quartil 1 = 113 dias, quartil 3 = 277 dias), o que foi significativamente maior do que a observada em outras pneumonias (n=263; 2,5%).

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
			<u>COVID-19</u> (índice de hospitalização) e idade, sexo e raça/etnia foi pareado com o Grupo de controle contemporâneo (índice de data de admissão do encontro).	SARS-CoV-2 N ou gene RdRp em secreções respiratórias, tudo por amplificação de ácido nucleico com detecção de sonda.	pacientes com diagnóstico médico prévio de demência em qualquer consulta anterior à consulta índice foram excluídos.	<u>início recente de acordo com a faixa etária em pacientes</u> com pneumonia e presença ou ausência de infecção por SARS-CoV-2 sugerem que a <u>diferença mais proeminente</u> na ocorrência de demência de início recente <u>ocorreu em pacientes com idade > 70 anos.</u>	séptico e intubação/ventilação mecânica durante a hospitalização inicial.	

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
5. Nersesjan <i>et al.</i> 2022 Rigshospitalet, Dinamarca, IDH: 0,940, Europa, JAMA Psychiatry Fator de impacto: 25.911 Financiamento: <i>Lundbeck Foundation e da New Nordisk</i>	Investigar comprometimento cognitivo, diagnósticos neuropsiquiátricos e sintomas em sobreviventes de COVID-19 em comparação com pacientes hospitalizados por doença não COVID-19.	<u>Estudo de caso-controle:</u> conduzido entre julho de 2020 e julho de 2021, acompanhou sobreviventes de COVID-19 hospitalizados e pacientes de controle hospitalizados por uma doença não COVID-19, pareados por idade, sexo e	<u>Amostra:</u> Um total de 146 participantes foram inscritos. <u>Grupo Caso:</u> 85 sobreviventes de COVID-19 após internação <u>Mulheres:</u> 36 (42%); <u>Idade média:</u> 56,8 ± 14 anos, desvio padrão <u>Grupo de controle:</u>	<u>Hospitalização por COVID-19.</u> Os critérios de inclusão para o <u>grupo de casos</u> foram: resultados positivos de reação em cadeia da polimerase (PCR) de SARS-CoV-2 por teste nasofaríngeo/traqueal, hospitalização por COVID-19; e idade igual ou superior a 18 anos. Os critérios de inclusão para o <u>grupo controle</u> foram: hospitalização por	Os participantes foram investigados com a Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MoCA), exame neurológico e uma entrevista semiestruturada. Os <u>desfechos primários</u> foram pontuação total do MoCA e novos diagnósticos psiquiátricos da Classificação Estatística	O <u>estado cognitivo</u> medido pela média geométrica total dos escores MoCA no acompanhamento de 6 meses foi menor entre os sobreviventes de COVID-19 (26,7; 95% CI, 26,2-27,1) do que os controles (27,5; 95% CI, 27,0-27,9). Usando o <u>ponto de corte das pontuações do MoCA de ≤ 26</u>, a	Todos os desfechos foram ajustados para: idade, sexo, internação na UTI, duração da internação e dias de acompanhamento. Os resultados secundários foram ajustados para testes múltiplos.	O estado cognitivo aos 6 meses foi pior entre os sobreviventes de COVID-19, mas a carga geral de sinais e sintomas neuropsiquiátricos e neurológicos entre os sobreviventes de COVID-19 que requerem hospitalização foi comparável à carga observada entre sobreviventes

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
<i>Foundation</i> (NNF21OC0067769).		condição de unidade de terapia intensiva (UTI) 6 meses após início dos sintomas.	61 pacientes de controle pareados com doença não COVID-19 <u>Mulheres:</u> 27 (44%); <u>Idade média:</u> 59,4 ± 13 anos desvio padrão.	causas não relacionadas à COVID-19; resultado negativo da PCR para SARS-CoV-2 por teste nasofaríngeo/traqueal durante a hospitalização; idade igual ou superior a 18 anos; e residência na mesma área de abrangência na Região da Capital de Copenhage.	Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Décima Revisão (CID-10). <u>Os desfechos secundários</u> incluíram diagnósticos psiquiátricos específicos, sintomas subjetivos e resultados de exames neurológicos.	frequência de um resultado de teste positivo entre o Grupo de Caso foi de 29% em comparação com 17% entre os controles pareados, em que os sobreviventes de COVID-19 foram mais afetados cognitivamente: ORajustado: 2,56; IC 95%, 1,10-6,40. <u>Usando o ponto de corte de MoCA de ≤ 24</u> , um teste anormal foi similarmente mais frequente entre o <u>Grupo Caso</u> em comparação com		pareados hospitalizados por causas não relacionadas a Causas da COVID-19. O estado cognitivo melhorou substancialmente (P=0,004), de 19,2 (IC 95%, 15,2-23,2) na alta para 26,1 (IC 95%, 23,1-29,1) para 15 pacientes com COVID-19 com avaliações de MoCA na alta hospitalar.

