

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
REABILITAÇÃO**

JANAINA FERREIRA DE MORAES

**ALTERAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA COVID
LONGA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

São Paulo

2026

Janaina Ferreira de Moraes

**ALTERAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA COVID
LONGA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de
pós-graduação stricto sensu em Ciências
da Reabilitação da Universidade Nove
de Julho (UNINOVE), como requisito
parcial para a obtenção do título de
mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Prof.^a Dra. Fernanda Ishida
Corrêa

São Paulo

2026

FICHA CATALOGRÁFICA

Moraes, Janaina Ferreira de.

Alterações do sistema nervoso central na COVID longa: uma revisão sistemática. / Janaina Ferreira de Moraes. 2026.

102 f.

Dissertação (Mestrado)- Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2026.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Fernanda Ishida Corrêa.

1. COVID longa. 2. Avaliação neurofisiológica. 3. Disfunção cognitiva. 4. Reabilitação.

I. Corrêa, Fernanda Ishida. II. Título

CDU 615.8

São Paulo, 15 de junho de 2026.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno(a): **JANAINA FERREIRA DE MORAES**

Título da Dissertação: **"ALTERAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM INDIVÍDUOS COM COVID LONGA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA"**

Presidente: PROF(A). DR(A). FERNANDA ISHIDA CORREA _____

Documento assinado digitalmente
 **FERNANDA ISHIDA CORREA**
Data: 16/06/2026 17:58:36-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Membro: PROF(A). DR(A). SORAIA MICAELA SILVA _____

Documento assinado digitalmente
 **SORAIA MICAELA SILVA**
Data: 16/06/2026 15:29:59-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Membro: PROF(A). DR(A). REGIANE ALBERTINI _____

Documento assinado digitalmente
 **REGIANE ALBERTINI**
Data: 16/06/2026 15:04:31-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

RESUMO

Introdução: A COVID longa tem sido associada a sintomas neurológicos e cognitivos persistentes, sugerindo o comprometimento do sistema nervoso central (SNC) além da fase aguda da infecção pelo vírus. **Objetivo:** Identificar as principais alterações neurofisiológicas do SNC na COVID longa, seus sintomas clínicos e duração. **Métodos:** Revisão sistemática conduzida conforme o PRISMA, com buscas realizadas entre abril de 2025 a abril de 2026 nas bases PubMed, Embase, LILACS, SciELO e Cochrane Library. Dois revisores independentes realizaram a seleção e a extração dos dados. Foram incluídos estudos observacionais sobre alterações do SNC na COVID longa. A qualidade metodológica foi avaliada pelas ferramentas JBI e realizou-se síntese narrativa. **Resultados:** Foram incluídos 42 estudos (39 em adultos, 3 em crianças). As alterações estruturais mais frequentes incluíram redução da espessura cortical límbica e olfatória, diminuição do volume do hipocampo e anormalidades na substância branca por até dois anos. Os achados funcionais envolveram ativação compensatória frontal, hipoexcitação neural, redução da atividade alfa posterior e da potência beta, aumento da latência P300 e menor ativação pré-frontal durante a marcha. Biomarcadores como NfL, GFAP e sCD163 mostraram-se elevados, com GFAP associado ao comprometimento cognitivo. Fadiga, disfunção olfatória e névoa cerebral correlacionaram-se a alterações de conectividade e excitabilidade cortical. **Conclusão:** A COVID longa associa-se a disfunção persistente do SNC, envolvendo alterações estruturais, metabólicas e de conectividade. Contudo, a heterogeneidade limita conclusões definitivas.

Palavras-chave: COVID longa, Avaliação Neurofisiológica, Disfunção Cognitiva, Reabilitação.

ABSTRACT

Background: Long COVID has been associated with persistent neurological and cognitive symptoms, suggesting central nervous system (CNS) involvement beyond the acute phase of viral infection. *Objective:* To identify the main neurophysiological changes in the CNS in long COVID, their clinical symptoms, and duration. *Methods:* A systematic review conducted according to PRISMA guidelines, with searches performed from April 2025 at April 2026 across PubMed, Embase, LILACS, SciELO, and Cochrane Library databases. Two independent reviewers performed study selection and data extraction. Observational studies on CNS changes in individuals with long COVID were included. Methodological quality was assessed using JBI tools, and a narrative synthesis was performed. *Results:* Forty-two studies were included (39 in adults, 3 in children). The most frequent structural changes included reduced limbic and olfactory cortical thickness, decreased hippocampal volume, and white matter abnormalities lasting up to two years. Functional findings involved frontal compensatory activation, neural hypoexcitation, reduced posterior alpha activity and beta power, increased P300 latency, and lower prefrontal activation during gait. Biomarkers such as NfL, GFAP, and sCD163 were elevated, with GFAP associated with cognitive impairment. Fatigue, olfactory dysfunction, and brain fog correlated with altered connectivity and cortical excitability. *Conclusion:* Long COVID is associated with persistent CNS dysfunction involving structural, metabolic, and connectivity changes. However, methodological heterogeneity limits definitive conclusions.

Keywords: Long COVID, Neurophysiological Assessment, Cognitive Dysfunction, Rehabilitation.

LISTA DE ABREVIATURAS

ARHGAP1 – Proteína Ativadora de GTPase Rho 1

ASL – *Arterial Spin Labeling*

CASQ2 – Calsequestrina 2

CNS – Sistema Nervoso Central

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

DTI – Imagem por Tensor de Difusão

EEG – Eletroencefalografia

fMRI – Ressonância Magnética Funcional

fNIRS – Espectroscopia Funcional por Infravermelho Próximo

GABA – Ácido Gama-Aminobutírico

GFAP – Proteína Glial Fibrilar Ácida

GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

ICF – Facilitação Intracortical

JBI – Instituto Joanna Briggs

LICI – Inibição Intracortical de Longo Intervalo

MEP – Potencial Evocado Motor

MRI – Ressonância Magnética

NfL – Cadeia Leve de Neurofilamento

OMS – Organização Mundial da Saúde

P300 – Potencial evocado cognitivo

PET – Tomografia por Emissão de Pósitrons

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROSPERO – *International Prospective Register of Systematic Reviews*

RMT – Limiar de Repouso Motor

rs-fMRI – Ressonância Magnética Funcional em Estado de Repouso

SARS-CoV-2 – Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2

sCD163 – CD163 Solúvel

SPECT – Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único

EMT – Estimulação Magnética Transcraniana

TREM2 – Receptor Desencadeador Expresso em Células Mieloides 2

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégias de busca, expressões booleanas e termos controlados empregados nas bases de dados.

Tabela 2. Características gerais dos 42 estudos incluídos na revisão sistemática (autoria, ano, país, desenho do estudo, tamanho da amostra, idade, sexo, características clínicas, duração dos sintomas, modalidades de avaliação neurofisiológica e principais achados relacionados às alterações do sistema nervoso central em indivíduos com COVID longa).

Tabela 3. Avaliação do risco de viés dos 42 estudos incluídos utilizando as ferramentas críticas do Joanna Briggs Institute (JBI) para estudos transversais analíticos e estudos de coorte, classificando cada estudo como baixo, moderado ou alto risco de viés, com resolução de discrepâncias por consenso entre revisores.

