

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

GISLENE DINIZ MORAIS

ATIVIDADE E COMPLEXIDADE NO EEG E IMPACTO DO EFEITO DO  
TREINAMENTO FÍSICO E COGNITIVO NA COVID LONGA

UBERABA

2022

GISLENE DINIZ MORAIS

ATIVIDADE E COMPLEXIDADE NO EEG E IMPACTO DO EFEITO DO  
TREINAMENTO FÍSICO E COGNITIVO NA COVID LONGA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro em Associação com a Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para o título de mestre em fisioterapia.

Orientadora: Prof. Dra. Luciane Aparecida Pascucci Sande de Souza

UBERABA

2022

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro**

M825a      Morais, Gislene Diniz  
              Atividade e complexidade no EEG e impacto do efeito do treinamento  
              físico e cognitivo na COVID longa / Gislene Diniz Morais. -- 2022.  
              87 f. : il., fig., graf., tab.

              Dissertação (Mestrado em Fisioterapia) -- Universidade Federal do  
              Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2022  
              Orientadora: Profa. Dra. Luciane Aparecida Pascucci Sande de Souza

              1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Exercício físico. 4. Terapia de  
              reestruturação cognitiva. 5. Eletroencefalografia. 6. Smartphone. I. Souza,  
              Luciane Aparecida Pascucci Sande de. II. Universidade Federal do Triângulo  
              Mineiro. III. Título.

CDU 578.834

GISLENE DINIZ MORAIS

ATIVIDADE E COMPLEXIDADE NO EEG E IMPACTO DO EFEITO DO  
TREINAMENTO FÍSICO E COGNITIVO NA COVID LONGA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro em Associação com a Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para o título de mestre em fisioterapia.

Orientadora: Prof. Dra. Luciane Aparecida Pascucci Sande de Souza

25 de novembro de 2022.

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Gustavo José Luvizutto  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro-UFTM

---

Profa. Dra. Marineia Crosara de Resende  
Universidade Federal de Uberlândia-UFU

---

Profa. Dra. Luciane Aparecida Pascucci Sande de Souza  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro-UFTM

Dedico esta dissertação primeiramente a Deus, por sempre me mostrar as oportunidades na vida de poder fazer o bem aos que precisam. Ao Walter Júnior, pela presença diária lutando e sonhando comigo, ao Gustavo e Augusto, filhos maravilhosos, que fazem com que eu procure ser melhor a cada dia; a minha família por me apoiar na realização desse sonho.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus a dádiva da vida, por me proporcionar sabedoria, discernimento, persistência para ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso, e me guiar durante todo o processo. Mais uma etapa vencida. Dois anos de conhecimentos adquiridos e desafios superados. Agora mudam-se as metas e as expectativas para novas conquistas.

Agradeço à minha sobrinha Kissyhosan colega de profissão, de mestrado e amiga que tanto me ajudou, me deu apoio nas horas difíceis e que me estimulou a não desistir. Juntas compartilhamos muitos momentos e angústias, mas sobretudo, superamos as dificuldades. Muito obrigada pela parceria, amizade e paciência.

Agradeço ao meu esposo Walter Júnior, pelo companheirismo incansável, que como sempre, esteve ao meu lado me apoiando em todos os momentos, obrigada pelo carinho e paciência. Aos meus filhos, Gustavo e Augusto, que souberam lidar com a minha ansiedade, com a escassez de tempo para estar com eles, obrigada por se mostrarem sempre presentes, que sempre me estimularam durante essa jornada e por permitirem que eu concluísse mais esta etapa.

Aos meus pais, Cilene (in memoriam) e Walmiro, pelo amor e dedicação que sempre tiveram me apoiando, guiando e orientando a seguir o caminho para a concretização dos meus sonhos, devo tudo a vocês por serem os responsáveis por quem sou hoje.

Aos meus irmãos Gilson e Gilberto pela parceria e colaboração, que sempre me incentivaram a ultrapassar todos os desafios, acreditando sempre em mim. Sei o quão importante são as pessoas na nossa caminhada.

Agradeço as pessoas, que prontamente se dispunham em participar deste estudo e sempre felizes em ajudar, sendo que o principal objetivo é que eu possa ajudá-los ainda mais. Vocês foram essenciais.

Agradeço a minha querida orientadora Prof. Dra. Luciane Aparecida Pascucci Sande de Souza por sua orientação e paciência no desenvolvimento deste trabalho. Obrigada pelo

acolhimento, pela generosidade, por todo conhecimento compartilhado e acima de tudo pela confiança em mim. Minha eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. Gustavo Luvizutto, por todas as sugestões valiosas para que esse trabalho pudesse ser realizado.

Aos colegas de Pesquisa, em especial Pablo, a Edilaine e o Eduardo Neto, pela colaboração, troca de conhecimentos e incentivo. E a todos do grupo Neurociência aplicada à Reabilitação, pelo apoio e incentivo, por terem me ajudado em muitas etapas e enfrentado junto comigo essa jornada.

A Universidade Federal do Triângulo Mineiro e ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Fisioterapia, por possibilitar a oportunidade de realizar este estudo.

Aos Docentes do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Fisioterapia, que mesmo em meio a pandemia vivenciada, se fizeram presentes, e contribuíram para meu crescimento profissional.

A todos que contribuíram para a conclusão deste trabalho, o meu sincero obrigada.

*“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar” -*

**Josué 1:9**

## RESUMO

**Introdução:** Os pacientes afetados pelo novo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) podem desenvolver um amplo espectro de manifestações neurológicas, com redução da atividade cerebral e piora da função cognitiva no primeiro ano da doença. Além disso, diversos tratamentos de reabilitação vêm sendo desenvolvidos com objetivo de reduzir o impacto funcional da COVID longa. **Objetivos:** esta dissertação de mestrado teve dois objetivos, apresentados em duas propostas de artigos: 1) avaliar a atividade e complexidade do eletroencefalografia (EEG) em tarefas motoras e cognitivas na COVID longa: análise de coorte prospectiva; 2) avaliar o impacto do treinamento físico-cognitivo com auxílio de smartphone sobre habilidades cognitivas na COVID longa: ensaio clínico randomizado. **Métodos:** Para o primeiro objetivo foi realizado estudo de coorte prospectivo de pacientes com SARS-Cov-2 com duração de 12 meses. Participaram 83 indivíduos, sendo 53 com infecção por SARS-Cov-2 e 30 assintomáticos. Foi avaliada a atividade elétrica cerebral por meio de EEG sobre os locais de representações das áreas frontais, centrais e temporais durante o repouso, tarefa motora e cognitiva. Foram extraídos parâmetros de Hjorth (1970) no domínio do tempo (atividade e complexidade), com base em características não lineares do EEG. As avaliações foram realizadas de 0-3 meses, 3-6 meses e 6-12 meses após quadro de infecção aguda. Para o segundo objetivo foi realizado Ensaio Clínico Randomizado (ECR) unicêntrico, uni-cego e de grupos paralelos com indivíduos com COVID longa (fase crônica) randomizados em dois grupos: 1) PTC (treinamento físico e cognitivo): n=25 e 2) PT (treinamento físico, controle): n=22. As habilidades cognitivas foram avaliadas por meio do aplicativo móvel CogScore4, que mensura: tempo e a qualidade de reação, e de decisão, atenção e controle da impulsividade. A intervenção foi realizada três vezes por semana, totalizando 15 sessões, de aproximadamente 30 minutos cada. As sessões de treinamento físico foram disponibilizadas no YouTube, e o treinamento cognitivo no aplicativo móvel Sensorial Moove1. **Resultados:** No primeiro estudo foi observado que a atividade e a complexidade diminuíram em todos os canais avaliados durante o TMT-A e TMT-B, porém, a atividade e a complexidade aumentaram em todos os canais durante o BBT. Na comparação entre os grupos houve aumento da atividade em repouso no grupo COVID-19 (0-3 meses) e aumento da atividade no TMT-A no grupo COVID-19 (0-3 meses) comparado ao controle, aumento da atividade no TMT-B no grupo COVID (3-6 meses) comparado ao controle, e redução da atividade em repouso e durante tarefa cognitiva de 6-12 meses (fase mais tardia). Na análise de complexidade do EEG, houve alteração em apenas um canal (canal 2). Houve

redução da complexidade no repouso no grupo COVID-19 aos 6-12 meses comparada ao grupo controle, e aumento da complexidade durante o TMT-A no grupo COVID-19 aos 6-12 meses comparada ao grupo controle. No estudo 2 foram observados aumento na qualidade de decisão após intervenção em ambos os grupos: PCT ( $p < 0,001$ ), PT ( $p = 0,003$ ), diferença entre as avaliações finais dos grupos PCT e PT ( $p = 0,007$ ), indicando aumento da qualidade de decisão no grupo PCT em relação ao PT. Foi observado aumento na atenção e controle da impulsividade após intervenção em ambos os grupos: PCT ( $p = 0,001$ ), PT ( $p = 0,004$ ) e PCT ( $p = 0,0004$ ), PT ( $p = 0,02$ ), respectivamente. **Conclusão:** Foi observado padrão de atividade e complexidade aumentado nas tarefas cognitivas e reduzido durante a tarefa motora em ambos os grupos. Além disso, foi observado aumento da atividade em repouso e no TMT-A nas fases iniciais; redução da atividade e complexidade em repouso e durante tarefa cognitiva na COVID longa comparada ao grupo controle. No estudo 2, observamos que o grupo PTC apresentou melhor desempenho na variável qualidade de decisão em relação ao controle.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; COVID longa; exercício físico; treino cognitivo; smartphone; eletroencefalograma; atividade cerebral.

## LISTA DE FIGURAS E QUADROS

### ARTIGO 1

- Figura 1 Esquema de posicionamento dos eletrodos.....22
- Figura 2 Diagrama de blocos descrevendo as etapas de análise e processamento dos sinais.....23
- Figura 3 Atividade do EEG dos indivíduos sintomáticos e assintomáticos nos canais F3-Fz, F4-F8, F7-F3, Fp1-Fp2, T3-C3, C4-T4 durante o repouso, entre tarefas cognitivas e motora.....27
- Figura 4 Complexidade do EEG dos indivíduos sintomáticos e assintomáticos nos canais F3- Fz, F4-F8, F7-F3, Fp1-Fp2, T3-C3, C4-T4 durante o repouso, entre tarefas cognitivas e motora..... 29
- Figura 5 Atividade e Complexidade do EEG dos indivíduos sintomáticos e assintomáticos entre os grupos e entre tarefas.....30

### ARTIGO 2

- Figura 1 Fluxograma dos Indivíduos incluídos no estudo.....46
- Figura 2 Avaliação no teste de qualidade de decisão entre os grupos e momentos de avaliação.....48
- Figura 3 Avaliação no teste de atenção entre os grupos e momentos de avaliação.....48
- Figura 4 Avaliação no teste de controle de impulsividade entre os grupos e momentos de avaliação.....49

## **LISTA DE TABELAS**

### **ARTIGO 1**

Tabela 1	Dados clínicos e demográficos de ambos os grupos.....	25
----------	---	----

### **ARTIGO 2**

Tabela 1	Dados clínicos e demográficos de ambos os grupos.....	47
----------	---	----

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>15</b>
4.1	ARTIGO 1.....	16
4.2	ARTIGO 2.....	38
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>55</b>
	<b>REFEFÊNCIAS.....</b>	<b>56</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>58</b>
	APÊNDICE A – MATERIAL SUPLEMENTAR.....	59
	APÊNDICE B – MATERIAL SUPLEMENTAR.....	65
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>67</b>
	ANEXO A - FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE CASO CONFIRMADO COVID-19.....	68
	ANEXO B - MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA).....	70
	ANEXO C - TRAIL MAKING TEST.....	71
	ANEXO D - BOX AND BLOCK TEST.....	74
	ANEXO E - LINKS PARA BAIXAR O APLICATIVO NO CELULAR.....	75
	ANEXO F - LINKS DO PROTOCOLO DE TREINOS PROJETO COVID LONGA.....	76

## 1 INTRODUÇÃO

Os pacientes afetados pelo novo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) podem desenvolver um amplo espectro de manifestações neurológicas que afetam o sistema nervoso central e periférico devido ao aumento da resposta inflamatória sistêmica (ELLUL et al., 2020). Mesmo após a resolução do quadro agudo da doença, os pacientes podem manifestar diversos sintomas de longa duração, entre eles, fadiga mental e física (CARFI et al., 2020; EL SAYED; SHOKRY; GOMAA, 2021; FERRARO et al., 2021; ORTELLI et al., 2020; TOWNSEND et al., 2020), declínio cognitivo (APPELT et al., 2022) e impacto substancial na funcionalidade, atividades de vida diária e qualidade de vida (BAPTISTA et al., 2020).

Se os sinais e sintomas de COVID-19 permanecerem 4 a 12 semanas após a infecção aguda o paciente é classificado como COVID-19 sintomática em andamento; se os sinais e sintomas que se desenvolvem durante ou após uma infecção consistente com COVID-19 continuam por mais de 12 semanas e não são explicados por um diagnóstico alternativo o paciente é classificado como síndrome pós-COVID-19. Geralmente se apresenta com grupos de sintomas, muitas vezes sobrepostos, que podem flutuar e mudar ao longo do tempo e podem afetar qualquer sistema do corpo. Além disso, o termo “COVID-19 longa” é comumente usado para descrever sinais e sintomas que continuam ou se desenvolvem após o COVID-19 agudo, incluindo tanto a síndrome COVID-19 sintomática em andamento (de 4 a 12 semanas) quanto a síndrome pós-COVID-19 (12 semanas ou mais) (NICE, 2020). Os mecanismos subjacentes da COVID longa ainda são amplamente desconhecidos, mas as hipóteses incluem inflamação de processos autoimunes, lesão e cicatrização de órgãos, hipercoagulabilidade, lesão endotelial, microcoágulos ou proteína viral persistente no corpo, podendo ocorrer em pacientes hospitalizados ou com quadro leve (ALWAN, 2021)

Dentre os sistemas acometidos, diversos autores têm demonstrado alterações no sistema nervoso central e periférico de pacientes com COVID-longa, mesmo após 1 ano do diagnóstico. Versace et al. (2021) demonstraram evidências neurofisiológicas de comprometimento grave dos circuitos intracorticais GABAérgicos em pacientes que se recuperaram de COVID-19 com várias manifestações neurológicas centrais e periféricas e que evoluíram com fadiga crônica e comprometimento das funções cognitivas. Appelt et al. (2022) encontraram redução da atividade cerebral em repouso e durante tarefas cognitivas em pacientes com COVID-19, sendo associado à piora da função cognitiva no primeiro ano da doença.

Diversos tratamentos de reabilitação vêm sendo desenvolvidos com objetivo de reduzir o impacto funcional da COVID longa, incluindo gerenciamento de fadiga, retreinamento respiratório e apoio psicológico ou psiquiátrico (NICE, 2020). Vários ensaios iniciais e séries de casos sugerem que a reabilitação física ou cognitiva da COVID longa pode melhorar os sintomas à longo prazo (EILAM-stock et al., 2021; GÓMEZ et al., 2021; ROSEN et al., 2022). Portanto, avaliar a atividade cerebral nas tarefas motoras e cognitivas e avaliar o efeito do treinamento físico cognitivo nos indivíduos com COVID longa pode ser importante para entender a evolução da doença à longo prazo, bem como quais estratégias de reabilitação podem ser implementadas no futuro.

## **2 OBJETIVOS**

Esta Dissertação consiste em dois artigos científicos cujos objetivos são:

### **2.1 Artigo 1**

#### **2.1.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a atividade elétrica cerebral descrita no EEG no grupo controle - pessoas assintomáticas para COVID-19 e no grupo de pessoas com COVID-19.

#### **2.1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

Comparar os sinais apresentados entre o grupo controle e o grupo de pessoas com COVID-19, com relação a tarefas, a atividade e a complexidade do EEG, ao longo de 0-3 meses, 3-6 meses e de 6-12 meses.

### **2.2 Artigo 2**

#### **2.2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar o efeito do treinamento físico-cognitivo, com auxílio de smartphone, nas habilidades cognitivas na síndrome pós-COVID.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

Essa Dissertação foi dividida em dois produtos: um estudo de coorte prospectiva e um ensaio clínico.

O Artigo 1 trata-se de estudo de coorte prospectivo de pacientes com SARS-Cov-2 com duração de 12 meses. Participaram 83 indivíduos, sendo 53 com infecção por SARS-Cov-2 e 30 assintomáticos, pareados por sexo e idade. Foi avaliada a atividade elétrica cerebral por meio de eletroencefalografia (EEG) sobre os locais de representações das áreas frontais, centrais e temporais (Canal 0 – F3-Fz, Canal 1 – F4 – F8, Canal 2 – F7-F3, Canal 3 – Fp1-Fp2, Canal 4– T3-C3 e Canal 5 – C4-T4). O EEG foi coletado dos indivíduos durante 4 tarefas: 1) em repouso; 2) realizando uma tarefa motora de coordenação denominada Box and Blocks Test (BBT); 3) realizando tarefa cognitiva Trail Making Test Parte A (TMT-A); 4) realizando tarefa cognitiva TMT parte B (TMT-B). Foram extraídos parâmetros de Hjorth (1970) no domínio do tempo (atividade e complexidade), com base em características não lineares do EEG. As avaliações foram realizadas de 0-3 meses, 3-6 meses e 6-12 meses após quadro de infecção aguda. Os dados de EEG (atividade e complexidade) de ambos os grupos e nas diferentes tarefas foram comparados por ANOVA fatorial. O teste de comparação múltipla de Bonferroni foi calculado para cada comparação.

O Artigo 2 trata-se de ensaio clínico, randomizado, uni-cego e de grupos paralelos com indivíduos com COVID longa (fase crônica) randomizados em dois grupos: 1) PTC: n=25 e 2) PT (treinamento físico, controle): n=22. As habilidades cognitivas foram avaliadas por meio do aplicativo móvel CogScore4, que mensura: tempo e a qualidade de reação, e de decisão, atenção e controle da impulsividade. A intervenção foi realizada três vezes por semana, totalizando 15 sessões, de aproximadamente 30 minutos cada. As sessões de treinamento físico foram disponibilizadas no YouTube, e o treinamento cognitivo no aplicativo móvel Sensorial Moove1. ANOVAs oneway com testes post hoc de Tukey foram realizados para comparar o efeito das intervenções nas funções cognitivas.

### **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os resultados e discussões, além da estrutura completa de cada artigo são apresentados a seguir.

