

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ADRIELLY VARGAS LIDIO

MARCADORES DE NEURODEGENERAÇÃO COMO FATORES DE RISCO PARA O COMPROMETIMENTO COGNITIVO EM IDOSOS APÓS AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19 NO SUL DO BRASIL EM UM PERÍODO DE SEGUIMENTO DE 1 ANO

CRICIÚMA

2026

ADRIELLY VARGAS LIDIO

MARCADORES DE NEURODEGENERAÇÃO COMO FATORES DE RISCO PARA O COMPROMETIMENTO COGNITIVO EM IDOSOS APÓS AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19 NO SUL DO BRASIL EM UM PERÍODO DE SEGUIMENTO DE 1 ANO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dra. Josiane Budni

Coorientadores: Prof. Dr. Bruno Kluwe-Schiavon

Prof. Dra. Tatiana Barichello

CRICIÚMA

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

L714m Lidio, Adrielly Vargas.

Marcadores de neurodegeneração como fatores de risco para o comprometimento cognitivo em idosos após as manifestações clínicas da COVID-19 no Sul do Brasil em um período de seguimento de 1 ano / Adrielly Vargas Lidio. - 2026.

85 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2026.

Orientação: Josiane Budni.

Coorientação: Bruno Kluwe-Schiavon, Tatiana Barichello.

1. Síndrome de pós-COVID-19 aguda. 2. Envelhecimento. 3. Neurodegeneração. 4. Biomarcadores. 5. Disfunção cognitiva. I. Título.

CDD. 22. ed. 615.36



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 609 de 14.03.2019

ATA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – Nº 500

Com início às 14 (quatorze) horas do dia 19 (dezenove) de fevereiro de 2026 (dois mil e vinte e seis), realizou-se, na Sala 225/Bloco S, o seminário formal de apresentação dos resultados da Dissertação de Mestrado de **ADRIELLY VARGAS LIDIO**, sob a orientação da **Profa. Dra. Josiane Budni** e coorientação do **Prof. Dr. Bruno Kluwe-Schiavon** intitulada “**AVALIAÇÃO DOS MARCADORES DE NEURODEGENERAÇÃO COMO FATORES DE RISCO PARA O COMPROMETIMENTO COGNITIVO EM IDOSOS APÓS AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19 NO SUL DO BRASIL EM UM PERÍODO DE SEGUIMENTO DE 1 ANO**”. A dissertação foi examinada por uma banca constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. Fabricia Cardoso Petronilho (Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC) – Conceito final: Aprovada, Profa. Dra. Gislaine Zilli Réus (Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC) – Conceito final: Aprovada, e Profa. Dra. Eduarda Behenck Medeiros (IDOR - Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino) – Conceito final: Aprovada. Com o resultado final: **APROVADA**, a aluna finalizou seus estudos em nível de Mestrado, fazendo jus ao grau de **MESTRA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**. Os trabalhos foram concluídos às 16h (dezesesseis) horas, dos quais eu, Samiris Albano Pereira, Secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, lavrei a presente ata, que assino juntamente com a Profa. Dra. Samira da Silva Valvassori, Coordenadora Adjunta do Programa. Criciúma, 19 (dezenove) de fevereiro de 2026 (dois mil e vinte e seis).

Documento assinado digitalmente
SAMIRA DA SILVA VALVASSORI
Data: 20/02/2026 08:55:45-0330
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profa. Dra. Samira da Silva Valvassori
Coordenadora Adjunta do PPGCS

Documento assinado digitalmente
SAMIRIS ALBANO PEREIRA
Data: 20/02/2026 09:00:31-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Samiris Albano Pereira
Secretária do PPGCS

FOLHA INFORMATIVA

A dissertação foi elaborada seguindo o estilo ABNT e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Neurologia Experimental do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UNESC.

Dedico essa dissertação à minha família. À minha mãe, ao meu pai e à minha irmã, que sempre me apoiaram a seguir estudando e a ir atrás dos meus sonhos. E, por fim, aos meus sobrinhos Oliver e Nicolas, pois espero ser uma tia exemplo que os incentiva a sempre priorizar os estudos, não só com falas, mas também com minhas ações.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de primeiramente agradecer a Deus, que me direcionou em toda a caminhada da graduação e agora do mestrado. Eu não estaria agora terminando o mestrado e correndo atrás para seguir no doutorado se não fossem as bençãos que Deus me proporcionou até o momento.

Em seguida, quero agradecer minha família, minha mãe e meu pai que sempre me incentivaram a estudar. Ainda me lembro que quando eu tinha 14 anos e eu queria começar a trabalhar para ajudar em casa e para ter meu dinheiro, os meus pais disseram “você não precisa ou vai começar a trabalhar, você precisa focar nos teus estudos que são mais importantes”. Isso me fez chegar até aqui, então muito obrigada pai e mãe, eu amo vocês!

À minha irmã e meus sobrinhos, também agradeço. O nascimento das minhas preciosidades foi minha alegria durando esses dois anos de mestrado. Só por existirem, eles já me incentivaram a continuar, porque agora, eu quero ser um exemplo para eles. A titia ama vocês Oli e Nic Nic!

Quero agradecer também a minha orientadora Josi, por apostar tanto na minha carreira acadêmica, por acreditar em mim, me incentivar a continuar e me ajudar sempre que preciso. Obrigada por toda a orientação, e que ela continue no doutorado também kkk.

Agradeço ao pessoal do laboratório 007, meus colegas de trabalho, e principalmente o pessoal do meu grupo, em especial o Guga, Duda, Gabizinha, Carolzinha e Gabe, sem a ajuda deles esse trabalho não poderia estar agora pronto. Obrigada por todo o apoio e parceria!

À Dudinha quero deixar um agradecimento especial, porque foi ela que me ensinou tudo que eu precisava saber na minha época de IC, que me ajudou durante todo o mestrado, me dando conselhos, me ouvindo quando precisei desabafar e sempre foi minha amiga e parceira de trabalho. Obrigada por tudo querida amiga!

Um agradecimento especial para o CNPQ que financiou o meu mestrado com a bolsa!

No demais, só tenho a agradecer a todos, porque eu não teria conseguido chegar até aqui sem a ajuda de cada um aqui citado. Se hoje eu estou finalizando o mestrado, e quem sabe me tornar futuramente uma doutoranda, foi com a ajuda de todos, então meu muito obrigada!!

“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para achar as que estão certas”.

(Carl Sagan)

RESUMO

A COVID longa tem impactado milhões de pessoas no mundo e tem sido associada a manifestações neurológicas persistentes como *Brain fog*, incluindo comprometimento cognitivo, e ao risco para desenvolvimento de demências como a Doença de Alzheimer (DA), especialmente em idosos. Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo avaliar os níveis de biomarcadores séricos de neurodegeneração e correlacioná-los com declínio cognitivo em idosos Covid+ em comparação a idosos controles, após as manifestações clínicas da COVID-19 no sul do Brasil em um período de seguimento de 1 ano. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNESC (5.312.217). Trata-se de um estudo de coorte longitudinal onde a população do estudo foi composta por 39 idosos residentes no sul de Santa Catarina, divididos em grupo controle (n=10) e grupo Covid+ (n=29), no basal (até 3 meses após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2) e no seguimento (após um ano), de ambos os sexos, com idade igual ou maior a 60 anos, e que foram acometidos pela COVID-19 e se recuperaram, e idosos que não foram infectados com o SARS-CoV-2 para compor o grupo controle. Foram coletados dados sociodemográficos, de saúde e de desempenho cognitivo, por meio do Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Além da dosagem sérica de GFAP, NFL, BD-Tau e UCH-L1 nas amostras de plasma coletadas. Os resultados demonstraram que, embora ambos os grupos apresentassem melhora discreta nos escores cognitivos do MEEM ao longo do tempo, o grupo controle foi o único a apresentar aumento significativo, enquanto o grupo Covid+ manteve desempenho cognitivo inferior em comparação ao controle. Além disso, os níveis de NFL foram significativamente maiores no grupo Covid+ no seguimento, apresentando correlação negativa consistente com os escores do MEEM, indicando pior desempenho cognitivo associado a níveis elevados de NFL. Nos níveis de BD-Tau, embora ambos os grupos apresentassem melhora discreta ao longo do tempo, o grupo controle foi o único a apresentar aumento significativo ao longo do tempo. Além disso, os níveis de BD-Tau apresentaram correlação com os escores do MEEM no basal do grupo COVID+, mas essa correlação não se manteve ao longo do tempo. Já os outros biomarcadores GFAP e UCH-L1 não apresentaram diferenças nem correlações significativas. Conclui-se que o NFL se mostrou um biomarcador mais sensível e consistente para monitorar alterações cognitivas associadas à COVID longa em idosos ao longo do tempo, enquanto o BD-Tau apresentou elevações relacionadas principalmente ao envelhecimento e correlações cognitivas mais evidentes apenas nos períodos iniciais da COVID longa. Esses achados reforçam a complexidade da COVID longa e a necessidade de mais estudos com abordagens longitudinais para compreender melhor sua evolução no envelhecimento, ajudando a avaliar o prognóstico e a buscar alternativas para evitar complicações futuras em indivíduos idosos. Sendo possível contribuir para o conhecimento e para a intervenção precoce, com medidas profiláticas, e consequente melhora da qualidade de vida e da longevidade.

Palavras-chave: COVID longa; Envelhecimento; Cognição; Biomarcadores de Neurodegeneração; NFL; BD-Tau.

ABSTRACT

Long COVID has affected millions of people worldwide and has been associated with persistent neurological manifestations, such as brain fog, including cognitive impairment and an increased risk of developing dementias such as Alzheimer's disease, especially among older adults. In this context, the present study aimed to evaluate whether changes in serum neurodegeneration biomarkers correlate with cognitive decline in older adults with a history of COVID-19 (Covid+) compared with cognitively healthy older controls, after the clinical manifestations of COVID-19 in southern Brazil, over a one-year follow-up period. This project was approved by the Research Ethics Committee of UNESC. This is a longitudinal cohort study comprising 39 older adults residing in southern Santa Catarina, divided into a control group (n = 10) and a Covid+ group (n = 29). Participants of both sexes aged 60 years or older were evaluated at baseline (up to three months after acute SARS-CoV-2 infection) and at follow-up (one year later). The control group comprised individuals who had recovered from COVID-19 and individuals who had not been infected with SARS-CoV-2. Sociodemographic, health, and cognitive performance data were collected using the Mini-Mental State Examination (MMSE). Serum levels of the neurodegeneration biomarkers GFAP, NFL, BD-Tau, and UCH-L1 were measured from plasma samples collected at both time points. The results showed that although both groups exhibited a slight improvement in MMSE scores over time, only the control group demonstrated a significant increase in cognitive performance, whereas the COVID-19+ group maintained lower cognitive performance than controls. In addition, NFL levels were significantly higher in the Covid+ group at follow-up and showed a consistent negative correlation with MMSE scores, indicating worse cognitive performance associated with higher NFL levels. Regarding BD-Tau, although both groups showed slight increases over time, only the control group exhibited a significant longitudinal increase. Moreover, BD-Tau levels were correlated with baseline MMSE scores in the COVID-19+ group, but this association was not maintained over time. The other biomarkers evaluated (GFAP and UCH-L1) did not show significant group differences or correlations. In conclusion, the NFL emerged as a more sensitive and consistent biomarker for monitoring cognitive changes associated with long COVID in older adults over time, whereas BD-Tau elevations appeared to be mainly related to aging and showed cognitive associations primarily during the early stages of long COVID. These findings highlight the complexity of long COVID and the need for further longitudinal studies to better understand its progression in aging populations, contributing to prognostic assessment and the development of strategies to prevent future complications in older individuals, thereby improving quality of life and longevity.

Keywords: Long COVID; Aging; Cognition; Neurodegeneration Biomarkers; NFL; BD-Tau.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ciclo de replicação do SARS-CoV-2 dentro de uma célula hospedeira.....	15
Figura 2 – SARS-CoV-2 e neuroinflamação.....	19
Figura 3 – Possíveis mecanismos pelos quais o SARS-CoV-2 pode influenciar o sistema nervoso central (SNC) e seus potenciais desfechos.....	20
Figura 4 – Fluxograma do estudo.....	31
Figura 5 – Comparação dos Escores do MEEM entre os grupos controle e Covid+ no tempo basal e no seguimento.....	37
Figura 6 – Comparação dos níveis de GFAP entre os grupos controle e Covid+ no basal e no seguimento.....	38
Figura 7 – Comparação dos níveis de NFL entre os grupos controle e Covid+ no basal e no seguimento.....	39
Figura 8 – Comparação dos níveis de BD-Tau entre os grupos controle e Covid+ no basal e no seguimento.....	40
Figura 9 – Comparação dos níveis de UCH-L1 entre os grupos controle e Covid+ no basal e no seguimento.....	40
Figura 10 – Correlação entre os níveis de GFAP e Escores do MEEM em indivíduos do grupo controle e Covid+ no basal e no seguimento.....	42
Figura 11 – Correlação entre os níveis de NFL e Escores do MEEM em indivíduos do grupo controle e Covid+ no basal e no seguimento.....	43
Figura 12 – Correlação entre os níveis de BD-Tau e Escores do MEEM em indivíduos do grupo controle e Covid+ no basal e no seguimento.....	45
Figura 13 – Correlação entre os níveis de UCH-L1 e Escores do MEEM em indivíduos do grupo controle e Covid+ no basal e no seguimento.....	46
Figura 14 – Correlação entre os níveis de NFL e BD-Tau em indivíduos do grupo controle e Covid+ no basal e no seguimento.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização sociodemográfica	33
Tabela 2 – Caracterização da saúde e bem-estar.	35
Tabela 3 – Análises longitudinais da cognição e biomarcadores	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
APP	Proteína Precursora Amiloide
β A	Beta Amiloide
BD-Tau	Tau derivada do cérebro
BHE	Barreira Hematoencefálica
COVID-19	Doença do Coronavírus
DA	Doença de Alzheimer
ENFs	Emaranhados Neurofibrilares
FI	Filamento Intermediário
GFAP	Proteína Fibrilar Ácida Glial
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
COVID-19	Doença do Coronavírus
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MAPT	Proteínas Associadas a Microtúbulos
NFH	Neurofilamentos de cadeia pesada
NFL	Neurofilamentos de cadeia leve
NFM	Neurofilamentos de cadeia média
NFs	Neurofilamentos
OMS	Organização Mundial da Saúde
COVID-19	Doença do Coronavírus
S	Proteína Spike
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome respiratória aguda grave
SNC	Sistema Nervoso Central
TMPRSS2	Protease Transmembrana Serina 2
UCH-L1	Ubiquitina C-terminal hidrolase L1

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 DOENÇA DO CORONAVÍRUS.....	16
1.2 ENVELHECIMENTO E COVID LONGA	18
1.3 NEUROINFLAMAÇÃO E COVID LONGA.....	20
1.4 BIOMARCADORES DE NEURODEGENERAÇÃO	23
1.4.1 GFAP	23
1.4.2 NFL	24
1.4.3 BD-Tau	24
1.4.4 UCH-L1	25
1.5 BIOMARCADORES DE NEURODEGENERAÇÃO E DECLÍNIO COGNITIVO	26
2. OBJETIVOS	27
2.1 OBJETIVO GERAL.....	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3. MATERIAL E MÉTODOS	28
3.1 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO	28
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	28
3.2.1 Critérios de Inclusão	28
3.2.2 Critérios de Exclusão	28
3.3 PECO DO ESTUDO	29
3.4 QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E DE SAÚDE.....	30
3.5 MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL	30
3.6 COLETA E PRECESSAMENTO DAS AMOSTRAS	30
3.7 ANÁLISES IMUNOQUÍMICAS	31
3.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	31
4. RESULTADOS	33
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA QUANTO AOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E DE SAÚDE E BEM-ESTAR	33
4.2 ANÁLISE DE COMPARAÇÃO LONGITUDINAL ENTRE GRUPO, TEMPO DO DESFECHO COGNITIVO E DOS BIOMARCADORES	38
4.3 ANÁLISES DE CORRELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES E DESFECHO COGNITIVO.....	43
4.3 ANÁLISES DE CORRELAÇÃO ENTRE OS BIOMARCADORES.....	48
5. DISCUSSÃO	51

6. CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)	72
APENDICE B – QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E DE SAÚDE – ETAPA 1	75
APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E DE SAÚDE – ETAPAS SUBSEQUENTES	83
ANEXO A – CARTA DE ACEITO DO CEP	86
ANEXO B – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)	87

1. INTRODUÇÃO

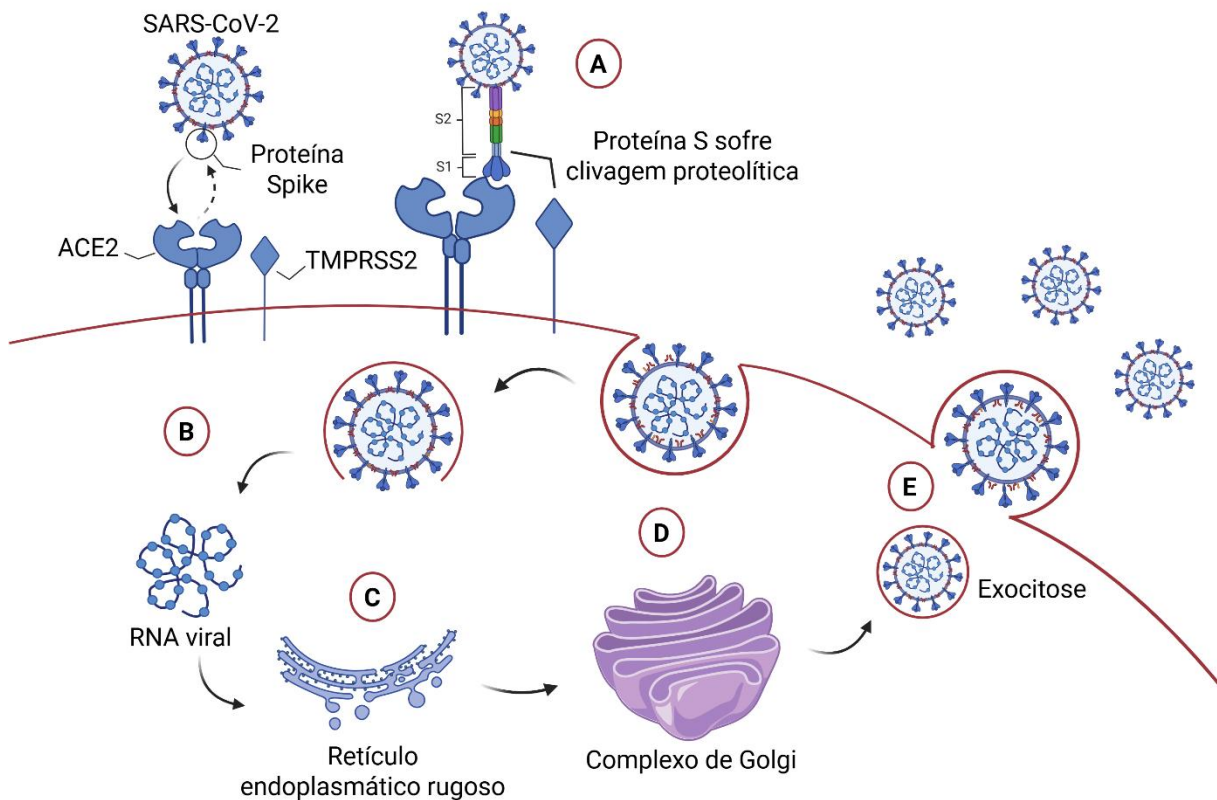
1.1 DOENÇA DO CORONAVÍRUS.

A doença do coronavírus (COVID-19) teve seu primeiro registro na cidade de Wuhan, na China onde mostrou-se altamente contagiosa em humanos, alastrando-se rapidamente pelo mundo (Yüce; Filiztekin; Özkaya, 2021). Em 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que a COVID-19 caracterizava-se como uma pandemia, devido ao aumento de países afetados e número de mortes (OMS, 2020).

A COVID-19 é causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (To *et al.*, 2021). O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA genômico de fita simples de sentido positivo (+ssRNA), que codifica quatro proteínas estruturais, conhecidas como proteínas Spike (S), envelopado, e em humanos ele se espalha por meio da interação humana, através da secreção respiratória de tosse ou espirro de pessoas infectadas (Yüce; Filiztekin; Özkaya, 2021).

Através da proteína S presente no vírus, ele se replica no organismo pela ligação a receptores canônicos da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e da protease transmembrana, serina 2 (TMPRSS2), que fazem a proteólise da proteína S nas subunidades S1 e S2, permitindo assim a entrada do vírus para dentro da célula, como mostrado na figura 1. A ACE2 é expressa em células epiteliais do coração, rins e principalmente nos pulmões, o que consiste com as apresentações clínicas da COVID-19 (Vanderheiden; Klein, 2022; Yüce; Filiztekin; Özkaya, 2021).

Figura 1 – Ciclo de replicação do SARS-CoV-2 dentro de uma célula hospedeira.



(A) Entrada viral: O vírus SARS-CoV-2 se liga à célula por meio da interação da proteína S com o receptor ACE2. A protease TMPRSS2 facilita a entrada ao clivar a proteína S, permitindo a fusão da membrana viral com a membrana celular; (B) Liberação do RNA viral: O genoma de RNA do vírus é liberado no citoplasma da célula hospedeira; (C) Replicação e tradução: O RNA viral utiliza o retículo endoplasmático rugoso para produzir proteínas virais; (D) Montagem viral: Novas partículas virais são montadas no Complexo de Golgi; (E) Liberação por exocitose: Os vírus recém-formados são transportados em vesículas e liberados para infectar novas células.
Fonte: Do Autor, 2026.

Na infecção viral aguda inicial da COVID-19, os sintomas são heterogêneos e incluem febre, fadiga, tosse, anosmia, ageusia, cefaleia e, em alguns casos, manifestações gastrointestinais como diarreia e náuseas. A transmissão ocorre por inalação ou por contato com gotículas respiratórias contaminadas, com período de incubação de 2 a 14 dias (Nikolich-Zugich *et al.*, 2020). Em quadros graves, dispneia e tosse podem comprometer a funcionalidade, reduzindo a mobilidade ou agravando comorbidades, como a insuficiência cardíaca ou a doença pulmonar obstrutiva crônica (Nikolich-Zugich *et al.*, 2020). Estudos demonstram que a pneumonia é a complicação mais prevalente (82,3%), seguida por arritmia (0,06%) e choque (0,03%) (Huang *et al.*, 2021; Vakili *et al.*, 2020). Idade avançada, obesidade, hipertensão, diabetes, cardiopatias e pneumopatias crônicas estão entre os principais fatores de risco para hospitalização e evolução desfavorável (Hu *et al.*, 2021; Levin *et al.*, 2020). Porém, em alguns casos, os sintomas podem durar por semanas ou anos após a infecção aguda inicial,

denominados “Síndrome pós-COVID-19 aguda”, “Síndrome pós-COVID-19” ou “COVID longa” (Nalbandian *et al.*, 2021; Salamanna *et al.*, 2021; Taquet *et al.*, 2022; Yelin *et al.*, 2022).