Tabela 4. Avaliação da certeza da evidência segundo a abordagem GRADE adaptada para estudos observacionais, apresentando a classificação da certeza (moderada, baixa ou muito baixa) para cada desfecho, bem como as principais razões para downgrading (risco de viés, imprecisão, inconsistência, indiretividade e viés de publicação).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma PRISMA 2020 demonstrando o processo de seleção dos estudos: identificação de 597 registros nas bases de dados, remoção de 42 duplicatas, triagem de 555 títulos e resumos, exclusão de 499 registros, avaliação de 56 artigos na íntegra, exclusão de 14 artigos (por outras patologias, ensaios clínicos sem desfechos relevantes para o SNC, ou uso de outros objetivos de mensuração), resultando na inclusão final de 42 estudos para a revisão sistemática

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
2.1	JUSTIFICATIVA	21
3	OBJETIVOS	23
3.1	OBJETIVO GERAL.....	23
3.2	OBJETIVO ESPECIFICO.....	23
	METODOLOGIA.....	24
3.1	TIPO DO ESTUDO	24
4.1	DESENVOLVIMENTO DO PROTOCOLO DE PESQUISA	24
4.2	REALIZAÇÃO DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	25
4.3	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	27
4.4	EXTRAÇÕES DE DADOS	28
4.5	ANALISE ESTÁTICA.....	28
4.5.1	Avaliações do risco de viés - Escala JBI	29
4.5.2	Avaliação da qualidade das evidências – GRADE	30
5	RESULTADOS	30
6	DISCUSSÃO	1
7	LIMITAÇÕES	8
8	CONCLUSÕES.....	9
	REFERÊNCIAS.....	10

1 INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, teve início em dezembro de 2019 em Wuhan, China, e rapidamente se disseminou pelo mundo. Apesar dos avanços na vacinação e da adoção de medidas preventivas, muitos indivíduos continuam a apresentar sintomas persistentes após a fase aguda da infecção, condição que passou a ser denominada COVID longa (ALKODAYMI et al., 2022). Mais de 200 sintomas foram relatados, incluindo fadiga, dispneia, cefaleia, déficit de atenção, alopecia, mialgia, alterações radiológicas e complicações cardíacas (FUGAZZARO et al., 2022; MONTANI et al., 2022; ALKODAYMI et al., 2022).

O potencial neurotrópico do SARS-CoV-2 é notável, visto que o vírus é capaz de invadir diretamente o sistema nervoso central (SNC) e causar manifestações neurológicas, especialmente em casos graves. Tais manifestações incluem delírio, inflamação cerebral, acidente vascular cerebral (AVC), neuropatias, encefalopatia, encefalite, convulsões, síndrome de Guillain-Barré e disfunções sensoriais, como anosmia e disgeusia. Além disso, a pandemia intensificou os impactos psicológicos, como ansiedade, transtornos de humor e estresse pós-traumático, frequentemente associados à COVID longa (FERRUCCI et al., 2021; LAI et al., 2023; DELORME et al., 2021).

1.1.1 Conceito e diagnóstico

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a COVID longa como um conjunto de sinais e sintomas que surgem durante ou após uma infecção por SARS-CoV-2, persistente por mais de 12 semanas, sem diagnósticos alternativos que expliquem os sintomas. O termo síndrome pós-COVID-19 (“Long-COVID” ou “Long-haul COVID”) surgiu nos primeiros meses da pandemia, mas foi em 2021 que se padronizaram os sintomas relacionados à síndrome (ALKODAYMI et al., 2022).

1.1.2 Dados Epidemiológicos da COVID longa

Estudos epidemiológicos demonstram que a prevalência de sintomas persistentes varia consideravelmente, com estimativas indicando que 61,2% dos indivíduos com COVID longa infectados, mantêm pelo menos um sintoma após a fase aguda observando-se tendência decrescente ao longo do tempo: 56,0% entre 1-3 meses, 48,7% entre 3-6 meses e 37,8% entre 6-12 meses pós-infecção (ZENG et al., 2023). Observa-se associação entre o sexo feminino e maior frequência de sintomas persistentes. Sudre et al. (2021) verificaram que, entre os indivíduos com sintomas que perduraram por mais de 28 dias, havia acometimento significativamente maior entre as mulheres.

Halpin et al. (2021) também identificaram essa tendência ao analisarem queixas de dispneia e fadiga moderada a grave, que foram mais frequentes em mulheres (54,3%) do que em homens (29,6%). Estima-se atualmente que mais de 65 milhões de pessoas em todo o mundo convivam com a COVID longa, configurando um problema de saúde pública de grande magnitude (MASKSER et al., 2025).

1.1.3 Manifestações clínicas sistêmicas

Diversos sistemas do organismo podem ser afetados. No âmbito respiratório, observam-se dispneia persistente, tosse crônica e, em alguns casos, sequelas pulmonares estruturais, como fibrose (HUANG et al., 2022), alterações cardiovasculares como palpitações, dor torácica, arritmias, miocardite e disfunção endotelial (BECKER et al., 2020; ORTELLI et al., 2021). A fadiga e a dispneia emergem como os sintomas mais prevalentes em ambos os grupos, assintomáticos e sintomáticos (O'MAHONEY et al., 2023).

Os transtornos neuropsiquiátricos, incluindo casos específicos de ansiedade e depressão são descritos em 7,8% dos indivíduos com COVID longa (ZENG et al., 2023). Observam-se alterações musculoesqueléticas relevantes, com a mialgia afetando 49,5% da população estudada (HUANG

et al., 2023), e comprometimento da função muscular global (MONTE-IBARRA et al., 2022). Estas alterações correlacionam-se diretamente com a intolerância ao exercício documentada nesta população (KOLENIČOVÁ et al., 2023), condição potencialmente mediada por alterações estruturais no tecido muscular (ASCHMAN et al., 2023). Complementarmente, registram-se complicações gastrointestinais e dermatológicas, incluindo alopecia 4,9% dos casos, integrando o panorama multissistêmico da síndrome (HUANG et al., 2023).

1.1.4 Fisiopatologia sistêmica da COVID longa

COVID longa é definida como a persistência de sintomas por mais de quatro semanas após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2 (CROOK et al., 2021), tem sua compreensão fisiopatológica iniciada pelo papel central do receptor ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2). O SARS-CoV-2 entra nas células humanas por meio desse receptor, que está amplamente distribuído em múltiplos órgãos e tecidos, incluindo mucosa oral e nasal, pulmões, coração, trato gastrointestinal, fígado, rins, baço, cérebro e células endoteliais arteriais e venosas (CROOK et al., 2021). Essa ampla expressão do ECA2 explica a capacidade do vírus de causar lesões multissistêmicas, tanto na fase aguda quanto na COVID longa.