## 4.1 ARTIGO 1

TÍTULO: ATIVIDADE E COMPLEXIDADE DO EEG EM TAREFAS MOTORAS E COGNITIVAS NA COVID LONGA: ANÁLISE DE COORTE PROSPECTIVA

### 4.1.1 Resumo

**Introdução:** As alterações neurológicas decorrentes do SARS-CoV-2 podem ter impactos negativos na funcionalidade à longo prazo, seja por alterações do sistema nervoso central ou periférico. Nesse sentido, este estudo teve como objetivo avaliar a atividade elétrica cerebral (atividade e complexidade) de pessoas após quadro de COVID-19. **Materiais e Métodos:** Trata-se de estudo de coorte prospectivo de pacientes com SARS-Cov-2 com duração de 12 meses. Participaram 83 indivíduos, sendo 53 com infecção por SARS-Cov-2 e 30 assintomáticos, pareados por sexo e idade. Foi avaliada a atividade elétrica cerebral por meio de eletroencefalografia (EEG) sobre os locais de representações das áreas frontais, centrais e temporais (Canal 0 – F3-Fz, Canal 1 – F4 – F8, Canal 2 – F7-F3, Canal 3 – Fp1-Fp2, Canal 4 – T3-C3 e Canal 5 – C4-T4). O EEG foi coletado dos indivíduos durante 4 tarefas: 1) em repouso; 2) realizando uma tarefa motora de coordenação denominada Box and Blocks Test (BBT); 3) realizando tarefa cognitiva Trail Making Test Parte A (TMT-A); 4) realizando tarefa cognitiva TMT parte B (TMT-B). Foram extraídos parâmetros de Hjorth (1970) no domínio do tempo (atividade e complexidade), com base em características não lineares do EEG. As avaliações foram realizadas de 0-3 meses, 3-6 meses e 6-12 meses após quadro de infecção aguda. Os dados de EEG (atividade e complexidade) de ambos os grupos e nas diferentes tarefas foram comparados por ANOVA fatorial. O teste de comparação múltipla de Bonferroni foi calculado para cada comparação. **Resultados:** Durante o TMT-A e TMT-B, a atividade e a complexidade diminuíram em todos os canais avaliados, porém, a atividade e a complexidade aumentaram em todos os canais durante o BBT. Na comparação entre os grupos houve aumento da atividade em repouso no grupo COVID-19 (0-3 meses) e aumento da atividade no TMT-A no grupo COVID-19 (0-3 meses) comparado ao controle, aumento da atividade no TMT-B no grupo COVID (3-6 meses) comparado ao controle, e redução da atividade em repouso e durante tarefa cognitiva de 6-12 meses (fase mais tardia). Na análise de complexidade do EEG, houve alteração em apenas um canal (canal 2). Houve redução da complexidade no repouso no grupo COVID-19 aos 6-12 meses comparada ao grupo controle, e aumento da complexidade durante o TMT-A no grupo COVID-19 aos 6-12 meses comparada ao grupo controle. **Conclusão:** Foi observado padrão de atividade e complexidade

aumentado nas tarefas cognitivas e reduzido durante a tarefa motora em ambos os grupos. Além disso, foi observado aumento da atividade em repouso e no TMT-A nas fases iniciais; redução da atividade e complexidade em repouso e durante tarefa cognitiva na COVID longa comparada ao grupo controle.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; eletroencefalograma; atividade cerebral.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The neurological changes resulting from SARS-CoV-2 can have negative impacts on long-term functionality, either by changes in the central or peripheral nervous system. In this sense, this study aimed to evaluate the electrical brain activity (activity and complexity) of people after COVID-19. **Materials and Methods:** This is a 12-month prospective cohort study of patients with SARS-Cov-2. A total of 83 individuals participated, 53 with SARS-Cov-2 infection and 30 asymptomatic, matched by sex and age. Brain electrical activity was evaluated by electroencephalography (EEG) on the locations of representations of the frontal, central and temporal areas (Channel 0 – F3-Fz, Channel 1 – F4–F8, Channel 2 – F7-F3, Channel 3 – Fp1-Fp2, Channel 4 – T3-C3 and Channel 5 – C4-T4). EEG was collected during 4 tasks: 1) at rest; 2) during a motor coordination task - Box and Blocks Test (BBT); 3) during cognitive tasks - Trail Making Test part A (TMT-A); 4) during TMT part B (TMT-B). Hjorth parameters were extracted in the time domain (activity and complexity), based on non-linear EEG characteristics. Assessments were performed at 0-3 months, 3-6 months and 6-12 months after the acute infection. The EEG data (activity and complexity) of both groups and in the different tasks were compared by factorial ANOVA. Bonferroni's multiple comparison test was calculated for each comparison. **Results:** During TMT-A and TMT-B, activity and complexity decreased in all channels evaluated, however, activity and complexity increased in all channels during BBT. In the comparison between the groups, there was an increase in activity at rest in the COVID-19 group (0-3 months) and an increase in activity in the TMT-A in the COVID-19 group (0-3 months) compared to the control, an increase in the activity in the TMT -B in COVID group (3-6 months) compared to control, and reduced activity at rest and during cognitive task 6-12 months (later phase). In the EEG complexity analysis, there was a change in only one channel (channel 2). There was reduced complexity at rest in the COVID-19 group at 6-12 months compared to the control group, and increased complexity during TMT-A in the COVID-19 group at 6-12 months compared to the control group. **Conclusion:** An increased pattern of activity and complexity

was observed in the cognitive tasks and reduced during the motor task in both groups. In addition, increased activity at rest and TMT-A was observed in the early stages, and reduced activity and complexity at rest and during cognitive task in long COVID compared to the control group.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; electroencephalogram; brain activity.

#### 4.1.2 Introdução

A COVID-19 é uma doença causada pela infecção do vírus SARS-CoV-2, gerando interação das cascatas imunológicas, inflamatórias e da coagulação, resultando em comprometimento multissistêmico (REIS; SANTOS, 2022). As pessoas diagnosticadas com COVID-19, podem apresentar quadros assintomáticos ou sintomáticos, tais como febre, tosse seca e fadiga (HUANG et al. 2020). Além disso, o termo “COVID longa” é comumente usado para descrever sinais e sintomas que continuam ou se desenvolvem após o COVID-19 agudo, incluindo tanto a síndrome COVID-19 sintomática em andamento (4 a 12 semanas) quanto a síndrome pós-COVID-19 (acima de 12 semanas) (NICE, 2020). Os mecanismos subjacentes da COVID longa ainda são amplamente desconhecidos, mas as hipóteses incluem inflamação de processos autoimunes, lesão e cicatrização de órgãos, hipercoagulabilidade, lesão endotelial, microcoágulos ou proteína viral persistente no corpo, podendo ocorrer em pacientes hospitalizados ou com quadro leve (CROOK et al., 2021).

Entre as sequelas, pode-se citar os efeitos da infecção por COVID-19 no sistema nervoso central, em diferentes níveis, como encefalopatia, atividade cognitiva lenta, alteração na concentração, comprometimento da memória, distúrbios do sono e mudanças de personalidade (ZHOU et al., 2020; BAIG et al., 2020), sequelas neurológicas, como mal-estar crônico difuso, mialgia, distúrbios do sono, dores de cabeça do tipo enxaqueca, ageusia, anosmia e comprometimento cognitivo em uma proporção significativa de pessoas (CECCHETTI et al., 2022). Especificamente, o comprometimento cognitivo em sobreviventes de COVID-19 tem sido amplamente descrito com observações de 1 a 6 meses após recuperação da infecção. Em dois estudos longitudinais, desempenhos cognitivos alterados foram relatados em 81% e em 21% dos pacientes, em 3 e 6 meses de seguimento, respectivamente. (DEL BRUTTO OH et al., 2021).

As alterações neurológicas decorrentes do SARS-CoV-2 podem ter impactos negativos na funcionalidade à longo prazo, seja por alterações do sistema nervoso central ou periférico. Uma das ferramentas para acompanhar alterações neurológicas após a COVID-19

é o eletroencefalograma (EEG) (ZHOU et al., 2020). O EEG pode ser usado associado a testes cognitivos e podem ser simples e eficazes na avaliação da atividade cerebral e na evolução do desempenho cognitivo a longo prazo após o COVID-19 (VERDECCHIA et al., 2020). Vários estudos desenvolveram medidas de função cognitiva baseadas em EEG (EDISON, 2021a). Em particular, os parâmetros de Hjorth (1970) no domínio do tempo, como atividade e complexidade, são úteis para detectar as funções cerebrais anormais com base em características não lineares do EEG (EDISON, 2021b). Além disso, atividade e complexidade (FU et al., 2021) são considerados bons indicadores dos estados funcionais do cérebro (DOUAUD et al., 2021) e estão associados a alterações metabólicas cerebrais (HAMPSHIRE et al., 2021) e comprometimento cognitivo leve (LU et al., 2020).

As alterações no EEG após o COVID-19 podem ser independentes da gravidade da infecção aguda e sugerir uma ligação com os sintomas neuropsiquiátricos em andamento. São necessários mais dados de acompanhamento para confirmar a reversibilidade e/ou evolução do COVID-19 (BURLE et al., 2015). Há muitas evidências de anormalidades relacionadas ao cérebro no COVID-19; no entanto, ainda não se sabe se o impacto da infecção por SARS-CoV-2 pode ser detectado em casos mais leves e moderados. Por isso, é necessária uma investigação padronizada de EEG e sintomas cognitivos durante a COVID-19 para entender melhor a evolução da doença, delinear procedimentos de tratamentos apropriados e esclarecer a evolução e o impacto do SARS-CoV-2.

Nesse sentido, este estudo teve como hipótese que pessoas sem diagnóstico de COVID-19 apresentam achados diferentes de pessoas com diagnóstico de COVID-19 na análise do EEG. E como objetivos: a) geral: avaliar a atividade elétrica cerebral descrita no EEG no grupo controle (pessoas sem sintomas de infecção por COVID-19) e no grupo de pessoas com COVID-19; b) específico: comparar os sinais apresentados entre o grupo controle e o grupo de pessoas com COVID-19, com relação a tarefas, a atividade e a complexidade do traçado eletroencefalográfico, ao longo de 0-3 meses, 3-6 meses e de 6-12 meses.

### **4.1.3 Materiais e Métodos**

#### *4.1.3.1 Desenho do estudo, local e participantes*

Trata-se de estudo de coorte prospectivo e epidemiológico de pacientes com SARS-CoV-2, realizado na cidade de Uberaba, com duração de 12 meses. Aprovado pelo CEP -

CAAE: 30684820.4.0000.5154. Participaram do estudo 83 indivíduos, sendo 53 com infecção por SARS-CoV-2 e 30 assintomáticos, pareados por sexo e idade. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado usando a reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) de SARS-CoV-2 de swabs nasofaríngeos. Os critérios do grupo assintomático foram: ser negativo para COVID-19 no momento da avaliação e não ter tido diagnóstico positivo de COVID-19 ou ser assintomáticos desde o início da pandemia e ao longo do estudo. Os critérios de inclusão foram: Indivíduos com sintomas leves a moderados de COVID-19 que atendiam ao padrão de diagnóstico de COVID-19, tinham um nível de educação superior a nove anos (completaram pelo menos o ensino médio) e podiam concluir os testes de forma independente. A gravidade da COVID-19 foi baseada na sintomatologia clínica, sendo definida como leve - sintomas clínicos leves sem pneumonia; moderado - definido como febre e sintomas respiratórios com pneumonia sem internação na UTI ou ventilação mecânica (ZHAI et al., 2021).

Indivíduos assintomáticos para a COVID-19, com 18 anos ou mais, capazes de compreender os testes, apresentavam acuidade visual ( $AV \geq 0,8$ ) no teste de Snellen (LI et al., 2020), acuidade auditiva normal no teste de Weber e Rinne (CAMPBELL, 2005) e apresentavam a capacidade cognitiva retida compôs o grupo controle. Não foram incluídos pacientes com COVID-19 grave e crítico; uma história de transtornos mentais; tratamento atual para doenças mentais, como antipsicóticos, antidepressivos, estabilizadores de humor, antiepilépticos, benzodiazepínicos e outros medicamentos que possam interferir na avaliação; doenças físicas graves que possam interferir na avaliação; história de abuso ou dependência de drogas devido à interferência na excitabilidade cortical; pensamentos suicidas graves; mulheres grávidas ou lactantes. Durante o acompanhamento, foram excluídos os indivíduos que não completaram os exames propostos no momento da coleta, não compareceram às reavaliações, foram expostos a uma nova infecção por COVID-19 ou apresentavam doença neurológica ou psiquiátrica não relacionada à COVID-19 e infecção durante o seguimento foram excluídos do estudo.

#### 4.1.3.2 *Procedimentos*

Todos os participantes preencheram um formulário eletrônico referente à sua saúde e posteriormente foram encaminhados para triagem para confirmação do diagnóstico de COVID-19. Os indivíduos foram direcionados ao protocolo de avaliação do estudo após confirmação por RT-PCR. O investigador principal e a equipe de pesquisa realizaram todos os

testes três vezes em um ano após o diagnóstico de COVID-19: a) linha de base (15 dias após RT-PCR+), b) 3-6 meses após a infecção aguda e, c) 6- 12 meses após a infecção aguda. O grupo controle foi submetido a apenas um teste e todos os indivíduos apresentaram resultado negativo para RT-PCR.

#### 4.1.3.3 *Instrumentos para medição das variáveis*

##### Avaliação da atividade elétrica cerebral

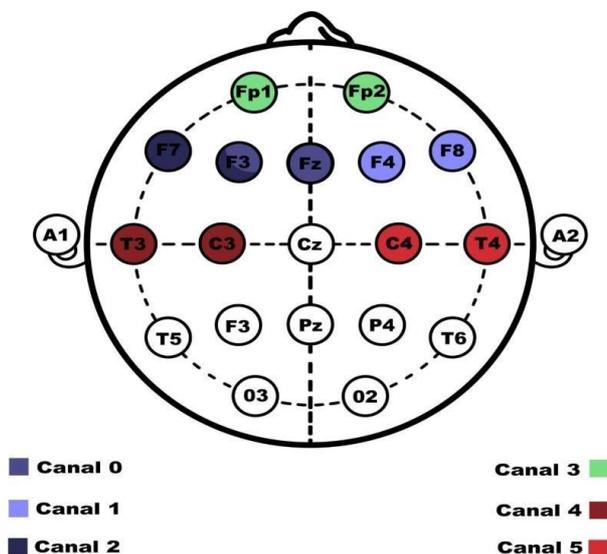
Foi avaliada por meio de eletroencefalografia (EEG) utilizando o sistema internacional 10-20, para a colocação de eletrodos, que é realizado em intervalos específicos ao longo da cabeça criando locais que dividem o crânio em proporções de 10% ou 20% do comprimento das distâncias entre os pontos de referência (linha média nasal e occipital) (JASPER, 1936). O sistema de aquisição tinha seis canais diferenciais em uma configuração bipolar com eletrodos posicionados sobre os locais de representações das áreas frontais, centrais e temporais (Canal 0 – F3-Fz, Canal 1 – F4-F8, Canal 2 – F7-F3, Canal 3 – Fp1-Fp2, Canal 4 – T3-C3 e Canal 5 – C4-T4); além do eletrodo de aterramento em Fpz no lóbulo da orelha. A montagem de EEG bipolar, isto é, diferencial, foi usada para diferenciar os potenciais entre locais espacialmente adjacentes, pois isso pode levar a uma melhor relação sinal-ruído do sinal coletado. Esse tipo de configuração também é conhecido como configuração longitudinal e amplamente empregado na prática clínica (KUTLUAY; KALAMANGALAM, 2019).

Para o protocolo experimental, os pacientes foram instruídos a abster-se de praticar atividades extenuantes e consumir bebidas contendo cafeína, álcool ou tabaco por 24h antes do teste. Os indivíduos foram avaliados em uma sala com poucas influências externas (ruído, lâmpadas ou ondas eletromagnéticas). Assim, os sinais para cada tarefa foram coletados enquanto os participantes estavam confortavelmente sentados em uma cadeira, e os eletrodos de hidrofex foram colocados no couro cabeludo por meio de uma touca de EEG (Kandel Medical, São Paulo, Brasil) (Figura 1). A impedância foi mantida abaixo de 5 k $\Omega$  para todos os participantes. Além da abrasão da pele, foram utilizados eletrodos hidrofex com aplicação de gel condutor para reduzir a impedância.

O EEG foi coletado dos indivíduos durante 4 tarefas: 1) em repouso; 2) realizando uma tarefa motora de coordenação denominada Box and Blocks Test (BBT); 3) realizando tarefa cognitiva Trail Making Test parte A (TMT-A); 4) realizando tarefa cognitiva TMT parte B (TMT-B). Cada tarefa foi realizada em uma sala simples, preservando o posicionamento adequado de cada indivíduo em relação à cadeira e à mesa. Após a coleta, os

dados foram extraídos utilizando o programa R, exportados para Excel e filtrados offline.

Figura 1 - Esquema de posicionamento dos eletrodos.



Canal 0 – F3-Fz; Canal 1 – F4-F8; Canal 2 – F7-F3; Canal 3 – Fp1-Fp2; Canal 4 – T3-C3; Canal 5 – C4-T4

Fonte: os autores

O BBT é composto por uma caixa de madeira dividida em dois compartimentos por uma divisória e 150 blocos. A administração do BBT consiste em solicitar ao indivíduo que mova, um a um, o número máximo de blocos de um compartimento de uma caixa para outro de igual tamanho, em 60 segundos. A caixa foi orientada longitudinalmente e colocada na linha média, à 50 cm da glabella, com o compartimento que contém os blocos orientados para a mão dominante. Um período de teste de 15 segundos foi permitido para familiarização do teste. A pontuação do teste é baseada no número de blocos transferidos de um compartimento para outro em 60 segundos (MATHIOWETZ et al., 1985). Pontuações mais altas são indicativas de melhor destreza manual (MATHIOWETZ et al., 1985).

O TMT é amplamente utilizado em neurociência comportamental e clínica como parte de baterias de testes neuropsicológicos (NPT), para avaliar a função do lobo frontal e auxiliar no diagnóstico de doenças cerebrais (LEZAK et al., 2012; GAUDINO; GEISLER; SQUIRES, 1995). Existem duas partes (A e B), cada uma envolvendo um total de 25 itens colocados aleatoriamente em ordem crescente. A Parte A (TMT-A) envolve a ligação de números (1-2-3-4-5...) e a Parte B (TMT-B), envolve a ligação de números alternados com letras (1-A-2-B-3-C...). Os protocolos padronizados exigem que o indivíduo execute o TMT o mais rápido possível sem levantar a caneta do papel (CORRIGAN; HINKELDEY, 1987).

#### 4.1.3.4 Processamento de dados

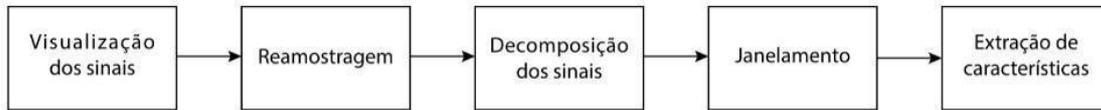


Figura 2 - Diagrama de blocos descrevendo as etapas de análise e processamento dos sinais.