Segundo a OMS, a COVID longa acomete os indivíduos 3 meses após o contágio pelo vírus e persiste, por pelo menos, 2 meses, com sintomas que não podem ser explicados por outro diagnóstico. Os sintomas podem ser de um novo acometimento, após a recuperação inicial de um episódio agudo, ou podem persistir desde o início da doença (OMS, 2021). Desses sintomas associados à COVID longa existe um conjunto de alterações chamado de *Brain Fog*, caracterizado por confusão, esquecimento, falta de foco e lentidão de raciocínio, além do declínio cognitivo (Talkington *et al.*, 2025).

O estudo de Chen *et al.*, (2022) analisou 50 trabalhos com o objetivo de analisar a prevalência mundial da síndrome COVID longa, onde encontrou uma estimativa global de que aproximadamente 200 milhões de indivíduos sofrem de sequelas a longo prazo, sendo os problemas de memória a segunda sequela mais comum (Chen *et al.*, 2022). Mesmo em indivíduos que tomaram alguma dose da vacina contra a COVID, correm o risco de desenvolver a COVID longa (Al-Aly; Bowe; Xie, 2022).

O estudo de Hampshire *et al.*, (2021) demonstrou resultados que apoiam a hipótese de que a infecção por SARS-CoV-2 está associada ao declínio cognitivo que persiste na fase de recuperação (Hampshire *et al.*, 2021). Além disso, estudos têm mostrado uma possível ligação entre a infecção por SARS-CoV-2 e riscos neurológicos na COVID longa (Etter *et al.*, 2022; Taquet *et al.*, 2022). Um estudo realizado na Coreia, conduzido por Chang *et al.*, (2022), avaliou a função cognitiva de indivíduos entre 28 e 90 dias após a confirmação da COVID, mostrando que, um número significativo de pessoas apresentou um declínio na função executiva e na velocidade de atenção/processamento e que quanto maior a idade do indivíduo mais grave era o comprometimento cognitivo (Chang *et al.*, 2022).

1.2 ENVELHECIMENTO E COVID LONGA

O aumento do envelhecimento populacional, tem resultado em crescimento contínuo da população idosa. De acordo com a OMS, é considerado um indivíduo idoso, em países em desenvolvimento, aquele com 60 anos ou mais. Segundo projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no Censo Demográfico de 2020, essa faixa etária, que representa 13% da população do país, tende a dobrar nas próximas décadas (IBGE, 2020). Em termos mundiais, estimativas apontam para um crescimento de 34% da população idosa, passando de

1 bilhão em 2019 para 1,4 bilhão em 2050. No Brasil, esta expectativa de vida é de 76,5 anos, em geral, e para as mulheres já atingiu 80 anos (Bomfim; Silva; Camargos, 2022; DESA, 2020).

Com o envelhecimento, surgem alterações no organismo, principalmente caracterizadas por perda progressiva da integridade fisiológica, o que compromete a função. Todo esse processo é multifatorial e heterogêneo, podendo ou não estar relacionado com fatores genéticos (Freitas; Py, 2016; López-Otín *et al.*, 2013, 2023). Esta perda está associada à redução da capacidade adaptativa frente a estressores metabólicos, aumentando o risco de doenças relacionadas à idade, como câncer, diabetes, doenças neurodegenerativas e cardiovasculares, além de agravar a vulnerabilidade frente a infecções como a COVID-19 (Hewitt *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2021).

O sistema imunológico tem como principal função proteger o organismo contra agressões internas e externas, como microrganismos patogênicos e células neoplásicas (Fulop *et al.*, 2020). Entretanto, com o avanço da idade, ocorre o envelhecimento progressivo desse sistema, fenômeno que contribui para maior morbimortalidade, uma vez que compromete a eficácia das respostas imunes frente a insultos diversos (Barbé-Tuana *et al.*, 2020; Nikolich-Zugich *et al.*, 2020). Evidências recentes indicam que essas mudanças podem ser tanto prejudiciais quanto protetoras, variando conforme características individuais e fatores acumulados ao longo da vida, o que ajuda a explicar a longevidade de alguns indivíduos centenários (Santoro; Bientinesi; Monti, 2021).

Durante a pandemia, observou-se que a população idosa apresentava maior risco de desenvolver formas graves da COVID-19, o que refletiu em aumento da mortalidade nessa faixa etária. A imunossenescência, a fragilidade, alterações inflamatórias crônicas e outras condições de saúde pré-existentes tornam os idosos mais suscetíveis a complicações decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2 (Nikolich-Zugich *et al.*, 2020; Silva; Pereira; Milan, 2021).

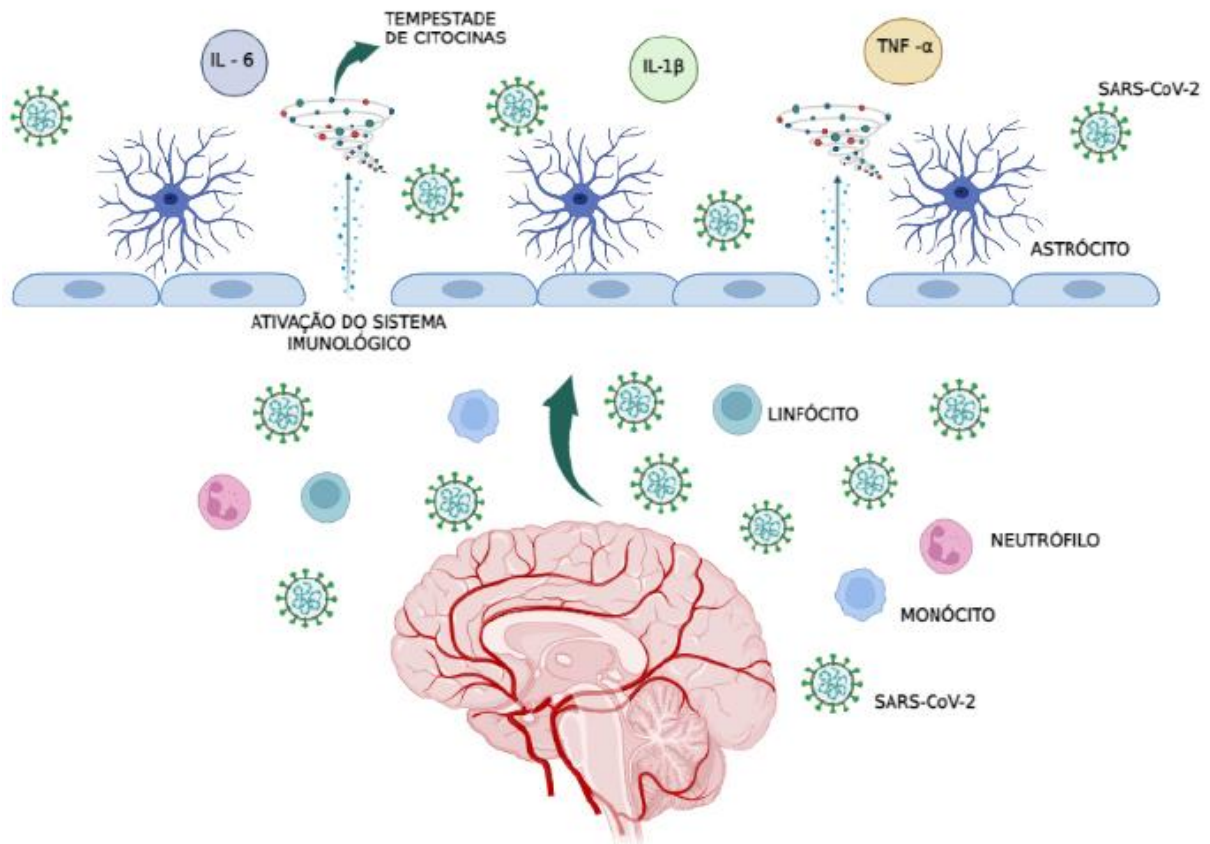
A COVID-19 atingiu indivíduos de todas as idades, porém, um estudo de Souza *et al.* (2020), mostrou que em uma análise dos casos confirmados da COVID-19 relatados no sistema SIVEP-Gripe mostrou que 65,5% das infecções confirmadas por COVID-19 eram em indivíduos com idade maior ou igual 50 anos. Ainda sobre o estudo, as comorbidades mais prevalentes foram, doenças cardiovasculares e diabetes, onde os indivíduos com idade avançada tenderam a ter uma proporção maior de comorbidades (de Souza *et al.*, 2020). O estudo de Romagnolo *et al.* (2021) que avaliou 344 pessoas com COVID-19, mostrou que os sintomas neurológicos estavam presentes em 22,4% dos casos, onde o comprometimento cognitivo era um dos mais frequentes e estava associado à idade avançada (Romagnolo *et al.*, 2021).

1.3 NEUROINFLAMAÇÃO E COVID LONGA

Os mecanismos subjacentes à disfunção cognitiva em indivíduos com COVID longa não são bem compreendidos (Frontera *et al.*, 2022). Existe a hipótese de que esse declínio cognitivo aconteça devido à neuroinflamação exacerbada da COVID-19 que leva a lesões neuronais e de células gliais (Boutajangout *et al.*, 2021; Dos Reis; Selvam; Ayyavoo, 2024). Estudos *post-mortem* mostraram neuroinflamação com ativação da micróglia, em cerca de 80% dos indivíduos, profundos danos neuronais e neurodegeneração em regiões importantes do cérebro (Schwabenland *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2021).

Muitos estudos mostram que há vários caminhos pelos quais o vírus SARS-CoV-2 pode levar à neuroinflamação, podendo ser pela infecção direta do sistema nervoso central (SNC) ou da barreira hematoencefálica (BHE) pelo vírus, ou de forma indireta, através da inflamação sistêmica da periferia como ilustrado na figura 2 (Dos Reis; Selvam; Ayyavoo, 2024). A revisão realizada por Dos Reis *et al.* (2024) mostrou que, de forma direta, o vírus SARS-CoV-2 pode se infiltrar no SNC e causar neuroinflamação pela mucosa olfatória, através do transporte retrógrado axonal até o bulbo olfatório, ou pela via hematogênica, e de forma indireta essa infiltração ocorre com o grande aumento de citocinas pró-inflamatórias na periferia existente na COVID-19, levando a um aumento da permeabilidade da BHE, fazendo com que essas citocinas migrem para o SNC, causando uma neuroinflamação (figura 2) (Hernández-Parra *et al.*, 2023).

Figura 2 - SARS-CoV-2 e neuroinflamação.

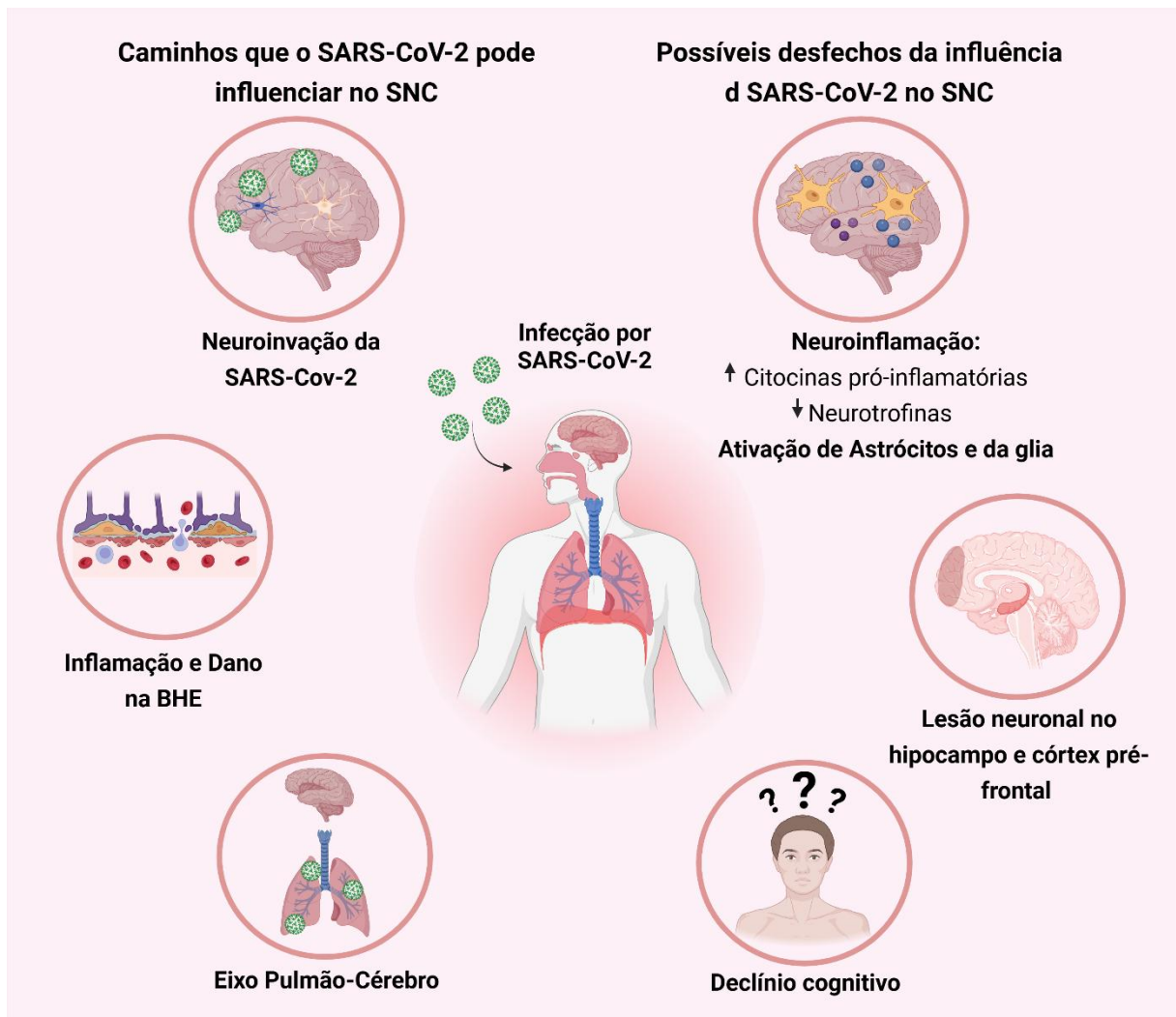


A figura mostra que, além de causar inflamação, o SARS-CoV-2 rompe a BHE, e ativa o sistema imunológico, levando a uma tempestade de citocinas, liberando IL-6, IL-1β e TNF-α.

Fonte: adaptada de Keller *et al.*, 2023.

Além disso, o eixo pulmão-cérebro também tem um envolvimento na neuroinflamação da doença, pois como o vírus SARS-CoV-2 afeta principalmente o pulmão, levando a um ambiente de inflamação crônica, devido à resposta tardia ou ineficaz do interferon do tipo I, essa “tempestade de citocinas” periférica, causa danos na BHE, levando a ativação de astrócitos e micróglia, causando neuroinflamação, lesão neuronal e declínio cognitivo como ilustrado na figura 2 (Dos Reis; Selvam; Ayyavoo, 2024). A “tempestade de citocinas” presente na COVID-19 estimula a ativação microglial, a qual pode liberar citocinas pró-inflamatória, mas por outro lado, pode diminuir o suporte nutricional, levando ao comprometimento cognitivo (Ferreira *et al.*, 2024).

Figura 3 - Possíveis mecanismos pelos quais o SARS-CoV-2 pode influenciar o SNC e seus potenciais desfechos.



Caminhos que o SARS-CoV-2 pode influenciar o SNC - Neuroinvasão do SARS-CoV-2: O vírus pode alcançar o SNC diretamente por meio da mucosa olfatória, através do transporte retrógrado axonal até o bulbo olfatório, ou por meio da via hematogênica; Inflamação e dano na BHE: A resposta inflamatória sistêmica pode comprometer a integridade da BHE, permitindo a entrada de mediadores inflamatórios e do próprio vírus no SNC; Eixo pulmão-cérebro: A infecção pulmonar severa pode gerar uma resposta imune exacerbada, promovendo neuroinflamação secundária; Possíveis desfechos da influência do SARS-CoV-2 no SNC - Neuroinflamação: Aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e redução de neurotrofinas, levando à ativação de astrócitos e células da glia; Lesão neuronal no hipocampo e córtex pré-frontal: Danos diretos e inflamatórios podem comprometer áreas cerebrais críticas para a memória e funções cognitivas superiores; Declínio cognitivo: O impacto prolongado da infecção pode resultar em déficits cognitivos, incluindo comprometimento da memória.

Fonte: Do Autor, 2026.

Em resumo, a fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 é caracterizada por um desequilíbrio entre a resposta antiviral tardia do hospedeiro e uma disfunção do sistema imunitário que resulta numa resposta inflamatória exacerbada fortemente implicada no SNC, levando à lesão neuronal e declínio cognitivo.

1.4 BIOMARCADORES DE NEURODEGENERAÇÃO

Visando elucidar os impactos a longo prazo da COVID-19, evidências têm demonstrado uma associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a ativação de processos de neuroinflamação e de neurodegeneração, refletida por alterações em biomarcadores específicos. Esses processos parecem estar relacionados a danos em estruturas cerebrais vulneráveis, como o hipocampo, e à morte neuronal, que contribuem para o surgimento de sequelas neurológicas persistentes e comprometimento cognitivo em indivíduos com COVID longa (Boutajangout *et al.*, 2021; Frontera *et al.*, 2022; Furman; Green; Lane, 2023; Sun *et al.*, 2021). Dentre estes biomarcadores de neurodegeneração pode-se citar a proteína fibrilar ácida glial (GFAP) (Park *et al.*, 2024), neurofilamento de cadeia leve (NFL) (Harp *et al.*, 2022), Tau derivada do cérebro (BD-Tau) (Park *et al.*, 2024) e ubiquitina C-terminal hidrolase L1 (UCH-L1) (Porchietto *et al.*, 2025).

1.4.1 GFAP

A GFAP é uma proteína de filamento intermediário (FI) presente nos astrócitos, formando uma rede que mantém sua estrutura e resiliência. Estudos mostram que a GFAP é essencial para o citoesqueleto das células gliais, quase exclusivamente nos astrócitos, proporcionando resistência mecânica neuronal e fazendo a manutenção da BHE (Park *et al.*, 2024; Yang; Wang, 2015). Os astrócitos respondem ao estresse do SNC e lesões cerebrais, sofrendo hipertrofia celular (aumento de tamanho e expressão da GFAP) e proliferação (aumento do número de células gliais), caracterizado como astrogliose reativa (Park *et al.*, 2024; Yang; Wang, 2015). Certos níveis de astrogliose pós-lesão podem ser considerados benéficos para o processo de recuperação após lesão cerebral, porém astrogliose excessiva e suas respostas neuroinflamatórias associadas apresentarão impactos negativos na recuperação estrutural e funcional do cérebro (Carter *et al.*, 2019; Sofroniew, 2009; Yang; Wang, 2015).

Estudos mostram que durante o processo de astrogliose os GFAPs e seus produtos de degradação são rapidamente liberados e podem ser detectados no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no sangue. Dessa forma, níveis elevados de GFAP presente no LCR e/ou sangue pode estar associado a diversas patologias neurodegenerativas devido à degradação do citoesqueleto dos astrócitos (Park *et al.*, 2024; Yang; Wang, 2015). Diversos estudos mostram aumento significativo dos níveis de GFAP no sangue de pacientes com doença de Alzheimer (DA) (Ishiki *et al.*, 2016; Liang *et al.*, 2025). Além disso, Níveis elevados de GFAP também estão presentes

em pacientes com a COVID longa (Telser *et al.*, 2023; Vrettou *et al.*, 2024). O estudo de Vrettou, et al. (2024) demonstrou que os níveis de GFAP foram significativamente maiores nos pacientes com COVID longa em comparação com os controles.

1.4.2 NFL

Os neurofilamentos (NFs) são proteínas cilíndricas localizadas principalmente no citoplasma neuronal. Os NFs ajudam na estabilidade estrutural dos neurônios e estão presentes em dendritos, soma neuronal e axônios, sendo subdivididos em 5 subunidades principais: alfa-internexina (INA) e/ou periferina (PRPH), neurofilamento de cadeia pesada (NFH), neurofilamento de cadeia média (NFM) e neurofilamento de cadeia leve (NFL). Dentre as cadeias de NFs, o NFL é a subunidade mais abundante e solúvel do complexo (Park *et al.*, 2024). Como o NFL é altamente expresso em axônios mielinizados o dano e a degeneração axonal liberam NFL para o fluido intersticial cerebral. Após essa liberação, o NFL se distribui livremente para o LCR e eventualmente atinge o sangue (Disanto *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2024).

Fisiologicamente, os níveis de NFL dependem da idade, sendo liberados pelo axônio em maior quantidade em indivíduos mais velhos (Harp *et al.*, 2022; Simrén *et al.*, 2022), porém, estudos mostram que em diversas doenças neurológicas como inflamatórias e neurodegenerativas, essa liberação de NFL aumenta significativamente no LCR e no sangue (Abdelhak *et al.*, 2023; Bisulli *et al.*, 2025; Gutman *et al.*, 2024; Hu *et al.*, 2024). Em doenças neurodegenerativas os níveis de NFL podem prever a progressão das doenças ou elucidar qual a fase da doença, como na DA (Götze *et al.*, 2024; Hofmann *et al.*, 2024; Hu *et al.*, 2024; Lehmann *et al.*, 2023). Nas doenças ou infecções que causam neuroinflamação como na COVID longa os níveis de NFL também apresentam aumento significativo nos estudos, assim como, esses níveis ficam mais elevados quando há presença de sintomas neurológicos da COVID longa como declínio cognitivo (Bisulli *et al.*, 2025; Gutman *et al.*, 2024).

1.4.3 BD-Tau

A proteína Tau faz parte da família de proteínas associadas a microtúbulos (MAPT), desempenhando um papel crucial na manutenção da integridade estrutural e na funcionalidade dos processos neuronais (Park *et al.*, 2024). Em um indivíduo saudável a proteína Tau estabiliza a arquitetura neuronal, porém sua transformação em formas disfuncionais devido a processos patológicos leva à neurodegeneração nas tauopatias, como a DA (Zhang *et al.*, 2021). Processos

patológicos como a agregação de placas β -amiloide (β A) ou quinases, desencadeiam a hiperfosforilação da proteína Tau, formando emaranhados neurofibrilares (ENFs), desestabilizando os microtúbulos, causando disfunção neuronal que por consequência leva à neurodegeneração progressiva (Rosenmann *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2021). Levando em consideração a disfuncionalidade da proteína Tau em certas doenças, os níveis de Tau em fluidos biológicos como LCR e sangue, são biomarcadores cruciais para o diagnóstico e a previsão de diversas condições neurológicas.