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da COVID longa é essencial para contextualizar as alterações neurológicas e multissistêmicas. Estudos recentes apontam para múltiplos processos inter-relacionados que atuam de forma sinérgica, muitos decorrem direta ou indiretamente da interação vírus-ECA2: (a) persistência viral em reservatórios teciduais, o SARS-CoV-2 pode escapar da depuração imunológica e permanecer em tecidos que expressam ECA2, como intestino, trato respiratório e SNC (CROOK et al., 2021); (b) disfunção imunológica que caracteriza uma desregulação de células T e B, exaustão imunológica e presença de autoanticorpos; (c) inflamação sistêmica crônica de baixo grau, com elevação persistente de citocinas pró-

inflamatórias (IL-6, TNF- α , IL-1 β), que contribui para a lesão em múltiplos órgãos; (d) disfunção endotelial e microtrombose, comprometendo a microcirculação e contribuindo para hipóxia tecidual; (e) reativação de vírus latentes, como Epstein-Barr (EBV) e Herpesvírus humano 6 (HHV-6), que pode amplificar a resposta inflamatória ; e (f) lesão mitocondrial e alterações metabólicas, que reduzem a produção de energia celular e conectam-se à intolerância ao esforço e à fadiga pós-esforço, fenômenos centrais na experiência clínica da COVID longa (DAVIS et al., 2023).

1.1.5 Comprometimento neurológico na COVID longa

Considerando os desafios impostos pela COVID longa, há necessidade de ampliar o conhecimento, especialmente em relação ao comprometimento neurológico, que muitas vezes é subestimado ou não reconhecido como parte do processo infeccioso (FERRUCCI et al., 2021; LAI et al., 2023; DELORME et al., 2021).

1.1.5.1 Neuroinvasão

Após estabelecer a infecção sistêmica, o SARS-CoV-2 pode invadir o SNC por diferentes rotas. As principais vias descritas incluem: (a) via transsináptica retrógrada pelo nervo olfatório, o vírus infecta o epitélio olfatório e se espalha para o bulbo olfatório e regiões límbicas; (b) via hematogênica, com ruptura da barreira hematoencefálica por inflamação sistêmica, permitindo a passagem do vírus ou de mediadores inflamatórios; (c) via nervo vago, a partir de aferências pulmonares e intestinais, alcançando o núcleo do trato solitário no tronco encefálico (MARTINS et al., 2025; RADKE et al., 2024). Estudos post-mortem confirmaram a presença de RNA viral e proteínas do SARS-CoV-2 no SNC, especialmente em regiões olfatórias e do tronco cerebral, meses após a infecção inicial em pacientes com COVID-19 grave no momento da morte, sugerindo

que a capacidade do vírus em atingir o sistema nervoso pode ser um evento precoce na infecção (STEIN et al., 2022).

Investigações mais recentes demonstram que a proteína spike do vírus pode persistir por longos períodos no eixo crânio-meninges-cérebro, mesmo na ausência de RNA viral detectável, contribuindo para a manutenção da neuroinflamação (RONG et al., 2024). Adicionalmente, mesmo quando o vírus intacto não é mais encontrado, estudos moleculares revelam que o tronco cerebral e o bulbo olfatório apresentam assinaturas inflamatórias persistentes (RADKE et al., 2024), fornecendo uma base biológica para sintomas, como fadiga central e disfunção autonômica, observados na COVID longa (GUEDJ et al., 2025).

1.1.5.2 Neuroinflamação e ativação glial

Uma vez no SNC, a neuroinflamação crônica emerge como o principal mecanismo unificador das alterações estruturais, neurofisiológicas e cognitivas. Evidências crescentes implicam a ativação sustentada de micróglia e astrócitos, a disrupção da barreira hematoencefálica e a sinalização de citocinas como fatores chave na síndrome pós-COVID-19 (MARTINS et al., 2025). Estudos com PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons) revelaram hipermetabolismo glial em regiões límbicas e do tronco cerebral em indivíduos com COVID longa, correlacionando-se com fadiga e névoa cerebral (GUEDJ et al., 2024).

Biomarcadores líquidos e plasmáticos, como proteína ácida fibrilar glial (GFAP), TREM2 solúvel, S100 β , NfL (neurofilamento de cadeia leve) e citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α), encontram-se elevados em indivíduos com COVID longa sintomáticos, confirmando a presença de dano neuronal e ativação glial persistente (MARTINS et al., 2025).

1.1.5.3 Alterações estruturais cerebrais

Achados de neuroimagem têm demonstrado anormalidades estruturais significativas em indivíduos com COVID longa. Estudos longitudinais mostram redução da espessura cortical em regiões límbicas e olfativas (giro orbitofrontal, giro temporal superior, córtex insular) (DOUAUD et al., 2022; HARTUNG et al., 2025; SEO et al., 2025), atrofia hipocampal associada a déficits de memória (HARTUNG et al., 2025; DU et al., 2023; FAHIM et al., 2025), alterações da substância branca com redução da integridade microestrutural que persistem por até dois anos (DU et al., 2023; HUANG et al., 2023; HUANG et al., 2022), e redução do volume encefálico global em comparação com controles não infectados (DOUAUD et al., 2022).

1.1.5.4 Alterações neurofisiológicas

As alterações neurofisiológicas na COVID longa têm sido documentadas por diferentes técnicas, revelando disfunção cognitiva objetiva. Eletrencefalografia (EEG) demonstra lentificação difusa da atividade de fundo, especialmente em regiões frontotemporais, em indivíduos com COVID longa com névoa cerebral (OAKLEY et al., 2025). Potenciais evocados auditivos (P300) mostram latência prolongada e amplitude reduzida, indicando lentificação da velocidade de processamento atencional. Em um estudo controlado, Oakley et al. (2025) verificaram que indivíduos com COVID longa apresentaram déficits eletrofisiológicos paralelos aos observados em síndrome pós-concussão persistente, com tempos de reação significativamente reduzidos ($p < 0,001$) e amplitudes do P300 atenuadas ($p < 0,001$). Notavelmente, esses biomarcadores se normalizaram com a resolução dos sintomas após acompanhamento médio de 20 meses.

A estimulação magnética transcraniana (EMT) tem revelado alterações na excitabilidade cortical e na plasticidade sináptica, sugerindo disfunção em circuitos GABAérgicos e

glutamatérgicos (MANGANOTTI et al., 2023; ORTELLI et al., 2022). Estudos com ressonância magnética funcional (fMRI) demonstram redução da conectividade funcional em redes de atenção, memória de trabalho e modo padrão (DADSENA et al., 2025). Essas alterações neurofisiológicas e de conectividade fornecem uma base objetiva para os sintomas cognitivos subjetivos relatados pelos indivíduos com COVID longa.

1.1.5.5 Disfunção cognitiva e névoa cerebral

A disfunção cognitiva, frequentemente denominada “névoa cerebral” ou “Brain-Fog” é a queixa neurológica mais comum na COVID longa, manifestando-se como déficits em atenção sustentada e seletiva, memória episódica e de trabalho, funções executivas (planejamento, flexibilidade cognitiva) e velocidade de processamento. A fadiga central, distinta da fadiga periférica, agrava-se com a demanda cognitiva e compromete significativamente o desempenho em tarefas cotidianas (DAVIS et al., 2023). Estudos neuropsicológicos mostram que até 60% dos indivíduos com COVID longa apresentam escores abaixo do esperado em pelo menos um domínio cognitivo, com impacto funcional comparável a condições neurológicas crônicas estabelecidas (OAKLEY et al., 2025).