Fonte: Dos Autores, 2022

Inicialmente, os sinais foram visualizados para cada canal. Ao todo, foram analisados 16 canais referentes aos sinais EEG de diferentes regiões no escalpo de quatro cenários distintos. Em seguida, os sinais foram reamostrados a 200 Hz. O método de Decomposição de Modo Empírico (EMD) (SWEENEY-REED et al., 2018) foi utilizado para decompor os sinais em componentes. As Funções de Modo Intrínseco (IMFs) do método foram estimadas por meio do algoritmo de Decomposição Completa do Modo Empírico do Conjunto com Ruído Adaptativo (CEEMDAN). Dessa forma, foram estimadas 11 IMFs e uma componente residual para cada um dos sinais a fim de obter informações sobre as componentes fundamentais que constituem os sinais de EEG. Os sinais referentes a cada IFM foram janelados, considerando janelas retangulares de um segundo com sobreposição de 50%. Para cada janela, características sensíveis à alteração da amplitude e variabilidade foram extraídas. Assim, as principais características estimadas foram:

Atividade ( $\sigma^2$ ), conforme definido em (1), é o quadrado do desvio padrão da amplitude (variância do sinal). No domínio do tempo, é uma medida de variabilidade na amplitude do sinal de EEG. Ou seja, a variância mede a forma de distribuição dos dados em relação à média. Por outro lado, a atividade refere-se à potência média do sinal no domínio da frequência.

$$\sigma^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2, \quad (1)$$

Onde  $N$  é o número de amostras do sinal,  $x_i$  é a amostra de dados  $i$ -th e  $\mu$  corresponde à média do sinal.

A complexidade (comp) é definida como a relação entre a mobilidade da primeira derivada e a do sinal, conforme expresso em (2). Esta característica descreve o grau de

irregularidade do sinal em relação à onda senoidal pura e, conseqüentemente, representa as mudanças na frequência do sinal.

$$comp = \frac{\sigma_{ad}/\sigma_d}{\sigma_d/\sigma}, \quad (2)$$

Onde  $\sigma_d$  corresponde ao desvio padrão da segunda derivada do sinal.

#### 4.1.3.6 *Análise estatística*

A normalidade dos dados foi analisada por meio do teste de *Shapiro-Wilk*. Os dados demográficos contínuos foram descritos em mediana e intervalos e os categóricos em porcentagem. A comparação dos dados demográficos contínuos foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney e os categóricos pelo teste qui-quadrado. Os dados de EEG (atividade e complexidade de todos os canais) de ambos os grupos e nas diferentes tarefas foram comparados por ANOVA fatorial. O teste de comparação múltipla de Bonferroni foi calculado para cada comparação. Os dados foram considerados estatisticamente significante se  $p < 0,05$  e analisados no software *Prism 8.0*.

#### 4.1.4. Resultados

Os dados clínicos e demográficos estão demonstrados na Tabela 1. Nenhum paciente apresentou sintomas agudos de COVID-19 durante as avaliações de EEG. No entanto, durante a primeira avaliação, os indivíduos após COVID-19 apresentaram as seguintes manifestações clínicas: anosmia (n = 31), disgeusia (n = 28), fraqueza muscular (n = 21), tontura (n = 16), confusão mental (n = 13), irritabilidade (n = 10), nevoeiro cerebral (n = 9), dor de cabeça (n = 8), problemas de locomoção (n = 8), artralgia (n = 7) e mialgia (n = 7). A segunda avaliação (3-6 meses) apresentavam hiposmia (n = 18), disgeusia (n = 13), fraqueza muscular (n = 12), nevoeiro cerebral (n = 15) e fadiga (n = 16). E na última avaliação (n = 6-12 meses), foram observadas hiposmia (n = 12), disgeusia (n = 8), nevoeiro cerebral (n = 17) e fadiga (n = 16).

Tabela 1 - Dados demográficos

	COVID-19 (n = 53)	Controle (n = 30)	p
Idade <sup>1</sup>	42,29 (25-69)	37,89 (21-55)	0,784
Sexo <sup>2</sup>			
Masculino, n (%)	16 (30,2)	8 (26,7)	
Feminino, n (%)	37 (69,8)	22 (73,3)	0,80
Raça			
Branco, n (%)	42 (79,2)	24 (80,0)	0,99
Negro, n (%)	9 (16,9)	5 (16,7)	
Asiático, n (%)	2 (3,7)	1 (6,7)	
IMC <sup>1</sup>	27,80 (19,2-46,0)	26,43 (20,8-34,8)	0,367
Anos de Estudo <sup>1</sup>	14,27 (8-21)	14,86 (10-22)	
Comorbidades <sup>2</sup>			
Doenças cardiovasculares, n (%)	16 (37,2)	12 (40,0)	0,47
Doenças pulmonares, n (%)	12 (22,6)	7 (23,2)	0,99
Diabetes tipo 2, n (%)	15 (28,3)	9 (30,0)	0,99
Doenças hematológicas, n (%)	4 (7,5)	7 (23,3)	0,99
Doenças hepáticas, n (%)	2 (3,7)	2 (6,7)	0,53
Hospitalizações, n (%)	4 (7,5)	-	
PCFS	1,54 (0-3)	-	

1 – Mann-Whitney; 2 – qui-quadrado. Legendas: IMC = Índice de Massa Corporal, PCFS = Escala de Funcionalidade pós-COVID-19.

Fonte: Elaborada pelos Autores, 2022.

### Avaliação do EEG entre tarefas

#### a) Atividade (Figura 3)

Para o Canal 0, foi observada diferença estatisticamente significativa na atividade cerebral entre as tarefas no grupo controle ([F [3, 69] = 3,59]; p = 0,005). No grupo controle foi observado aumento da atividade de repouso e redução durante o TMT-B (p=0,004), aumento durante o BBT e redução durante o TMT-B (p = 0,034).

Para o Canal 1, foi observada diferença estatisticamente significativa na atividade cerebral entre as tarefas no grupo controle ([F [3, 66] = 3,82]; p = 0,003), sendo observado aumento da atividade de repouso e redução durante o TMT-B (p<0,001), aumento durante o BBT e redução durante o TMT-B (p<0,001).

Para o Canal 2, foi observada diferença estatisticamente significativa na atividade cerebral entre as tarefas no grupo controle ([F [3, 78] = 4,39]; p = 0,006), no período de 0-3 meses ([F [3, 67] = 4,01]; p = 0,008), 3-6 meses ([F [3, 73] = 4,31]; p = 0,006) e 6-12 meses ([F [3, 70] = 4,33]; p = 0,007) da COVID-19. No grupo controle foi observado aumento da atividade de repouso e redução durante o TMT-B (p=0,032), aumento da atividade durante o

BBT e redução durante o TMT-B ( $p = 0,004$ ). No grupo COVID (0-3 meses) foi observado aumento da atividade durante o BBT e redução durante o TMT-A ( $p = 0,002$ ) e nos 3-6 meses aumento da atividade de repouso e redução durante o TMT-A ( $p = 0,006$ ).

Para o Canal 3, foi observada diferença estatisticamente significativa na atividade cerebral entre as tarefas no grupo controle ( $[F [3, 81] = 5,89]$ ;  $p = 0,003$ ). No grupo controle foi observado aumento da atividade de repouso e redução durante o TMT-B ( $p=0,012$ ), aumento durante o BBT e redução durante o TMT-B ( $p =0,025$ ).

Para o Canal 4, foi observada diferença estatisticamente significativa na atividade cerebral entre as tarefas no grupo controle ( $[F [3, 78] = 3,51]$ ;  $p = 0,019$ ). No grupo controle foi observada diminuição da atividade de repouso e aumento durante o BBT ( $p=0,042$ ), redução durante o TMT-A e aumento durante o BBT e ( $p=0,048$ ) e redução durante o TMT-B e aumento durante o BBT e ( $p=0,044$ ).

Para o Canal 5, foi observada diferença estatisticamente significativa na atividade cerebral entre as tarefas no grupo controle ( $[F [3, 103] = 4,35]$ ;  $p = 0,006$ ), no período de 0-3 meses ( $F [3, 70] = 3,91$ ];  $p = 0,012$ ), e no período de 3-6 meses ( $F [3, 52] = 5,07$ ];  $p = 0,003$ ) da COVID-19. No grupo controle foi observado aumento da atividade de repouso e redução durante o TMT-B ( $p=0,031$ ), aumento da atividade durante o BBT e redução durante o TMT-B ( $p = 0,017$ ). No grupo COVID de 0-3 meses foi observado aumento da atividade durante o BBT e redução durante o TMT-A ( $p = 0,014$ ) e de 3-6 meses aumento da atividade de repouso e redução durante o TMT-A ( $p = 0,002$ ).

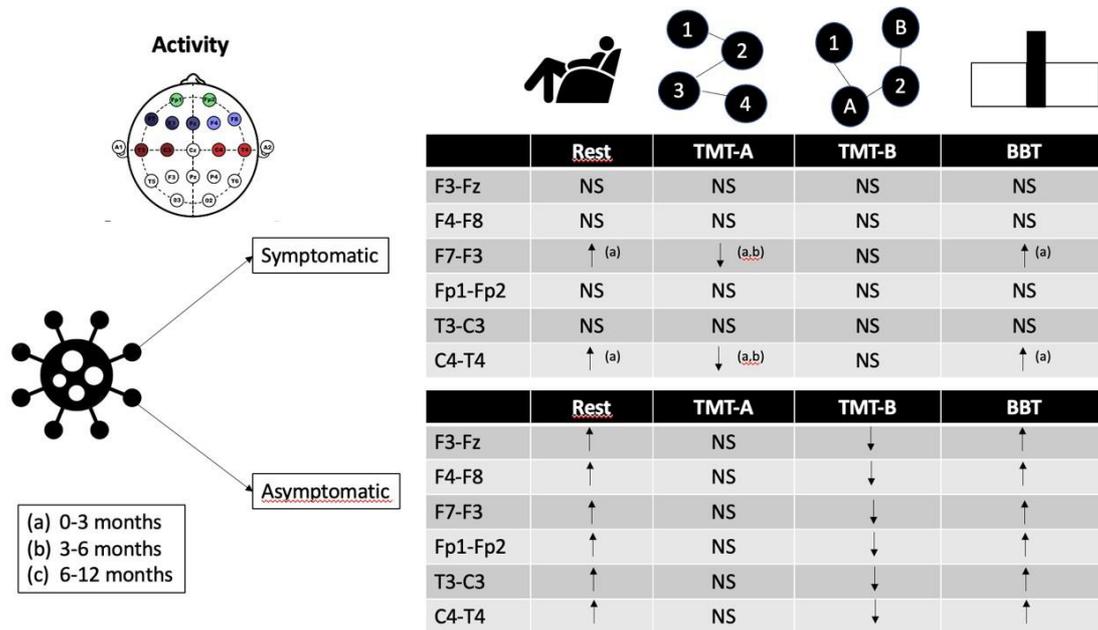


Figura 3 - Atividade do EEG dos indivíduos sintomáticos e assintomáticos nos canais F3-Fz, F4-F8, F7-F3, Fp1-Fp2, T3-C3, C4-T4 durante o repouso, entre tarefas cognitivas e motora. Letras iguais diferem entre si no teste de comparação múltipla

Fonte: Dos Autores, 2022.

#### Complexidade (Figura 4)

Para o Canal 0, foi observada diferença estatisticamente significativa na complexidade do sinal de EEG entre as tarefas no grupo controle ( $[F(3, 92) = 18,81]$ ;  $p < 0,001$ ), no período de 0-3 meses ( $[F(3, 90) = 17,92]$ ;  $p < 0,001$ ), 3-6 meses ( $[F(3, 88) = 16,78]$ ;  $p < 0,001$ ) e 6-12 meses ( $[F(3, 79) = 15,01]$ ;  $p < 0,001$ ) da COVID-19. No grupo controle foi observado redução da complexidade no TMT-A ( $p < 0,001$ ) e TMT-B ( $p < 0,001$ ) e aumento do BBT e repouso ( $p < 0,001$ ). No grupo COVID foi observado o mesmo padrão em todos os períodos avaliados.

Para o Canal 1, foi observada diferença estatisticamente significativa na complexidade do sinal de EEG entre as tarefas no grupo controle ( $[F(3, 91) = 18,02]$ ;  $p < 0,001$ ), no período de 0-3 meses ( $[F(3, 88) = 17,81]$ ;  $p < 0,001$ ), 3-6 meses ( $[F(3, 69) = 11,92]$ ;  $p < 0,001$ ) e 6-12 meses ( $[F(3, 82) = 17,04]$ ;  $p < 0,001$ ) da COVID-19. Em ambos os grupos, e em todos os períodos observou-se redução da complexidade no TMT-A ( $p < 0,001$ ) e TMT-B ( $p < 0,001$ ) e aumento do BBT e repouso ( $p < 0,001$ ).

Para o Canal 2, foi observada diferença estatisticamente significativa na complexidade do sinal de EEG entre as tarefas no grupo controle ( $[F(3, 101) = 19,09]$ ;  $p < 0,001$ ), no período de 0-3 meses ( $[F(3, 86) = 17,09]$ ;  $p < 0,001$ ), 3-6 meses ( $[F(3, 55) = 8,97]$ ;  $p < 0,001$ ) e 6-12 meses ( $[F(3, 72) = 12,33]$ ;  $p < 0,001$ ) da COVID-19. Em ambos os grupos, e em todos os

períodos observou-se redução da complexidade no TMT-A ( $p < 0,001$ ) e TMT-B ( $p < 0,001$ ) e aumento do BBT e repouso ( $p < 0,001$ ).

Para o Canal 3, foi observada diferença estatisticamente significativa na complexidade do sinal de EEG entre as tarefas no grupo controle ( $[F [3, 96] = 18,89]$ ;  $p < 0,001$ ), no período de 0-3 meses ( $[F [3, 84] = 12,81]$ ;  $p < 0,001$ ), 3-6 meses ( $[F [3, 34] = 7,51]$ ;  $p = 0,0008$ ) e 6-12 meses ( $[F [3, 64] = 10,21]$ ;  $p = 0,0008$ ) da COVID-19. Em ambos os grupos, e em todos os períodos observou-se redução da complexidade no TMT-A ( $p < 0,001$ ) e TMT-B ( $p < 0,001$ ) e aumento do BBT e repouso ( $p < 0,001$ ).

Para o Canal 4, foi observada diferença estatisticamente significativa na complexidade do sinal de EEG entre as tarefas no grupo controle ( $F [3, 104] = 19,61$ );  $p < 0,001$ ), no período de 0-3 meses ( $[F [3, 80] = 12,60]$ ;  $p < 0,001$ ), 3-6 meses ( $[F [3, 55] = 13,48]$ ;  $p < 0,001$ ) e 6-12 meses ( $F [3, 58] = 16,23$ );  $p < 0,001$ ) da COVID-19. Em ambos os grupos, e em todos os períodos observou-se redução da complexidade no TMT-A ( $p < 0,001$ ) e TMT-B ( $p < 0,001$ ) e aumento do BBT e repouso ( $p < 0,001$ ).

Para o Canal 5, foi observada diferença estatisticamente significativa na complexidade do sinal de EEG entre as tarefas no grupo controle ( $[F [3, 106] = 21,25]$ ;  $p < 0,001$ ), no período de 0-3 meses ( $F [3, 81] = 13,32$ );  $p < 0,001$ ), 3-6 meses ( $[F [3, 55] = 18,26]$ ;  $p < 0,001$ ) e 6-12 meses ( $[F [3, 55] = 11,16]$ ;  $p < 0,001$ ) da COVID-19. Em ambos os grupos, e em todos os períodos observou-se redução da complexidade no TMT-A ( $p < 0,001$ ) e TMT-B ( $p < 0,001$ ) e aumento do BBT e repouso ( $p < 0,001$ ).

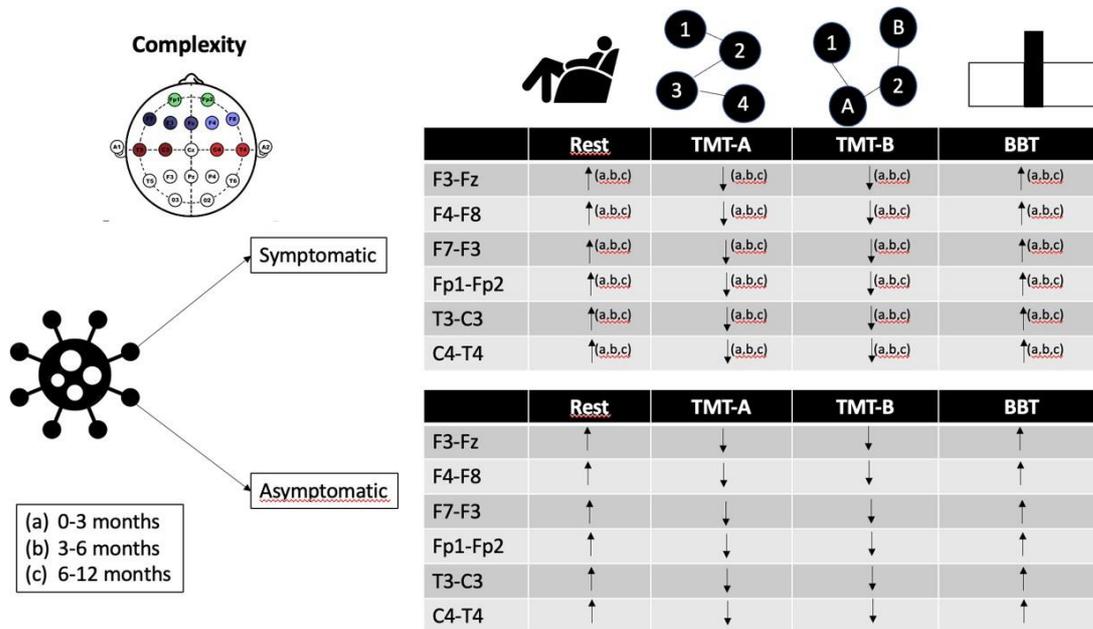


Figura 4 - Complexidade do EEG dos indivíduos sintomáticos e assintomáticos nos canais F3- Fz, F4-F8, F7-F3, Fp1-Fp2, T3-C3, C4-T4 durante o repouso, entre tarefas cognitivas e motora. Letras iguais diferem entre si no teste de comparação múltipla.

Fonte: Dos Autores, 2022.

#### *Avaliação do EEG entre grupos (Ver Figura 5).*

##### *a) Atividade*

Houve diferença estatisticamente significativa na atividade do Canal 1 entre os grupos durante o repouso ( $[F(3, 65) = 3,737]$ ;  $p < 0,0001$ ). No teste de comparação múltipla observou-se que a redução da atividade do canal 1 ocorreu no repouso de 6 a 12 meses do grupo pós-COVID comparado com o período de 0 a 3 ( $p = 0,03$ ) e o período de 3 a 6 meses ( $p = 0,042$ ).