Existem diferentes formas de Tau que podem ser analisadas como, Tau total, BD-Tau e Tau fosforiladas (p-Tau, p-Tau-181, p-Tau-199 e p-Tau-231) (Park *et al.*, 2024). Os níveis séricos das diferentes concentrações de Tau fosforiladas refletem a fosforilação da Tau no cérebro com a progressão da doença neuronal, sendo mais específicas para diferenciar a DA com as demais doenças neurodegenerativas (Hampel *et al.*, 2004; Skillbäck *et al.*, 2015). Já os níveis séricos de Tau total sinalizam principalmente a degeneração axonal, porém estudos mostram que a Tau total sérica se origina majoritariamente de fontes periféricas, não cerebrais, o que não permite a especificidade para doenças neurológicas (Gonzalez-Ortiz *et al.*, 2023). Entretanto, a BD-Tau sérica é um biomarcador sanguíneo que supera a Tau total e apresenta especificidade para a neurodegeneração do tipo da DA (Gonzalez-Ortiz *et al.*, 2023). O estudo de Gonzalez-Ortiz *et al.* (2023b) mostrou que a análise de BD-Tau sérica é semelhante a Tau total do LCR em pacientes com DA. Apesar dessas descobertas, ainda não existem estudos avaliando a BD-Tau com a COVID longa.

1.4.4 UCH-L1

UCH-L1 é uma enzima desubiquitinante crítica, expressa predominantemente no SNC, representando 1–5% das proteínas solúveis do cérebro, onde participa da degradação e renovação de proteínas (Porchietto *et al.*, 2025). A UCH-L1 é uma enzima crucial na homeostase cerebral, estudos mostram que a UCH-L1 apresenta uma função neuroprotetora na fisiopatologia da DA (Guglielmotto *et al.*, 2012; Poon *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2014).

A UCH-L1 atua de forma direta e indireta na DA, regulando a formação de placas de β A, seja levando à degradação lisossomal da proteína precursora de amiloide (APP) ou modulando a estabilidade e a atividade da enzima 1 de clivagem da proteína precursora amiloide no sítio β (BACE1), que é a enzima que limita a velocidade de clivagem amiloidogênica da APP (Porchietto *et al.*, 2025; Zhang *et al.*, 2014). Alterações na funcionalidade da UCH-L1 resultam em desfechos patológicos, levando ao acúmulo de placas β A e à diminuição da

capacidade de ligação da proteína Tau aos microtúbulos aumentando o estado de fosforilação e emaranhados neurofibrilares, levando ao declínio cognitivo e ao comprometimento da memória (Choi *et al.*, 2004; Crimins *et al.*, 2013; Xie *et al.*, 2015; Yu *et al.*, 2017).

1.5 BIOMARCADORES DE NEURODEGENERAÇÃO E DECLÍNIO COGNITIVO

Estudos vêm mostrando que alterações nos níveis de biomarcadores de neurodegeneração como GFAP, NFL, BD-Tau e UCH-L1 estão correlacionados com a gravidade da COVID-19 e com sintomas neurológicos da COVID longa, como o declínio cognitivo (Boutajangout *et al.*, 2021; Gutman *et al.*, 2024; Salvio *et al.*, 2024; Sun *et al.*, 2021; Wood *et al.*, 2025) O estudo de Frontera, et al. (2022) demonstrou que biomarcadores neurodegenerativos como t-tau, p-tau181 e GFAP, foram elevados aos níveis observados na DA em indivíduos hospitalizados por COVID-19 grave.

Em outro estudo foi encontrado resultados significativos correlacionando os biomarcadores séricos de neuroinflamação, lesão neuronal e de neurodegeneração como t-tau, p-tau181, GFAP, NFL e A β 1-42, com a presença de sintomas neurológicos em indivíduos com COVID-19 (Boutajangout *et al.*, 2021). Esses níveis elevados de biomarcadores de neurodegeneração se mantêm na fase de recuperação da COVID-19 (Sun *et al.*, 2021). Mostrando assim que mais estudos precisam ser realizados para averiguar melhor se marcadores de neurodegeneração se correlacionam com comprometimento cognitivo em pacientes infectados por SARS-CoV-2 após 1 ano da recuperação, e se têm algum envolvimento na piora ou desenvolvimento da síndrome da COVID longa.

Dessa forma, com este estudo será possível compreender melhor os impactos neurológicos da infecção por SARS-CoV-2, avaliar o prognóstico e buscar alternativas para evitar complicações futuras em indivíduos idosos. Entendendo melhor o desfecho a longo prazo da infecção por SARS-CoV-2 nesses indivíduos, é possível contribuir para o conhecimento e para a intervenção precoce com medidas profiláticas e consequente melhora da qualidade de vida e longevidade.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a correlação entre os níveis plasmáticos de biomarcadores de neurodegeneração e o declínio cognitivo em idosos controle e Covid+, um ano após as manifestações clínicas da COVID-19, no Sul do Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a cognição dos indivíduos controle e Covid+ que permaneceram na coorte durante 1 ano;
2. Avaliar os níveis de marcadores de neurodegeneração dos indivíduos controle e Covid+ que permaneceram na coorte durante 1 ano;
3. Correlacionar os marcadores de neurodegeneração com a cognição dos indivíduos controle e Covid+ que permaneceram na coorte durante 1 ano;
4. Correlacionar os marcadores de neurodegeneração entre si, em indivíduos controle e Covid+ que permaneceram na coorte durante 1 ano.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

Este estudo segue os preceitos éticos contidos na Resolução nº 466/2012 e na Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, que tratam das Normas e Diretrizes de Pesquisa envolvendo seres humanos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa para humanos da UNESC (5.312.217) (Anexo A). Além disso, este projeto foi aceito pelas secretarias de saúde de Balneário Rincão, Criciúma, Içara, Urussanga, Morro da Fumaça e Cocal do Sul, que assinaram a carta de aceite. A partir dos dados da vigilância epidemiológica, foram identificados os idosos COVID-19 positivo ou controle, e mediante aceite de participação na pesquisa, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para dar início as visitas de avaliação (Apêndice A).

Foram recrutados idosos com idade igual ou acima de 60 anos que obtiveram testagem positiva para o SARS-CoV-2, hospitalizados ou não, e idosos com testagem negativa para o SARS-CoV-2.

Os idosos foram selecionados randomicamente e sistematicamente de acordo com a população e os casos diagnosticados com COVID-19 de cada município, independentemente de terem sido internados ou não. Os indivíduos com 60 anos ou mais, para a comparação, também foram recrutados desse mesmo banco, com testes negativos.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

3.2.1 Critérios de Inclusão

- Indivíduos de ambos os sexos;
- Com idade igual ou superior a 60 anos.
- Que testaram positivo para o SARS-CoV-2 até 3 meses antes da primeira avaliação.
- Indivíduos que tinham amostras biológicas no tempo 0 e no tempo 2 (1 ano após).
- Indivíduos que aceitarem participar do estudo e assinaram o TCLE.

3.2.2 Critérios de Exclusão

- Idosos com deficiência visual parcial (de 40 a 60% de comprometimento) ou total e deficiência auditiva severa (não consegue ouvir sons abaixo de 80 decibéis, em média) e profunda (quando não escuta sons emitidos com intensidade menor que 91 decibéis), que possam comprometer a aplicação das testagens.
- Idosos com diagnóstico de demência grave ou doença de Alzheimer.

3.3 PECO DO ESTUDO

P- (população) – indivíduos com 60 anos ou mais de 6 municípios da região Carbonífera.

E- (exposição) - Indivíduos com 60 anos ou mais, após manifestação clínica da COVID-19.

C- (comparação) - Indivíduos com 60 anos ou mais sem manifestação clínica da COVID-19

O- (outcome = desfechos) = cognição e marcadores de neurodegeneração.

Este projeto faz parte de um estudo de 5 anos, composto por 7 visitas realizadas a cada 6 meses. As entrevistas iniciaram no final de 2020 e no início de 2021. Foram acompanhados 151 indivíduos (72 Covid+ e 79 controles) inicialmente como *baseline*. Porém, para este projeto foram avaliados apenas os indivíduos que possuíam amostras biológicas da primeira visita (basal: até 3 meses após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2) e terceira visita (seguimento: 1 ano após a primeira visita) para avaliar os impactos da COVID longa. O contato e o acesso aos idosos se deram em parceria com as secretarias de saúde de cada município. Antes de cada visita domiciliar foi realizado um primeiro contato por telefone para realizar o agendamento da entrevista.

Os pesquisadores saíam da universidade proponente do estudo com o transporte oferecido pela universidade. O processo de coleta de dados ocorreu por meio de um inquérito domiciliar. Nesse momento, foi fornecido o TCLE em duas vias, assinadas pelo idoso ou responsável, uma das vias ficou de posse do idoso e a outra de posse do pesquisador. Todos os pesquisadores que realizaram as coletas foram treinados no laboratório de Neurologia Experimental e foram inteirados em relação aos objetivos do estudo e à forma de aplicação dos instrumentos, bem como foram devidamente paramentados com máscara, luvas e aventais estéreis.

Foram realizadas entrevistas para preencher o questionário sociodemográfico e de saúde, e para avaliar a capacidade cognitiva: Mini-Exame do Estado Mental. Também foi coletado o sangue para avaliação de biomarcadores. As amostras biológicas coletadas, sangue,

foram utilizadas para avaliar os níveis dos biomarcadores de neurodegeneração, tais como a BD-Tau, GFAP, UCH-L1 e NFL.

3.4 QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E DE SAÚDE

O questionário sociodemográfico, econômico, comportamental e de saúde foi elaborado pelo pesquisador, objetivando coletar dados acerca das condições sociais, demográficas, econômicas e de saúde dos idosos participantes. O instrumento possui variáveis predeterminadas para cada área investigada, como, por exemplo, idade, sexo, data do diagnóstico da COVID-19, comorbidades e questões sobre memória antes e após a manifestação da COVID-19 (Apêndices B e C).

3.5 MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) foi elaborado por Folstein et al. (1975), desenvolvido para a avaliação das funções cognitivas e rastreio de demência e tem sido utilizado para identificar alterações cognitivas, evolução de doenças e resultado de tratamento aplicado (Brucki *et al.*, 2003; Folstein; Folstein; McHugh, 1975). O teste foi validado e adaptado no Brasil. Tem como objetivo substituir testes de inteligência longos, possui duração média de 10 minutos e é composto por 07 domínios: orientação temporal, orientação espacial, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem-nomeação, repetição, compreensão, escrita e cópia de desenho (Bertolucci *et al.*, 1994; Brucki *et al.*, 2003). Apresenta pontos de corte que consideram a escolaridade do indivíduo, sendo 30 a pontuação máxima e deve ser usado conforme segue: analfabetos ≥ 20 ; 1 a 4 anos de estudo ≥ 25 ; 5 a 8 anos de estudo ≥ 27 ; 9 a 11 anos de estudo ≥ 28 ; > 11 anos de estudo 29 pontos (Brucki *et al.*, 2003) (Anexo B).

3.6 COLETA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS

As coletas de sangue total foram realizadas por biomédicos e farmacêuticos do grupo de pesquisa, treinados e capacitados para a segurança do indivíduo e o cuidado com a amostra biológica. Nas coletas, o sangue total foi transferido para o tubo com EDTA, onde na sequência era realizada a centrifugação a 3.500 rpm por 10 min para separação do plasma. Após a centrifugação o plasma foi colocado em alíquotas de eppendorfs e armazenado em freezer - 20°C até o momento em que foram realizadas as dosagens bioquímicas.

3.7 ANÁLISES IMUNOQUÍMICAS

Os biomarcadores foram medidos com o Single Molecule Array (SIMOA) HD-X, através de uma parceria entre a UNESCO o Instituto DOR de Pesquisa (IDOR) do Rio de Janeiro. O SIMOA possui sensibilidade capaz de detectar alvos em concentração femtomolar no sangue periférico, e automação completa, necessária para alcançar os níveis de reprodutibilidade exigidos de um produto de diagnóstico. Nesse projeto, foi utilizado o kit SIMOA Neuro 4-Plex A (N4PA). O N4PA permite a detecção de GFAP, NFL, BD-Tau e UCH-L1, e está atualmente disponível em formato de uso exclusivo em pesquisa (RUO).

3.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises foram conduzidas no R (versão 4.4), utilizando os pacotes `dplyr`, `tidyr`, `Hmisc`, `lme4`, `lmerTest`, `purrr`, `effsize`, `ggcorrplot`, `ggplot2`, `tableone`, `kableExtra` e `writexl`. Inicialmente, todas as variáveis foram cuidadosamente preparadas para análise: variáveis categóricas foram recodificadas e seus rótulos padronizados. Variáveis contínuas foram inspecionadas quanto à presença de valores ausentes, que, quando identificados, foram substituídos pela mediana da distribuição correspondente.

Para as análises descritivas, os participantes foram agrupados por condição (controle vs. Covid+) e por momento de avaliação (Linha de base e seguimento). As comparações entre grupos na linha de base e no seguimento foram conduzidas em três etapas. Primeiramente, foi avaliada a normalidade das variáveis contínuas por meio do teste de Shapiro–Wilk. Variáveis com distribuição normal foram analisadas por meio de testes t de Student com correção de Welch quando necessário; variáveis não normais foram comparadas utilizando o teste de Mann–Whitney (Wilcoxon rank-sum). Para variáveis categóricas, utilizou-se o teste do qui-quadrado, com correção de Yates ou simulação por Monte Carlo quando necessário. Para todas as comparações, além dos valores-p, foram calculadas medidas de tamanho de efeito apropriadas ao tipo de variável (Cohen’s d, Cliff’s delta ou Cramer’s V).

Em seguida, um conjunto adicional de análises longitudinais foi realizado utilizando modelos lineares mistos (LMM) para examinar interações Grupo \times Tempo (basal vs. seguimento) em todos os biomarcadores e desfecho cognitivo. Esses modelos incluíram interceptos aleatórios por participante e, quando possível, inclinação aleatória para o tempo; quando o ajuste do modelo com inclinação aleatória falhava, um modelo com intercepto

aleatório foi utilizado. Para cada variável, foram extraídos os coeficientes fixos, valores-p e graus de liberdade.

Por fim, correlações e regressões lineares simples entre variáveis contínuas (biomarcadores e desfecho cognitivo) foram calculadas separadamente para cada momento e grupo, utilizando o coeficiente de *Spearman* devido à ausência de pressuposto de normalidade. Os resultados foram organizados em gráficos utilizando o programa PRISM versão 9.0 (StatSoft, Inc., USA).

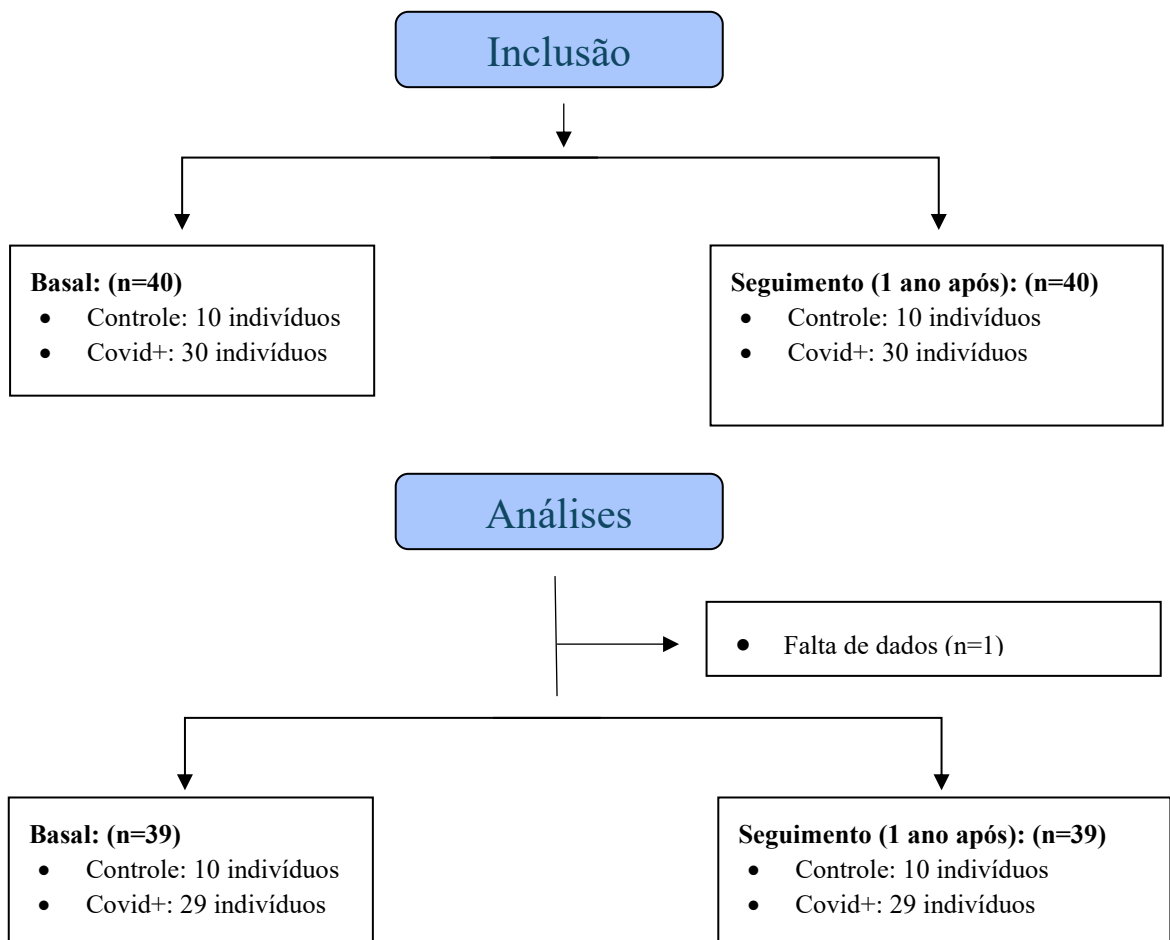
A significância estatística foi considerada para valores de p menores que 0,05.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA QUANTO AOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E DE SAÚDE E BEM-ESTAR

Este estudo faz parte de um trabalho maior com 151 indivíduos (72 Covid+ e 79 controles), mas apenas 40 indivíduos que possuíam amostras no basal e no seguimento (1 ano após), foram incluídos no estudo pelos critérios de inclusão, divididos em dois grupos: controle (10 indivíduos) e Covid+ (30 indivíduos). Porém na etapa das análises estatísticas teve 1 perda por falta de dados, sobrando 39 indivíduos, sendo 10 controles e 29 Covid+. Esse fluxo demonstra as perdas amostrais e a composição final da população estudada.

Figura 4 - Fluxograma do estudo.



Fonte: Do autor, 2026

A Tabela 1 apresenta as variáveis sociodemográficas utilizadas nesse estudo. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, controle (n=10) e Covid+ (n=29), quanto à idade média ($67,70 \pm 4,11$ anos vs. $69,14 \pm 7,53$ anos; $p=0,910$) e sexo (Masculino, 51,7% Covid+; 50,0% controle; $p=1,000$). A maioria dos participantes se autodeclarou como sendo da cor branca (100,0% controle; 89,7% Covid+; $p=0,561$), e a maioria era casada (80,0% controle; 55,2% Covid+; $p=0,259$). Em relação aos estudos, a média dos anos de estudo foi de $5,9 \pm 3,84$ no grupo controle e $6,76 \pm 5,04$ no grupo Covid+; $p = 0,935$. Já a escolaridade, no grupo controle a maioria possuía fundamental incompleto (40,0%; $p=1,000$) ou fundamental completo (40,0%; $p=0,407$) e no grupo Covid+, a maioria possuía fundamental incompleto (34,5%; $p=1,000$) ou médio completo (31,0%; $p=0,245$).

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica.

Variáveis	Geral n=39	Controle n=10	Covid+ n=29	Estatística	Tamanho de efeito	p
Idade, média ± DP	68.77±6.80	67.70±4.11	69.14±7.53	W = 141	-0.21	0.910
Sexo n(%)						
Masculino	20 (51.3)	5 (50.0)	15 (51.7)	$\chi^2[1]=0.009$	0.015	1.000
Feminino	19 (48.7)	5 (50.0)	14 (48.3)	$\chi^2[1]=0.009$	0.015	1.000
Cor de pele n(%)						
Branca	36 (92.3)	10 (100.0)	26 (89.7)	$\chi^2[1]=1.121$	0.17	0.561
Preta	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (10.3)	$\chi^2[1]=1.121$	0.17	0.559
Estado civil n(%)						
Casado	24 (61.5)	8 (80.0)	16 (55.2)	$\chi^2[1]=1.937$	0.223	0.259
União	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.4)	$\chi^2[1]=0.354$	0.095	1.000
Estável						
Divorciado/ Separado	9 (23.1)	0 (0.0)	9 (31.0)	$\chi^2[1]=4.034$	0.322	0.080
Viúvo	5 (12.8)	2 (20.0)	3 (10.3)	$\chi^2[1]=0.620$	0.126	0.583
Anos de estudo, média ± DP	6.54 ± 4.73	5.90 ± 3.84	6.76 ± 5.04	W = 142	-0.18	0.935
Escolaridade n(%)						
Analfabeto	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.4)	$\chi^2[1]=0.354$	0.095	1.000
Fundamental incompleto	14 (35.9)	4 (40.0)	10 (34.5)	$\chi^2[1]=0.098$	0.05	1.000
Fundamental completo	10 (25.6)	4 (40.0)	6 (20.7)	$\chi^2[1]=1.454$	0.193	0.407
Médio Completo	10 (25.6)	1 (10.0)	9 (31.0)	$\chi^2[1]=1.726$	0.21	0.245
Superior Incompleto	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.4)	$\chi^2[1]=0.354$	0.095	1.000
Superior Completo	3 (7.7)	1 (10.0)	2 (6.9)	$\chi^2[1]=0.101$	0.051	1.000

χ^2 = Análise do teste Qui-quadrado entre variáveis categóricas; W= estatística do teste de Wilcoxon rank-sum para dados não paramétricos; DP= Desvio Padrão.

Fonte: Do Autor, 2026.