1.1.5.6 Biomarcadores neurológicos

A pesquisa por biomarcadores líquidos (soro, plasma, líquido) tem se consolidado como uma ferramenta fundamental para a identificação objetiva do comprometimento neurológico na COVID longa. Três categorias principais têm se destacado:

Neurofilamento de Cadeia Leve (NfL): indivíduos com COVID longa gravemente enfermos por COVID-19 podem apresentar níveis séricos de NfL até dez vezes mais elevados do que controles saudáveis, associados à gravidade da doença, admissão em UTI e risco de

mortalidade. Estudos longitudinais confirmam níveis elevados de NfL em indivíduos com comprometimento cognitivo meses após a infecção. Em indivíduos com COVID longa com disfunção olfatória pós-COVID-19, observaram-se níveis aumentados de NfL, sugerindo seu reconhecimento como biomarcador de disfunção olfatória pós-viral (PENNACCHIA et al., 2025).

Marcadores inflamatórios e citocinas: o comprometimento neurológico na COVID longa está ligado à desregulação imune com desequilíbrio de citocinas, disrupção da BHE, ativação glial e exaustão de células T. Interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), GFAP e NfL correlacionam-se com a gravidade e cronicidade (Frontera et al., 2025). IL-6, IL-10, TNF- α e proteína C reativa (CRP) são os principais biomarcadores neuroinflamatórios associados a manifestações neuropsiquiátricas (COMEAU et al., 2023).

Biomarcadores gliais: entre os mais promissores estão a proteína ácida fibrilar glial (GFAP), o TREM2 solúvel e a S100 β . Níveis plasmáticos de GFAP estão elevados em indivíduos com COVID longa, alinhando a síndrome a doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson. A S100 β tem sido estudada como biomarcador periférico de lesão do SNC, destacando sua relação com a integridade da barreira hematoencefálica (MARTINS et al., 2025).

1.1.5.7 Impactos funcionais e qualidade de vida

As consequências funcionais da disfunção cognitiva e da fadiga central na COVID longa são profundas e afetam diretamente a vida diária. Um estudo transversal australiano revelou que 86% dos indivíduos com COVID longa apresentaram incapacidade clinicamente significativa e limitações na participação em atividades diárias, com escores do *WHO Disability Assessment Schedule 2.0* indicando níveis de incapacidade superiores aos de 98% da população geral (HITCH et al., 2025). Os escores do SF-36 demonstraram menor qualidade de vida em todos os domínios, particularmente vitalidade e funcionamento social.

Pesquisa transversal com 2.054 indivíduos na Índia constatou que casos com sintomas persistentes exibiram escores de qualidade de vida significativamente mais baixos do que casos assintomáticos em todos os domínios do WHOQOL-BREF: saúde física ($p < 0,001$), saúde psicológica ($p < 0,001$), relações sociais ($p < 0,001$) e saúde ambiental ($p < 0,001$) (ELSAYED et al., 2025).

Nos impactos psicossociais, uma metassíntese qualitativo integrando 49 estudos revelou oito temas centrais na experiência dos indivíduos com COVID longa, incluindo sobrecarga de sintomas, interrupção da identidade e estigma, enquanto profissionais destacaram reconhecimento da condição, coordenação do cuidado e modelos de atendimento holístico (SUI et al., 2025). O reconhecimento emergiu como mecanismo transversal essencial: a validação e orientação consistente facilitaram o engajamento, enquanto a invalidação foi associada a sofrimento e desengajamento.

1.1.5.8 Implicações para a reabilitação

A compreensão dos impactos neurofisiológicos e funcionais da COVID longa tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias de reabilitação voltadas, especialmente, aos déficits neurocognitivos. Evidências sugerem benefícios potenciais do treino cognitivo computadorizado, da reabilitação cognitivo-comportamental, da reabilitação baseada em exercícios e de intervenções farmacológicas, embora ainda sejam necessários estudos com maior rigor metodológico para confirmar sua eficácia (WHITAKER-HARDIN, 2025).

O ensaio clínico multicêntrico RECOVER-NEURO avaliou treino cognitivo computadorizado, reabilitação cognitivo-comportamental e estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) em adultos com COVID longa. Embora todos os grupos tenham apresentado melhora ao longo do tempo, nenhuma intervenção demonstrou superioridade em relação aos grupos

de comparação, sugerindo a influência de fatores inespecíficos, como recuperação natural ou efeito placebo (KNOPMAN, 2025).

Entre as abordagens emergentes, destaca-se a estimulação cerebral não invasiva, incluindo estimulação magnética transcraniana (TMS), tDCS, estimulação transcutânea do nervo vago (tVNS) e estimulação transorbitária por corrente alternada (toACS), cujos resultados preliminares são promissores, embora seus mecanismos de ação ainda não estejam completamente esclarecidos (MASKSER, 2025).

De forma geral, recomenda-se uma abordagem abrangente e centrada no paciente, com validação dos sintomas, orientação para manejo das atividades, acesso à reabilitação multidisciplinar, suporte em saúde mental e retorno gradual às atividades laborais. Assim, a reabilitação precoce, contínua e personalizada permanece como a principal estratégia para o manejo da COVID longa (SUI et al., 2025).

1.1 JUSTIFICATIVA

A COVID Longa tem sido associada a sintomas neurológicos e cognitivos persistentes, sugerindo possível envolvimento do sistema nervoso central para além da fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2. Estudos observacionais têm investigado alterações neurofisiológicas, estruturais e funcionais nessa população, mas os resultados são heterogêneos, e não há, até o momento, uma síntese sistemática da literatura que consolide as principais evidências sobre essas alterações no SNC.

Embora revisões narrativas e estudos isolados apontem para comprometimentos como anormalidades na excitabilidade cortical, na atividade oscilatória cerebral, na conectividade funcional e em redes neurais distribuídas, a variabilidade nos desenhos de estudo, métodos de

avaliação, critérios diagnósticos e características das amostras dificulta a generalização dos achados. Além disso, a certeza da evidência disponível permanece incerta, com limitações metodológicas que vão desde o baixo controle de confundidores até a ausência de padronização na mensuração dos desfechos.

Diante desse cenário, justifica-se a realização de uma revisão sistemática que, seguindo diretrizes metodológicas rigorosas (PRISMA) e com busca abrangente em múltiplas bases de dados, possa: (a) identificar e descrever as principais alterações do SNC documentadas em indivíduos com COVID longa; (b) analisar a duração e a evolução dessas alterações; (c) correlacionar os achados neurofisiológicos com os sintomas clínicos persistentes (fadiga, disfunção cognitiva, névoa cerebral); e (d) avaliar criticamente a qualidade metodológica e a certeza da evidência disponível.

Esta dissertação justifica-se, portanto, por quatro razões principais. Primeiro, pela relevância clínica e epidemiológica da COVID longa, que afeta dezenas de milhões de pessoas globalmente com sintomas neurológicos persistentes, sobrecarregando sistemas de saúde e reduzindo a força de trabalho. Segundo, pelo impacto funcional dessas alterações, que comprometem a capacidade laborativa, a autonomia e a qualidade de vida de forma comparável a condições neurológicas crônicas. Terceiro, pela necessidade de melhor compreensão neurofisiológica, a heterogeneidade metodológica e a ausência de sínteses sistemáticas dificultam a identificação de biomarcadores confiáveis e a compreensão dos mecanismos subjacentes. Quarto, pela importância para estratégias diagnósticas e de reabilitação, consolidar as evidências sobre alterações do SNC pode subsidiar protocolos de avaliação neurofisiológica mais sensíveis (EEG quantitativo, potenciais evocados, TMS) e intervenções de reabilitação cognitiva baseadas em neuroplasticidade, incluindo neuromodulação não invasiva.