Autores/Ano de publicação País do estudo/Periódico Publicado	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Diagnóstico da exposição – COVID-19	Diagnóstico do Desfecho – Declínio cognitivo	Medidas de Associação	Covariáveis de confusão	Principais achados
						os controles: ORajustado: 10,72; IC 95%, 1,96- 200,75.		

Material suplementar – S6

Quadro 3 - Avaliação qualitativa de estudos de coorte segundo “Newcastle - Ottawa: Quality Access Scale” para estudos de coorte.

	ESTUDOS DE COORTE								
AUTOR, ANO	SELEÇÃO				COMPARABILIDADE	DESFECHO			Total
	Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Determinação da exposição	Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise	Determinação do desfecho	O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos?	Adequação de acompanhamento da coortes	
Del Brutto et al. 2021	*	*	*	*	**	*	*	*	9/9
Hall et al. 2022	*	*	-	*	**	*	*	-	7/9
Qureshi et al. 2022	*	*	*	*	**	*	*	*	9/9

Material suplementar – S7

Quadro 4 - Avaliação qualitativa de estudos de caso-controle de acordo com “Newcastle - Ottawa: Quality Access Scale” para estudos de caso-controle.

ESTUDOS DE CASO-CONTROLE									
AUTOR, ANO	SELEÇÃO				COMPARABILIDADE	EXPOSIÇÃO			Total
	A definição de caso	Representatividade dos casos	Seleção de controles	Definição dos controles	Comparabilidade de casos e controles baseados no desenho ou na análise	Determinação da exposição	Mesmo método de determinação para casos e controles	Taxa de não-resposta	
Greco et al. 2021	*	*	*	*	**	**	*	-	9/10
Nersesjan et al. 2022	*	*	-	*	**	**	*	-	9/10

Material suplementar – S8**Quadro 5** - Artigos excluídos da revisão sistemática de acordo com o critério de exclusão.