Na tabela 2 estão descritas as variáveis sobre saúde e bem-estar desses indivíduos relacionados a COVID-19. Sobre as comorbidades apresentadas, observou-se maior frequência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (80,0%; $p=0,151$) e diabetes mellitus (DM) (40,0%; $p=0,400$) nos indivíduos do grupo controle e HAS (51,7%; $p=0,151$), doenças reumatológicas/autoimunes (24,1%; $p=0,162$) e DM (40,0%; $p=0,400$) nos indivíduos do grupo Covid+. Em relação aos sintomas da COVID-19, a maioria dos indivíduos do grupo Covid+

apresentou de forma significativa sintomas leves (79,3%; $p < 0,001$). Em relação às vacinas para a COVID-19, todos os indivíduos do grupo controle realizaram a vacinação (100,0%; $p = 0,168$). No grupo Covid+, 78,6% dos indivíduos realizaram vacinação ($p = 0,168$), sendo que, em média, os indivíduos do grupo controle foram os que realizaram significativamente mais doses da vacina ($2,10 \pm 0,32$ para o grupo controle e $1,17 \pm 1,20$ para o grupo Covid+; $p = 0,022$).

Observou-se também que na época da pandemia os indivíduos do grupo controle utilizaram alguns medicamentos de forma preventiva para a COVID-19 (30,0%; $p = 0,156$), sendo mais frequente o uso da Ivermectina (30%; $p = 0,350$). Já os indivíduos do grupo Covid+ também utilizaram medicamentos como forma preventiva ou para tratamento da COVID-19 (58,6%; $p = 0,156$), sendo mais frequente o uso da Azitromicina (27,6%; $p = 0,086$) e de Paracetamol/ Dipirona (20,7%; $p = 0,175$). Por último, quando questionados sobre queixas de memória, a maior parte dos idosos que relatam esse problema de esquecimentos é do grupo Covid+ (69%; $p = 0,0064$), sendo que a frequência desse esquecimento acontece na sua maioria “quase sempre” (31%; $p = 0,078$) ou “raramente” (31%; $p = 1,000$). Já os idosos do grupo controle em sua maioria relatam que o esquecimento é “nunca” (70%; $p = 0,069$).

Tabela 1 - Caracterização da saúde e bem-estar.

Variáveis	Geral n=39	Controle n=10	Covid+ n=29	Estatística	Tamanho de efeito	p
Comorbidades						
n(%)						
HAS	23 (59.0)	8 (80.0)	15 (51.7)	$\chi^2[1]=2.457$	0.251	0.151
Diabetes mellitus	10 (25.6)	4 (40.0)	6 (20.7)	$\chi^2[1]=1.454$	0.193	0.400
Doenças pulmonares	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (6.9)	$\chi^2[1]=0.727$	0.137	0.613
Cardiopatas/ Infarto	4 (10.3)	1 (10.0)	3 (10.3)	$\chi^2[1]=0.001$	0.005	1.000
Insuficiência cardíaca	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (10.3)	$\chi^2[1]=1.121$	0.17	0.554
Doenças reumatológicas - autoimune	7 (17.9)	0 (0.0)	7 (24.1)	$\chi^2[1]=2.942$	0.275	0.162
Obesidade	4 (10.3)	0 (0.0)	4 (13.8)	$\chi^2[1]=1.537$	0.199	0.336
Covid+ n(%)						
Assintomático	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (10.3)	$\chi^2[1]=1.121$	0.17	0.559
Sintomas leves	23 (59.0)	0 (0.0)	23 (79.3)	$\chi^2[1]=19.332$	0.704	<0.001*
Sintomas moderados	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (6.9)	$\chi^2[1]=0.727$	0.137	0.605
Vacinas da Covid-19, n(%)	32 (84.2)	10 (100.0)	22 (78.6)	$\chi^2[1]=2.545$	0.259	0.168
Quantidade de doses da vacina, média \pm DP	1.41 \pm 1.12	2.10 \pm 0.32	1.17 \pm 1.20	W = 214.5	0.881	0.022*
Medicamentos usados na Covid+, n(%)	20 (51.3)	3 (30.0)	17 (58.6)	$\chi^2[1]=2.438$	0.25	0.156
Cloroquina	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (6.9)	$\chi^2[1]=0.727$	0.137	0.608
Azitromicina	8 (20.5)	0 (0.0)	8 (27.6)	$\chi^2[1]=3.471$	0.298	0.086
Ivermectina	7 (17.9)	3 (30.0)	4 (13.8)	$\chi^2[1]=1.326$	0.184	0.350
Vitamina D	1 (2.6)	1 (10.0)	0 (0.0)	$\chi^2[1]=2.976$	0.276	0.263
Prednisona	4 (10.3)	0 (0.0)	4 (13.8)	$\chi^2[1]=1.537$	0.199	0.335
Paracetamol/ Dipirona	6 (15.4)	0 (0.0)	6 (20.7)	$\chi^2[1]=2.445$	0.25	0.175
Ibuprofeno	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.4)	$\chi^2[1]=0.354$	0.095	1.000
Dificuldade para lembrar de coisas, pessoas e situações	23 (59.0)	3 (30.0)	20 (69.0)	$\chi^2[1]=4.666$	0.346	0.064
Sempre	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (3.4)	$\chi^2[1]=0.354$	0.095	1.000
Quase sempre	9 (23.1)	0 (0.0)	9 (31.0)	$\chi^2[1]=4.034$	0.322	0.078
Raramente	12 (30.8)	3 (30.0)	9 (31.0)	$\chi^2[1]=0.004$	0.01	1.000
Nunca	17 (43.6)	7 (70.0)	10 (34.5)	$\chi^2[1]=3.815$	0.313	0.069

X^2 = Análise do teste Qui- quadrado entre variáveis categóricas; W= estatística do teste de Wilcoxon rank-sum para dados não paramétricos; DP= Desvio Padrão. A significância estatística foi considerada: * $p \leq 0,05$.
Fonte: Do Autor, 2026.

4.2 ANÁLISE DE COMPARAÇÃO LONGITUDINAL ENTRE GRUPO, TEMPO DO DESFECHO COGNITIVO E DOS BIOMARCADORES

Nas análises longitudinais realizaram-se modelos lineares mistos para averiguar se havia efeito de grupos, tempo ou interação de grupo x tempo nas análises de cognição e biomarcadores dos idosos controle e Covid+ entre os tempos (basal e seguimento). Entretanto, como as análises longitudinais são modelos mais robustos e o n amostral ser pequeno, optou-se por realizar comparações entre os grupos e tempo de todos os biomarcadores e desfecho cognitivo como análises exploratórias de tendências. As análises longitudinais estão todas apresentadas na Tabela 3, e quando ocorreu diferenças significativas estas foram apresentadas nos gráficos de comparação a seguir.

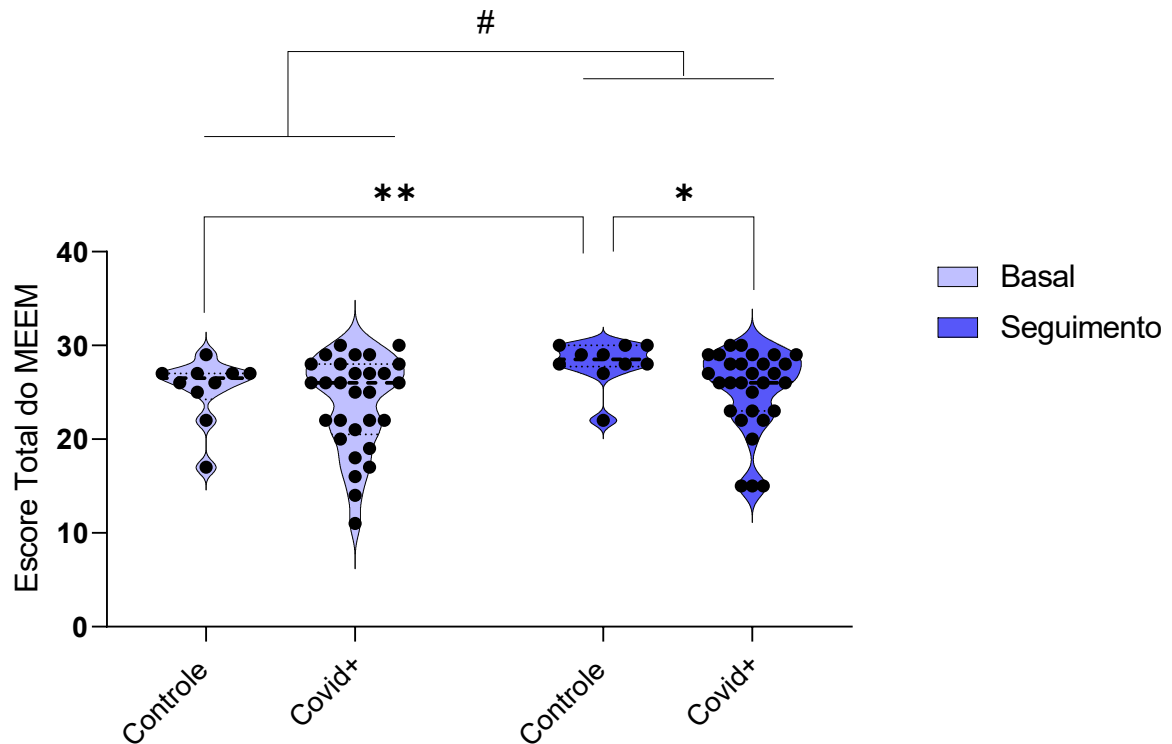
A figura 5 apresenta o resultado do teste cognitivo avaliado no MEEM. Quanto ao MEEM, houve efeito isolado de tempo ($p=0,0007$), mas não de grupo ($p=0,339$) e de interação ($p=0,109$). Isso sugere que os escores do MEEM tendem a aumentar em todos os participantes independente se forem controle ou Covid+. No entanto, é importante observar que ao fazer as comparações, o grupo controle, apresenta no seguimento, escores significativamente maiores, quando comparados com o basal ($p=0,0020$). E no seguimento, o grupo Covid+, apesar de aumentar ligeiramente os escores em comparação com o basal, apresenta escores significativamente menores que os idosos do grupo controle ($p=0,016$).

Tabela 3 – Análises longitudinais da cognição e biomarcadores

Variáveis	Controle (n=10)	Covid+ (n=29)	Efeitos (valor p)		
	Média ± DP	Média ± DP	Grupo	Tempo	Grupo x Tempo
MEEM			0.339	0.0007*	0.109
Basal	25.30 ± 3.43	23.76 ± 5.07			
Seguimento	28.10 ± 2.38	25.10 ± 4.32			
GFAP			0.672	0.067	0.370
Basal	99.80 ± 83.11	110.38 ± 65.06			
Seguimento	82.72 ± 64.37	102.81 ± 65.80			
NFL			0.126	0.431	0.504
Basal	11.05 ± 2.92	16.04 ± 9.82			
Seguimento	9.83 ± 2.98	16.02 ± 9.99			
BD-Tau			0.076	0.010*	0.054
Basal	1.94 ± 2.71	5.04 ± 6.00			
Seguimento	6.50 ± 2.72	5.68 ± 4.23			
UCH-L1			0.778	0.710	0.443
Basal	25.20 ± 17.78	29.70 ± 35.64			
Seguimento	19.95 ± 13.33	37.04 ± 59.49			

DP= Desvio Padrão; A significância estatística foi considerada: * $p \leq 0,05$.
Fonte: Do Autor, 2026.

Figura 5 – Comparação dos escores do MEEM entre os grupos controle e Covid+ no basal e no seguimento.

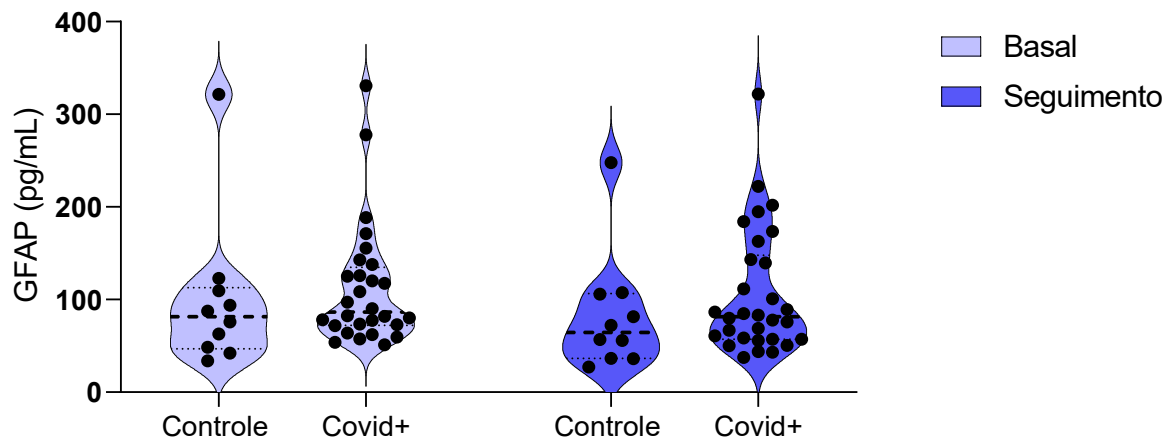


Os dados foram analisados por meio de modelos lineares mistos para análises longitudinais e por Wilcoxon para comparação entre grupos. A significância estatística foi considerada: * $p \leq 0,05$ e ** $p \leq 0,01$ nas análises de comparação entre os grupos no basal e seguimento; # $p \leq 0,05$ no efeito de tempo nas análises longitudinais por modelos mistos.

Fonte: Do Autor, 2026.

Nas análises dos níveis de biomarcadores apresentados na Tabela 3 e Figura 6, os níveis de GFAP não apresentaram efeito isolado de grupo ($p=0,672$), de tempo ($p=0,067$) e interação entre grupo e tempo ($p=0,370$). E, nas análises de comparação também não apresentaram resultados significativos.

Figura 6 – Comparação dos níveis de GFAP entre os grupos controle e Covid+ no basal e no seguimento.

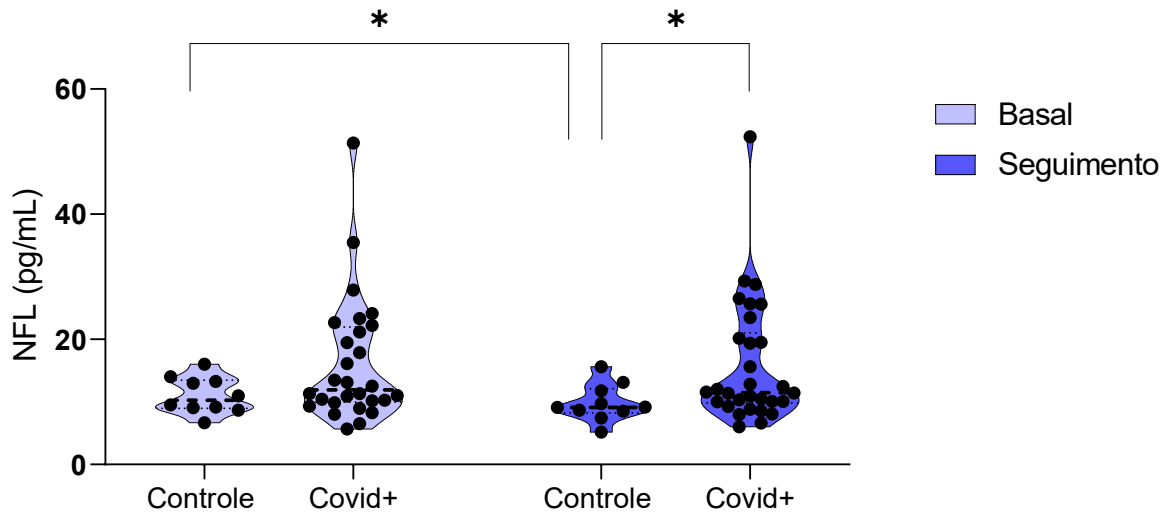


Os dados foram analisados por meio de modelos lineares mistos para análises longitudinais e por Wilcoxon para comparação entre grupos. A significância estatística foi considerada: * $p \leq 0,05$ e ** $p \leq 0,01$ nas análises de comparação entre os grupos no basal e seguimento; # $p \leq 0,05$ no efeito de tempo nas análises longitudinais por modelos misto.

Fonte: Do Autor, 2026.

Os níveis de NFL também não apresentaram efeitos nas análises longitudinais de grupo ($p=0,126$), de tempo ($p=0,431$) e de interação entre grupo e tempo ($p=0,504$). Mas nas análises de comparação do grupo controle, os níveis de NFL são significativamente menores no seguimento, quando comparados com eles mesmos no basal ($p=0,013$). Já os idosos do grupo Covid+ apresentaram níveis significativamente maiores de NFL do que os idosos do grupo controle ($p=0,041$) no seguimento (figura 7).

Figura 7 – Comparação dos níveis de NFL entre os grupos controle e Covid+ no basal e no seguimento.

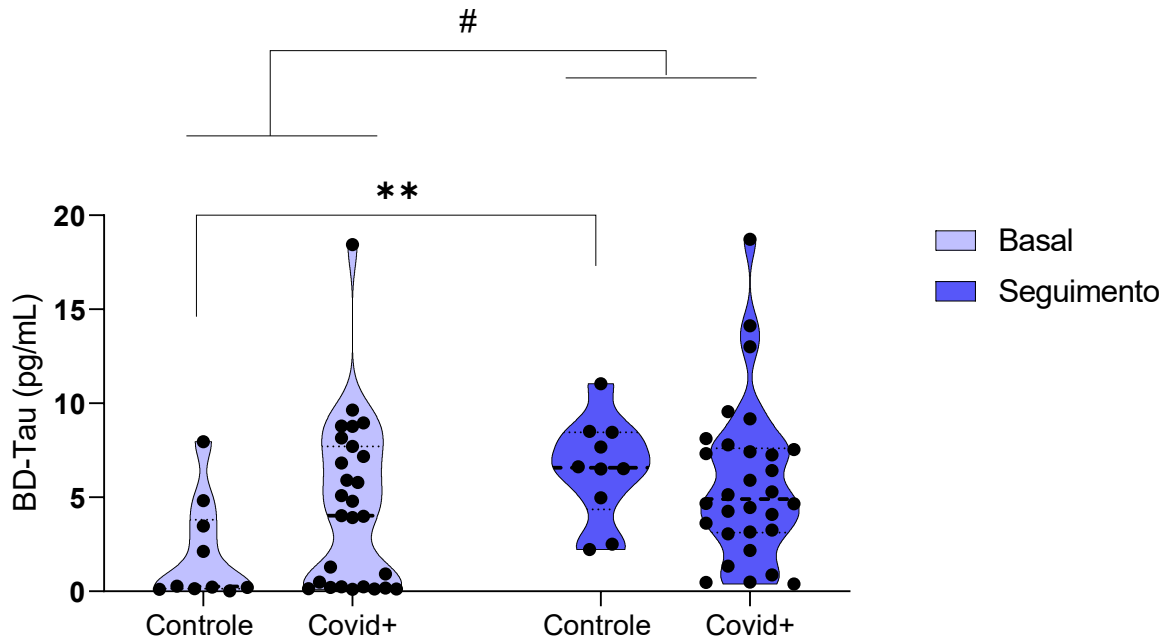


Os dados foram analisados por análises de modelos lineares mistos para análises longitudinais e por Wilcoxon para comparação entre grupos. A significância estatística foi considerada: * $p \leq 0,05$ e ** $p \leq 0,01$ nas análises de comparação entre os grupos no basal e seguimento; # $p \leq 0,05$ no efeito de tempo nas análises longitudinais por modelos misto.

Fonte: Do Autor, 2026.

Em contrapartida, os níveis de BD-Tau apresentaram efeito isolado de tempo ($p=0,010$), mas não de grupo ($p=0,076$), apesar de apresentar uma tendência na interação entre grupo e tempo ($p=0,054$). Isso sugere que os níveis de BD-Tau aumentam em todos os participantes dos grupos e existe uma tendência desse aumento ocorrer dependendo do grupo. Nas análises de comparação, o grupo controle foi o único que apresentou níveis mais elevados de BD-Tau no seguimento, quando comparado com si mesmo no basal ($p=0.0059$) (figura 8).

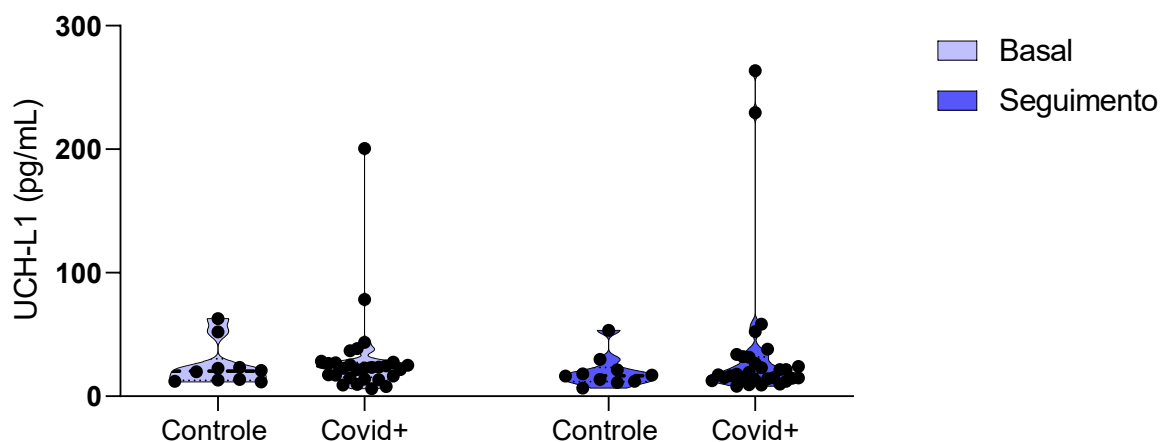
Figura 8 – Comparação dos níveis de BD-Tau entre os grupos controle e Covid+ no basal e no seguimento.



Os dados foram analisados por meio de modelos lineares mistos para análises longitudinais e por Wilcoxon para comparação entre grupos. A significância estatística foi considerada: $**p \leq 0,01$ nas análises de comparação entre os grupos no basal e seguimento; $\# p \leq 0,05$ no efeito de tempo nas análises longitudinais por modelos misto. Fonte: Do Autor, 2026.

Por fim, os níveis de UCH-L1 não apresentaram efeitos nas análises longitudinais de grupo ($p=0,778$), de tempo ($p=0,710$) e de interação entre grupo e tempo ($p=0,443$). E nas análises de comparação também não apresentaram resultados significativos (figura 9).

Figura 9 – Comparação dos níveis de UCH-L1 entre os grupos controle e Covid+ no basal e no seguimento.



Os dados foram analisados por meio de modelos lineares mistos para análises longitudinais e por Wilcoxon para comparação entre grupos.