Os achados desta revisão sistemática são fundamentais para oferecer subsídios a profissionais de saúde na compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes à COVID longa, auxiliar no diagnóstico diferencial de queixas neurológicas pós-infecção e orientar o desenvolvimento de estratégias de reabilitação mais direcionadas e eficazes. Ademais, a identificação de lacunas metodológicas fornecerá direções claras para futuras pesquisas prospectivas e padronizadas.

Portanto, esta dissertação se justifica pela necessidade de organizar e sintetizar criticamente o conhecimento atual sobre as alterações do SNC na COVID longa, contribuindo para a prática clínica baseada em evidências e para o avanço científico na área.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar e sintetizar as principais alterações neurofisiológicas do sistema nervoso central em indivíduos com COVID longa, bem como seus sintomas clínicos associados e duração.

2.2 OBJETIVO ESPECIFICO

- Descrever as principais alterações estruturais e funcionais do SNC;
- Identificar os métodos neurofisiológicos utilizados;
- Investigar os sintomas neurológicos e cognitivos associados;
- Analisar biomarcadores relacionados ao comprometimento neurológico;
- Explorar implicações clínicas e potenciais estratégias de reabilitação.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA, 2020).

3.1 DESENVOLVIMENTO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

O protocolo foi desenvolvido previamente à execução da busca e da análise dos dados, sendo prospectivamente registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD42024554862, conforme recomendado pelas boas práticas para revisões sistemáticas.

Para a estruturação da pergunta de pesquisa, adotou-se o modelo PEO (*Population, Exposure, Outcome*), adequado para estudos observacionais. A população foi definida como indivíduos com diagnóstico de COVID longa; a exposição correspondeu à infecção prévia pelo SARS-CoV-2 associada a sintomas persistentes; e os desfechos consistiram nas alterações neurofisiológicas do SNC identificadas por métodos validados de avaliação.

Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos *a priori*: incluíram-se estudos observacionais (transversais, coorte ou longitudinais) com participantes de ambos os sexos diagnosticados com COVID longa, que investigassem alterações neurofisiológicas ou funcionais do SNC; excluíram-se revisões narrativas, estudos qualitativos, relatos de caso e participantes com histórico de doenças neurológicas prévias à COVID-19.

As demais etapas metodológicas, estratégia de busca, seleção dos estudos, extração de dados, avaliação do risco de viés e classificação da certeza da evidência, são descritas nas seções subsequentes. Todos os desvios do protocolo original foram transparentemente relatados e justificados no manuscrito final, em conformidade com as recomendações do PRISMA 2020.

3.2 REALIZAÇÃO DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A pesquisa bibliográfica foi conduzida de abril de 2025 a abril de 2026. As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, LILACS, SciELO e Cochrane Library, abrangendo todo o período de indexação de cada base até a data da última busca, sem restrições de idioma ou data de publicação.

A estratégia de busca foi elaborada para maximizar a sensibilidade na identificação de estudos observacionais relevantes, utilizando combinação de vocabulário controlado (MeSH para PubMed/MEDLINE, Emtree para Embase e DeCS para LILACS/SciELO) e termos de texto livre. Os descritores abrangeram variações relacionadas à COVID longa (como "*Long COVID*", "*Post-Acute COVID-19 Syndrome*", "*Post-COVID-19 Condition*" e "*Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection*") combinadas com termos relativos ao SNC e métodos de avaliação neurofisiológica (incluindo "*electroencephalography*", "*transcranial magnetic stimulation*", "*neural activity*", "*neurotransmitters*", "*neuroimaging*"). Não foram utilizados filtros de tipo de estudo (ex.: "*systematic review*" ou "*meta-analysis*") para evitar exclusão inadvertida de estudos primários elegíveis.

As buscas foram realizadas de forma independente por dois revisores. As estratégias completas para cada base, incluindo expressões booleanas e termos controlados na íntegra, estão documentadas na **Tabela 1** para garantir transparência e reprodutibilidade. Adicionalmente, as listas de referências dos estudos incluídos foram rastreadas manualmente, e uma busca manual complementar foi realizada para ampliar a cobertura bibliográfica e minimizar o risco de viés de publicação.

Tabela 1 : Estrategia de busca completa para cada banco de dados

Estratégia de busca no PubMed / Medline
A seguinte estratégia de busca foi aplicada e adaptada ao modo de busca avançada.
Palavras-chave
("COVID-19"[Mesh] OR "Long COVID"[Mesh] OR "COVID-19"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "long covid"[tiab]) AND ("Central Nervous System"[Mesh] OR "Neurophysiology"[Mesh] OR "EEG"[tiab] OR "electroencephalography"[tiab] OR "TMS"[tiab] OR "transcranial magnetic stimulation"[tiab] OR "cortical excitability"[tiab]) AND (crosssectional[tiab] OR cohort[tiab] OR longitudinal[tiab] OR observational[tiab] AND "Humans")
Estratégia de busca no Embase
A seguinte estratégia de busca foi aplicada e adaptada ao modo de busca avançada.
Palavras-chave
'covid 19'/exp OR 'long covid'/exp) AND (eeg:ti,ab OR tms:ti,ab OR 'cortical excitability':ti,ab OR 'neurophysiology':ti,ab) AND ('observational study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'crosssectional study'/exp)
Estratégia de busca no Scielo
A seguinte estratégia de pesquisa foi aplicada e adaptada utilizando palavras-chave em português no modo de pesquisa avançada.
Palavras-chave
(covid longa) OU (covid-19) OU (sars-cov-2) OU (síndrome pós-covid) E (sistema sistem) OU (neurofisiologia) OU (eeg) OU (tms)
Estratégia de busca para Lilacs

(tw:("COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "Síndrome Pós-COVID-19 Aguda" OR "COVID-19") OR (tw:("Sistema Nervoso Central" OR "Neurofisiologia" OR "EEG" OR "Eletroencefalografia" OR "Estimulação Magnética Transcraniana"))) AND (tw:("estudo transversal" OR "coorte" OR "longitudinal" OR "observacional")) (Humanos)
Estratégia de busca na Cochrane
A seguinte estratégia de busca foi aplicada e adaptada ao modo de busca avançada.
Palavras-chave
“Covid-19” OR “sars-cov-2” OR “long covid” AND “central nervous system” OR “neurophysiology” AND “humans”

Legenda: Fonte: autoria própria.

3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção foi conduzida em duas etapas independentes por dois revisores, utilizando software de gerenciamento bibliográfico para remoção de duplicatas e organização das referências.

Na primeira etapa, os revisores realizaram a triagem de títulos e resumos de todos os registros recuperados pelas buscas eletrônicas e manual. Foram considerados potencialmente elegíveis os estudos que abordavam alterações do SNC em indivíduos com COVID longa, conforme os critérios de elegibilidade predefinidos.

Na segunda etapa, os artigos selecionados foram submetidos à leitura na íntegra para confirmação da elegibilidade. Cada texto completo foi avaliado independentemente pelos dois revisores, aplicando os mesmos critérios de inclusão e exclusão. Em ambas as etapas, os desacordos foram resolvidos por consenso ou, quando necessário, por consulta a um terceiro revisor.