Para o Canal 2 foi observado diferença estatisticamente entre os grupos nos dados de atividade durante a tarefa TMT-B ( $F[3, 61] = 3,69$ ;  $p = 0,003$ ). No teste de comparação múltipla observa-se que houve redução da atividade do canal 2 durante o TMT-B no grupo COVID-19 aos 6-12 meses comparada com grupo controle ( $p = 0,01$ ) e comparada com COVID-19 de 0-3 meses ( $p = 0,03$ ).

Para o Canal 4, foi observada diferença estatisticamente significativa na atividade cerebral entre os grupos durante o repouso ( $[F(3, 58) = 2,14]$ ;  $p = 0,041$ ) e TMT-A ( $[F(3, 62) = 3,23]$ ;  $p = 0,028$ ). Houve aumento da atividade em repouso no grupo COVID-19 (0-3 meses) comparado com o grupo controle ( $p = 0,043$ ), e aumento da atividade no TMT-A no grupo COVID-19 (0-3 meses) comparado ao controle ( $p = 0,027$ ).

Para o Canal 5, foi observada diferença estatisticamente significativa na atividade cerebral de repouso ( $[F(3, 70) = 3,44]$ ;  $p = 0,021$ ), e durante o TMT-B ( $[F(3, 67) = 4,71]$ ;  $p = 0,004$ ) entre os grupos.

Houve aumento da atividade em repouso no grupo COVID-19 (0-3 meses) comparado com o grupo controle ( $p = 0,021$ ), aumento da atividade no TMT-B no grupo COVID (3-6 meses) comparado ao controle ( $p = 0,017$ ). Não houve diferenças estatisticamente significativas para atividade entre os grupos no repouso e durante tarefas cognitivas e/ou motoras nos canais 0 e 3.

### b) Complexidade

Para o Canal 2 foi observado diferença estatisticamente significativas nos dados de complexidade no repouso ( $F[3, 34] = 7,01$ ;  $p = 0,0008$ ), e durante a TMT-A ( $F[3, 66] = 11,52$ ;  $p = <0,0001$ ). Houve redução da complexidade do sinal no canal 2 no repouso no grupo COVID-19 aos 6-12 meses comparada ao grupo controle ( $p < 0,001$ ). Houve aumento da complexidade do sinal no canal 2 durante o TMT-A no grupo COVID-19 aos 6-12 meses comparada ao grupo controle ( $p = 0,02$ ).

Não houve diferenças estatisticamente significativas para complexidade entre os grupos no repouso e durante tarefas cognitivas e/ou motoras nos canais 0, 1, 2, 3, 4 e 5.

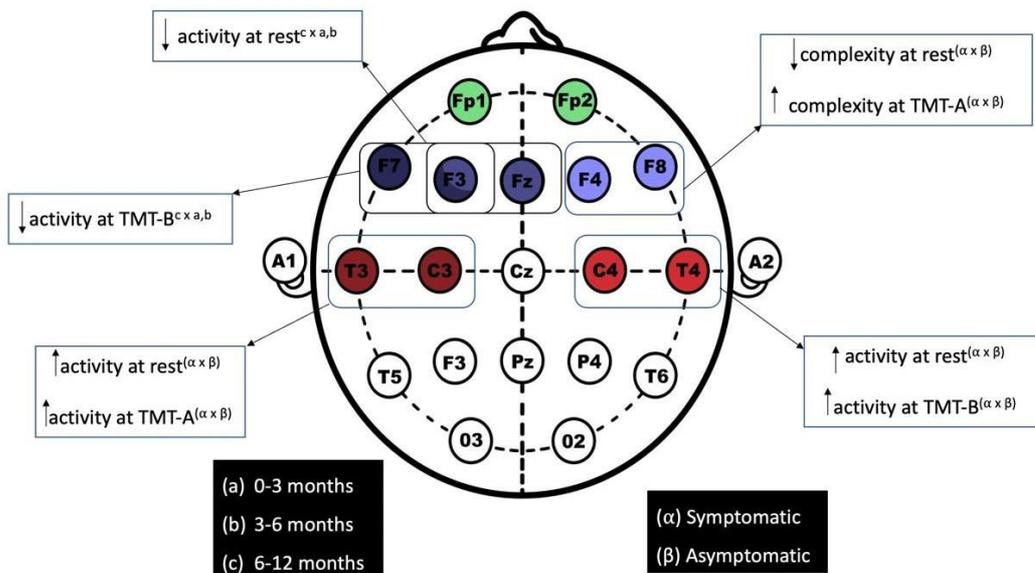


Figura 5 - Atividade e Complexidade do EEG dos indivíduos sintomáticos e assintomáticos entre os grupos e entre tarefas.

Fonte: Dos Autores, 2022.

#### 4.1.5 Discussão

A hipótese principal desse estudo era que pessoas assintomáticas apresentam achados diferentes de pessoas sintomáticas após COVID-19. Foi observado que existe um padrão na atividade e complexidade do EEG em tarefas motoras e cognitivas em ambos os grupos. Durante o TMT-A e TMT-B a atividade e a complexidade diminuíram em todos os canais avaliados, porém, a atividade e a complexidade aumentaram em todos os canais durante o BBT. Na comparação entre os grupos houve aumento da atividade em repouso no grupo COVID-19 (0-3 meses) e aumento da atividade no TMT-A no grupo COVID-19 (0-3 meses) comparado ao controle, aumento da atividade no TMT-B no grupo COVID (3-6 meses) comparado ao controle, e redução da atividade em repouso e durante tarefa cognitiva de 6-12 meses (fase mais tardia). Na análise de complexidade do EEG, houve alteração em apenas um canal (canal 2). Houve redução da complexidade no repouso no grupo COVID-19 aos 6-12 meses comparada ao grupo controle, e aumento da complexidade durante o TMT-A no grupo COVID-19 aos 6-12 meses comparada ao grupo controle.

Houve um padrão no EEG durante as tarefas de BBT, TMT-A e TMT-B em ambos os grupos nas áreas F3-Fz, F4-F8, F7-F3, Fp1-Fp2, T3-C3 e C4-T4, ou seja, a atividade e a complexidade diminuíram durante o TMT-A e TMT-B e aumentaram durante o BBT. O TMT é um teste neuropsicológico que envolve varredura visual e memória de trabalho (GAUDINO; GEISLER; SQUIRES, 1995). Parbat e Chakraborty (2021) observaram que a tarefa de avaliação da memória de trabalho mostra flutuações do sinal do EEG, com atividade reduzida nos lobos occipital e frontal, e redução da complexidade do sinal da onda teta durante a execução da tarefa. As flutuações do EEG podem estar relacionadas à percepção do sujeito sobre o problema que ele resolve em cada janela de tempo (momento de ligar ou não ligar os números e letras durante o teste). Lin e outros (2021) observaram maior dessincronização relacionada a eventos em sinais de EEG durante o TMT-A e TMT-B. A dessincronização é interpretada como potência de banda de frequência diminuída e tem sido associada a processos cognitivos superiores (como memória), processamento sensorial e movimento (PFURTSCHELLER; SILVA, 1999).

Por outro lado, durante uma tarefa motora, como o BBT, observa-se maior atividade e complexidade do EEG. Diversos autores relatam que a execução de uma tarefa motora ativa um maior número de neurônios motores (LIU et al., 2005). Especialmente, quando há característica dinâmica da tarefa, a qual requer neurônios motores adicionais, bem como

maior taxa de descarga dos neurônios para superar a inércia do movimento (CADORET; SMITH, 1997; THICKBROOM et al., 1999), adicionando complexidade ao sinal do EEG. O controle fino da força, ou seja, pegar um objeto e soltar, requer mais atenção e, portanto, mais neurônios motores são ativados (BUYS et al., 1986; JUEPTNER et al., 1997; LIU et al., 2005). Além disso, o feedback sensorial do músculo para o cérebro torna-se um fator importante e que pode aumentar a taxa de disparo dos neurônios, sobrepondo mais componentes ao sinal do EEG (MURATA et al., 2000).

O comportamento da atividade cerebral foi diferente na comparação entre os grupos. Aumento da atividade em repouso, no TMT-A e TMT-B, foi observado na fase inicial do COVID em comparação ao grupo controle. Porém, houve redução da atividade em repouso e durante tarefa cognitiva nas fases mais tardias (6 a 12 meses). O aumento da atividade em fases iniciais poderia estar ligado à um excesso de despolarização neuronal desnecessárias, tanto em repouso, quanto em tarefas cognitivas. Em revisão sistemática de 617 pacientes com COVID-19, Antony e Haneef (2020) observaram anormalidades no EEG, tais como, descargas periódicas, descargas epileptiformes, convulsões e estado de mal epilético, indicando a presença de uma disfunção localizada, encefalopatia inespecífica e irritabilidade cortical nas fases iniciais da COVID-19 (ANTONY; HANEEF, 2020). Já Pasini e outros (2020) observaram correlação positiva entre redução da atividade no EEG e a gravidade dos sintomas clínicos dos pacientes. Esse padrão foi observado em nosso estudo no período tardio (6-12 meses).

Do ponto de vista neurológico, existem dois tipos de sintomas - positivos e negativos (BROWN; PLUCK, 2000). Os sintomas positivos se manifestam como estados de funções cerebrais aumentadas e/ou desorganizadas, tais como, dor, ansiedade ou delírium (BERMAN et al., 1997), e os sintomas negativos se manifestam como a ocorrência de condições caracterizadas por diminuição do nível/perda das funções cerebrais, como perda de memória (STRAUSS; COHEN, 2017). Em relação às complicações neurológicas pós-COVID-19, ambos os tipos de sintomas podem ser encontrados. Os sintomas positivos (aumento da atividade cerebral), principalmente nas fases iniciais e os sintomas negativos (redução da atividade cerebral tardia), como perda de memória, estariam associados a diminuição da atividade de determinadas redes neuronais, principalmente em fase crônica (APPELT et al., 2022; ORENDÁČOVÁ; KVAŠŇÁK, 2022).

Outro importante achado foi a redução da complexidade no repouso no grupo controle e aumento da complexidade durante o TMT-A no grupo COVID-19 aos 6-12 meses comparada ao grupo controle. Appelt e outros (2022) também mostraram redução na

complexidade do sinal em repouso nas áreas F3-F7 no grupo COVID-19 no período de 6-12 meses após a infecção aguda. Anormalidades do EEG, como a redução da complexidade do EEG no repouso, estão associadas à deterioração cognitiva (SCHREITER-GASSER; GASSER; ZIEGLER, 1994; PATI; TOTH; CHAITANYA, 2020). Alguns autores encontraram associação entre a complexidade do EEG e a presença de alterações neuropsicológicas a longo prazo (STAM et al., 2003; JEONG, 2004; AL-NUAIMI et al., 2018). Jeong (2004) destaca que a redução da complexidade pode ser explicada pela deficiência de neurotransmissores, como a acetilcolina, e/ou perda de conectividade das redes neuronais locais.

É importante ressaltar que este estudo apresenta algumas limitações. O tamanho amostral dificulta a análise de correlação entre características demográficas e clínicas dos pacientes com COVID-19 e as variáveis do EEG. Além disso, os indivíduos não realizaram exames de neuroimagem para afirmar se há comprometimento de áreas cerebrais em pacientes com COVID-19 leve a moderado a longo prazo, uma vez que o EEG apresenta maior sensibilidade temporal do que espacial. Por isso, sugerimos que novos estudos sejam realizados acrescentando outro grupo controle, com quadros de infecções respiratórias agudas para comparar os achados do EEG e as funções cognitivas a longo prazo.

Porém, nossos achados têm importantes contribuições clínicas para o reconhecimento de achados da COVID longa. O EEG é um método simples e de baixo custo que pode ser usado como método diagnóstico para a síndrome pós-COVID-19 e esses achados podem auxiliar em técnicas de intervenção, incluindo neurofeedback (ORENDÁČOVÁ; KVAŠŇÁK, 2022) ou estimulação cerebral não invasiva na tentativa de reorganizar as alterações na atividade cerebral e seus impactos funcionais.

#### **4.1.6 Conclusão**

Foi observado padrão de atividade e complexidade aumentado nas tarefas cognitivas e reduzido durante a tarefa motora em ambos os grupos. Além disso, foi observado aumento da atividade em repouso e no TMT-A nas fases iniciais, e redução da atividade e complexidade em repouso e durante tarefa cognitiva na COVID longa comparada ao grupo controle.

#### 4.1.7 Referências

- AL-NUAIMI, A. H. H.; JAMMEH, E.; SUN, L.; IFEACHOR, E. Complexity measures for quantifying changes in electroencephalogram in Alzheimer's disease. **Complexity**, v. 2018, p. 1-12, 2018. Disponível em <https://doi:10.1155018/8915079>
- ANTONY, A.R.; HANEEF, Z. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. **Seizure**, v. 83, p. 234-241, 2020. Disponível em <https://doi:10.1016/j.seizure.2020.10.014>.
- APPELT, P. A, et al. Changes in Electrical Brain Activity and Cognitive Functions Following Mild to Moderate COVID-19: A one-Year Prospective Study After Acute Infection. **Clinical EEG and Neuroscience**, p. 15500594221103834, 2022. Disponível em <https://doi.org/10.1177/15500594221103834>
- BAIG, A.M. et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. **ACS chemical neuroscience**, v. 11, n. 7, p. 995-998, 2020. Disponível em: <https://doi:10.1021/acscchemneuro.0c00122>
- BERMAN, I. et al. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 25, n. 1, p. 1-10, 1997. Disponível em: [https://doi:10.1016/S0920-9964\(96\)00098-9](https://doi:10.1016/S0920-9964(96)00098-9)
- BROWN, R. G.; PLUCK, G. Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour. **Trends in neurosciences**, v. 23, n. 9, p. 412-417, 2000. Disponível em: [https://doi:10.1016/S0166-2236\(00\)01626-X](https://doi:10.1016/S0166-2236(00)01626-X)
- BURLE, B. et al. Spatial and temporal resolutions of EEG: Is it really black and white? A scalp current density view. **International Journal of Psychophysiology**, v. 97, n. 3, p. 210-220, 2015. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.ijpsycho.2015.05.004>
- BUYS, E. J. et al. Selective facilitation of different hand muscles by single corticospinal neurones in the conscious monkey. **The Journal of physiology**, v. 381, n. 1, p. 529-549, 1986.
- CADORET, G.; SMITH, A. M. Comparison of the neuronal activity in the SMA and the ventral cingulate cortex during prehension in the monkey. **Journal of neurophysiology**, v. 77, n. 1, p. 153-166, 1997.
- CAMPBELL, W. W.; DEJONG, R. N. **DeJong's the neurologic examination**. 6<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- CECCHETTI, G. et al. Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: a 10-month study. **Journal of neurology**, p. 1-13, 2022.
- CORRIGAN, J. D.; HINKELDEY, N. S. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. **Journal of clinical psychology**, v. 43, n. 4, p. 402-409, 1987.
- CROOK, Harry et al. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. **bmj**, v. 374, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1648> Acesso em: 10 ago. 2022.

DEL BRUTTO, O. H. et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. **European journal of neurology**, v. 28, n. 10, p. 3245-3253, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1101/2021.06.11.21258690>

DOUAUD, Gwenaëlle et al. Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank. **MedRxiv**, 2021.

EDISON, Paul. Brain connectivity and neurological sequelae in COVID-19. **Brain Connectivity**, v. 11, n. 5, p. 331-332, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1089/brain.2021.29023.ped>.

EDISON, P. Brain connectivity and COVID-19. **Brain Connectivity**, v. 11, n. 4, p. 251-252, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1089/brain.2021.29022.ped>

FU, Z. et al. Dynamic functional network connectivity associated with post-traumatic stress symptoms in COVID-19 survivors. **Neurobiology of stress**, v. 15, p. 100377, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.ynstr.2021.100377>

GAUDINO, E. A.; GEISLER, M. W.; SQUIRES, N. K. Construct validity in the Trail Making Test: what makes Part B harder?. **Journal of clinical and experimental neuropsychology**, v. 17, n. 4, p. 529-535, 1995.

HAMPSHIRE, Adam et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. **EClinicalMedicine**, v. 39, p. 101044, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.eclinm.2021.101044>

HJORTH, B. EEG analysis based on time domain properties. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 29, n. 3, p. 306-310, 1970. Disponível em: [https://doi:10.1016/0013-4694\(70\)90143-4](https://doi:10.1016/0013-4694(70)90143-4)

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020. Disponível em: [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

JEONG, J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. **Clinical neurophysiology**, v. 115, n. 7, p. 1490-1505, 2004. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.clinph.2004.01.001>

JUEPTNER, M. et al. Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. **Journal of neurophysiology**, v. 77, n. 3, p. 1313-1324, 1997.

KUTLUAY, E.; KALAMANGALAM, G. P. Montages for Noninvasive EEG Recording. **Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society**, v. 36, n. 5, p. 330, 2019. Disponível em: <https://doi:10.1097/wnp.0000000000000546>

LEZAK, M. D. et al. **Neuropsychological assessment**. 5<sup>th</sup> ed., Oxford University Press, USA, 2012.

LI, Q et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. **New England journal of medicine**, 2020. Disponível em: <https://doi:10.1056/NEJMoa2001316>

LIN, Z. et al. Trail making test performance using a touch-sensitive tablet: Behavioral kinematics and electroencephalography. **Frontiers in Human Neuroscience**, p. 338, 2021.

LIU, J. Z. et al. Linear correlation between fractal dimension of EEG signal and handgrip force. **biological Cybernetics**, v. 93, n. 2, p. 131-140, 2005. Disponível em: <https://doi:10.1007/s00422-005-0561-3>

LU, Y. et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients—an MRI-based 3-month follow-up study. **EClinicalMedicine**, v. 25, p. 100484, 2020.

MATHIOWETZ, V. et al. Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity. **The American journal of occupational therapy**, v. 39, n. 6, p. 386-391, 1985. Disponível em: <https://doi:10.5014/ajot.39.6.386>

MURATA, A. et al. Selectivity for the shape, size, and orientation of objects for grasping in neurons of monkey parietal area AIP. **Journal of neurophysiology**, v. 83, n. 5, p. 2580-2601, 2000.

ORENDÁČOVÁ, M.; KVAŠŇÁK, E. Possible Mechanisms Underlying Neurological Post-COVID Symptoms and Neurofeedback as a Potential Therapy. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 16, 2022.

PARBAT, D.; CHAKRABORTY, M. A novel methodology to study the cognitive load induced EEG complexity changes: Chaos, fractal and entropy based approach. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 64, p. 102277, 2021.