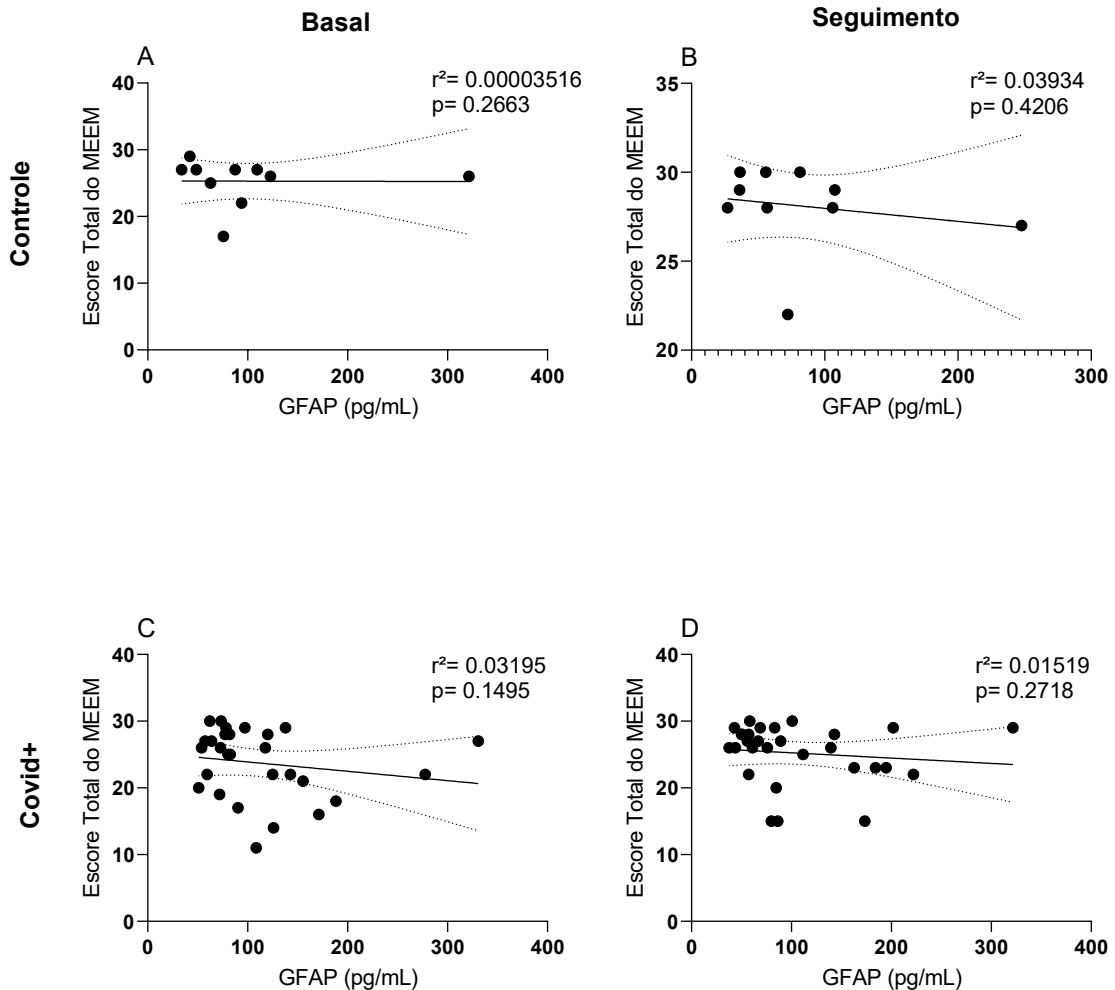
Fonte: Do Autor, 2026.

4.3 ANÁLISES DE CORRELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES E DESFECHO COGNITIVO

Após as análises longitudinais, foi realizada análises de correlação. As correlações foram realizadas para avaliar se os níveis de biomarcadores se correlacionam com os resultados do desfecho cognitivo (MEEM), em cada tempo (basal e seguimento) e por grupos isoladamente e em conjunto (controle e Covid+), apresentados por meio de gráficos.

A primeira análise de correlação realizada, representada na figura 10, pode-se observar os gráficos de correlação entre os níveis de GFAP e escores de MEEM. Não foram encontradas correlações em nenhuma das análises, em cada tempo no grupo controle isoladamente (Basal: $r = -0.3889$; $r^2 = 0.00003516$; $p = 0.2663$. Seguimento: $r = -0.2867$; $r^2 = 0.03934$; $p = 0.4206$) e no grupo Covid+ isoladamente (Basal: $r = -0.2797$; $r^2 = 0.03195$; $p = 0.1495$. Seguimento: $r = -0.2110$; $r^2 = 0.01519$; $p = 0.2718$). O que vai de encontro com as análises longitudinais e de comparação, onde os níveis de GFAP não apresentam resultados significativos. Esses resultados mostram que as pontuações obtidas no teste do MEEM não se correlacionam com os níveis de GFAP dos indivíduos avaliados nesse estudo.

Figura 10 – Correlação entre os níveis de GFAP e escores do MEEM em indivíduos do grupo controle e Covid+ no basal e no seguimento.



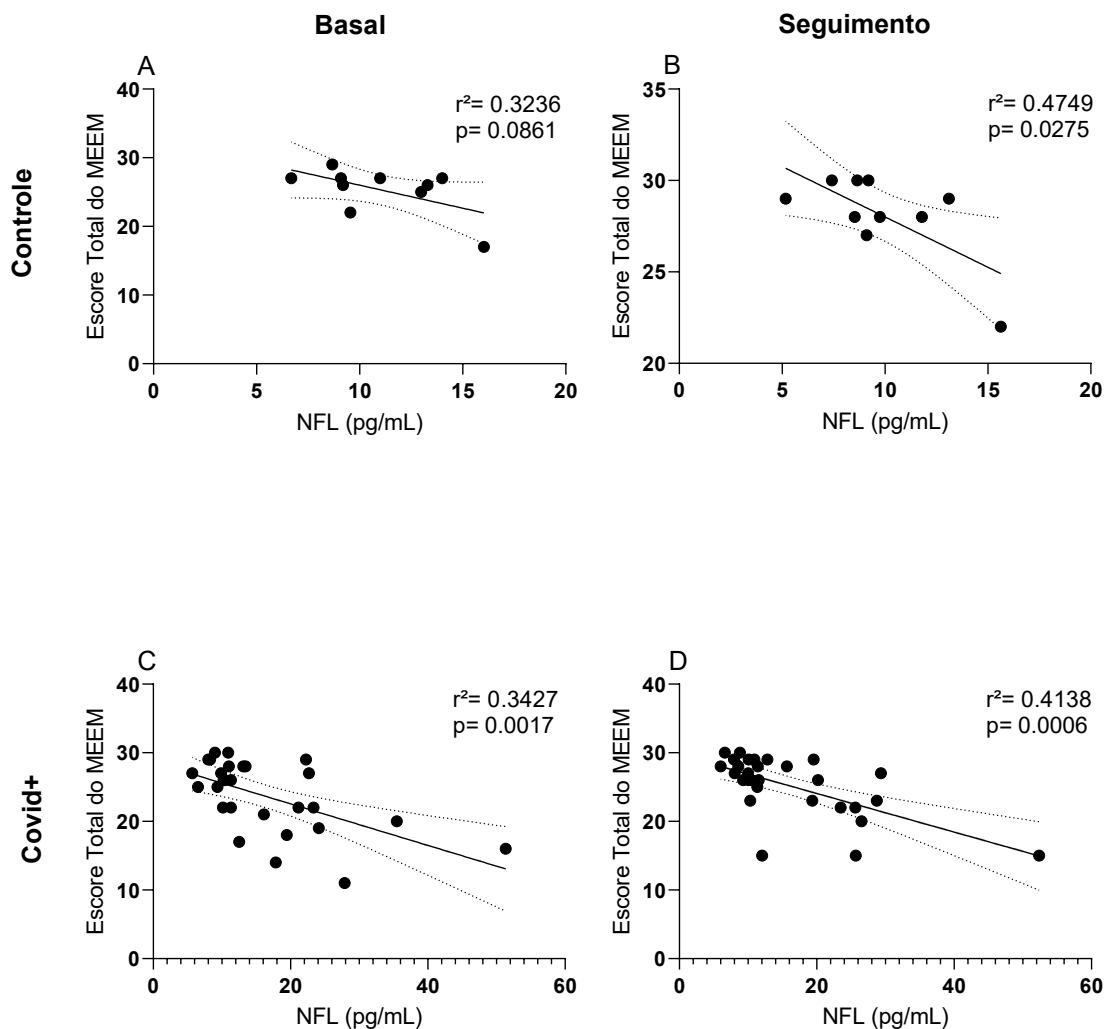
A: Correlação dos níveis de GFAP e escores do MEEM no tempo basal do grupo controle; B: Correlação dos níveis de GFAP e escores do MEEM no seguimento do grupo controle; C: Correlação dos níveis de GFAP e escores do MEEM no tempo basal do grupo Covid+; D: Correlação dos níveis de GFAP e escores do MEEM no seguimento do grupo Covid+. Os dados foram analisados por Correlação por coeficiente de Spearman e regressão linear simples. A significância estatística foi considerada: $p \leq 0,05$. Fonte: Do Autor, 2026.

Por outro lado, na análise de entre os níveis de NFL e escores do MEEM, mostrados na figura 11, pode-se observar correlações significativas. Quando avaliada a correlação dos níveis de NFL e escores do MEEM por tempo e grupo isoladamente, foi observada correlação significativa no grupo controle, quando avaliado no seguimento ($r = -0.6891$; $r^2 = 0.4749$; $p = 0.0275$). Todavia, quando avaliado o grupo Covid+ isoladamente, foi observada correlações significativas entre níveis de NFL e escores de MEEM no basal ($r = -0.5651$; $r^2 = 0.3427$; $p = 0.0017$) e no seguimento ($r = -0.5986$; $r^2 = 0.4138$; $p = 0.0006$). O que corrobora com os

resultados das análises de comparação onde mostra que o grupo Covid+ apresenta níveis mais elevados de NFL e menores escores de MEEM.

Esses resultados revelam que os resultados obtidos no teste do MEEM se correlacionam negativamente com os níveis de NFL, ou seja, quando maiores os níveis de NFL, pior o desfecho cognitivo com menores escores do MEEM dos indivíduos do presente estudo. Essa correlação está presente nos indivíduos avaliados do grupo Covid+ e com o avançar do tempo (seguimento) essa correlação acontece no grupo controle também.

Figura 11 – Correlação entre os níveis de NFL e escores do MEEM em indivíduos do grupo controle e Covid+ no basal e no seguimento.

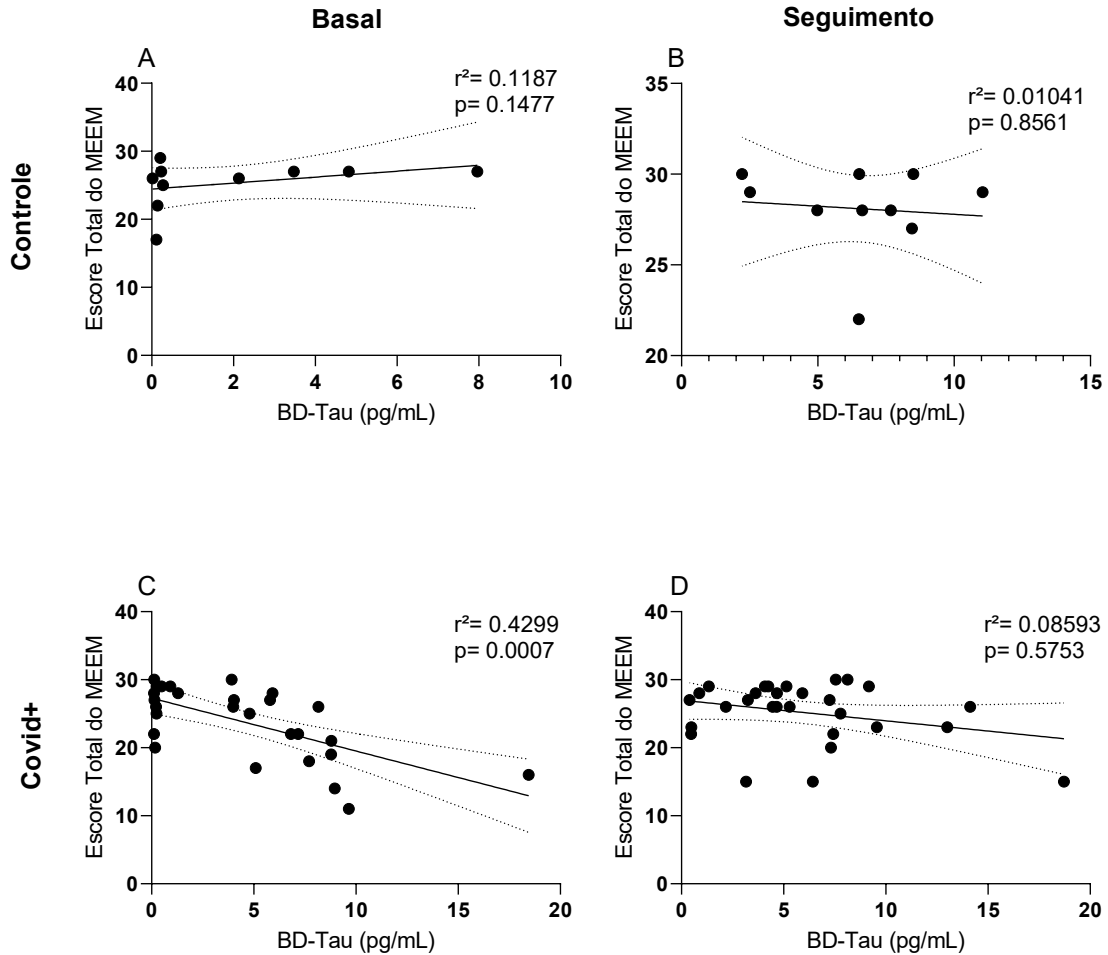


A: Correlação dos níveis de NFL e escores do MEEM no basal do grupo controle; B: Correlação dos níveis de NFL e escores do MEEM no seguimento do grupo controle; C: Correlação dos níveis de NFL e escores do MEEM no basal do grupo Covid+; D: Correlação dos níveis de NFL e escores do MEEM no seguimento do grupo Covid+. Os dados foram analisados por Correlação por coeficiente de Spearman e regressão linear simples. A significância estatística foi considerada: $p \leq 0,05$. Fonte: Do Autor, 2026.

As análises de correlação entre os níveis de BD-Tau e os escores do MEEM demonstrou algumas correlações significativas, ilustradas na figura 12. Quando os grupos foram analisados isoladamente, o grupo controle não demonstrou correlações entre os níveis de BD-Tau e os escores do MEEM no basal ($r= 0.4956$; $r^2= 0.1187$; $p=0.1477$) e no seguimento ($r= -0.06856$; $r^2= 0.01041$; $p=0.8561$). Já nas correlações no grupo Covid+ isoladamente, demonstrou uma correlação significativa no basal ($r= -0.6101$; $r^2= 0.4299$; $p=0.0007$) que se perde no seguimento ($r= -0.1085$; $r^2= 0.08593$; $p=0.5753$).

Esses resultados revelam que a Covid influencia na correlação entre os resultados obtidos no teste do MEEM e os níveis de BD-Tau, fazendo com que se relacionem negativamente nos indivíduos do presente estudo. Quando maior os níveis de BD-Tau, pior o desfecho cognitivo com menores escores do MEEM. Essa correlação está presente nos indivíduos avaliados do grupo Covid+, mas com o passar do tempo (seguimento), essa correlação se perde.

Figura 12 – Correlação entre os níveis de BD-Tau e escores do MEEM em indivíduos do grupo controle e Covid+ no basal e no seguimento.

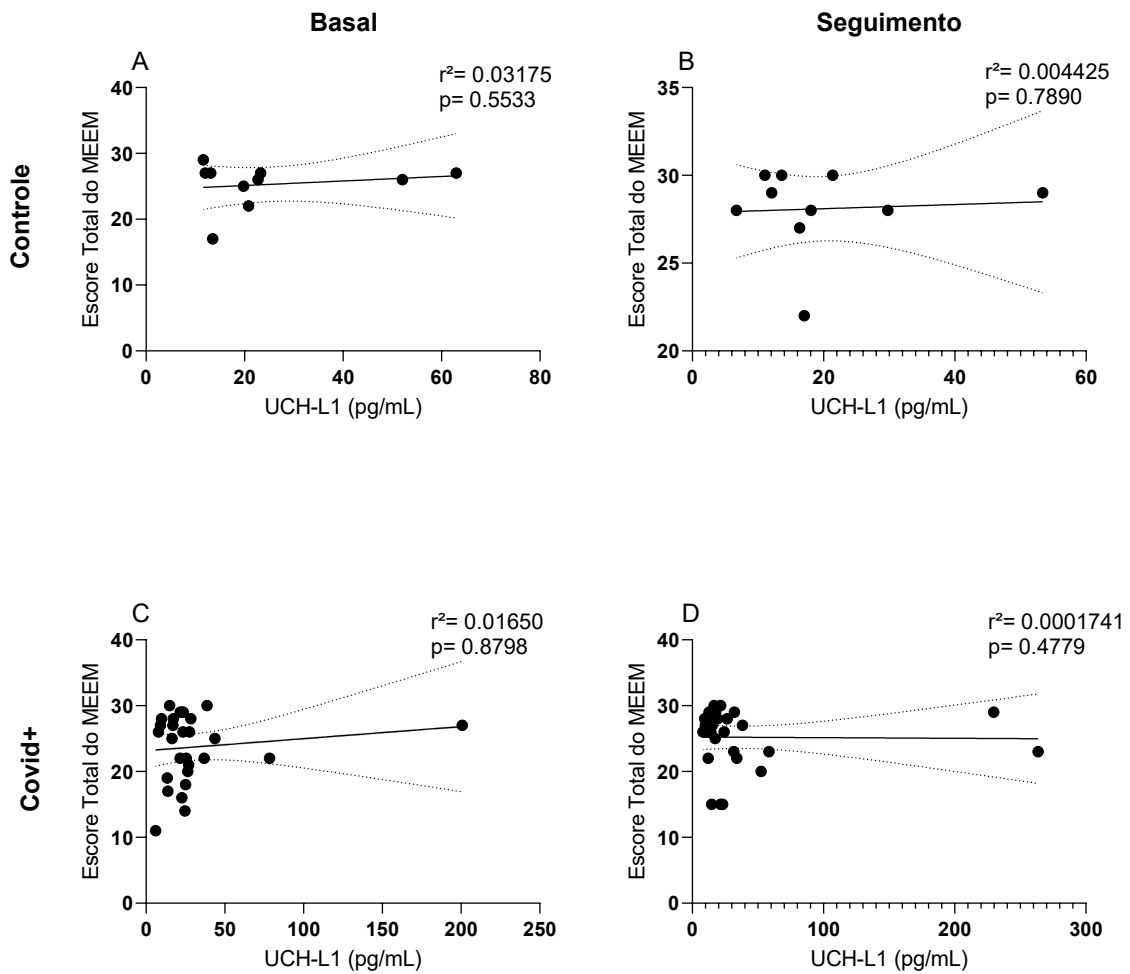


A: Correlação dos níveis de BD-Tau e escores do MEEM no basal do grupo controle; B: Correlação dos níveis de BD-Tau e escores do MEEM no seguimento do grupo controle; C: Correlação dos níveis de BD-Tau e escores do MEEM no basal do grupo Covid+; D: Correlação dos níveis de BD-Tau e escores do MEEM no seguimento do grupo Covid+. Os dados foram analisados por Correlação por coeficiente de Spearman e regressão linear simples. A significância estatística foi considerada: $p \leq 0,05$. Fonte: Do Autor, 2026.

A última correlação realizada entre os biomarcadores e desfecho cognitivo foi dos níveis de UCH_L1 e escores do MEEM, onde os gráficos estão representados na figura 13. Não foram encontradas correlações em nenhuma das análises de correlação entre os níveis de UCH_L1 e escores do MEEM, em cada tempo no grupo controle isoladamente (Basal: $r = -0.2133$; $r^2 = 0.03175$; $p = 0.5533$. Seguimento: $r = -0.09973$; $r^2 = 0.004425$; $p = 0.7890$) e no grupo Covid+ isoladamente (Basal: $r = 0.02995$; $r^2 = 0.01650$; $p = 0.8798$. Seguimento: $r = -0.1311$; $r^2 = 0.0001741$; $p = 0.4979$). O que vai de encontro com as análises longitudinais e correlação onde os níveis de GFAP não apresentam resultados significativos. Esses resultados mostram que os

resultados obtidos no teste do MEEM não se correlacionam com os níveis de UCH-L1 dos indivíduos avaliados desse estudo.

Figura 13 – Correlação entre os níveis de UCH-L1 e Escores do MEEM em indivíduos do grupo controle e Covid+ no basal e no seguimento.



A: Correlação dos níveis de UCH-L1 e escores do MEEM no basal do grupo controle; B: Correlação dos níveis de UCH-L1 e escores do MEEM no seguimento do grupo controle; C: Correlação dos níveis de UCH-L1 e escores do MEEM no basal do grupo Covid+; D: Correlação dos níveis de UCH-L1 e escores do MEEM no seguimento do grupo Covid+. Os dados foram analisados por Correlação por coeficiente de Spearman e regressão linear simples. A significância estatística foi considerada: $p \leq 0,05$. Fonte: Do Autor, 2026.