O processo de seleção foi documentado em fluxograma conforme o PRISMA 2020, detalhando o número de registros identificados em cada base, registros removidos por duplicidade,

artigos excluídos na triagem, textos completos avaliados e razões de exclusão na fase de leitura na íntegra.

3.4 EXTRAÇÕES DE DADOS

Para cada estudo incluído, foram extraídas as seguintes informações: autoria, ano de publicação, país, delineamento (transversal, coorte ou longitudinal), características da amostra (número de participantes, idade, sexo), aspectos clínicos da COVID longa (principais sintomas, critérios diagnósticos), duração dos sintomas desde a infecção aguda, modalidades de avaliação neurofisiológica empregadas e principais achados relacionados às alterações do SNC.

Considerando a heterogeneidade das abordagens neurofisiológicas, os desfechos foram extraídos de maneira estruturada, mas não hierárquica. A coluna "modalidades de avaliação neurofisiológica e medidas de desfecho" capturou sistematicamente tanto as técnicas empregadas (incluindo ressonância magnética estrutural e funcional, imagem por tensor de difusão, eletroencefalografia, estimulação magnética transcraniana, tomografia por emissão de pósitrons, espectroscopia de luz próxima ao infravermelho, biomarcadores sanguíneos e abordagens multimodais) quanto as respectivas variáveis quantitativas ou clínicas reportadas originalmente. Nenhuma categorização formal dos desfechos foi aplicada na extração, preservando a fidelidade metodológica.

Discrepâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso ou, na ausência deste, mediante consulta a um terceiro revisor. Os dados extraídos foram arquivados para auditoria e transparência.

3.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS

A síntese foi organizada em categorias temáticas: neuroimagem estrutural, alterações funcionais e neurofisiológicas, biomarcadores sanguíneos, estudos longitudinais, populações

pediátricas e correlações clínicas com sintomas específicos (fadiga, disfunção cognitiva, névoa cerebral, disfunção olfatória e cefaleia). A heterogeneidade metodológica foi descrita narrativamente, e suas implicações foram discutidas ao longo do manuscrito. A avaliação da qualidade metodológica (risco de viés) e da certeza da evidência (GRADE) é apresentada nas subseções a seguir.

3.5.1 Avaliações do risco de viés - Escala JBI

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foi realizada com as ferramentas *Joanna Briggs Institute* (JBI) apropriadas a cada delineamento. Dois revisores independentes conduziram as avaliações; divergências foram resolvidas por consenso ou consulta a um terceiro revisor.

- Para estudos transversais analíticos: utilizou-se o *JBI Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies*, que avalia critérios de inclusão, descrição de participantes e contexto, mensuração válida da exposição e desfechos, identificação e manejo de fatores de confusão, e adequação das análises estatísticas (JOANNA BRIGGS et al., 2020).

- Para estudos de coorte e longitudinais: aplicou-se o *JBI Checklist for Cohort Studies*, contemplando similaridade entre grupos expostos, mensuração válida da exposição e desfechos, adequação do seguimento, completude do acompanhamento, estratégias para perdas, e identificação de confundidores (MOOLA et al., 2020).

Com base na proporção de itens atendidos, os estudos foram classificados em três categorias: baixo risco de viés (alta qualidade) $\geq 70\%$ dos itens; moderado risco de viés (qualidade moderada) entre 50% e 69%; alto risco de viés (baixa qualidade) $< 50\%$.

3.5.2 Avaliação da qualidade das evidências – *GRADE*

A certeza do corpo de evidências para os desfechos agrupados (alterações estruturais, funcionais/neurofisiológicas, biomarcadores e correlações clínicas) foi avaliada pelo sistema *GRADE* (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), adaptado para revisões de estudos observacionais. O *GRADE* classifica a qualidade em quatro níveis (alta, moderada, baixa ou muito baixa) com base em cinco domínios: risco de viés, inconsistência, diretividade, imprecisão e viés de publicação. Estudos observacionais iniciam com classificação baixa e podem ser rebaixados ou elevados conforme limitações ou fatores de aumento da confiança.

Dois revisores independentes realizaram a classificação por desfecho; divergências foram resolvidas por consenso ou consulta a terceiro revisor. O rebaixamento ocorreu quando identificados: risco de viés significativo (baseado na avaliação JBI, especialmente para estudos com alto risco); imprecisão (amostras pequenas, intervalos de confiança amplos ou número insuficiente de eventos); inconsistência (heterogeneidade substancial e não explicada); ou diretividade (populações, exposições ou desfechos não diretamente correspondentes à pergunta da revisão). O viés de publicação não foi formalmente avaliado devido à heterogeneidade metodológica e ao número limitado de estudos por desfecho.

4 RESULTADOS

A busca inicial identificou 597 registros. Após a remoção de 42 duplicatas, 555 registros foram triados por título e resumo. Destes, 499 foram excluídos pelos seguintes motivos: revisões sistemáticas, estudos qualitativos, relatos de caso, artigos de protocolo, estudos sobre outras patologias, resumos de ensaios clínicos, resumos de conferências/congressos. Objetivos de mensuração e ensaios clínicos. Cinquenta e seis artigos completos foram avaliados quanto à

elegibilidade. Entre estes, 14 foram excluídos pelos seguintes critérios: outras patologias, ensaios clínicos sem desfechos relevantes para o SNC, diferentes objetivos de mensuração. Por fim, 42 estudos atenderam a todos os critérios de inclusão e foram incluídos nesta revisão **Figura 1**.