PASINI, E. et al. EEG findings in COVID-19 related encephalopathy. **Clinical Neurophysiology**, v. 131, n. 9, p. 2265, 2020. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.clinph.2020.07.003>

PATI, S.; TOTH, E.; CHAITANYA, G. Quantitative EEG markers to prognosticate critically ill patients with COVID-19: a retrospective cohort study. **Clinical Neurophysiology**, v. 131, n. 8, p. 1824, 2020. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.clinph.2020.06.001>

PFURTSCHELLER, Gert; DA SILVA, FH Lopes. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. **Clinical neurophysiology**, v. 110, n. 11, p. 1842-1857, 1999. Disponível em: [https://doi:10.1016/S1388-2457\(99\)00141-8](https://doi:10.1016/S1388-2457(99)00141-8)

REIS, F.; SANTOS, S. A Relevância Laboratorial no Diagnóstico e Monitorização da Doença por SARS- CoV-2. In: **Anais 3º. Encontro de técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica**. JIM, v. 3, n. Especial TSDTRAM, p. 14, 2022. Disponível em: <https://doi:10.29073/jim.v3iEspecialTSDTRAM>.

SCHREITER-GASSER, U.; GASSER, T.; ZIEGLER, P. Quantitative EEG analysis in early onset Alzheimer's disease: correlations with severity, clinical characteristics, visual EEG and

CCT. **Electroencephalography and clinical Neurophysiology**, v. 90, n. 4, p. 267-272, 1994. Disponível em: [https://doi:10.1016/0013-4694\(94\)90144-9](https://doi:10.1016/0013-4694(94)90144-9)

STAM, C. J. et al. EEG synchronization in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Acta neurologica scandinavica**, v. 108, n. 2, p. 90-96, 2003. Disponível em: <https://doi:10.1034/j.1600-0404.2003.02067>

STRAUSS, G. P.; COHEN, A. S. A transdiagnostic review of negative symptom phenomenology and etiology. **Schizophrenia bulletin**, v. 43, n. 4, p. 712-719, 2017. Disponível em: <https://doi:10.1093/schbul/sbx066>

SWEENEY-REED, C. M. et al. Empirical mode decomposition and its extensions applied to EEG analysis: a review. **Advances in Data Science and Adaptive Analysis**, v. 10, n. 02, p. 1840001, 2018.

THICKBROOM, G. W. et al. Differences in functional magnetic resonance imaging of sensorimotor cortex during static and dynamic finger flexion. **Experimental Brain Research**, v. 126, n. 3, p. 431-438, 1999.

VERDECCHIA, P. et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. **European journal of internal medicine**, v. 76, p. 14-20, 2020. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.ejim.2020.04.037>

ZHAI, W. et al. Moderate vs. mild cases of overseas-imported COVID-19 in Beijing: a retrospective cohort study. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1038/s41598-021-85869-0>

ZHOU, Z. et al. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. **Journal of neurology**, v. 267, n. 8, p. 2179-2184, 2020. Disponível em: <https://doi:10.1007/s00415-020-09929-7>

## ARTIGO 2

### IMPACTO DO TREINAMENTO FÍSICO-COGNITIVO COM AUXÍLIO DE SMARTPHONE SOBRE HABILIDADES COGNITIVAS NA SÍNDROME PÓS-COVID: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Impact of physical and cognitive training on cognitive abilities in long COVID: a randomized clinical trial.

#### 4.2.1 Resumo

**Introdução:** Este ensaio clínico teve como objetivo avaliar os efeitos do treinamento físico em combinação com o treinamento cognitivo (PCT) nas habilidades cognitivas de indivíduos na COVID longa. **Método:** Trata-se de ensaio clínico, randomizado, uni-cego e de grupos paralelos com indivíduos com COVID longa (fase crônica) randomizados em dois grupos: 1) PTC: n=25 e 2) PT (treinamento físico, controle): n=22. As habilidades cognitivas foram avaliadas por meio do aplicativo móvel CogScore4, que mensura: tempo e a qualidade de reação, e de decisão, atenção e controle da impulsividade. A intervenção foi realizada três vezes por semana, totalizando 15 sessões, de aproximadamente 30 minutos cada. As sessões de treinamento físico foram disponibilizadas no YouTube, e o treinamento cognitivo no aplicativo móvel Sensorial Moove1. ANOVAs oneway com testes post hoc de Tukey foram realizados para comparar o efeito das intervenções nas funções cognitivas. **Resultados:** Na análise de comparações de grupos foram observados aumento na qualidade de decisão após intervenção em ambos os grupos: PCT ( $p < 0,001$ ), PT ( $p = 0,003$ ), diferença entre as avaliações finais dos grupos PCT e PT ( $p = 0,007$ ), indicando aumento da qualidade de decisão no grupo PCT em relação ao PT. Foi observado aumento na atenção e controle da impulsividade após intervenção em ambos os grupos: PCT ( $p = 0,001$ ), PT ( $p = 0,004$ ) e PCT( $p = 0,0004$ ), PT ( $p = 0,02$ ), respectivamente. **Conclusão:** Ambas as intervenções aumentaram as habilidades cognitivas de indivíduos com COVID-19 longa. No entanto, o grupo PTC apresentou melhor desempenho na variável qualidade de decisão em relação ao controle.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; COVID longa; exercício físico; treino cognitivo; smartphone.

## ABSTRACT

**Introduction:** This clinical trial aimed to evaluate the effects of physical training in combination with cognitive training (PCT) on the cognitive abilities of individuals in long-term COVID. **Methods:** This is a randomized, single-blind, parallel-group clinical trial with individuals with long-term COVID (chronic phase) randomized into two groups: 1) PCT: n=25 and 2) PT (physical training, control): n=22. Cognitive skills were assessed using the CogScore4 mobile application, which measures: time and quality of reaction and decision, attention, and control of impulsivity. The intervention was performed three times a week, totaling 15 sessions of approximately 30 minutes each. The physical training sessions were made available on YouTube, and the cognitive training on the Sensorial Moove1 mobile application. One-way ANOVAs with Tukey's post hoc tests were performed to compare the effect of interventions on cognitive functions. **Results:** In the analysis of group comparisons, an increase in decision quality after intervention was observed in both groups: PCT ( $p < 0.001$ ), PT ( $p = 0.003$ ), difference between the final assessments of the PCT and PT groups ( $p = 0.007$ ), indicating an increase in decision quality in the PCT group in relation to the PT. An increase in attention and impulsivity control was observed after intervention in both groups: PCT ( $p = 0.001$ ), PT ( $p = 0.004$ ) and PCT ( $p = 0.0004$ ), PT ( $p = 0.02$ ), respectively. **Conclusion:** Both interventions increased the cognitive abilities of individuals with long-term COVID-19. However, the PCT group showed better performance in the decision quality variable compared to the control.

**Keywords:** SARS-CoV-2; long COVID; physical exercise; cognitive training; smartphone.

### 4.2.2 Introdução

A COVID-19, doença causada por infecção pelo vírus coronavírus 2 (SARS-CoV-2) pode gerar comprometimentos físicos e cognitivos à longo prazo (LEE et al., 2020). O SARS-CoV-2 não se limita ao sistema respiratório, mas também apresenta envolvimento sistêmico (AMBROSINO et al., 2020), levando a uma variedade de sintomas de longo prazo e impactando negativamente no trabalho, na vida social e no lazer (HAVERVALL et al., 2021). A infecção sistêmica pode gerar comprometimentos em múltiplos sistemas após o quadro de infecção aguda, que podem persistir por semanas e/ou meses (BRÜSSOW; TIMMIS, 2021; MARSHALL, 2021; SALAMANNA et al., 2021). Se os sinais e sintomas permanecerem

após 4 a 12 semanas é denominado COVID-19 sintomática em andamento, e os sintomas acima de 12 semanas denominados de síndrome pós-COVID (NICE, 2020).

Zampogna et al. (2021) observou que a redução da capacidade de realização das atividades diárias e a dispneia foram também observadas na fase crônica, mesmo em pacientes leves e que não evoluíram com insuficiência respiratória aguda. Atualmente, o número de pacientes em reabilitação por sequelas da COVID ainda é alto e a literatura tem relatado que o exercício físico é uma abordagem não farmacológica eficiente para prevenir o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (PEDERSEN; SALTIN, 2015; SOUSA et al., 2020).

O exercício físico regular também pode induzir efeitos benéficos no sistema nervoso central (SOUSA et al., 2020) e também em outros, tais como cardiorrespiratório e musculoesquelético (WITTMER et al., 2021). Por isso, durante o isolamento social, programas de atividade física e exercícios em casa, via internet ou outros meios digitais, foram amplamente divulgados e até recomendados, por sua segurança e baixo custo, para reduzir o comportamento sedentário e melet horar a função física e cognitiva dos indivíduos com síndrome pós-COVID (SOUZA FILHO; TRITANY, 2020).

Estudos realizados após a pandemia mostraram que a qualidade de vida, a capacidade funcional e a capacidade cognitiva podem ser afetadas após a fase aguda da infecção por COVID-19 (LUVIZUTTO et al., 2021; APPELT et al., 2021). As principais alterações relatadas na literatura são condições associadas a alterações de memória, falta de atenção ou concentração e prejuízos na função executiva (HALPIN et al., 2021; DAVIS et al., 2021).

De acordo com o The Stanford Hall consensus, os pacientes que apresentam síndrome pós-COVID devem incluir esforços de reabilitação com foco em todos os três domínios de deficiências: psicológico, físico e cognitivo (BARKER-DAVIES et al., 2020). Várias estratégias de reabilitação para sintomas físicos estão bem estabelecidas, no entanto, as terapias para tratar o impacto cognitivo do COVID-19 ainda estão em desenvolvimento e ainda não há evidências concretas na literatura (SIVAN et al., 2020).

A criação de estratégias de reabilitação física e cognitiva nos casos de síndrome pós-COVID podem reduzir o perfil sedentário, aumentar o nível de atividade física e reduzir as complicações cognitivas à longo prazo. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar o efeito do treinamento físico-cognitivo, com auxílio de smartphone, nas habilidades cognitivas na síndrome pós-COVID. A hipótese do estudo é que o treinamento físico associado ao cognitivo promoveria efeitos positivos mais amplos nas funções cognitivas de indivíduos com síndrome pós-COVID quando comparado ao treino físico isolado.

## **4.2.2 Materiais e Métodos**

### **4.2.2.1 Desenho do estudo, local e participantes**

Trata-se de ensaio clínico, randomizado, uni-cego e de grupos paralelos com 62 indivíduos com síndrome pós-COVID (> 12 semanas). O estudo foi conduzido de acordo com o fluxograma Consolidated Standards of Reporting Trials - CONSORT 2010 (MOHER et al., 2010). Todas as avaliações e intervenções foram realizadas online.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 30684820.4.0000.5154).

### **4.2.2.2 Participantes**

A amostra participante deste estudo foi composta por 62 indivíduos com COVID-19 leve a moderado, tempo entre 3 e 6 meses da infecção aguda, alocados aleatoriamente em dois grupos: G1 - treinamento físico combinado com treinamento cognitivo (PCT; n = 34) e G2 – grupo controle, apenas treinamento físico (PT; n = 28). O estado funcional dos participantes após COVID-19 foi definido usando a escala PCFS (MACHADO et al. 2021). A estratificação da escala PCFS é composta por cinco graus: grau 0 (sem limitações funcionais), grau 1 (limitações funcionais insignificantes), grau 2 (limitações funcionais leves), grau 3 (limitações funcionais moderadas) e grau 4 (limitações funcionais graves).

Os indivíduos foram incluídos no estudo se apresentassem idade maior que 18 anos, estivessem na fase crônica da COVID-19, nível de escolaridade suficiente para entender as instruções e que completaram o conteúdo dos testes de forma independente. Os critérios de exclusão foram os seguintes: não aderirem ao protocolo de intervenção com uma ou mais faltas, apresentarem recidiva da infecção por SARS-CoV-2 no período do estudo ou apresentarem instabilidade clínica durante a intervenção.

### **4.2.2.3 Procedimentos**

Tendo sido autorizada e, após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa, foram disparados convites por meio das redes sociais e na Unidade de Reabilitação Pós-COVID no setor de atendimento da instituição. Aqueles que responderam ao

convite, que se enquadravam nos critérios de inclusão, foram contatados pela pesquisadora que lhes informou os objetivos da pesquisa, o caráter voluntário da participação e a garantia do sigilo dos dados individuais. Aqueles que se dispuseram a participar, aceitaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O treinamento foi realizado por meio de vídeos, disponibilizados no YouTube semanalmente, acessados pelo participante no horário que melhor lhe conviesse.

Em seguida, foram orientados a realizar todos os testes clínicos e cognitivos. Após a triagem, os participantes foram randomizados nos dois grupos descritos acima. Todas as avaliações foram realizadas online por meio de um aplicativo de smartphone e monitoradas pelo investigador principal do estudo. Outro investigador, que desconhecia os resultados da avaliação, monitorou as intervenções.

#### **4.2.2.4 Alocação dos participantes nos Grupos**

Os resultados da randomização foram gerados usando uma sequência numérica aleatória computadorizada (em uma proporção de 1:1) por um investigador externo que não estava envolvido na inscrição ou avaliação dos participantes do estudo. Um segundo assistente de pesquisa abriu envelopes opacos numerados consecutivamente, ordenados aleatoriamente, contendo os resultados da alocação dos grupos após a avaliação da linha de base. As avaliações da função cognitiva foram realizadas por um avaliador “cego” para os resultados de alocação de tratamento que realizou uma avaliação detalhada das condições dos participantes para o programa de treinamento.

#### **4.2.2.5 Intervenção**

Os participantes foram orientados a abster-se de atividades com alto gasto energético, ingestão de bebidas contendo cafeína ou álcool e uso de tabaco por 24 horas antes de cada sessão de treinamento. Os indivíduos foram orientados a permanecerem em uma sala com mínimas influências externas (como ruídos e distratores visuais) em posição ortostática com o smartphone em seu campo visual a uma distância de aproximadamente 50 cm.

Foram realizadas 15 sessões com duração de 30 minutos cada, três vezes por semana, durante cinco semanas. A assiduidade e as principais dificuldades e dúvidas dos participantes sobre a formação foram acompanhadas por contato telefônico. As avaliações e treinamentos foram realizados, via smartphone, nas residências dos participantes.

**Grupo 1: PCT.** As tarefas físicas e cognitivas foram apresentadas por meio de vídeos gravados da atividade física associados à estímulos visuais produzidos pelo aplicativo móvel Sensorial Moove1 (Sensorial Sports © 2020). Os exercícios físicos foram associados a tarefas cognitivas (tempo de reação, Stroop, memória, Go/No-Go e Simon) com objetivo de gerar sete tarefas físico-cognitivas integradas, que foram realizadas pelos participantes em casa (Apêndice 1).

**Grupo 2: PT (controle).** As demandas do PT foram apresentadas por um vídeo gravado das atividades físicas transmitido pelo YouTube. Os indivíduos realizaram sete exercícios em casa, com tarefas envolvendo as atividades mais frequentes da vida diária (Apêndice 2).

#### 4.2.2.6 Avaliações de linha de base

*Variáveis Antropométricas.* O peso corporal (kg) e a estatura (m) foram registradas pelo participante. Após a obtenção do peso e da altura, o IMC foi calculado pela seguinte fórmula:  $IMC (kg/m^2) = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 (m^2)$  (EKNOYAN, 2008).

*Nível de atividade física.* A versão curta do IPAQ foi usada para medir os níveis de atividade física. O IPAQ foi desenvolvido por um grupo internacional de especialistas para estimar os padrões de atividade física de populações de diferentes países e contextos socioculturais. O questionário foi validado em adolescentes brasileiros e possui propriedades de medida aceitáveis para monitorar os níveis de atividade física habitual. Os indivíduos foram classificados como sedentários, insuficientemente ativos, ativos ou muito ativos (MATSUDO et al. 2001; CRAIG et al. 2003).

*Avaliação das Habilidades Cognitivas.* O desempenho cognitivo foi avaliado pelo aplicativo móvel Sensorial CogScore4 (Sensorial Sports © 2020) que avalia quatro habilidades cognitivas: reação, tomada de decisão, atenção e controle da impulsividade. O aplicativo foi desenvolvido com base no CPT (BECK et al., 1956). Beck et al. (1956) mostraram que indivíduos com lesão cerebral apresentam desempenho pior do que indivíduos sem lesão cerebral em tarefas que requerem atenção sustentada. Desde então, o CPT tem sido usado consistentemente para medir a atenção sustentada, inibição de resposta e consistência do tempo de resposta, e para identificar diferentes perfis cognitivos, principalmente associados a distúrbios cognitivos, como TDAH, esquizofrenia, transtorno bipolar e demência. Atualmente, o CPT tornou-se a medida de atenção mais utilizada tanto na prática

quanto na pesquisa, fornecendo informações sobre vários e frequentemente demandados processos cognitivos.

O Sensorial CogScore4 avalia reação, tomada de decisão, atenção e controle de impulsividade, por meio de um teste cognitivo de três níveis. O primeiro nível consiste em uma tarefa de reação simples (ou seja, toque o mais rápido possível em uma área marcada da tela do celular em resposta ao estímulo visual), enquanto o segundo e terceiro níveis contêm uma tarefa de ir/não ir que requer respostas motoras em função do estímulo visual: alvo (exige resposta motora) e não alvo (exige inibição da resposta motora). No segundo nível, os não alvos correspondem a 80% dos estímulos apresentados, enquanto no terceiro nível correspondem a 20% dos estímulos apresentados. Os estímulos visuais foram apresentados individualmente em diferentes posições na tela do celular. Antes do teste, os participantes receberam as seguintes instruções: (a) sentar e apoiar os braços sobre uma mesa, (b) segurar o celular com a mão não dominante e usar o polegar da mão dominante para responder, (c) usar fones de ouvido para ouvir um som de ruído browniano que é reproduzido durante as tarefas cognitivas (diminuindo a influência dos distratores auditivos e aumentando a imersão na tarefa) e (d) realizar a avaliação em ambiente sem distratores visuais.

#### **4.2.2.7 Desfechos**

As reações foram conceituadas como respostas motoras altamente previsíveis que poderiam ser preparadas em antecipação a um estímulo. Seu cálculo de pontuação considera o tempo médio de reação (ou seja, intervalo entre a apresentação do estímulo visual e o toque na tela do celular), acurácia e dispersão das respostas no primeiro nível do teste. A tomada de decisão envolve selecionar um comportamento em um ambiente com mais de uma resposta possível (SANFEY, 2007; LEZAK et al., 2012). Sua pontuação reflete o tempo médio de decisão, dispersão e precisão das respostas aos dois tipos de estímulos na tarefa de ir/não ir. A atenção é uma função cognitiva envolvida nos processos de ativação, seleção, distribuição e manutenção da atividade psicológica (CHUN et al., 2011; GREIMEL et al., 2011). O escore de atenção reflete principalmente a capacidade do participante de evitar erros de omissão (ou seja, deixar de tocar na tela quando um alvo foi apresentado) e sustentar o desempenho ao longo da tarefa cognitiva. O controle da impulsividade está associado à inibição de decisões incorretas. O escore de controle de impulsividade foi calculado com base no número de erros (ou seja, tocar na tela quando um não alvo foi apresentado) e respostas antecipatórias (ou seja, responder ao estímulo visual em menos de 150 ms após sua apresentação).