4.3 ANÁLISES DE CORRELAÇÃO ENTRE OS BIOMARCADORES

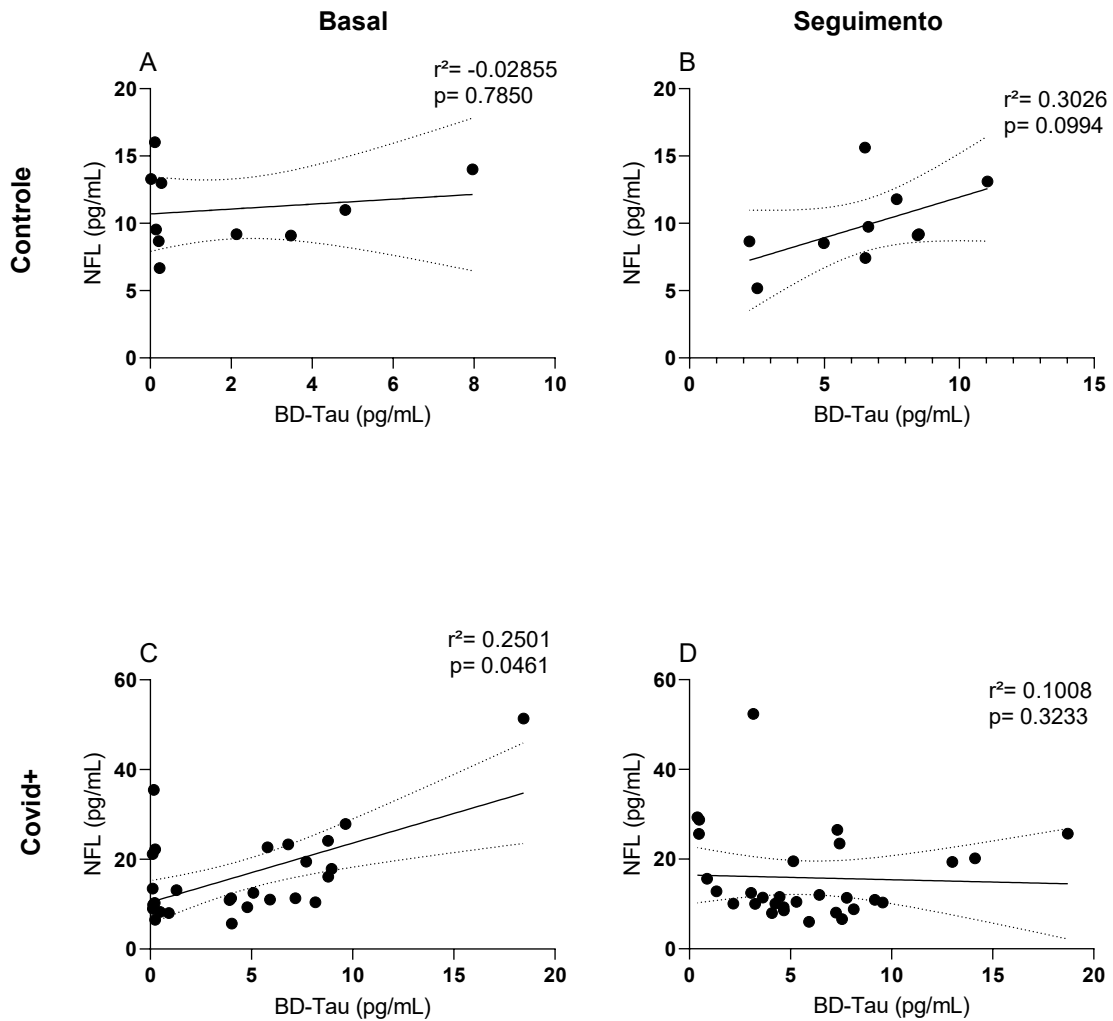
Após as análises de correlação entre os biomarcadores e o desfecho cognitivo com os escores do MEEM, foi realizado análises de correlações entre os biomarcadores. As correlações foram realizadas para avaliar se os níveis de NFL e BD-Tau se correlacionam entre

si, em cada tempo (basal e seguimento) e por grupos isoladamente (controle e Covid+), apresentados por meio de gráficos.

As análises de correlação entre os níveis de NFL e BD-Tau, demonstrou algumas correlações significativas, ilustradas na figura 14. Quando os grupos foram analisados isoladamente, o grupo controle não demonstrou correlações entre os níveis de NFL e BD-Tau no basal ($r = -0.1030$; $r^2 = 0.02855$; $p = 0.7850$) e no seguimento ($r = 0.5501$; $r^2 = 0.3026$; $p = 0.0994$). Já nas correlações no grupo Covid+ isoladamente, demonstrou uma correlação significativa no basal ($r = 0.3871$; $r^2 = 0.3331$; $p = 0.0461$) que se perde no seguimento ($r = -0.1067$; $r^2 = 0.001963$; $p = 0.3233$).

Esses resultados revelam que a Covid influencia na correlação entre os níveis de NFL e BD-Tau, fazendo com que se relacionem positivamente nos indivíduos do presente estudo. Quanto maiores os níveis de BD-Tau, maiores os níveis de NFL. Essa correlação está presente nos indivíduos avaliados do grupo Covid+, mas com o passar do tempo (seguimento), essa correlação se perde.

Figura 14 – Correlação entre os níveis de NFL e BD-Tau em indivíduos do grupo controle e Covid+ no basal e no seguimento.



A: Correlação dos níveis de BD-Tau e escores do MEEM no basal do grupo controle; B: Correlação dos níveis de BD-Tau e escores do MEEM no seguimento do grupo controle; C: Correlação dos níveis de BD-Tau e escores do MEEM no basal do grupo Covid+; D: Correlação dos níveis de BD-Tau e escores do MEEM no seguimento do grupo Covid+. Os dados foram analisados por Correlação por coeficiente de Spearman e regressão linear simples. A significância estatística foi considerada: $p \leq 0,05$. Fonte: Do Autor, 2026.

5. DISCUSSÃO

A COVID longa tem impactado milhões de pessoas no mundo e precipitou uma ampla gama de transtornos mentais e manifestações neurológicas como *Brain fog* e o risco para desenvolvimento de demências como a DA (Chen *et al.*, 2022). Devido a esses impactos a longo prazo da COVID longa e os riscos para o desenvolvimento de demências, diversos países começaram a coletar e avaliar as consequências de curto e longo prazo do SARS-CoV-2 no SNC, incluindo o Brasil (de Erausquin *et al.*, 2021). A partir disso, o presente estudo teve como objetivo avaliar se alterações nos biomarcadores de neurodegeneração são um fator de risco e podem estar correlacionadas com o comprometimento cognitivo em idosos controle e Covid+ em um período de seguimento de 1 ano dividido em basal (até 3 meses após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2) e seguimento (1 ano após).

Ao todo, neste estudo, foram avaliados 39 idosos de municípios do extremo sul catarinense e, sendo em 10 do grupo controles e 29 do grupo Covid+. Esses indivíduos apresentaram características demográficas amplamente homogêneas quanto à idade, com média de 67 anos para o grupo controle e 69 anos para o grupo Covid+, sexo feminino e masculino divididos de igual modo entre os grupos (controle: 5 masculino, 5 feminino; Covid+: 15 masculino e 14 feminino), e cor autodeclarada, com predomínio de participantes brancos em ambos os grupos. Essa homogeneidade é um ponto de força metodológica, pois minimiza potenciais vieses de confusão associados a diferenças demográficas que poderiam impactar o desempenho cognitivo e nos níveis de biomarcadores de neurodegeneração, que são objetivos centrais deste estudo.

Na análise do estado civil, majoritariamente os idosos do grupo controle são casados (80%), já no grupo Covid+ a maioria é casada (55,2%) ou divorciado/separado (31%). Viver com um cônjuge frequentemente envolve conversas estimulantes cognitivamente e sociais, baseadas em experiências compartilhadas. Por exemplo, interações sociais em conjunto que envolvem a empatia, ativam funções cerebrais (Ybarra *et al.*, 2011). O estado civil “casado” já se mostrou em estudos anteriores, ter um papel protetor na cognição de idosos por meio da reserva cognitiva, e por outro lado o estado civil divorciado/separado está relacionado a uma baixa reserva cognitiva que por consequência leva a um pior desempenho cognitivo (Lee *et al.*, 2025).

Em relação ao nível educacional, a média de anos de estudo foi de 5,9 para o grupo controle e 6,7 para o grupo Covid+. Apesar de não haver diferenças significativas entre os grupos, esses resultados reforçam o perfil de baixa escolaridade, típico da população idosa

brasileira, sobretudo em regiões do sul do país, como evidenciado no presente estudo. Esse é um dado importante a ser discutido, uma vez que a educação está associada ao declínio cognitivo e é um fator de risco modificáveis para DA, onde quanto mais baixo o nível de escolaridade, maior o risco de desenvolver demência (Alzheimer's Association et al., 2024; Nianogo *et al.*, 2022). Além disso, um estudo conduzido por Da Ros *et al.* (2025) relatou que, no Brasil, a educação se mostrou o principal fator de risco para os resultados cognitivos, divergindo de outros países latino-americanos (Da Ros *et al.*, 2025).

Sobre as comorbidades apresentadas na amostra do estudo, apesar de não revelar diferenças significativas entre os grupos, é importante destacar que a HAS foi a comorbidade mais frequente em ambos os grupos. A HAS é a doença crônica não transmissível que mais prevalente que cresce e acomete a população de idosos no mundo, podendo ser considerada um problema de saúde pública (Oliveira; Duarte; Zanetta, 2019; Santiago *et al.*, 2019). Seguido da HAS, a DM foi a segunda patologia mais presente em ambos os grupos, e esta também é uma das comorbidades que mais acomete e leva a complicações na população idosa (Rodríguez-Queraltó *et al.*, 2020).

Do grupo Covid+, 79,3% dos idosos apresentaram na infecção aguda por SARS-CoV-2, sintomas leves, onde receberam tratamento em casa com medicamentos sintomáticos e necessitaram apenas de atendimento diagnóstico, orientações e monitoramento pela Unidade Básica de Saúde (UBS) ou de uma Unidade de Pronto Atendimento (UPA). Esse achado vai de encontro a estudos anteriores onde ao avaliar indivíduos com COVID-19, a maioria dos indivíduos apresentou sintomas leves (Augustin *et al.*, 2021; Cazé *et al.*, 2023). Porém é válido ressaltar que os estudos revelam também que apesar da infecção aguda por SARS-CoV-2 apresentar sintomas leves, isso não impede de desenvolver consequências a longo prazo na COVID longa (Cazé *et al.*, 2023).

Em relação aos cuidados de prevenção contra a COVID-19, há a vacinação. No grupo controle, todos os indivíduos (100%) tiveram adesão à vacinação, fazendo em média 2,1 doses da vacina. Já no grupo Covid+ apenas 78,6% dos indivíduos tiveram adesão a vacinação realizando em média 1,17 doses da vacina. Nota-se que o grupo controle foi significativamente o que possuiu maior adesão vacinal ($p=0.022$) e este dado é relevante pois sugere uma possível associação entre maior engajamento com o sistema de saúde e menor exposição ao risco de infecção. Evidências sugerem que a hesitação vacinal entre idosos está associada a múltiplos fatores, incluindo medo de efeitos adversos, baixa confiança na segurança das vacinas e a percepção de maior contágio da COVID-19. Além disso, fatores como baixo nível educacional e baixa renda aumentam essa hesitação (Law; Chiu, 2024).

Apesar de o grupo Covid+ ter sido o grupo com menor adesão vacinal, foi o grupo que mais utilizou medicamentos de forma preventiva ou para tratamento para a COVID-19 (58,6%). 30% do grupo controle utilizou Ivermectina como prevenção da COVID-19, já no grupo Covid+, 27,6% utilizaram Azitromicina e 20,7% utilizaram Paracetamol/Dipirona como forma preventiva ou tratativa contra a COVID-19. Durante a pandemia da COVID-19, práticas de automedicação foram amplamente relatadas globalmente, com altas prevalências de uso de medicamentos não recomendados cientificamente para prevenir ou tratar a doença (Arias *et al.*, 2022; Zheng *et al.*, 2023). Na revisão sistemática de Zheng *et al.* (2023) que avaliou 62 artigos relatou que os motivos comuns para a automedicação incluíam economia de dinheiro e tempo, experiência prévia e sintomas leves, além do medo de contrair o vírus (Zheng *et al.*, 2023). Esses achados corroboram os resultados do presente estudo, em que o grupo Covid+ era o grupo com prevalência de sintomas leves e maior prevalência de automedicação.

O esquecimento subjetivo também foi avaliado, e os idosos do grupo Covid+ foram os que mais se queixaram de dificuldades de memória (69%). Esse achado vai de encontro com estudos anteriores que mostram que pacientes com COVID longa apresentam queixas de memória meses após a infecção por SARS-CoV-2, independentemente da gravidade da doença (Ahmed *et al.*, 2024; De Luca; Bonanno; Calabrò, 2022; Oh; Vannorsdall; Parker, 2021).

Além da caracterização dos indivíduos do presente estudo, precisa-se entender o efeito de grupos (controle e Covid+) e do tempo (basal e seguimento) ou a interação (grupo x tempo) nestes indivíduos. Assim, os resultados foram tratados com análises longitudinais de modelos lineares mistos, em que cada um dos desfechos foi avaliado de forma independente. A análise longitudinal dos escores do MEEM apresentou efeito significativo em relação ao tempo, ou seja, os grupos controle e Covid+ aumentaram os escores do MEEM ao longo do tempo, independentemente do grupo. Porém, ao realizar as comparações, o grupo controle foi o único que apresentou um aumento significativo nos escores do MEEM no seguimento quando comparado com o basal. Já o grupo Covid+ apesar de apresentar uma ligeira melhora nos escores do MEEM no seguimento, quando é comparado com o grupo controle, apresenta escores significativamente menores.

Estudos longitudinais anteriores indicam que a cognição pode apresentar trajetórias diferenciadas ao longo do tempo entre idosos infectados por SARS-CoV-2 em comparação com controles não infectados (Liu *et al.*, 2022; Yeung *et al.*, 2025). Um estudo de Yeung *et al.* (2025) ao avaliar longitudinalmente indivíduos com COVID longa, relatou que indivíduos não infectados por SARS-CoV-2 apresentam melhora nos sintomas cognitivos, diferente dos indivíduos com COVID longa que não apresentam essa mesma melhora ao longo do tempo

(Yeung *et al.*, 2025). O que vai de encontro aos achados do presente estudo, em que o grupo controle após 1 ano, apresenta melhora significativa nos escores do MEEM e o grupo Covid+ apesar do efeito de tempo melhorar ligeiramente, ainda apresenta escores significativamente menores que o grupo controle após 1 ano. Esses resultados reforçam a necessidade de acompanhar desfechos cognitivos ao longo de meses após a infecção.

Na análise longitudinal dos níveis de NFL, não apresentaram efeitos significativos de tempo, grupo nem de interação, porém nas análises de comparação, o grupo Covid+ apresenta níveis significativamente maiores que o grupo controle no seguimento (após 1 ano). A infecção por SARS-CoV-2, leva a ativação das células imunes de defesa, o que desencadeia uma inflamação exacerbada característica da COVID-19, já bem descrita na literatura (Dos Reis; Selvam; Ayyavoo, 2024), e essa inflamação exacerbada pode potencialmente se traduzir em neuroinflamação, causando, assim, danos axonais. O estudo de De Lorenzo *et al.*, (2024) revelou que níveis elevados de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias circulantes na COVID-19, influenciam e predizem alterações nos níveis plasmáticos de NFL após recuperação da infecção aguda de SARS-CoV-2 (De Lorenzo *et al.*, 2024). Com isso, estudos já vêm mostrando que os níveis de NFL estão mais elevados em indivíduos que foram infectados pelo SARS-CoV-2 na COVID longa (Gutman *et al.*, 2024; Prudencio *et al.*, 2021; Zingaropoli *et al.*, 2022). O que vai de encontro com os resultados do presente estudo, onde os níveis de NFL são significativamente maiores, quando comparados com o controle no seguimento (após 1 ano).

Com as alterações nos escores do MEEM e nos níveis de NFL apresentados, realizou-se uma análise de correlação para averiguar se essas alterações se correlacionavam. Nas análises realizadas no grupo controle, os escores do MEEM e os níveis de NFL correlacionaram-se negativamente apenas no seguimento. Já nas análises do grupo Covid+, escores do MEEM e os níveis de NFL apresentaram correlações negativas no tempo basal e seguimento. Esses resultados de correlação vão de encontro ao trabalho de Gutman *et al.* (2024), que ao realizar análises de correlação dos níveis de NFL e da cognição de indivíduos com COVID longa, revelou uma correlação negativa, mostrando que quanto maiores os níveis de NFL, pior o desfecho cognitivo (Gutman *et al.*, 2024).

Porém, a outra análise longitudinal que apresentou resultados significativos, foi a análise dos níveis de BD-Tau. As análises apresentaram efeitos significativos em relação ao tempo, ou seja, os grupos controle e Covid+ aumentaram os níveis de BD-Tau ao longo do tempo, independente do grupo. Porém, ao realizar as comparações, o grupo controle apresentou níveis significativamente mais elevados de BD-Tau no seguimento (média: 6,50pg/mL) em comparação com ele mesmo no basal (média: 1,94 pg/mL). Já o grupo Covid+ apesar de

apresentar um ligeiro aumento nos níveis de BD-Tau no seguimento, esse aumento não foi significativo. Isso deve-se porque os níveis de BD-Tau no grupo Covid+ no basal já estavam mais elevados (média: 5.04 pg/mL). O estudo de Chiu et al. (2017) revelou que os níveis plasmáticos de tau aumentam no envelhecimento, mesmo no envelhecimento saudável (Chiu *et al.*, 2017). O que vai de encontro aos resultados do presente estudo, em que houve um aumento dos níveis plasmáticos de BD-Tau nos idosos do grupo controle. Além disso, as vias neuropatológicas que causam a hiperfosforilação da proteína tau, tipicamente associada à DA, também se mostraram ativadas em pacientes com COVID-19. A da infecção pelo SARS-CoV-2, pode levar a ativação de quimiocinas e da proteína cinase A dependente de AMP cíclico (PKA), uma das principais proteínas responsáveis pela fosforilação da proteína tau, levando a uma hiperfosforilação da proteína tau em múltiplos resíduos (Reiken *et al.*, 2022). Com isso, estudos mostram que existe um aumento da fosforilação da proteína tau na COVID longa e que esse aumento pode aumentar o risco de desenvolvimento futuro da DA (Duff *et al.*, 2025; Marwaha, 2023; Qi *et al.*, 2024). O que também vai de encontro aos achados do presente estudo, onde os níveis de BD-Tau já se mostram mais elevados no grupo Covid+ do que no do controle no basal, apesar de não ser significativo, e ainda aumentar ligeiramente no seguimento (1 ano após).

Nas análises de correlação entre as alterações dos níveis de BD-Tau e dos escores do MEEM, apresentam-se correlações significativas. Nas análises realizadas no grupo controle, os escores do MEEM e os níveis de NFL se correlacionaram negativamente no seguimento. Mostrando que, quanto mais elevados os níveis de BD-Tau, pior pode ser o desfecho cognitivo com escores menores no MEEM. Já nas análises do grupo Covid+, escores do MEEM e os níveis de BD-Tau, apresentaram correlações negativas no basal, mas com o passar do tempo essa correlação se perde. Evidências recentes indicam que indivíduos que foram infectados pelo SARS-CoV-2 e que apresentam sintomas neurológicos persistentes na COVID longa, como *brain fog* e dificuldades cognitivas persistentes, apresentam correlações com níveis significativamente elevados de pTau-181 (Yang *et al.*, 2026). Nesse contexto, a correlação observada no basal (até 3 meses após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2) no grupo Covid+ pode representar o impacto inicial da COVID longa sobre a integridade neuronal e a função cognitiva. No entanto, a ausência dessa associação no seguimento (1 ano após) sugere que o desempenho cognitivo ao longo do tempo pode deixar de depender exclusivamente da lesão neuronal mensurada por BD-Tau e possivelmente passar a depender mais especificamente pela fosforilação da proteína tau como a pTau-181 ou outros biomarcadores.

No final, realizou-se uma análise de correlação para verificar se as alterações nos níveis dos biomarcadores NFL e BD-Tau se correlacionavam. Com isso, foi encontrada uma correlação negativa entre os níveis de NFL e BD-Tau no grupo Covid+ no basal. Mostrando que quanto maiores os níveis de NFL, maiores os níveis de BD-Tau, contudo, essa correlação não se mantém no seguimento. Esses achados vão de encontro com o trabalho de Lennol et al. (2023) que avaliou indivíduos 3 meses após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2, e semelhantemente ao presente estudo também os níveis de NFL e BD-Tau apresentaram alterações que se correlacionam negativamente (Lennol *et al.*, 2023). No entanto, a perda dessa correlação no seguimento (1 ano após) possivelmente ocorre porque os danos cognitivos ao longo do tempo podem deixar de depender do BD-Tau e possivelmente passe a depender mais especificamente por outros biomarcadores como comentado anteriormente.

Em conjunto, os achados do presente estudo indicam que, entre os biomarcadores avaliados, o NFL se mostra mais consistente e sensível para refletir o impacto cognitivo associado à COVID longa em idosos, demonstrando associação negativa persistente com os escores do MEEM no grupo Covid+ no basal e no seguimento. Diferentemente, o BD-Tau apresentou elevações relacionadas principalmente ao envelhecimento e correlações cognitivas mais evidentes apenas nos períodos iniciais da COVID longa. Considerando que o NFL é um marcador de dano axonal e de neurodegeneração subclínica, esses resultados sugerem que a COVID longa pode estar associada a processos contínuos de neuroinflamação e lesão neuronal, mesmo após infecções com sintomas leves, afetando de forma sustentada a cognição (Gutman *et al.*, 2024; Prudencio *et al.*, 2021; Zingaropoli *et al.*, 2022). Dessa forma, o NFL pode ser um biomarcador periférico promissor para mensurar danos cognitivos associados à COVID longa no envelhecimento.

Entre os principais pontos fortes deste estudo, destacam-se o delineamento longitudinal com seguimento de um ano, a inclusão de um grupo controle bem caracterizado e a avaliação integrada de múltiplos biomarcadores séricos de neurodegeneração por meio da técnica do SIMOA, associados a desfechos cognitivos padronizados como MEEM.

Como limitações, incluem-se o tamanho amostral reduzido, e a não avaliação de formas específicas de tau fosforilada. Contudo, ressaltamos que embora o número de participantes seja limitado, os biomarcadores foram quantificados por meio do SIMOA, reconhecida por sua elevada sensibilidade e reprodutibilidade analítica, o que permite a detecção confiável de proteínas em concentrações ultrabaixas, mesmo em amostras pequenas. Dessa forma, a principal limitação do estudo está relacionada ao poder estatístico, e não à

validade ou precisão das dosagens laboratoriais. Ainda assim, os resultados apresentados reforçam a relevância do NFL como potencial marcador de comprometimento cognitivo para COVID longa, e apontam para a necessidade de estudos futuros com amostras maiores, maior tempo de seguimento e integração de outros biomarcadores.

6. CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que, mesmo os escores do MEEM melhorarem com o tempo nos dois grupos, os idosos do grupo Covid+ apresentaram piores escores cognitivos no seguimento quando comparados ao grupo controle, e apresentarem níveis significativamente mais elevados de NFL. Nas análises de correlação, o grupo Covid+ apresentou correlação negativa consistente entre os níveis de NFL e os escores do MEEM. Ou seja, quanto maiores os níveis de NFL pior o desempenho cognitivo, com escores menores do MEEM no basal e no seguimento dos idosos do grupo Covid+.

Em contraste, o BD-Tau apresentou aumento dos níveis no grupo controle ao longo do tempo, mas correlacionou-se negativamente com os escores do MEEM no basal dos idosos do grupo Covid+. Ou seja, quanto maiores os níveis de BD-Tau pior o desempenho cognitivo com escores menores do MEEM no basal do grupo Covid+. De forma semelhante os níveis de NFL e BD-Tau se correlacionaram negativamente no grupo Covid+ no basal. Evidenciando que quanto maiores os níveis de NFL, maiores os níveis de BD-Tau no basal dos idosos do grupo Covid+. Os níveis de GFAP e UCH-L1 não apresentaram diferenças nem correlações significativas.