AUTOR, ANO	JUSTIFICATIVA / CRITÉRIO DE EXCLUSÃO
Romagnolo et al., 2020 (1)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19.
Liu et al., 2021 (2)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19.
Lamontagne et al., 2021(3)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19.
Miskowiak et al., 2021(4)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19.
Becker et al., 2021 (5)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19. O estudo compara grupos de indivíduos com COVID-19 e comprometimento cognitivo hospitalizados e não hospitalizados.
Carrillo Garcia et al., 2021 (6)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19.
Crivelli et al., 2022 (7)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19. O estudo compara grupos de indivíduos com COVID-19 e comprometimento cognitivo hospitalizados e não hospitalizados.
Schild et al., 2023 (8)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19.
Stavem et al., 2022 (9)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19.
Mirfazeli et al., 2022 (10)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19.
Thornberg et al., 2022 (11)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19.
Miskowiak et al., 2022 (12)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19.
Blackmon et al., 2022 (13)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19. O estudo compara grupos de indivíduos com COVID-19 e comprometimento cognitivo hospitalizados e não hospitalizados.
Cristillo et al., 2022 (14)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19.
Hartung et al., 2022 (15)	Não apresentou informação suficiente para estimar a medida de associação (Odds Ratio e Intervalo de Confiança a 95%)
Henneghan et al., 2022 (16)	Não apresenta grupo de comparação para indivíduos com e sem COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Romagnolo A, Balestrino R, Imbalzano G, Ciccone G, Riccardini F, Artusi CA, et al. Neurological comorbidity and severity of COVID-19. *J Neurol.* março de 2021;268(3):762–9.
2. Liu YH, Wang YR, Wang QH, Chen Y, Chen X, Li Y, et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. *Mol Neurodegener.* 19 de julho de 2021;16(1):48.
3. Lamontagne SJ, Winters MF, Pizzagalli DA, Olmstead MC. Post-acute sequelae of COVID-19: Evidence of mood & cognitive impairment. *Brain Behav Immun - Health.* novembro de 2021;17:100347.
4. Miskowiak K, Johnsen S, Sattler S, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol.* maio de 2021;46:39–48.
5. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa JR, et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open.* 22 de outubro de 2021;4(10):e2130645.
6. Carrillo-Garcia P, Garmendia-Prieto B, Cristofori G, Montoya IL, Hidalgo JJ, Feijoo MQ, et al. Health status in survivors older than 70 years after hospitalization with COVID-19: observational follow-up study at 3 months. *Eur Geriatr Med.* outubro de 2021;12(5):1091–4.
7. Crivelli L, Calandri I, Corvalán N, Carello MA, Keller G, Martínez C, et al. Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Arq Neuropsiquiatr.* março de 2022;80(3):240–7.
8. Schild AK, Goereci Y, Scharfenberg D, Klein K, Lülling J, Meiberth D, et al. Multidomain cognitive impairment in non-hospitalized patients with the post-COVID-19 syndrome: results from a prospective monocentric cohort. *J Neurol.* março de 2023;270(3):1215–23.
9. Stavem K, Einvik G, Tholin B, Ghanima W, Hessen E, Lundqvist C. Cognitive function in non-hospitalized patients 8–13 months after acute COVID-19 infection: A cohort study in Norway. Chen TH, organizador. *PLOS ONE.* 22 de agosto de 2022;17(8):e0273352.
10. Mirfazeli FS, Sarabi-Jamab A, Pereira-Sanchez V, Kordi A, Shariati B, Shariat SV, et al. Chronic fatigue syndrome and cognitive deficit are associated with acute-phase neuropsychiatric manifestations of COVID-19: A 9-month follow-up study. *Neurol Sci.* abril de 2022;43(4):2231–9.
11. Birberg Thornberg U, Andersson A, Lindh M, Hellgren L, Divanoglou A, Levi R. Neurocognitive deficits in COVID-19 patients five months after discharge from hospital. *Neuropsychol Rehabil.* 14 de outubro de 2022;1–25.
12. Miskowiak K, Fugledalen L, Jespersen A, Sattler S, Podlekareva D, Rungby J, et al. Trajectory of cognitive impairments over 1 year after COVID-19 hospitalisation: Pattern, severity, and functional implications. *Eur Neuropsychopharmacol.* junho de 2022;59:82–92.
13. Blackmon K, Day GS, Powers HR, Bosch W, Prabhakaran D, Woolston D, et al. Neurocognitive Screening in Patients Following SARS-CoV-2 Infection: Tools for Triage. *Res Sq.* 7 de fevereiro de 2022;rs.3.rs-1127420.

14. Cristillo V, Pilotto A, Cotti Piccinelli S, Bonzi G, Canale A, Gipponi S, et al. Premorbid vulnerability and disease severity impact on Long-COVID cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res.* janeiro de 2022;34(1):257–60.
15. Hartung TJ, Neumann C, Bahmer T, Chaplinskaya-Sobol I, Endres M, Geritz J, et al. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. *eClinicalMedicine.* novembro de 2022;53:101651.
16. Henneghan AM, Lewis KA, Gill E, Kesler SR. Cognitive Impairment in Non-critical, Mild-to-Moderate COVID-19 Survivors. *Front Psychol.* 17 de fevereiro de 2022;13:770459.

Material suplementar – S9

Quadro 6 - Avaliação da qualidade de evidência utilizando o sistema GRADE para os estudos relacionados à associação entre COVID-19 e comprometimento cognitivo.

Avaliação da qualidade de evidência							Resumo dos achados
Nº de participantes (estudos) Acompanhamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Efeito relativo (IC 95%)
5 estudos observacionais	Sem gravidade	Sem gravidade	Sem gravidade	Sem gravidade	Viés de publicação fortemente suspeito de que toda confusão residual plausível reduziria o efeito demonstrado.	⊕⊕○○ BAIXO	OU 1,76 (1,03 a 2,99)