#### 4.2.2.8 Análise estatística

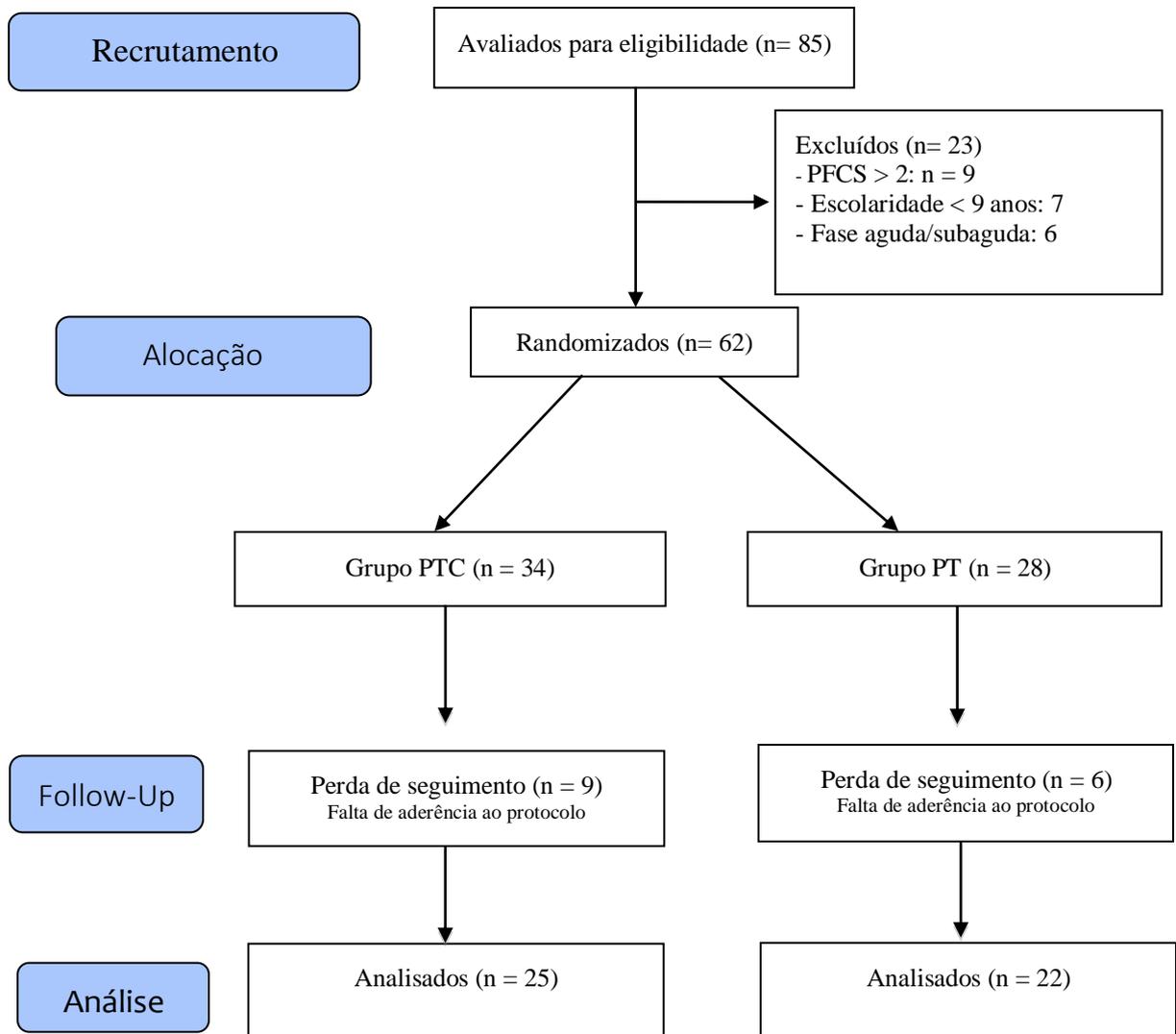
A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. O teste *U* de *Mann-Whitney* e o teste *t* de *Student* foram usados para comparar variáveis com distribuições não paramétricas e paramétricas, respectivamente.

Foi realizado teste de *ANOVA One-way* com post-hoc de *Tukey* para comparar as funções cognitivas pré e pós-avaliação em ambos os grupos e períodos de avaliação. A homoscedasticidade foi avaliada por meio do teste de *Levene*. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas em  $p < 0,05$ . Todas as análises foram feitas no software *Statistica 7*.

### 4.3 Resultados

O fluxograma dos indivíduos incluídos no estudo está apresentado na Figura 1. Foram convidados 85 indivíduos e, após o rastreamento inicial, 62 foram considerados para randomização, sendo incluídos 34 indivíduos no grupo PCT e 28 no grupo PT. Ao final do protocolo o grupo PCT teve 26,4% de falta de aderência e o grupo PT 21,4%.

Figura 1 – Fluxograma dos Indivíduos incluídos no estudo.



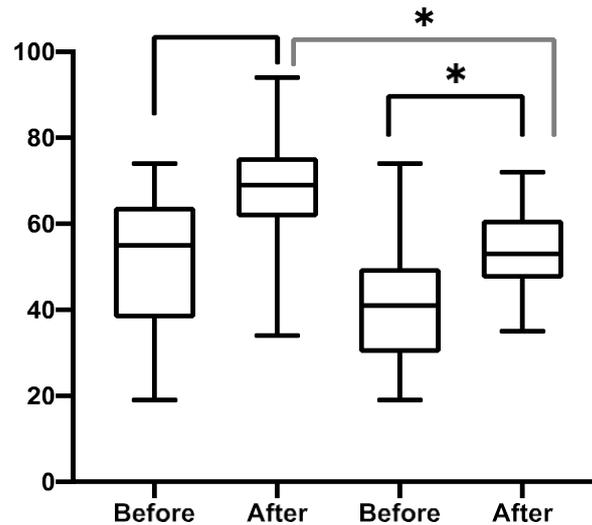
Os dados clínicos e demográficos de ambos os grupos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos

	<b>PCT (n = 25)</b>	<b>PT (n=22)</b>	<b>p</b>
Idade (anos), Média (DP) [2]	46.9 (10.9)	46.5 (10.1)	0.846
Sexo [1]			
Masculino, n (%)	7 (32,0)	7 (31,8)	>0.99
Feminino, n (%)	17 (68,0)	15 (68,2)	>0.99
Peso (kg) Média (DP) [2]	78,2 (14,9)	80,3 (17,5)	0.439
Altura (cm) Média (DP) [2]	1,67 (0,12)	1,68 (0,10)	>0.99
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Média (DP) [2]	26,8 (4,4)	24,9 (6,7)	0.808
Tempo após o diagnóstico (semanas) [2]	14 (1,4)	14 (1,5)	>0.99
Comorbidades			
Hipertensão arterial sistêmica n, (%)	16 (64,0)	13 (59,1)	0,771
Diabetes tipo 2 n, (%)	8 (32,0)	11 (50,0)	0,245
Escolaridade			
Fundamental incompleto n, (%)	3 (12,0)	4 (18,2)	0.552
Fundamental completo n, (%)	2 (8,0)	2 (9,1)	0.893
Médio n, (%)	4 (16,0)	3 (13,6)	0.820
Superior n, (%)	16 (64,0)	13 (59,1)	0.729
Nível de atividade física [1]			
Sedentário n, (%)	10 (40,0)	8 (36,4)	0.798
Ativo n, (%)	8 (32,0)	9 (40,9)	0.526
Muito ativo n, (%)	6 (24,0)	3 (13,6)	0.368
Dados COVID (fase aguda)			
Sintomas leves n, (%)	11 (44,0)	12 (54,5)	0,563
Sintomas moderados n, (%)	13 (52,0)	10 (45,4)	0,772
Sintomatologia atual			
Fraqueza muscular n, (%)	21 (84,0)	18 (81,8)	>0,99
Dispneia ou fadiga n, (%)	15 (60,0)	16 (72,7)	0,538
Perda da atenção sustentada n, (%)	21 (84,0)	17 (77,2)	0,714
Queixa de perda de memória n, (%)	18 (72,0)	17 (77,2)	0,747
Irritabilidade n, (%)	15 (60,0)	11 (50,0)	0,564
PCFS	2,3 (0,7)	2,3 (0,8)	>0,99

Houve interação entre grupos e avaliação no teste de qualidade de decisão ( $F=16,6$ ,  $p<0,001$ ). Na análise de comparações múltiplas foram observadas aumento na qualidade de decisão após intervenção no grupo PCT ( $p<0,001$ ) e no grupo PT ( $p=0,003$ ). Houve diferença entre momento final do grupo PCT e PT ( $p=0,007$ ), indicando aumento da qualidade de decisão no grupo PCT em relação ao PT ao final do tratamento (Figura 2).

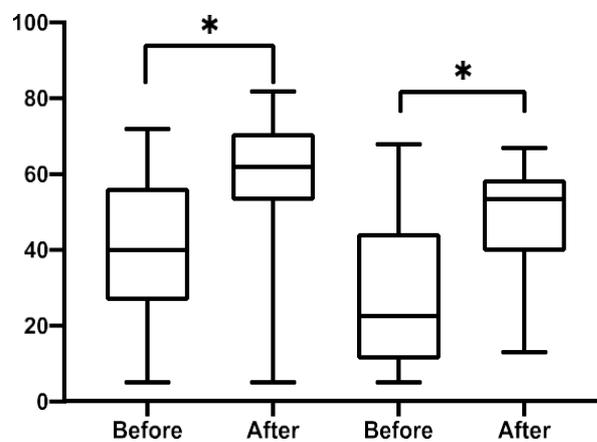
Figura 2 - Avaliação no teste de qualidade de decisão entre os grupos e momentos de avaliação



Fonte: Dos Autores, 2022.

Houve interação entre grupos e avaliação no teste de atenção ( $F=12,2$ ,  $p<0,001$ ). Na análise de comparações múltiplas foram observadas aumento na atenção após intervenção no grupo PCT ( $p=0,001$ ) e no grupo PT ( $p=0,004$ ) (Figura 3).

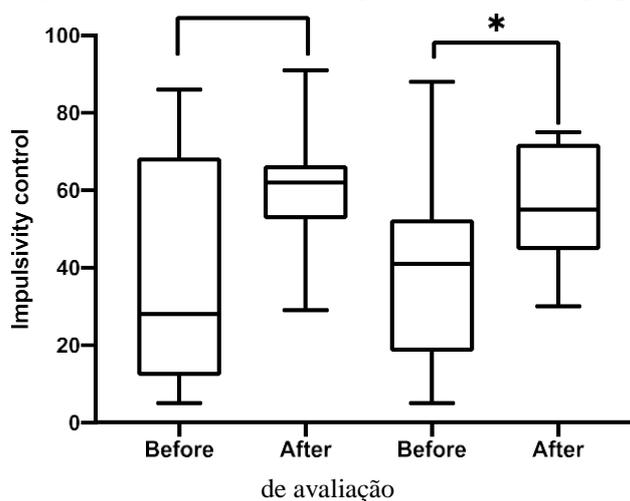
Figura 3 - Avaliação no teste de atenção entre os grupos e momentos de avaliação



Fonte: Dos Autores, 2022.

Houve interação entre grupos e avaliação no teste de controle de impulsividade ( $F=16,6$ ,  $p<0,001$ ). Na análise de comparações múltiplas foram observado aumento no controle da impulsividade após intervenção no grupo PCT ( $p=0,0004$ ) e no grupo PT ( $p=0,02$ ) (Figura 4).

Figura 4. Avaliação no teste de controle de impulsividade entre os grupos e momentos



Fonte: Dos Autores, 2022.

Não houve interação entre grupos e avaliação nos testes de tempo de reação ( $F=1,5$ ,  $p=0,203$ ), no tempo de decisão ( $F=0,2$ ,  $p=0,871$ ) e no teste de qualidade de reação ( $F=4,5$ ,  $p=0,005$ ). Porém, no teste de qualidade de reação não houve diferença entre os grupos na análise post-hoc de comparações múltiplas.

#### 4.4 Discussão

Nosso estudo investigou os benefícios do treinamento físico sozinho e em combinação com o treinamento cognitivo em quatro habilidades cognitivas (reação, tomada de decisão, controle de impulsividade e atenção), tempos de reação e decisão de indivíduos com quadro crônico de COVID-19. Os participantes foram divididos em dois grupos (PCT e PT, controle) de acordo com o regime de treino. Em média, os participantes de ambos os grupos melhoraram suas habilidades cognitivas. No entanto, houve melhora significativa na qualidade de decisão apenas no grupo PCT.

Embora o tempo de reação, tempo de decisão, atenção e controle de impulsividade tenha sido melhorado para os sujeitos de ambos os grupos, um aumento na qualidade de decisão (maior acurácia durante o teste) só foi observado quando o treinamento físico foi

adicionado ao treinamento cognitivo (grupo PCT), indicando que a combinação do treinamento físico e cognitivo resulta em um efeito mais amplo e consistente nesta variável do desempenho cognitivo. O treinamento físico e cognitivo combinado fornece um ambiente imprevisível para as demandas mecânicas muito semelhantes ao treinamento físico. Ambientes imprevisíveis requerem planejamento de ações paralelas para gerar interações adaptativas com o entorno (PEZZULO; CISEK, 2016). A velocidade de processamento cognitivo é essencial para essas interações adaptativas. Portanto, sugerimos que as demandas imprevisíveis de respostas rápidas, únicas e/ou complexas favorecem a melhoria dos processos cognitivos que resultam em diminuição dos tempos de reação e decisão.

Outra hipótese de melhora na acurácia do tempo de decisão poderia ter sido o efeito *priming* do treinamento cognitivo. Este efeito ocorre quando a exposição de um indivíduo a um determinado estímulo influencia sua resposta a um estímulo subsequente, sem qualquer consciência da conexão (WRYOBECK; CHEN, 2003; CHERRY, 2020). A tomada de decisão reflete uma interação complexa entre vários processos que envolvem a avaliação de opções e a escolha de um curso de ação. Esses processos são bem caracterizados dentro de uma estrutura de aprendizado por reforço (DOLAN; DAYAN, 2013; KABLE; GLIMCHER, 2009; PHELPS; LEMPERT; SOKOL-HESSNER, 2014).

Entendemos que a melhora dos escores médios de tempo de reação e tomada de decisão em ambos os grupos indica que a maioria dos participantes transferiu os ganhos do exercício físico para processos cognitivos visuomotores mais globais. Além disso, o nível de atenção e controle de impulsividade necessário para lidar com as diferentes demandas cognitivas e motoras aumentou após ambos os protocolos de treinamento. Portanto, sugerimos que apenas o treinamento físico, conforme executado, é suficiente para melhorar os processos cognitivos associados a essas funções cognitivas.

Em relação à metodologia utilizada, ambos os protocolos podem ser facilmente incorporados à rotina diária de pacientes com COVID longa, na fase crônica por meio de um simples smartphone. O treinamento pode ser realizado em qualquer lugar que o paciente desejar. Usamos a avaliação móvel das habilidades cognitivas CogScore4 pelo mesmo motivo, para permitir o monitoramento autoadministrado do desempenho cognitivo. Dessa forma, sugerimos que o protocolo proposto possa avaliar e desenvolver, de forma autônoma e flexível, o desempenho cognitivo dos indivíduos, independente da distância. Apesar desses resultados promissores, este estudo teve algumas limitações. O número de participantes poderia ter sido maior e mais heterogêneo para extrapolar nossos achados. Além disso, outras habilidades cognitivas, como a memória, não foram testadas. Essas limitações devem ser

abordadas em estudos futuros, bem como expandir essa pesquisa a outros grupos específicos, como o de pessoas com deficiência.

#### 4.4 Conclusão

Sabendo que o COVID-19 tem impacto nos processos cognitivos, nossos resultados mostram que a atividade física é um componente importante de protocolos que visam melhorar o desempenho cognitivo de indivíduos com COVID longa. Importante ressaltar, que a combinação do exercício físico com as tarefas cognitivas resulta em um efeito positivo mais amplo na qualidade de reação.

#### 4.5 Referências

AMBROSINO, Pasquale et al. COVID-19 and functional disability: Current insights and rehabilitation strategies. **Postgraduate Medical Journal**, v. 97, n. 1149, p. 469-470, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138227>

APPELT, P. A. et al. Changes in Electrical Brain Activity and Cognitive Functions Following Mild to Moderate COVID-19: A one-Year Prospective Study After Acute Infection. **Clinical EEG and Neuroscience**, p. 15500594221103834, 2022.

BARKER-DAVIES, Robert M. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. **British journal of sports medicine**, v. 54, n. 16, p. 949-959, 2020. Disponível em: <https://doi:10.1136/bjsports-2020-102596>

BECK, L. H. et al. A continuous performance test of brain damage. **J Consult Psychol**, v. 20, n. 5, p. 343-350. Disponível em: <https://doi:10.1037/h0043220>

BRÜSSOW, Harald; TIMMIS, Kenneth. COVID-19: long covid and its societal consequences. **Environmental Microbiology**, v. 23, n. 8, p. 4077-4091, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1111/1462-2920.15634>

CHERRY, Kendra. How Priming Affects the Psychology of Memory. **Verywell Mind**, 2020.