Dessa forma, é possível concluir que entre os biomarcadores analisados, o NFL se destaca ao mostrar-se um biomarcador periférico promissor para monitoramento do comprometimento cognitivo à COVID longa em idosos, mesmo após infecções com sintomas leves pelo SARS-CoV-2. Diferentemente, o BD-Tau apresentou elevações relacionadas principalmente ao envelhecimento e correlações cognitivas mais evidentes apenas em períodos iniciais da COVID longa. Os achados desse estudo reforçam a complexidade da COVID longa e a necessidade de mais estudos com abordagens longitudinais para melhor compreender sua evolução e desfecho no envelhecimento.

REFERÊNCIAS

ABDELHAK, A. *et al.* Prognostic performance of blood neurofilament light chain protein in hospitalized COVID-19 patients without major central nervous system manifestations: an individual participant data meta-analysis. **Journal of Neurology**, [s. l.], vol. 270, n° 7, p. 3315–3328, 2023.

AHMED, M. *et al.* Post-COVID-19 memory complaints: Prevalence and associated factors. **Neurología**, [s. l.], vol. 39, n° 8, p. 651–657, 2024.

AL-ALY, Z.; BOWE, B.; XIE, Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. **Nature Medicine**, [s. l.], vol. 28, n° 7, p. 1461–1467, 2022.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION ET AL. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, [s. l.], vol. 20, n° 5, p. 3708–3821, 2024.

ARIAS, F. *et al.* A Cross-Sectional Analysis of Self-Medication Patterns during the COVID-19 Pandemic in Ecuador. **Medicina**, [s. l.], vol. 58, n° 11, p. 1678, 2022.

AUGUSTIN, M. *et al.* Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. **The Lancet Regional Health - Europe**, [s. l.], vol. 6, p. 100122, 2021.

BARBÉ-TUANA, F. *et al.* The interplay between immunosenescence and age-related diseases. **Seminars in Immunopathology**, [s. l.], vol. 42, n° 5, p. 545–557, 2020.

BERTOLUCCI, P. H. F. *et al.* O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], vol. 52, n° 1, p. 01–07, 1994.

BISULLI, F. *et al.* Blood neurofilament light chain and S100B as biomarkers of neurological involvement and functional prognosis in COVID-19: a multicenter study. **Neurological Sciences**, [s. l.], vol. 46, n° 2, p. 527–538, 2025.

BOMFIM, W. C.; SILVA, M. C. da; CAMARGOS, M. C. S. Estatuto do Idoso: análise dos fatores associados ao seu conhecimento pela população idosa brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], vol. 27, n° 11, p. 4277–4288, 2022.

BOUTAJANGOUT, A. *et al.* Plasma biomarkers of neurodegeneration and neuroinflammation in hospitalized COVID-19 patients with and without new neurological symptoms. **Alzheimer's & Dementia**, [s. l.], vol. 17, n° S5, 2021.

BRUCKI, S. M. D. *et al.* Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], vol. 61, n° 3B, p. 777–781, 2003.

CARTER, S. F. *et al.* Astrocyte Biomarkers in Alzheimer's Disease. **Trends in Molecular Medicine**, [s. l.], vol. 25, n° 2, p. 77–95, 2019.

CAZÉ, A. B. *et al.* Prevalence and risk factors for long COVID after mild disease: A cohort study with a symptomatic control group. **Journal of Global Health**, [s. l.], vol. 13, p. 06015, 2023.

CHANG, J. G. *et al.* Cognitive impairments in patients with subacute coronavirus disease: Initial experiences in a post-coronavirus disease clinic. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], vol. 14, 2022.

CHEN, C. *et al.* Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. **The Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 226, n° 9, p. 1593–1607, 2022.

CHIU, M.-J. *et al.* Plasma Tau Levels in Cognitively Normal Middle-Aged and Older Adults. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], vol. 9, 2017.

CHOI, J. *et al.* Oxidative Modifications and Down-regulation of Ubiquitin Carboxyl-terminal Hydrolase L1 Associated with Idiopathic Parkinson's and Alzheimer's Diseases. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], vol. 279, n° 13, p. 13256–13264, 2004.

CRIMINS, J. L. *et al.* The intersection of amyloid beta and tau in glutamatergic synaptic dysfunction and collapse in Alzheimer's disease. **Ageing Research Reviews**, [*s. l.*], vol. 12, n° 3, p. 757–763, 2013.

DA ROS, L. U. *et al.* Social and health disparities associated with healthy brain ageing in Brazil and in other Latin American countries. **The Lancet Global Health**, [*s. l.*], vol. 13, n° 2, p. e277–e284, 2025.

DE ERAUSQUIN, G. A. *et al.* The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective study of viral impact on brain functioning. **Alzheimer's & Dementia**, [*s. l.*], vol. 17, n° 6, p. 1056–1065, 2021.

DE LORENZO, R. *et al.* Inflammatory Markers Predict Blood Neurofilament Light Chain Levels in Acute COVID-19 Patients. **International Journal of Molecular Sciences**, [*s. l.*], vol. 25, n° 15, p. 8259, 2024.

DE LUCA, R.; BONANNO, M.; CALABRÒ, R. S. Psychological and Cognitive Effects of Long COVID: A Narrative Review Focusing on the Assessment and Rehabilitative Approach. **Journal of Clinical Medicine**, [*s. l.*], vol. 11, n° 21, p. 6554, 2022.

DE SOUZA, W. M. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. **Nature Human Behaviour**, [*s. l.*], vol. 4, n° 8, p. 856–865, 2020.

DESA, U. N. **Population Division**. [*S. l.*], 2020.

DISANTO, G. *et al.* Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. **Annals of Neurology**, [*s. l.*], vol. 81, n° 6, p. 857–870, 2017.

DOS REIS, R. S.; SELVAM, S.; AYYAVOO, V. Neuroinflammation in Post COVID-19 Sequelae: Neuroinvasion and Neuroimmune Crosstalk. **Reviews in Medical Virology**, [*s. l.*], vol. 34, n° 6, 2024.

DUFF, E. P. *et al.* Plasma proteomic evidence for increased β -amyloid pathology after SARS-CoV-2 infection. **Nature Medicine**, [s. l.], vol. 31, n° 3, p. 797–806, 2025.

ETTER, M. M. *et al.* Severe Neuro-COVID is associated with peripheral immune signatures, autoimmunity and neurodegeneration: a prospective cross-sectional study. **Nature Communications**, [s. l.], vol. 13, n° 1, p. 6777, 2022.

FERREIRA, R. R. *et al.* Cardiovascular and kidney diseases are positively associated with neuroinflammation and reduced brain-derived neurotrophic factor in patients with severe COVID-19. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, [s. l.], vol. 41, p. 100855, 2024.

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**, [s. l.], vol. 12, n° 3, p. 189–198, 1975.

FREITAS, E. V. D.; PY, L. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

FRONTERA, J. A. *et al.* Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer’s dementia. **Alzheimer’s & Dementia**, [s. l.], vol. 18, n° 5, p. 899–910, 2022.

FULOP, T. *et al.* Immunosenescence is both functional/adaptive and dysfunctional/maladaptive. **Seminars in Immunopathology**, [s. l.], vol. 42, n° 5, p. 521–536, 2020.

FURMAN, S.; GREEN, K.; LANE, T. E. COVID-19 and the impact on Alzheimer’s disease pathology. **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], 2023.

GONZALEZ-ORTIZ, F. *et al.* Brain-derived tau: a novel blood-based biomarker for Alzheimer’s disease-type neurodegeneration. **Brain**, [s. l.], vol. 146, n° 3, p. 1152–1165, 2023.

GONZALEZ-ORTIZ, F. *et al.* Preanalytical stability of plasma/serum brain-derived tau. **Alzheimer's & Dementia**, [s. l.], vol. 19, n° 10, p. 4764–4770, 2023.

GÖTZE, K. *et al.* Plasma neurofilament light chain as prognostic marker of cognitive decline in neurodegenerative diseases, a clinical setting study. **Alzheimer's Research & Therapy**, [s. l.], vol. 16, n° 1, p. 231, 2024.

GUGLIELMOTTO, M. *et al.* A β 1-42-mediated down-regulation of Uch-L1 is dependent on NF- κ B activation and impaired BACE1 lysosomal degradation. **Aging Cell**, [s. l.], vol. 11, n° 5, p. 834–844, 2012.

GUTMAN, E. G. *et al.* Long COVID: plasma levels of neurofilament light chain in mild COVID-19 patients with neurocognitive symptoms. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], vol. 29, n° 10, p. 3106–3116, 2024.

HAMPEL, H. *et al.* Measurement of Phosphorylated Tau Epitopes in the Differential Diagnosis of Alzheimer Disease. **Archives of General Psychiatry**, [s. l.], vol. 61, n° 1, p. 95, 2004.

HAMPSHIRE, A. *et al.* Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. **EClinicalMedicine**, [s. l.], vol. 39, p. 101044, 2021.

HARP, C. *et al.* Development of an age-adjusted model for blood neurofilament light chain. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, [s. l.], vol. 9, n° 4, p. 444–453, 2022.

HERNÁNDEZ-PARRA, H. *et al.* Alteration of the blood-brain barrier by COVID-19 and its implication in the permeation of drugs into the brain. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], vol. 17, 2023.

HEWITT, J. *et al.* The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. **The Lancet Public Health**, [s. l.], vol. 5, n° 8, p. e444–e451, 2020.

HOFMANN, A. *et al.* Comparative neurofilament light chain trajectories in CSF and plasma in autosomal dominant Alzheimer's disease. **Nature Communications**, [s. l.], vol. 15, n° 1, p. 9982, 2024.

HU, B. *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], vol. 19, n° 3, p. 141–154, 2021.

HU, Q. *et al.* Elevated plasma neurofilament light was associated with multi-modal neuroimaging features in Alzheimer's disease signature regions and predicted future tau deposition. **BMC Neurology**, [s. l.], vol. 24, n° 1, p. 236, 2024.

HUANG, C. *et al.* RETRACTED: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **The Lancet**, [s. l.], vol. 397, n° 10270, p. 220–232, 2021.

IBGE. **Censo Demográfico**. [S. l.], 2020.

ISHIKI, A. *et al.* Glial fibrillar acidic protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal lobar degeneration. **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], vol. 136, n° 2, p. 258–261, 2016.

LAW, M. C.; CHIU, P. K. F. Global COVID-19 vaccine hesitancy among elderly: A systematic review. **Vaccine: X**, [s. l.], vol. 21, p. 100584, 2024.

LEE, J. H. *et al.* Marital status, brain health, and cognitive reserve among diverse older adults. **Journal of the International Neuropsychological Society**, [s. l.], vol. 31, n° 1, p. 1–10, 2025.

LEHMANN, S. *et al.* Blood Neurofilament Levels Predict Cognitive Decline across the Alzheimer's Disease Continuum. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], vol. 24, n° 24, p. 17361, 2023.

LENNOL, M. P. *et al.* Transient Changes in the Plasma of Astrocytic and Neuronal Injury Biomarkers in COVID-19 Patients without Neurological Syndromes. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], vol. 24, n° 3, p. 2715, 2023.

LEVIN, A. T. *et al.* Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. **European Journal of Epidemiology**, [s. l.], vol. 35, n° 12, p. 1123–1138, 2020.

LIANG, C. *et al.* Plasma GFAP, NfL, and p-tau181 levels as early biomarkers of dementia in Chinese adults: Shenzhen community cohort study. **Aging Clinical and Experimental Research**, [s. l.], vol. 37, n° 1, p. 105, 2025.

LIU, Y.-H. *et al.* One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, [s. l.], vol. 79, n° 5, p. 509, 2022.

LÓPEZ-OTÍN, C. *et al.* Hallmarks of aging: An expanding universe. **Cell**, [s. l.], vol. 186, n° 2, p. 243–278, 2023.

LÓPEZ-OTÍN, C. *et al.* The Hallmarks of Aging. **Cell**, [s. l.], vol. 153, n° 6, p. 1194–1217, 2013.

MARWAHA, B. Role of Tau protein in long COVID and potential therapeutic targets. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], vol. 13, 2023.

NALBANDIAN, A. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, [s. l.], vol. 27, n° 4, p. 601–615, 2021.

NIANOGO, R. A. *et al.* Risk Factors Associated With Alzheimer Disease and Related Dementias by Sex and Race and Ethnicity in the US. **JAMA Neurology**, [s. l.], vol. 79, n° 6, p. 584, 2022.

NIKOLICH-ZUGICH, J. *et al.* SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. **GeroScience**, [s. l.], vol. 42, n° 2, p. 505–514, 2020.

OH, E. S.; VANNORS DALL, T. D.; PARKER, A. M. Post-acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection and Subjective Memory Problems. **JAMA Network Open**, [s. l.], vol. 4, n° 7, p. e2119335, 2021.

OLIVEIRA, I. M.; DUARTE, Y. A. de O.; ZANETTA, D. M. T. Prevalence of Systemic Arterial Hypertension Diagnosed, Undiagnosed, and Uncontrolled in Elderly Population: SABE Study. **Journal of Aging Research**, [s. l.], vol. 2019, p. 1–11, 2019.

OMS. Discurso de abertura do Diretor-Geral da OMS na coletiva de imprensa sobre a COVID-19. [s. l.], 2020.

OMS. Suíça: Uma definição de caso clínico de condição pós-COVID-19 por um consenso Delphi. [s. l.], 2021.

PARK, Y. *et al.* Tau, Glial Fibrillary Acidic Protein, and Neurofilament Light Chain as Brain Protein Biomarkers in Cerebrospinal Fluid and Blood for Diagnosis of Neurobiological Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], vol. 25, n° 12, p. 6295, 2024.

POON, W. W. *et al.* β -Amyloid (A β) Oligomers Impair Brain-derived Neurotrophic Factor Retrograde Trafficking by Down-regulating Ubiquitin C-terminal Hydrolase, UCH-L1. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], vol. 288, n° 23, p. 16937–16948, 2013.

PORCHIETTO, E. *et al.* UCH-L1 in Alzheimer's Disease: A Crucial Player in Dementia-Associated Mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], vol. 26, n° 18, p. 9012, 2025.

PRUDENCIO, M. *et al.* Serum neurofilament light protein correlates with unfavorable clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. **Science Translational Medicine**, [s. l.], vol. 13, n° 602, 2021.

QI, Xuetao *et al.* Emerging signs of Alzheimer-like tau hyperphosphorylation and neuroinflammation in the brain post recovery from COVID-19. **Aging Cell**, [s. l.], vol. 23, n° 11, 2024.

REIKEN, S. *et al.* Alzheimer's-like signaling in brains of COVID-19 patients. **Alzheimer's & Dementia**, [s. l.], vol. 18, n° 5, p. 955–965, 2022.

RODRÍGUEZ-QUERALTÓ, O. *et al.* Impact of Diabetes Mellitus and Frailty on Long-Term Outcomes in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes. **The Journal of nutrition, health and aging**, [s. l.], vol. 24, n° 7, p. 723–729, 2020.

ROMAGNOLO, A. *et al.* Neurological comorbidity and severity of COVID-19. **Journal of Neurology**, [s. l.], vol. 268, n° 3, p. 762–769, 2021.

ROSENMANN, H. *et al.* Tau Protein: Function and Pathology. **International Journal of Alzheimer's Disease**, [s. l.], vol. 2012, p. 1–2, 2012.

SALAMANNA, F. *et al.* Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. **Frontiers in Medicine**, [s. l.], vol. 8, 2021.

SALVIO, A. L. *et al.* High Levels of NfL, GFAP, TAU, and UCH-L1 as Potential Predictor Biomarkers of Severity and Lethality in Acute COVID-19. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], vol. 61, n° 6, p. 3545–3558, 2024.

SANTIAGO, E. R. C. *et al.* Prevalence of Systemic Arterial Hypertension and Associated Factors Among Adults from the Semi-Arid Region of Pernambuco, Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], 2019.

SANTORO, A.; BIENTINESI, E.; MONTI, D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity?. **Ageing Research Reviews**, [s. l.], vol. 71, p. 101422, 2021.

SILVA, R. de O. e; PEREIRA, J. N.; MILAN, E. G. P. Avaliação da qualidade de vida com o instrumento SF-36 durante a pandemia do COVID-19: Um estudo piloto. **Research, Society and Development**, [s. l.], vol. 10, n° 9, p. e17110917596, 2021.

SIMRÉN, J. *et al.* Establishment of reference values for plasma neurofilament light based on healthy individuals aged 5–90 years. **Brain Communications**, [s. l.], vol. 4, n° 4, 2022.

SKILLBÄCK, T. *et al.* Cerebrospinal fluid tau and amyloid- β_{1-42} in patients with dementia. **Brain**, [s. l.], vol. 138, n° 9, p. 2716–2731, 2015.

SOFRONIEW, M. V. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. **Trends in Neurosciences**, [s. l.], vol. 32, n° 12, p. 638–647, 2009.

SUN, B. *et al.* Characterization and Biomarker Analyses of Post-COVID-19 Complications and Neurological Manifestations. **Cells**, [s. l.], vol. 10, n° 2, p. 386, 2021.

TALKINGTON, G. M. *et al.* Neurological sequelae of long COVID: a comprehensive review of diagnostic imaging, underlying mechanisms, and potential therapeutics. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], vol. 15, 2025.

TAQUET, M. *et al.* Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. **The Lancet Psychiatry**, [s. l.], vol. 9, n° 10, p. 815–827, 2022.

TELSER, J. *et al.* Concentrations of Serum Brain Injury Biomarkers Following SARS-CoV-2 Infection in Individuals with and without Long-COVID—Results from the Prospective Population-Based COVI-GAPP Study. **Diagnostics**, [s. l.], vol. 13, n° 13, p. 2167, 2023.

TO, K. K.-W. *et al.* Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. **Emerging Microbes & Infections**, [s. l.], vol. 10, n° 1, p. 507–535, 2021.

VAKILI, K. *et al.* Critical complications of COVID-19: A descriptive meta-analysis study. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, [s. l.], vol. 21, n° 3, 2020.

VANDERHEIDEN, A.; KLEIN, R. S. Neuroinflammation and COVID-19. **Current Opinion in Neurobiology**, [s. l.], vol. 76, p. 102608, 2022.

VRETTOU, C. S. *et al.* A Prospective Study on Neural Biomarkers in Patients with Long-COVID Symptoms. **Journal of Personalized Medicine**, [s. l.], vol. 14, n° 3, p. 313, 2024.

WOOD, G. K. *et al.* Posthospitalization COVID-19 cognitive deficits at 1 year are global and associated with elevated brain injury markers and gray matter volume reduction. **Nature Medicine**, [s. l.], vol. 31, n° 1, p. 245–257, 2025.

XIE, M. *et al.* UCH-L1 Inhibition Decreases the Microtubule-Binding Function of Tau Protein. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s. l.], vol. 49, n° 2, p. 353–363, 2015.

YANG, X. *et al.* Increased phosphorylated tau (pTau-181) is associated with neurological post-acute sequelae of coronavirus disease in essential workers: a prospective cohort study before and after COVID-19 onset. **eBioMedicine**, [s. l.], vol. 123, p. 106106, 2026.

YANG, Z.; WANG, K. K. W. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. **Trends in Neurosciences**, [s. l.], vol. 38, n° 6, p. 364–374, 2015.

YBARRA, O. *et al.* Friends (and Sometimes Enemies) With Cognitive Benefits. **Social Psychological and Personality Science**, [s. l.], vol. 2, n° 3, p. 253–261, 2011.

YELIN, D. *et al.* ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], vol. 28, n° 7, p. 955–972, 2022.

YEUNG, S. P. *et al.* COVCOG 3—Trajectory of Long COVID: Longitudinal Changes in Symptoms and Cognitive Impairment. A Third Publication From the COVID and Cognition Study. **Applied Cognitive Psychology**, [s. l.], vol. 39, n° 2, 2025.

YU, Q. *et al.* UCH-L1 Inhibition Suppresses tau Aggresome Formation during Proteasomal Impairment. **Molecular Neurobiology**, [*s. l.*], 2017.

YÜCE, M.; FILIZTEKIN, E.; ÖZKAYA, K. G. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. **Biosensors and Bioelectronics**, [*s. l.*], vol. 172, p. 112752, 2021.

ZHANG, H. *et al.* Interaction between A β and Tau in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. **International Journal of Biological Sciences**, [*s. l.*], vol. 17, n^o 9, p. 2181–2192, 2021.

ZHANG, M. *et al.* Overexpression of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 (UCHL1) delays Alzheimer's progression in vivo. **Scientific Reports**, [*s. l.*], vol. 4, n^o 1, p. 7298, 2014.

ZHENG, Y. *et al.* A systematic review of self-medication practice during the COVID-19 pandemic: implications for pharmacy practice in supporting public health measures. **Frontiers in Public Health**, [*s. l.*], vol. 11, 2023.

ZINGAROPOLI, M. A. *et al.* Neuro-Axonal Damage and Alteration of Blood–Brain Barrier Integrity in COVID-19 Patients. **Cells**, [*s. l.*], vol. 11, n^o 16, p. 2480, 2022.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO PRÓGNÓSTICO DE IDOSOS APÓS INFECÇÃO POR COVID-19 EM MUNICÍPIOS DO SUL DE SANTA CATARINA: UM ACOMPANHAMENTO DA COGNIÇÃO, SAÚDE MENTAL E BIOMARCADORES ATÉ 2 ANOS APÓS A INFECÇÃO

Objetivo: Avaliação do prognóstico relacionado à demência, saúde mental e biomarcadores dos idosos até 2 anos após a infecção com COVID-19 em um município do Sul de Santa Catarina.

Período da coleta de dados: 05/01/2020 a 30/09/2022

Tempo estimado para cada coleta: 1 hora

Local da coleta: Domicílio dos indivíduos infectados ou não com COVID-19 que aceitarem a participar do estudo nos municípios de Criciúma, Urussanga, Morro da Fumaça e Cocal do Sul

Pesquisador/Orientador: Josiane Budni **Telefone:** (48) 3431-2539

Pesquisador/Acadêmico: Ariadne de Oliveira Marques **Telefone:** (48)999163368

Do Curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde da UNESC

Como convidado(a) para participar voluntariamente da pesquisa acima intitulada e aceitando participar do estudo, declaro que:

Poderei desistir a qualquer momento, bastando informar minha decisão diretamente ao pesquisador responsável ou à pessoa que está efetuando a pesquisa.