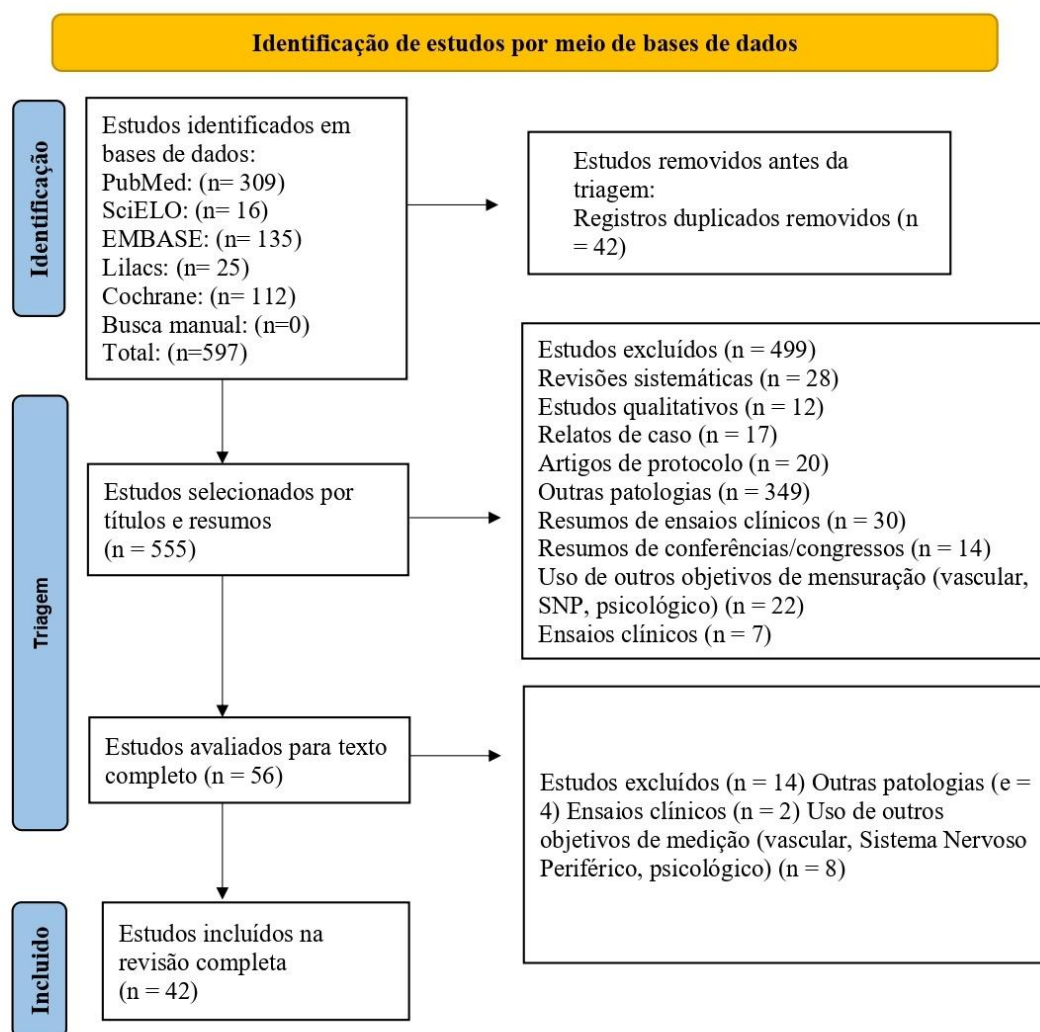


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos conforme o PRISMA 2020.

Fonte: Adaptado de Matthew J. Page et al. (2021).

Características Gerais dos Estudos Incluídos

Quarenta e dois estudos foram incluídos (**Tabela 2**), compreendendo 39 coortes adultas e três pediátricas. A maioria dos estudos (88,1%) incluía grupos controle saudáveis. Predominaram os desenhos observacionais transversais e longitudinais. As modalidades de avaliação incluíram ressonância magnética estrutural e funcional, DTI, EEG, TMS, PET, SPECT, fNIRS e biomarcadores sanguíneos.

Considerando a heterogeneidade conceitual na definição da condição, os estudos incluídos foram agrupados descritivamente conforme o intervalo entre a infecção aguda e a avaliação neurofisiológica, registrado durante a extração de dados. Dos 42 estudos, 33 (78,6%) avaliaram os participantes em um intervalo igual ou superior a 12 semanas após a infecção aguda, alinhando-se à definição da Organização Mundial da Saúde (OMS) para COVID longa. Os 9 estudos restantes (21,4%) realizaram avaliações entre 4 e 12 semanas, adotando definições mais precoces.

Tabela 2. Características e principais conclusões de estudos que avaliaram alterações do sistema nervoso central na COVID longa.

Autor/ano	País	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	Característica da amostra	Técnica neurofisiológica	Resultados/Conclusão
Douaud et al., 2022	Reino Unido	coorte longitudinal observacional	Investigando alterações estruturais no cérebro	População geral (diagnóstico de COVID-19): n=401; 58,9±7,0 anos; 172 homens/229 mulheres; acompanhamento : 141±79 dias (35–407); 15 hospitalizados População geral (sem infecção): n=384; 60,2±7,4 anos; 164 homens/220 mulheres	Técnica: Ressonância magnética estrutural, DTI Medidas: Espessura cortical, volume cerebral, MD; OD; ISOVF	O grupo experimental (GE) apresentou uma maior redução na espessura cortical no córtex orbitofrontal lateral e no giro parahipocampal esquerdo; aumento dos marcadores de danos teciduais (MD, ISOVF, OD) em regiões conectadas ao córtex olfatório; redução do volume cerebral global e aumento do volume do LCR; Piora no desempenho cognitivo (TMT A/B) em comparação com o grupo controle (GC). Efeitos independente de hospitalização.
Hartung et al., 2025	Alemanha	Seção transversal	Avaliar alterações estruturais no cérebro e suas associações	EG (grupo COVID-19): n = 57; 53 ± 13 anos; 36 homens/21 mulheres; 3	Técnica: Ressonância magnética estrutural de 3T.	O grupo experimental (GE) apresentou redução da espessura cortical nas regiões temporais (giros parahipocampais , polos

			com fadiga e desempenho cognitivo.	meses após a alta; 45 casos moderados/12 casos graves. CG (controles saudáveis): n = 57; 50,5 anos; 31 homens/26 mulheres; pareados por sexo e idade.	Medidas: Espessura cortical; volumes subcorticais.	temporais) e no córtex frontal direito; redução do volume hipocampal bilateral; maior gravidade da doença foi associada à menor espessura cortical em regiões relacionadas ao olfato; fadiga foi associada à redução da espessura cortical (cíngulo anterior/posterior e regiões temporais) em comparação ao grupo controle (GC); nenhuma associação significativa com o desempenho cognitivo (MoCA); casos graves apresentaram redução do volume talâmico.
Esposito et al., 2022	Itália	coorte longitudinal observacional	Avaliar as alterações na conectividade olfativa após a COVID-19 e sua evolução ao longo de um período de 1 ano.	Grupo experimental (COVID-19): n = 18; 38,7 ± 8,1 anos; 10 homens/8 mulheres; avaliação inicial aproximadamente 52 dias após a infecção;	Ressonância magnética estrutural com análise de conectividade estrutural. Medida: Conectividade entre o córtex olfatório primário e o córtex orbitofrontal medial	Aumento da conectividade estrutural olfativa (mOFC) na fase inicial pós-COVID; normalização após 1 ano; alterações independentes da recuperação da função olfativa; sugerindo uma natureza reversível das alterações de conectividade.

				acompanhamento de aproximadamente 385 dias.	(mOFC).	
				CG (controles saudáveis): n = 10; 33,1 ± 3,6 anos; 5 homens/5 mulheres.		
Samanti et al., 2025	Peru	Seção transversal	Investigar alterações estruturais, funcionais e cognitivas após COVID-19 leve, com e sem névoa mental.	EG1 (sem névoa mental): n = 26; 30 anos; 10 homens/16 mulheres; ~348 dias pós-COVID. EG2 (com névoa mental): n = 25; 35 anos; 8 homens/17 mulheres; ~375 dias pós-COVID. CG (controles saudáveis): n = 24; 30 anos; 14 homens/11	Ressonância magnética estrutural + ressonância magnética funcional em repouso. Medidas: Substância cinzenta; conectividade funcional (DMN, DAN, redes visuais).	Ambos os grupos experimentais apresentaram redução da substância cinzenta nas regiões temporal e orbitofrontal; reduções adicionais em núcleos subcorticais (núcleo caudado, putâmen, amígdala) em indivíduos com névoa cerebral; conectividade funcional alterada com aumento da conectividade nas redes de modo padrão e visual e diminuição da conectividade na rede de atenção dorsal; pior desempenho cognitivo em