CHUN, M. M.; GOLOMB, J. D.; TURK-BROWNE, N. B. A taxonomy of external and internal attention. **Annual review of psychology**, v. 62, n. 1, p. 73-101, 2011. Disponível em:

<https://doi:10.1146/annurev.psych.093008.100427>

CRAIG, C. L. et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 35, n. 8, p. 1381-1395, 2003. Disponível em: <https://doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>

DAVIS, H. E. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. **EClinicalMedicine**, v. 38, p. 101019, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019>

DOLAN, R. J.; DAYAN, P. Goals and habits in the brain. **Neuron**, v. 80, n. 2, p. 312-325, 2013. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.neuron.2013.09.007>

EKNOYAN, G. Adolphe Quetelet (1796–1874)—the average man and indices of obesity. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 1, p. 47-51, 2008. Jan; 23 p.47-51. Disponível em: <https://doi:10.1093/ndt/gfm517>

GREIMEL, E. et al. Attentional performance in children and adolescents with tic disorder and co-occurring attention-deficit/hyperactivity disorder: new insights from a 2× 2 factorial design study. **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 39, n. 6, p. 819-828, 2011. Disponível em: <https://doi:10.1007/s10802-011-9493-7>

HALPIN, S. J. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 2, p. 1013-1022, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1002/jmv.26368>

HAVERVALL, Sebastian et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. **Jama**, v. 325, n. 19, p. 2015-2016, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5612>

KABLE, J. W.; GLIMCHER, P. W. The neurobiology of decision: consensus and controversy. **Neuron**, v. 63, n. 6, p. 733-745, 2009. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.neuron.2009.09.003>

LEE, M-H. et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 5, p. 481-483, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmc2033369>

LUVIZUTTO, G. J. et al. Can the choice reaction time be modified after COVID-19 diagnosis? A prospective cohort study. **Dementia & Neuropsychologia**, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2021-0116>

MACHADO, F. VC. et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. **Health and quality of life outcomes**, v. 19, n. 1, p. 1-10, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1186/s12955-021-01691-2>

MARSHALL, M. et al. The four most urgent questions about long COVID. **Nature**, v. 594, n. 7862, p. 168-170, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1038/d41586-021-01511-z>

MATSUDO, S. et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Rev. bras. ativ. fís. saúde**, p. 05-18, 2001. Disponível em: <https://rbafs.org.br/RBAFS/article/view/931>

MOHER, D. et al. CONSORT 2010 explicação e elaboração: diretrizes atualizadas para relatar ensaios clínicos randomizados em grupo paralelo. **Revista Internacional de Cirurgia**, v. 10, n. 1, p. 28-55, 2012. Disponível em: <https://doi:10.1136/bmj.c869>

NICE - NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **COVID-19 Rapid Guideline: managing the long-term effects of COVID-19**. London: 2020. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165>

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as medicine—evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 25, p. 1-72, 2015. Disponível em: <https://doi:10.1111/sms.12581>

PEZZULO, G.; CISEK, P. Navigating the affordance landscape: feedback control as a process model of behavior and cognition. **Trends in cognitive sciences**, v. 20, n. 6, p. 414-424, 2016. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.tics.2016.03.013>

PHELPS, E. A.; LEMPERT, K. M.; SOKOL-HESSNER, P. Emotion and decision making: multiple modulatory neural circuits. **Annual review of neuroscience**, v. 37, n. 1, p. 263-287,

2014. Disponível em: <https://doi:10.1146/annurev-neuro-071013-014119>

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**, v. 8, p. 653516, 2021. Disponível em: <https://doi:10.3389/fmed.2021.653516>

SANFEY, A. G. Decision neuroscience: New directions in studies of judgment and decision making. **Current Directions in Psychological Science**, v. 16, n. 3, p. 151-155, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00494.x>

SIVAN, M.; et al. Development of an integrated rehabilitation pathway for individuals recovering from COVID-19 in the community. **Journal of rehabilitation medicine**, v. 52, n. 8, p. 1-5, 2020. Disponível em: <https://doi:10.2340/16501977-2727>

SOUSA, R. A. L. et al. Moderate/high resistance exercise is better to reduce blood glucose and blood pressure in middle-aged diabetic subjects. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 34, n. 1, p. 165-175, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/1807-5509202000010165>

SOUZA FILHO, B. A. B.; TRITANY, É. F. COVID-19: the importance of new technologies for physical activity as a public health strategy. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020. Disponível em: <https://doi:10.1590/0102-311x00054420>

WITTMER, V.L. et al. Early mobilization and physical exercise in patients with COVID-19: A narrative literature review. **Complementary therapies in clinical practice**, v. 43, p. 101364, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.ctcp.2021.101364>

WRYOBECK, J.; CHEN, Y. Using priming techniques to facilitate health behaviours. **Clinical Psychologist**, v. 7, n. 2, p. 105-108, 2003. Disponível em: <https://doi:10.1080/13284200410001707553>

ZAMPOGNA, E. et al. Pulmonary rehabilitation in patients recovering from COVID-19. **Respiration**, v. 100, n. 5, p. 416-422, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000514387>

## 5 CONCLUSÃO

No Artigo 1 foi observado padrão de atividade e complexidade aumentado nas tarefas cognitivas e reduzido durante a tarefa motora em ambos os grupos. Além disso, foi observado aumento da atividade em repouso e no TMT-A nas fases iniciais, e redução da atividade e complexidade em repouso e durante tarefa cognitiva na COVID longa comparada ao grupo controle.

No Artigo 2 foi observado que a atividade física é um componente importante de protocolos que visam melhorar o desempenho cognitivo de indivíduos na síndrome pós-covid. Além disso, a associação do exercício físico com tarefas cognitivas por meio de smartphone resulta em um efeito positivo mais amplo na qualidade de reação dos indivíduos com síndrome pós-covid.

## 6 REFERÊNCIAS

- AFTANAS, L. I. et al. Therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuroinflammation and neuroplasticity in patients with Parkinson's disease: a placebo-controlled study. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 165, n. 2, p. 195-199, 2018. Disponível em <https://doi:10.1007/s10517-018-4128-4>
- ALWAN, N. A. The teachings of Long COVID. **Communications Medicine**, v. 1, n. 1, p. 1-3, 2021. Disponível em <https://doi:10.1038/s43856-021-00016-0>
- APPELT, P. A. et al. Changes in Electrical Brain Activity and Cognitive Functions Following Mild to Moderate COVID-19: A one-Year Prospective Study After Acute Infection. **Clinical EEG and Neuroscience**, p. 15500594221103834, 2022.
- CARFÌ, A. et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. **Jama**, v. 324, n. 6, p. 603-605, 2020.
- DANTZER, Robert. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. **Physiological reviews**, v. 98, n. 1, p. 477-504, 2018. Disponível em <https://doi:10.1152/physrev.00039.2016>
- EL SAYED, S.; SHOKRY, D.; GOMAA, S. M. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. **Neuropsychopharmacology Reports**, v. 41, n. 1, p. 50-55, 2021. Disponível em <https://doi.org/10.1002/npr2.12154> S
- ELLUL, Mark A. et al. Neurological associations of COVID-19. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 9, p. 767-783, 2020.
- FERRARO, F. et al. COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series. **Journal of medical virology**, 2020.
- HJORTH, B. EEG analysis based on time domain properties. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 29, n. 3, p. 306-310, 1970.
- HJORTH, B. Physical aspects of EEG data as a basis for topographic mapping. **Topographic mapping of brain electrical activity**, p. 175-194, 1986.

HJORTH, B. Time domain descriptors quantify EEG changes related to hypothyroidism. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 38, n. 2, p. 208–216, 1975.

JASPER, H. H. Localized analyses of human brain function by the electroencephalogram. **J Nerv Ment Dis**, v. 84, p. 679-683, 1936.

JESSEN, Frank et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia**, v. 10, n. 6, p. 844-852, 2014.

LUVIZUTTO, G. J. et al. Can the choice reaction time be modified after COVID-19 diagnosis? A prospective cohort study. **Dementia & Neuropsychologia**, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2021-0116>

NICE - NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **COVID-19 Rapid Guideline: managing the long-term effects of COVID-19**. London: 2020. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165>

VERSACE, V. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. **Clinical Neurophysiology**, v. 132, n. 5, p. 1138-1143, 2021.

**APÊNDICES**

## APÊNDICE A – MATERIAL SUPLEMENTAR

<b>Série 1 - Marcha estacionária</b>					
<b>Semana</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Tarefas</b>	<p>Círculos amarelos serão exibidos O participante deve responder a partir da cor do estímulo. Círculo verde = perna esquerda. Círculo amarelo = perna direita. A posição deve ser ignorada. Respondendo pela cor do estímulo. no lado esquerdo ou direito da tela. O participante deve realizar o movimento de marcha correspondente ao lado em que o estímulo é apresentado. Respondendo à posição do estímulo.</p>	<p>O participante deve responder a partir da cor do estímulo. Círculo verde = perna esquerda. Círculo amarelo = perna direita. A posição deve ser ignorada. Respondendo pela cor do estímulo.</p>	<p>Integração de posição e informação da cor. Lado esquerdo é verde e lado direito é amarelo. Realizando um movimento de marcha, o participante deve cruzar as mãos sobre o joelho com a cor do estímulo apresentado.</p>	<p>Integração de informações de posição e cor. O lado esquerdo é o lado verde e o lado direito amarelo. Realizando um movimento de marcha, o participante deve cruzar as mãos sobre os joelhos com a cor do estímulo apresentado.</p>	<p>Stroop tarefa durante o exercício. Resposta certa verde = perna esquerda. Resposta certa amarela = perna direita. Para as outras cores, você deve falar em voz alta e levantar a perna oposta à resposta anterior.</p>

<b>Série 2 - Exercícios de pedalada e tarefa Stroop</b>					
<b>Semana</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Tarefas</b>	<p>Deite-se no chão ou na cama, levante as pernas e ande de bicicleta imaginária no ar. Realize este movimento contando até 20, após descansar por 30 segundos. Durante o intervalo, o participante recebe estímulos com nome de várias cores, o participante deve responder em voz alta o nome da cor descrita.</p>	<p>Ao realizar o exercício de bicicleta, o participante recebe estímulos com um nome de várias cores, o participante deve responder em voz alta o nome da cor descrita.</p>	<p>Durante o estímulo laranja, você deve realizar o movimento de avanço da bicicleta. O estímulo roxo deve realizar o movimento para trás</p>	<p>Durante o estímulo laranja, você deve realizar o movimento de avanço da bicicleta. O estímulo roxo deve realizar o movimento para trás.</p>	<p>Tarefa Stroop + direção do movimento. Resposta correta verde = movimento da bicicleta para frente. Resposta certa vermelho = movimento da bicicleta para trás. Se a resposta for a mesma do estímulo anterior, mantenha a direção do movimento</p>

<b>Série 3 - Abdução do ombro e tarefas de memória</b>					
<b>Semana</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Tarefas</b>	<p>Abdução e adução do ombro sentado e apoiado em uma cadeira ou em pé.</p> <p>Repita este movimento 10 vezes e depois descansa por 30 segundos.</p> <p>Durante o intervalo, o participante recebe uma sequência de números e deve responder em voz alta o número antes do número ser apresentado.</p>	<p>Tarefa de memória de exercícios intervalados. Sequência de formas padrão com diferentes estímulos.</p> <p>Círculos roxos são exibidos por padrão.</p> <p>O participante deve memorizar estímulos que são apresentados esse padrão (cor). Após a sequência, você deve responder as cores das formas apresentadas na sequência.</p>	<p>O participante recebe uma sequência de números, o participante deve responder em voz alta o número anterior ao apresentado durante a abdução do ombro.</p>	<p>Sequência de formas padrão com diferentes estímulos.</p> <p>Círculos roxos são exibidos por padrão. O participante deve memorizar estímulos que se apresentem diferentes deste padrão (cor).</p> <p>Após a sequência, ele deve responder as cores das formas apresentadas em sequência enquanto realizando a abdução do ombro.</p>	<p>Os números são exibidos em sequência.</p> <p>O participante deve falar o resultado do número apresentado e somar 2 a este número em voz alta. No meio da sequência de números, aparecem círculos coloridos. Ao final da sequência, o participante deve dizer quais cores apareceram no meio da tarefa.</p>

<b>Série 4 - Flexão/Extensão do Joelho</b>					
<b>Semana</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Tarefas</b>	<p>Em pé e apoio das mãos em cadeira ou outro apoio. Faça a flexão do joelho, trazendo o pé para trás.</p> <p>Repita este movimento 10 vezes com a perna direita e 10 com a perna esquerda.</p> <p>Durante o intervalo, sente-se na cadeira. Estímulos (formas) da mesma cor são exibidos em lados diferentes.</p> <p>O participante deve responder à posição do estímulo levantando o pé direito, esquerdo ou ambos de acordo para a posição de estímulo.</p>	<p>Mesmos estímulos da semana anterior. Mas desta vez, o participante deve responder à forma quando o estímulo é apresentado nas laterais (quadrado do pé esquerdo/triângulo do pé direito).</p>	<p>Mesmos estímulos da semana anterior. Mas desta vez, o participante deve unir as duas informações. Quadrado do lado esquerdo = pé esquerdo. Triângulo do lado direito = pé direito. Quadrado à direita = inibe a resposta. Triângulo no lado esquerdo = inibe a resposta.</p>	<p>Mesmos estímulos da semana anterior. Mas desta vez, o participante deve unir as duas informações. Quadrado do lado esquerdo = pé esquerdo. Triângulo do lado direito = pé direito. Quadrado à direita = inibe a resposta. Triângulo no lado esquerdo = inibe a resposta.</p>	<p>Quando o estímulo aparecer no lado direito, levante a perna direita e depois a perna esquerda e vice-versa.</p>

<b>Série 5 - Abdução do quadril</b>					
<b>Semana</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Tarefas</b>	<p>Em pé e apoio das mãos em cadeira ou outro apoio. Realize a abdução do quadril. Repita este movimento 10 vezes com a perna direita e 10 com a perna esquerda.</p> <p>Durante o intervalo, um semáforo é exibido. Verde = passo à frente. Amarelo = mantém a posição. Vermelho = retroceder.</p>	<p>No intervalo de exercícios da mesma semana anterior: Semáforo + posição. Verde e esquerdo = passo à frente com palmas. Amarelo no meio = manter a posição com palmas. Vermelho e direito = recuar com palmas.</p>	<p>O participante deve colocar 3 objetos no chão alinhados a uma distância de um do outro. Ele deve posicionar uma cadeira na frente desses objetos a uma distância de um passo. Sentado, ele deve alcançar o objeto esquerdo, médio ou direito com o pé a partir da apresentação do estímulo. Um círculo amarelo aparecerá à esquerda, direita ou Centro. Resposta por posição.</p>	<p>Objetos correspondem a números. Esquerda = 1. Médio = 2. Direita = 3: Os estímulos podem aparecer em qualquer posição, mas os participantes devem responder pelo número apresentado</p>	<p>Objetos correspondem a números. Esquerda = 1. Médio = 2. Direita = 3: Os estímulos podem aparecer em qualquer posição, mas os participantes devem responder pelo número apresentado</p>

<b>Série 6 - Agachamento</b>					
<b>Semana</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Tarefas</b>	<p>Execute o movimento de agachamento. Repita 10 vezes e descanse por 30 segundos. Durante o descanso, números e formas são exibidos. Quando um número é apresentado, o participante deve responder em voz alta o número + 1. No meio dessa sequência, podem aparecer formas de cores diferentes. O participante deve memorizar as cores durante a tarefa e responder ao final.</p>	<p>Execute o movimento de agachamento. Repita 10 vezes e descanse por 30 segundos. Durante o descanso, números e formas são exibidos. Quando um número é apresentado, o participante deve responder em voz alta o número + 1. No meio dessa sequência, podem aparecer formas em cores diferentes. O participante deve memorizar as cores durante a tarefa e responder no final.</p>	<p>Números aleatórios são exibidos. O participante deve responder o número x 2 em voz alta enquanto realiza o agachamento.</p>	<p>Números aleatórios são exibidos. O participante deve responder o número + 3 em voz alta durante a execução do agachamento.</p>	<p>No intervalo do exercício: Semáforo + posição. Verde e esquerda = passo à frente com palmas. Amarelo no meio = manter a posição com palmas. Vermelho e direito = recuar com palmas.</p>

<b>Série 7 - Extensão do quadril</b>					
<b>Semana</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Tarefas</b>	<p>Deite-se com os pés apoiados no chão e os braços estendidos ao longo do corpo. Levante os quadris lentamente. Depois, retorne à posição inicial. Faça 10 repetições e descansar por 30 segundos. Durante o intervalo, a resposta é tirar o pé do chão da posição em que o estímulo é apresentado. Direito = pé direito. Esquerda = pé esquerdo. Médio = ambos os pés.</p>	<p>Os mesmos estímulos da semana anterior. O participante deve estender e flexionar o joelho. Responda pelas cores nas laterais. Amarelo = esquerdo. Verde = certo. No meio, responda as duas independentemente da cor.</p>	<p>Estímulos verdes e amarelos podem aparecer em 3 posições. Amarelo à direita = Pé direito. Verde à esquerda = pé esquerdo. Quando as informações não forem congruentes (amarelo à esquerda ou verde à direita), obedeça ao comando de cores. No meio, responde ao amarelo e inibe ao verde. Responder por tirando o pé do chão.</p>	<p>Estímulos verdes e amarelos podem aparecer em 3 posições. Amarelo à direita = pé direito. Verde à esquerda = pé esquerdo. Quando as informações não forem congruentes (amarelo à esquerda ou verde à direita), obedeça ao comando de cores. No meio, responde ao amarelo e inibe ao verde. Responda tirando o pé do chão.</p>	<p>Durante o exercício, o participante e deve fazer uma contagem regressiva de 2 a 2 a partir do número 51.</p>

## APÊNDICE B – MATERIAL SUPLEMENTAR

<b>Série 1 - Exercício de marcha estacionária e dinâmica</b>			
<b>Semana</b>	<b>1 e 2</b>	<b>3 e 4</b>	<b>5</b>
<b>Tarefas</b>	Exercício de marcha estacionária por 2 min e descanso por 30s. Andar pela casa por 2 min e descansar por 30 s	Exercício de marcha estacionária colocando as mãos no joelho por 2 min e descanso por 30s. Andar pela casa combinado com bater palmas por 2 min e descansar por 30s.	Exercício de marcha estacionária colocando as mãos sob o joelho por 2 min e descanso por 30s. Andar pela casa segurando um objeto (saco de feijão ou copo d'água) por 2 min e descansar por 30s.

<b>Série 2 - Exercícios de pedalada</b>			
<b>Semana</b>	<b>1 e 2</b>	<b>3 e 4</b>	<b>5</b>
<b>Tarefas</b>	Deite-se no chão ou na cama, levante as pernas e ande de bicicleta imaginária no ar. Realize este movimento contando até 20, após descansar por 30 segundos. Repita o exercício 3 vezes.	Deite-se no chão ou na cama, levante as pernas e ande de bicicleta imaginária no ar. Faça esse movimento para frente e depois para trás contando até 20, depois de descansar por 30 segundos. Repita o exercício 3 vezes.	Deite-se no chão ou na cama, faça uma flexão de ombro de 90° com extensão de cotovelo, levante as pernas e ande de bicicleta imaginária no ar. Realize este movimento contando até 20, após descansar por 30 segundos. Repita o exercício tres vezes.

<b>Série 3 - Abdução do ombro</b>			
<b>Semana</b>	<b>1 e 2</b>	<b>3 e 4</b>	<b>5</b>
<b>Tarefas</b>	Abdução e adução do ombro sentado e apoiado em uma cadeira ou em pé. Repita este movimento 10 vezes e depois descanse por 30 segundos. Repita por 3 vezes	Abdução e adução do ombro segurando um objeto (saco de feijão ou garrafa de água) sentado e apoiado em uma cadeira ou em pé. Repita este movimento 10 vezes e depois descanse por 30 segundos. Repita por 3 vezes	Abdução e adução horizontal do ombro segurando um objeto (saco de feijão ou garrafa de água) sentado e apoiado em uma cadeira ou em pé. Repita este movimento 10 vezes e depois descanse por 30 segundos. Repita por 3 vezes.