Por ser uma participação voluntária e sem interesse financeiro, não haverá nenhuma remuneração, bem como não terei despesas para com a mesma. No entanto, fui orientado(a) da garantia de ressarcimento de gastos relacionados ao estudo. Como prevê o item IV.3.g da Resolução CNS 466/2012, foi garantido a mim (participante de pesquisa) e ao meu acompanhante (quando necessário) o ressarcimento de despesas decorrentes da participação no estudo, tais como transporte, alimentação e hospedagem (quando necessário) nos dias em que for necessária minha presença para consultas ou exames.

Foi expresso de modo claro e afirmativo o direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/ indiretos e imediatos/ tardios pelo tempo que for necessário a mim (participante da pesquisa), garantido pelo(a) pesquisador(a) responsável (Itens II.3.1 e II.3.2, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

Estou ciente da garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Item IV.3.h, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

Os dados referentes a mim serão sigilosos e privados, preceitos estes assegurados pela Resolução nº 466/2012 do CNS - Conselho Nacional de Saúde - podendo eu solicitar informações durante todas as fases da pesquisa, inclusive após a publicação dos dados obtidos a partir desta.

Para tanto, fui esclarecido(a) também sobre os procedimentos, riscos e benefícios, a saber:

DETALHES DOS PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS NA PESQUISA

Av. Universitária, 1.105 – Bairro Universitário – CEP: 88.806-000 – Criciúma / SC
 Bloco Administrativo – Sala 31 | Fone:(48) 3431 2606 | etica@unesc.net | www.unesc.net/cep
 Horário de funcionamento do CEP: de segunda a sexta-feira, das 08h às 12h e das 13h às 17h.

Número Identificação: _____



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Serão realizado 4 visitas a cada 6 meses, em local pré estabelecido entre voluntário e entrevistador. O voluntário passará por uma coleta sanguínea, respeitando todos os procedimentos de segurança, após a coleta o voluntário juntamente com o pesquisador responderá os questionários sócio-demográfico e de saúde (elaborado pelo pesquisador), avaliação da capacidade cognitiva (mini-exame do estado mental, teste do desenho do relógio, teste de reconhecimento das figuras e teste de fluência verbal), sintomas depressivos (escala CES-D), sintomas de ansiedade generalizada (GAD-7), qualidade de vida (WHOQOL-BREF), capacidade funcional (Avaliação das Atividades Básicas de Vida Diária e das Atividades Instrumentais de Vida Diária).
 Todo o procedimento levará em torno de meia hora a uma hora, sendo que antes dos procedimentos o voluntário será apresentado ao trabalho, novamente, e assinará o termo correspondente.

RISCOS

O procedimento de coleta de sangue requer atenção e cuidado, pois existe como principal risco a contaminação pelo material biológico a ser coletado, e ainda o risco de contaminação pelo Covid-19. Após a coleta o risco de contaminação continua pela manipulação da amostra, por isso material de Epi's serão utilizados em todo o procedimento.

BENEFÍCIOS

Sendo um vírus novo e que atingiu várias países por todo o mundo, os idosos são o grupo mais vulnerável ao vírus, por suas comorbidades e ao enfraquecimento da imunidade. Sabe-se que o novo coronavírus infecta o sistema respiratório, porém o novo coronavírus precisa ser mais estudado pois ainda se sabe pouco deste vírus, e o que ele pode causar a longo prazo, principalmente na área neurológica. Portanto, este estudo tende a mostrar resultados significativos para a área clínica, ampliando conhecimentos e novas práticas clínicas, se necessária.

Declaro ainda, que tive tempo adequado para poder refletir sobre minha participação na pesquisa, consultando, se necessário, meus familiares ou outras pessoas que possam me ajudar na tomada de decisão livre e esclarecida, conforme a resolução CNS 466/2012 item IV.1.C.

Diante de tudo o que até agora fora demonstrado, declaro que todos os procedimentos metodológicos e os possíveis riscos, detalhados acima, bem como as minhas dúvidas, foram devidamente esclarecidos, sendo que, para tanto, firmo ao final a presente declaração, em duas vias de igual teor e forma, ficando na posse de uma e outra sido entregue ao(à) pesquisador(a) responsável

TCLE CEPUNESC – versão 2018 | Página 2 de 3

Número Identificação: _____




Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

(o presente documento será obrigatoriamente assinado na última página e rubricado em todas as páginas pelo(a) pesquisador(a) responsável/pessoa por ele(a) delegada e pelo(a) participante/responsável legal).

Em caso de dúvidas, sugestões e/ou emergências relacionadas à pesquisa, favor entrar em contato com o(a) pesquisador(a) Ariadne de Oliveira Marques pelo telefone (48) 9 9910-3368 e/ou pelo e-mail ariandnemarques@gmail.com.

Em caso de denúncias, favor entrar em contato com o Comitê de Ética – CEP/UNESC (endereço no rodapé da página).

O Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos (CEP) da Unesc pronuncia-se, no aspecto ético, sobre todos os trabalhos de pesquisa realizados, envolvendo seres humanos. Para que a ética se faça presente, o CEP/UNESC revisa todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos. Cabe ao CEP/UNESC a responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida na instituição, de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas. Tem também papel consultivo e educativo, de forma a fomentar a reflexão em torno da ética na ciência, bem como a atribuição de receber denúncias e requerer a sua apuração.

ASSINATURAS	
Voluntário(a)/Participante	Pesquisador(a) Responsável
_____ Assinatura	
Nome: _____ CPF: _____	_____ Assinatura
	Nome: Josiane Budni CPF: 040.857.239 - 60

Criciúma (SC), ____ de _____ de 202__.

TCLE CEP/UNESC – versão 2018 | Página 3 de 3

APENDICE B – QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS
SOCIODEMOGRÁFICOS E DE SAÚDE – ETAPA 1

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Grupo: 0 () CONTROLE 1 () CASO

Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) o sujeito leu, entendeu, teve tempo para tirar dúvidas, concordou em participar, assinou as duas vias originais e levou uma consigo.

Data do diagnóstico COVID-19: ____/____/____

Questionário:

1. Sobre a doença (COVID – 19) Quais foram seus sintomas e local de tratamento?

- 1 () Assintomático
2 () Sintomático leve (tratamento em casa, com medicamentos sintomáticos, necessitou atendimento médico para diagnóstico, orientações e monitoramento – UBS, UPA, médico particular)
3 () Sintomático moderado (tratamento em ambiente hospitalar – enfermaria)
4 () Sintomático grave (tratamento em UTI) – Quanto tempo:

8 () Não aplicável (controles)

2. Sobre o tratamento para a COVID-19 ou prevenção dela: Você tomou alguma medicação?

- 0 () Não
1 () Sim

3. Se sim, quais medicações?

- 1 () Hidroxicloroquina
2 () Cloroquina
3 () Azitromicina
4 () Ivermectina
5 () Vitamina D
6 () Vitamina C

ID: _____
DN: ____/____/____
Grupo _____

COVID1 _____

TempUTI _____

MedCOV _____

- 7 () Prednisona
 8 () Prednisolona
 9 () Hidrocortisona
 10 () Dexametasona
 11 () Betametasona
 12 () Metilprednisolona
 13 () Nitazoxanida
 14 () Zinco
 15 () Paracetamol/ dipirona
 16 () Ibuprofeno
 17 () Diclofenaco
 18 () Outra(s). Qual(is)? _____

MedC01 _____
 MedC02 _____
 MedC03 _____
 MedC04 _____
 MedC05 _____
 MedC06 _____
 MedC07 _____
 MedC08 _____
 MedC09 _____
 MedC10 _____
 MedC11 _____
 MedC11 _____
 MedC12 _____
 MedC13 _____
 MedC14 _____
 MedC15 _____
 MedC16 _____

4. Quantos anos completos você tem? _____
5. Qual seu sexo no nascimento?
 1 () Feminino
 2 () Masculino
6. Qual sua cor ou raça?
 1 () Amarela
 2 () Preta
 3 () Parda
 4 () Indígena
 5 () Branca
7. Quantos anos completos de estudo você tem? _____
8. Qual o seu grau de escolaridade mais alto?
 0 () Sem escolaridade
 1 () Fundamental incompleto
 2 () Fundamental completo
 3 () Médio incompleto
 4 () Médio completo
 5 () Superior incompleto
 6 () Superior completo

<p>9. Qual o seu estado civil?</p> <p>0 () Solteiro (a)</p> <p>1 () Casado (a)</p> <p>2 () Separado (a) / divorciado (a)</p> <p>3 () União estável/consensual</p> <p>4 () Viúvo (a)</p>	Civil ____
<p>10. Qual a sua ocupação atual?</p> <p>0 () Desempregado</p> <p>1 () Emprego formal - Se sim:</p> <p>2 () Profissionais de saúde - Trabalhando linha de frente</p> <p>3 () Profissional de saúde (demais)</p> <p>4 () Profissional de serviços essenciais (professores, segurança alimentação e limpeza)</p> <p>5 () Emprego informal</p> <p>6 () Estudante</p> <p>7 () Aposentado/ pensionista de qual area: _____</p> <p>8 () Do lar</p> <p>9 () Outras: _____</p>	Ocup ____
<p>10.1 Se está trabalhando houve mudança no trabalho pós pandemia?</p> <p>0 () Não</p> <p>1 () Trabalho em casa tempo integral</p> <p>2 () Trabalho em casa tempo parcial</p> <p>3 () Perdeu o emprego após a pandemia</p> <p>4 () Não se aplica</p>	Setrab ____
<p>11. Situação de moradia:</p> <p>0 () Próprio</p> <p>1 () Financiada (ainda pagando)</p> <p>2 () Alugada</p> <p>3 () Cedida</p> <p>4 () Não informado</p>	Morad ____
<p>12. Quantas pessoas moram com você? (Incluindo filhos, irmãos, parentes e amigos)? _____</p>	MoraN ____
<p>13. Pratica atividade física? Se sim, há quanto tempo e com qual frequência?</p> <p>0 () NÃO</p> <p>1 () SIM, há _____ meses/anos, _____ vezes por semana.</p>	

(As questões 14 até 19 referem-se ao período anterior do início da pandemia da COVID-19 - 26 de fevereiro de 2020)

14. Você teve o diagnóstico de algum dos seguintes problemas de saúde antes da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)?

14.1 Cardiopatia isquêmica/ infarto 0 () Não 1 () Sim

14.2 Hipertensão arterial sistêmica 0 () Não 1 () Sim

14.3 Insuficiência cardíaca? 0 () Não 1 () Sim

14.4 Diabetes mellitus? 0 () Não 1 () Sim

14.5 Artrite (doenças reumatológicas – autoimunes) 0 () Não 1 () Sim

14.6 Asma/DPOC 0 () Não 1 () Sim

14.7 Obesidade? 0 () Não 1 () Sim

14.8 Outros? 0 () Não 1 () Sim

Se sim, qual? _____

15. Como você classifica a qualidade do seu sono antes do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)?

1 () muito boa 2 () boa 3 () regular 4 () ruim 5 () muito ruim

16. Você teve diagnóstico de **depressão ANTES** do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020), realizado por profissional médico?

1 () SIM

0 () NÃO – Avance para questão 20.

Data do diagnóstico: __/__/__

17. Você consultou com psiquiatra, clínico geral ou outro profissional em função da **depressão** nos últimos 12 meses, **ANTES** do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)?

1 () SIM Qual(s): _____
0 () NÃO

18. Quantas vezes nos últimos 12 meses (**ANTES** do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)? _____

19. Fez uso de medicações psiquiátricas para depressão, **ANTES** do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)?

1 () SIM (preencha o quadro abaixo)
0 () NÃO

Medicação:				
Dose(via/dose diária/frequência)				
Data de início:				
Data do fim:				

(Agora vamos falar sobre depressão APÓS do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)

20. Você teve diagnóstico ou piora dos sintomas de **depressão APÓS** início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)?

1 () SIM – Diagnóstico após a COVID-19
2 () SIM – Piora dos sintomas
0 () NÃO – Avance para a questão 24

Data do diagnóstico: __/__/__

MedDep _____

MedD1 _____

MedD1dos _____

MedD1DI: _____

MedD1DF: _____

_____/_____/_____

MedD2 _____

MedD2dos _____

MedD2DI: _____

MedD2DF: _____

_____/_____/_____

MedD3 _____

MedD3dos _____

MedD3DI: _____

MedD3DF: _____

_____/_____/_____

MedD4 _____

MedD4dos _____

MedD4DI: _____

MedD4DF: _____

_____/_____/_____

(Agora vamos falar sobre depressão APÓS do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)

20. Você teve diagnóstico ou piora dos sintomas de **depressão APÓS** início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)?

1 () SIM – Diagnóstico após a COVID-19
2 () SIM – Piora dos sintomas
0 () NÃO – Avance para a questão 24

Data do diagnóstico: __/__/__

DiagDep2 _____

DataDep2 _____

_____/_____/_____

PsiquDep2 _____

21. Você consultou com psiquiatra, clínico geral ou outro profissional em função da depressão, **APÓS** início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)?

1 () SIM Qual(s): _____
0 () NÃO

NumConsD2 _____

ModMedD _____

MedD1a _____

MedD1aDOS _____

MedD1aDI: _____

_____/_____/_____

MedD1aDF: _____

_____/_____/_____

MedD2a _____

MedD2aDOS _____

MedD2aDI: _____

_____/_____/_____

MedD2aDF: _____

_____/_____/_____

MedD3a _____

MedD3aDOS _____

MedD3aDI: _____

_____/_____/_____

MedD3aDF: _____

_____/_____/_____

MedD4a _____

MedD4aDOS _____

MedD4aDI: _____

_____/_____/_____

MedD4aDF: _____

_____/_____/_____

22. Quantas vezes (**APÓS** início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)? _____

23. Modificou ou iniciou medicações psiquiátricas para depressão, **APÓS** início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)?

1 () SIM (preencha o quadro abaixo)
0 () NÃO

Medicação:				
Dose: (via/dose diária/frequência)				
Data de início				
Data do fim				

Agora vamos falar sobre ansiedade ANTES do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)

24. Você teve diagnóstico de ansiedade **ANTES** do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020), realizado por profissional médico?

1 () SIM
0 () NÃO – Avance para a questão 28
Data: ____/____/____

DiagAns _____

DataAns _____

_____/_____/_____

25. Você consultou com psiquiatra, clínico geral ou outro profissional em função da ansiedade, **ANTES** do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)?

1 () SIM Qual(s): _____
0 () NÃO

PsiquAns _____

26. Quantas vezes nos últimos 12 meses (ANTES do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)? ____	NumConsA ____																								
27. Fez uso de medicações psiquiátricas para ansiedade, ANTES do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)? 1 () SIM (preencha o quadro abaixo) 0 () NÃO	MedAns ____																								
<table border="1"> <tr> <td>Nome</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dose: (via/dose diária/frequência)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Data de início:</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Data do fim:</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Nome						Dose: (via/dose diária/frequência)						Data de início:						Data do fim:						MedA1 ____ MedA1dos ____ MedA1DI: ____/____/____ MedA1DF: ____/____/____ MedA2 ____ MedA2dos ____ MedA2DI: ____/____/____ MedA2DF: ____/____/____ MedA3 ____ MedA3dos ____ MedA3DI: ____/____/____ MedA3DF: ____/____/____ MedA4 ____ MedA4dos ____ MedA4DI: ____/____/____ MedA4DF: ____/____/____
Nome																									
Dose: (via/dose diária/frequência)																									
Data de início:																									
Data do fim:																									
28. Necessidade de HOSPITALIZAÇÃO POR CAUSA PSIQUIÁTRICA nos últimos 12 meses, ANTES do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)? 1 () SIM 0 () NÃO	HospPsiq ____																								
Agora falaremos sobre ansiedade APÓS o início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)																									
29. Você teve diagnóstico ou piora dos sintomas ansiosos APÓS o início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020), realizado por profissional médico?	DiagAns2 ____																								

- 1 () SIM – Diagnóstico após a COVID-19
 2 () SIM – Fioira dos sintomas após a COVID-19
 0 () NÃO – Avance para a questão 33.

Data: __/__/__

30. Você consultou com psiquiatra, clínico geral ou outro profissional em função da ansiedade, APÓS do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)?

- 1 () SIM Qual(s)?: _____
 0 () NÃO

31. Quantas vezes APÓS o início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)? ____

32. Iniciou ou modificou as medicações psiquiátricas para ansiedade APÓS o início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)?

- 1 () SIM (preencha o quadro abaixo)
 0 () NÃO

Medicação				
Dose: (Via/dose diária/frequência)				
Data de início:				
Data do fim:				

DataAns2
 __/__/__

PsiquAns2_____

NumConsA2_____

MedAns2_____

MedA1a_____

MedA1ados_____

MedA1aDI:
 __/__/__

MedA1aDF:
 __/__/__

MedA2a_____

MedA2ados_____

MedA2aDI:
 __/__/__

MedA2aDF:
 __/__/__

MedA3a_____

MedA3ados_____

MedA3aDI:
 __/__/__

MedA3aDF:
 __/__/__

MedA4a_____

MedA4ados_____

MedA4aDI:
 __/__/__

MedA4aDF:
 __/__/__

MedA4aDI:
 __/__/__

MedA4ados_____

MedA4aDI:
 __/__/__

MedA4aDF:
 __/__/__

MedA4aDI:
 __/__/__

HospPsiqu2_____

FumoAt_____

FrqNot_____

Inf_____

33. Necessidade de HOSPITALIZAÇÃO POR CAUSA PSIQUIÁTRICA, APÓS do início da pandemia da COVID-19 (26 de fevereiro de 2020)?

- 1 () SIM
 0 () NÃO

34. Atualmente, você é fumante?

- 1 () SIM
 0 () NÃO

35. Com que frequência você se informa sobre a pandemia da COVID-19 (busca notícias e informações sobre)

- 0 () nunca 1 () raramente 2 () quase sempre/frequentemente 3 () sempre

35.1 Qual a fonte de informação:

- 0 () Rádio
 1 () TV aberta
 2 () Tv a cabo
 3 () Jornal – mídia impressa
 4 () internet (ex.: sites de notícias, youtube)
 5 () Mídias sociais (Facebook/ Instagram/ Twitter)
 6 () Whatsapp

Entrevistador: _____

Data: _____

Agora falaremos de memória

46. Há relato de esquecimento frequente nos últimos 30 dias

- 1 SIM
0 NÃO

47. Há reclamação de esquecimento de tarefas diárias nos últimos 30 dias

- 1 SIM
0 NÃO

48. Você já realizou consulta com neurologista() ou geriatra()

- 1 SIM Especifique motivo: _____
0 NÃO

49. Possui diagnóstico de demência ou declínio cognitivo leve?

- 1 SIM
0 NÃO

50. Toma algum remédio para memória

- 1 SIM Qual: _____
0 NÃO

51. Você percebe certa dificuldade em lembrar-se das coisas, pessoas ou situações. nos últimos 30 dias

- 1 SIM
0 Não

52. Em sua opinião essa perda de memória ocorre: nos últimos 30 dias

- 1 Sempre
2 Quase sempre
3 Raramente
0 Nunca

53. Depois do Covid-19 possui perda de memória frequente

- 1 SIM
0 NÃO
2 Não teve covid-19

54. Se SIM, essa frequência é:

- 1 Sempre
2 Quase sempre
3 Raramente
0 Nunca

55. Antes do Covid-19 como era a sua memória

- 1 Boa
2 Muito boa
3 Ruim
0 Muito Ruim

48. Você já realizou consulta com neurologista ou geriatra:

- 1 () SIM Especifique motivo: _____
0 () NÃO

49. Possui diagnóstico de demência ou declínio cognitivo leve?

- 1 () SIM
0 () NÃO

50. Toma algum remédio para memória?

- 1 () SIM Qual: _____
0 () NÃO

51. Você percebe certa dificuldade em lembrar-se das coisas, pessoas ou situações **nos últimos 30 dias?**

- 1 () SIM
0 () Não

52. Em sua opinião essa perda de memória ocorre: **nos últimos 30 dias**

- 1 () Sempre
2 () Quase sempre
3 () Raramente
0 () Nunca

53. Depois do Covid-19 possui perda de memória?

- 1 () SIM
0 () NÃO
2 () Não teve covid-19

54. Se SIM, qual a frequência:

- 1 () Sempre
2 () Quase sempre
3 () Raramente
0 () Nunca

55. Antes da Covid-19 já possuía perda de memória?

- 1 () SIM
0 () NÃO
2 () Não teve covid-19

56. Se SIM, qual a frequência:

- 1 () Sempre
2 () Quase sempre
3 () Raramente
0 () Nunca

ANEXOS

ANEXO A – CARTA DE ACEITO DO CEP



RESOLUÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UNESC, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) Ministério da Saúde analisou o projeto abaixo:

Parecer n.: 5.312.217

CAAE: 36856020.8.0000.0119

Pesquisador(a) Responsável: Josiane Budni

Pesquisador(a): Leticia Klima Felipe;

Nayara de Souza Moraes.

Título: AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO DE IDOSOS APÓS INFECÇÃO POR COVID-19 EM MUNICÍPIOS DO SUL DE SANTA CATARINA: UM ACOMPANHAMENTO DA COGNIÇÃO, SAÚDE MENTAL E BIOMARCADORES ATÉ 2 ANOS APÓS A INFECÇÃO


Este projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais. Todas e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada ao CEP. Os membros do CEP não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

Criciúma, 25 de março de 2022


Marco Antônio da Silva
 Coordenador do CEP

ANEXO B – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

ORIENTAÇÃO		
* Qual é o (ano) (estação) (dia/semana) (dia/mês) e (mês).	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
* Onde estamos (país) (estado) (cidade) (rua ou local ²) (andar).	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
REGISTRO		
* Dizer três palavras: PENTE RUA AZUL . Pedir para prestar atenção pois terá que repetir mais tarde. Pergunte pelas três palavras após tê-las nomeado. Repetir até que evoque corretamente e anotar número de vezes: ____	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
ATENÇÃO E CÁLCULO		
* Subtrair: 100-7 (5 tentativas: 93 – 86 – 79 – 72 – 65) * Alternativo ¹ : série de 7 dígitos (5 8 2 6 9 4 1)	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
EVOCAÇÃO		
* Perguntar pelas 3 palavras anteriores (pente-rua-azul)	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
LINGUAGEM		
* Identificar lápis e relógio de pulso	<input type="text"/>	<input type="text" value="2"/>
* Repetir: "Nem aqui, nem ali, nem lá".	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Seguir o comando de três estágios: "Pegue o papel com a mão direita, dobre ao meio e ponha no chão".	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
* Ler 'em voz baixa' e executar: FECHE OS OLHOS	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Escrever uma frase (um pensamento, idéia completa)	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Copiar o desenho:		
		
TOTAL:	<input type="text"/>	<input type="text"/>