<b>Série 4 - Flexão/Extensão do Joelho</b>			
<b>Semana</b>	<b>1 e 2</b>	<b>3 e 4</b>	<b>5</b>
<b>Tarefas</b>	Em pé e apoio das mãos em cadeira ou outro apoio. Faça a flexão do joelho, trazendo o pé para trás. Repita este movimento 10 vezes com a perna direita e 10 com a perna esquerda. Repita 3 vezes com cada perna.	Em pé, sem apoio. Faça a flexão do joelho, trazendo o pé para trás. Repita este movimento 10 vezes com a perna direita e 10 com a perna esquerda. Repita 3 vezes com cada perna.	Em pé, sem apoio. Faça a flexão do joelho, trazendo o pé para trás e depois o joelho para frente até a altura da cintura. Repita este movimento 10 vezes com a perna direita e 10 com a perna esquerda. Repita 3 vezes com cada perna.

<b>Série 5 - Abdução do quadril</b>			
<b>Semana</b>	<b>1 e 2</b>	<b>3 e 4</b>	<b>5</b>
<b>Tarefas</b>	Em pé e apoio das mãos em cadeira ou outro apoio. Realize a abdução do quadril. Repita este movimento 10 vezes com a perna direita e 10 com a perna esquerda. Repita 3 vezes com cada perna.	Em pé, sem apoio. Realize a abdução do quadril. Repita este movimento 10 vezes com a perna direita e 10 com a perna esquerda. Repita 3 vezes com cada perna.	Em decúbito lateral. Realize a abdução do quadril. Repita este movimento 10 vezes com a perna direita e 10 com a perna esquerda. Repita 3 vezes com cada perna.

<b>Série 6 - Agachamento</b>			
<b>Semana</b>	<b>1 e 2</b>	<b>3 e 4</b>	<b>5</b>
<b>Tarefas</b>	Posicione-se de costas para uma cadeira, pés na posição anatômica e apoie as mãos em outra cadeira. Realize o movimento de agachamento, porém, antes de chegar à cadeira, estenda novamente os joelhos até ficar de pé. Repita este movimento 10 vezes e descanse por 30 segundos. Repita por 3 vezes	Posicione-se de costas para uma cadeira, pés na posição anatômica e segurando um objeto (saco de feijão ou garrafa de água). Realize o movimento de agachamento, porém, antes de chegar à cadeira, estenda novamente os joelhos até ficar de pé. Repita este movimento 10 vezes e descanse por 30 segundos. Repita por 3 vezes.	Posicione-se de costas para uma cadeira, pés na posição semi-tandem e segurando um objeto (saco de feijão ou garrafa de água). Realize o movimento de agachamento, porém, antes de chegar à cadeira, estenda novamente os joelhos até ficar de pé. Repita este movimento 10 vezes e descanse por 30 segundos. Repita por 3 vezes.

<b>Série 7 - Extensão do quadril</b>			
<b>Semana</b>	<b>1 e 2</b>	<b>3 e 4</b>	<b>5</b>
<b>Tarefas</b>	Deite-se com os pés apoiados no chão e os braços estendidos ao longo do corpo. Levante os quadris lentamente. Depois, retorne à posição inicial. Faça 10 repetições e descanse por 30 segundos. Repita por 3 vezes.	Deite-se com os pés apoiados no chão e os braços estendidos ao longo do corpo. Levante os quadris lentamente e mantenha por 30 segundos em contração isométrica. Depois, retorne à posição inicial. Faça 10 repetições e descanse por 30 segundos. Repita por 3 vezes.	Deite-se com os pés apoiados no chão e os braços estendidos ao longo do corpo. Coloque um peso (saco de 1 kg de arroz ou feijão) no abdômen. Levante os quadris lentamente. Depois, retorne à posição inicial. Faça 10 repetições e descanse por 30 segundos. Repita por 3 vezes.

**ANEXOS**

## ANEXO A – FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE CASO CONFIRMADO COVID-19

### Ficha de Investigação de Caso confirmado de Novo Coronavírus (COVID-19)

Data de confirmação do Caso:

Serviço de Saúde de Atendimento do Caso:

#### Informações Pessoais

Nome: \*

Data de Nascimento: \*

Idade:

Sexo:

Endereço de residência: (logradouro, nº, bairro):

País:

Estado:

Município de Residência: Ocupação:

Local de trabalho/estudo:

Telefone de contato:

#### Informações Clínicas

Data de Início dos Sintomas:

Data de Atendimento:

Local de Atendimento:

Município de Atendimento:

Hospitalização: \*  Sim  Não

**Quais sintomas abaixo você teve? \*Assinalar quantos necessários**

- |  |   |                                   |
|--|---|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Febre/Calafrios | <input type="checkbox"/> Fraqueza       | <input type="checkbox"/> Tosse    |
| <input type="checkbox"/> Dor de Garganta | <input type="checkbox"/> Coriza         | <input type="checkbox"/> Dispneia |
| <input type="checkbox"/> Diarreia        | <input type="checkbox"/> Náusea/vômitos |                                   |

#### Comorbidades

O caso possui comorbidades?

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Doença Cardiovascular/Incluir hipertensão | <input type="checkbox"/> Diabetes                        |
| <input type="checkbox"/> Doença Hepática                           | <input type="checkbox"/> Doença Neurológica              |
| <input type="checkbox"/> Doença renal                              | <input type="checkbox"/> Doença Pulmonar Crônica         |
| <input type="checkbox"/> Neoplasias                                | <input type="checkbox"/> Imunodeficiências (incluir HIV) |

outras doenças hematológicas (no sangue)       Outras

Especifique: \_\_\_\_\_

#### Investigação Laboratorial

Realizado Coleta Laboratorial?  Sim       Não

Swab Rayon Combinado       Aspirado

Lavado       Outros Exames Coletados:

Positivo para Influenza?  Sim       Não

Positivo para Outros vírus Respiratórios?  Sim       Não

Você chegou a ter alguns dos quadros abaixo após a infecção do COVID-19?

Dificuldade em sentir cheiro

Dificuldade em sentir gosto dos alimentos

Tontura

Dificuldade para andar

AVC (derrame) confirmado

Crise epilética

Fraqueza muscular intensa

Alguma dificuldade na realização de movimentos, como andar, pegar um objeto  Perda de sensibilidade em alguma região do corpo

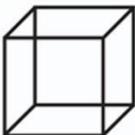
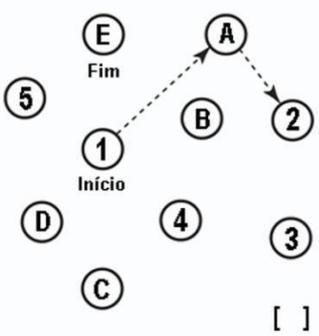
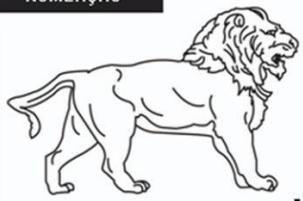
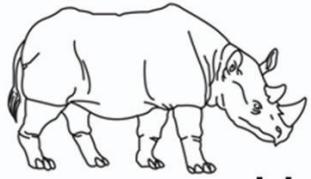
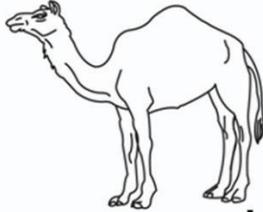
Dor de Cabeça

Irritabilidade/Confusão Mental

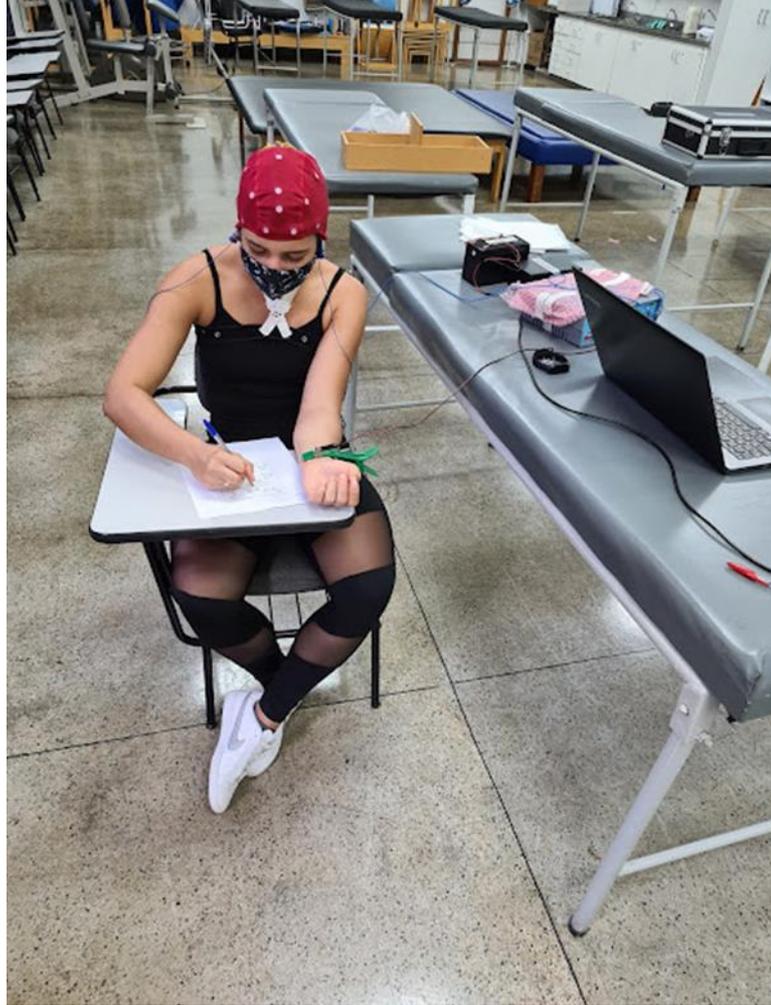
Outro (descreva aqui qualquer alteração que tenha observado após sua alta ou início do quadro: \_\_\_\_\_

**ANEXO B - MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**

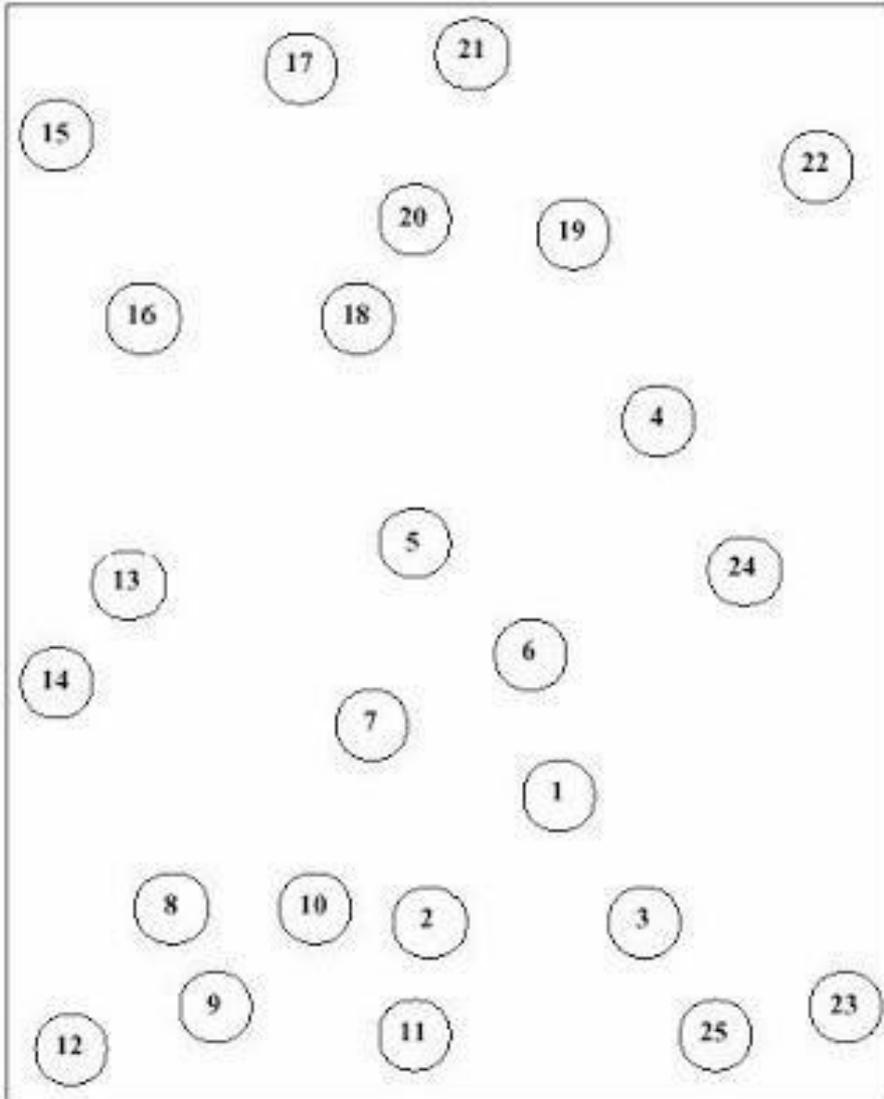
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Nome: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Versão Experimental Brasileira Escolaridade: \_\_\_\_\_ Data de avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Sexo: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

<b>VISUOESPACIAL / EXECUTIVA</b>		 <p>Copiar o cubo</p>	<p>Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)</p>	Pontos			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
		Contorno	Números	Ponteiros	___/5		
<b>NOMEAÇÃO</b>							
							
[ ]	[ ]	[ ]	___/3				
<b>MEMÓRIA</b>							
Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	
	1ª tentativa						Sem Pontuação
	2ª tentativa						
<b>ATENÇÃO</b>							
Leia a sequência de números (1 número por segundo)	O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [ ] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [ ] 7 4 2				___/2		
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. [ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B					___/1		
Subtração de 7 começando pelo 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto					___/3		
<b>LINGUAGEM</b>							
Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. [ ]	O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. [ ]				___/2		
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [ ] _____ (N ≥ 11 palavras)					___/1		
<b>ABSTRAÇÃO</b>							
Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [ ]		trem - bicicleta [ ]		relógio - régua [ ]		___/2	
<b>EVOCAÇÃO TARDIA</b>							
Deve recordar as palavras SEM PISTAS	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]		
<b>OPCIONAL</b>							
Pista de categoria							
Pista de múltipla escolha							
<b>ORIENTAÇÃO</b>							
[ ] Dia do mês [ ] Mês [ ] Ano [ ]		Dia da semana [ ]		Lugar [ ] Cidade [ ]		___/6	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)					TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade ___/30		

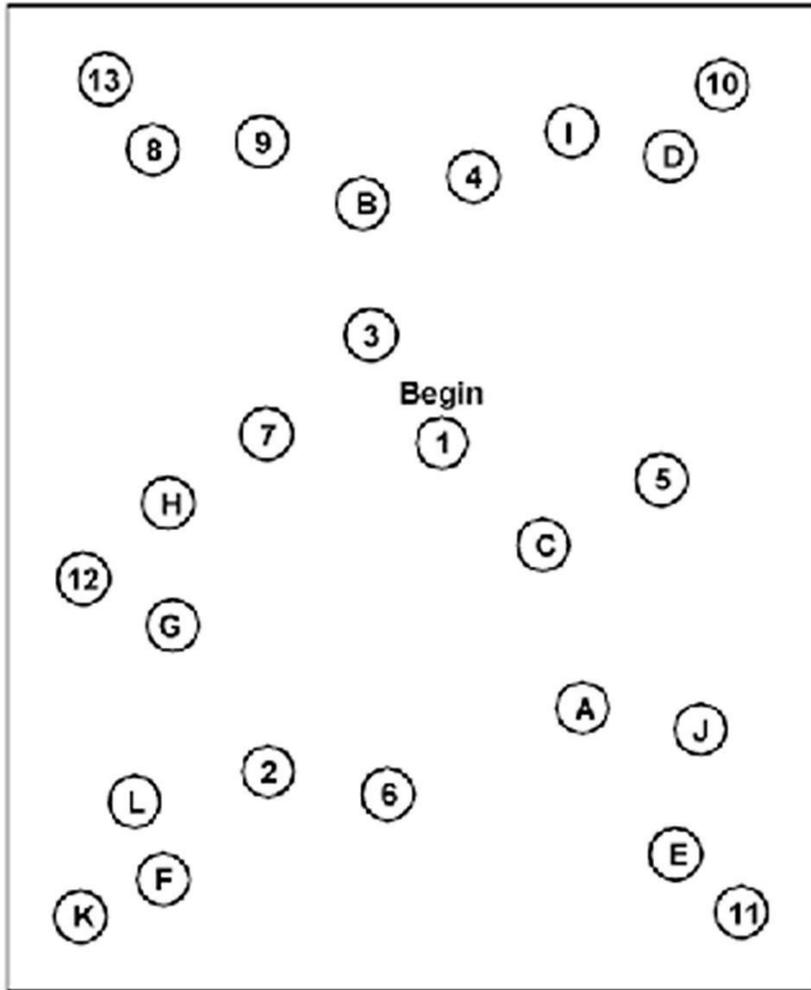
**ANEXO C - TRAIL MAKING TEST**



## Parte A



Parte B



## ANEXO D – BOX AND BLOCK TEST

O Teste da Caixa e Blocos, ou Box and Block Test (BBT).



**ANEXO E - LINKS PARA BAIXAR O APLICATIVO NO CELULAR**

Para ANDROID – Google Play

Para Iphone (IOS) - Apple Store

**APP COGSCORE4 MOBILE** – <http://sensorialsports.com/downloadcogscore4m/>

Depois de baixar o App, cadastre-se no link <https://stats.sensorialsports.com/auth/login>

**ANEXO F - LINKS DO PROTOCOLO DE TREINOS PROJETO COVID LONGA****TREINOS FÍSICO/COGNITIVO**

SEMANA 1 [https://www.youtube.com/watch?v=pNCJ\\_J1r-tc&feature=youtu.be](https://www.youtube.com/watch?v=pNCJ_J1r-tc&feature=youtu.be)

SEMANA 2 <https://youtu.be/D2E1s05bMqU>

SEMANA 3 <https://youtu.be/yoNJeE4jB-Y>

SEMANA 4 [https://youtu.be/QAXL4\\_ZGAZw](https://youtu.be/QAXL4_ZGAZw)

SEMANA 5 <https://youtu.be/VRg5YL0uTuU>

**TREINOS FÍSICOS**

SEMANA 1 E 2 FÍSICOS <https://youtu.be/1yk8O1Aut5g>

SEMANA 3 E 4 FÍSICOS <https://youtu.be/OMAjfShK0Vs>

SEMANA 5 FÍSICOS <https://youtu.be/vcyeyGW8Tfs>