				mulheres.		indivíduos com névoa cerebral; sugerindo alterações estruturais e funcionais mais pronunciadas na presença de sintomas cognitivos persistentes.
Seo et al., 2025	Coréia do Sul	Estudo transversal com amostra de validação independente.	Investigar alterações estruturais e neurodegenerativas em indivíduos com PASC e comprometimento cognitivo.	EG (PASC cognitivo): n = 28 (exploração) + 16 (validação); ~64 anos; predominantemente feminino; ~13–19 meses pós-COVID. CG (PASC sem sintomas significativos): n = 77 (exploração) + 46 (validação); ~56 anos; predominantemente do sexo feminino.	Técnica: Ressonância magnética estrutural + DTI. Medidas: Espessura cortical; difusividade (MD, RD, FA); susceptibilidade magnética; volume do plexo coroide; índice ALPS; MD; RD; FA.	Afinamento cortical nas regiões do cíngulo, ínsula e parahipocampo; aumento da susceptibilidade magnética (deposição de ferro) nas regiões corticais e subcorticais; alterações microestruturais da substância branca (aumento da MD/RD e redução da FA); aumento do volume do plexo coroide e redução do índice ALPS (disfunção glinfática); alterações em biomarcadores neurodegenerativos e inflamatórios; achados confirmados em uma coorte de validação; sugerindo um perfil neurodegenerativo mais pronunciado em

						indivíduos com Covid Longa com PASC e comprometimento cognitivo.
Tian et al., 2022	China	coorte longitudinal observacional	Investigar alterações estruturais e de perfusão cerebral após COVID-19 em indivíduos sem manifestações neurológicas.	EG1 (leve): n = 13; 58,1 ± 5,7 anos; 6 homens/7 mulheres; aproximadamente 10 meses após a alta hospitalar. EG2 (grave): n = 21; 62,8 ± 5,4 anos; 10 homens/11 mulheres; aproximadamente 10 meses após a alta hospitalar. CG (controles saudáveis): n = 31; 60,6 ± 6,4 anos; 18 homens/13 mulheres.	Técnica: Ressonância magnética estrutural + ASL (perfusão) + DTI. Medidas: Espessura cortical; fluxo sanguíneo cerebral; volumes subcorticais; substância branca.	Hipoperfusão cerebral em regiões corticais e subcorticais, mais pronunciada em casos graves; redução do volume em tratos de substância branca e núcleos subcorticais; alterações também presentes em casos leves; recuperação parcial da perfusão ao longo do tempo, com persistência de alterações estruturais; sugerindo a coexistência de alterações reversíveis e persistentes após a COVID-19.
Scardua -	Brasil	Seção	Investigar	Grupo	Técnica: DTI +	Em comparação com o grupo

Silva et al., 2024		transversal	alterações microestruturais e cognitivas após COVID-19 leve em indivíduos sem ansiedade ou depressão.	experimental (pós-COVID leve sem hospitalização): n = 97; 39 anos; predominantemente feminino; ~79 dias pós-infecção. CG (controles saudáveis): n = 77; 36 anos; predominantemente do sexo feminino.	fMRI em repouso. Medidas: Difusividade (AD, FA, MD, RD); conectividade funcional (DMN)	controle (GC), o grupo experimental (GE) apresentou aumento da difusividade axial (DA) nos tratos de substância branca; nenhuma alteração na anisotropia fracionada (AF), difusividade média (DM) ou difusividade radial (DR); nenhuma diferença na conectividade funcional da rede de modo padrão (RMP); presença de déficits cognitivos e fadiga em um subgrupo de indivíduos com Covid Longa; sugerindo alterações microestruturais sutis associadas à disfunção cognitiva após COVID-19 leve.
Schmidt et al., 2025	Alemanha	Seção transversal	Investigar o processamento de recompensas e os mecanismos cognitivos associados à fadiga na síndrome pós-	EG (pós-COVID com fadiga crônica): n = 24; 37,1 ± 7,4 anos; 15 mulheres/9 homens; ~17,9 meses pós-infecção.	Ressonância magnética funcional baseada em tarefas (tarefa de recompensa). Medidas: Tempo de reação; ativação cerebral; resposta	Tempo de reação mais longo em indivíduos pós-COVID; processamento de recompensa preservado; ativação cerebral tardia em regiões frontais; associação com sinais de hipoativação neural (alterações pupilares); sugerindo que a fadiga está

			COVID	CG (controles saudáveis): n = 24; 34,6 ± 12,4 anos; 10F/14M.	pupilar.	relacionada à hipoativação cerebral em vez de déficits no sistema de recompensa.
Petersen et al., 2024	Alemanha	Coorte longitudinal	Analisar a associação entre o volume do bulbo olfatório e a progressão da disfunção olfativa pós-COVID.	N = 233 (acompanhamento), n = 143 (análise final), 55,79 ± 7,25 anos, 44,2% do sexo feminino.	Técnica: Ressonância magnética estrutural e olfatometria quantitativa. Medidas: Volume do bulbo olfatório; função olfativa.	Dos 143 participantes que completaram o acompanhamento (81 perdas), a disfunção olfativa autorrelatada diminuiu de 67,1% na fase aguda para 21,0% no início do estudo e 17,5% no acompanhamento. Os casos persistentes apresentaram redução do volume do bulbo olfatório, que esteve associada ao desempenho olfatométrico futuro e à recuperação clínica. Não foi encontrada associação entre o volume do bulbo olfatório e o desempenho neuropsicológico.
Huang et al., 2023	China	coorte longitudinal observacional	Investigar as alterações microestruturais de longo prazo na	EG (recuperados da COVID-19): n = 17; 53,8 ± 10,2 anos; 9 homens/8 mulheres.	Técnica: DTI e NODDI. Medidas: Integridade da	O grupo experimental apresentou alterações persistentes na substância branca, com aumento de água livre e sinais de danos

			substância branca após a COVID-19 e sua associação com a cognição e a inflamação.	CG (controles saudáveis): n = 13; 51,5 ± 12,6 anos; 1M/12F.	substância branca; cognição; marcadores inflamatórios. Métricas de difusão: FA, RD, AD, MD; ODI, Vic (fração de água intracelular), Viso (fração isotrópica). Análise voxel a voxel (TBSS) com correção FWE. Medidas cognitivas: LM, DSST, DS, WFT.	microestruturais; evidências de deterioração focal tardia entre 1 e 2 anos após a infecção; pior desempenho na memória episódica; associação entre marcadores inflamatórios agudos e alterações na substância branca e cognitivas; sugerindo um impacto prolongado da inflamação na integridade cerebral.
Andriuta et al., 2022	França	Seção transversal	Caracterizar os déficits neurocognitivos e sua associação com alterações da substância branca em indivíduos com Covid Longa pós-COVID	EG (queixas cognitivas): n = 46 (RM: n = 36); 50,9 ± 14 anos; ~254 dias pós-infecção; predominante do sexo feminino. CG (controles	Técnica: Ressonância magnética cerebral. Medidas: Hiperintensidades da substância branca; desempenho cognitivo.	O grupo experimental apresentou pior desempenho cognitivo global, com predominância de lentidão psicomotora e déficits executivos; presença de transtorno neurocognitivo em um subgrupo de indivíduos com Covid Longa; necessidade de oxigênio durante a fase

			com queixas cognitivas.	saudáveis): n = 1.003; 62 ± 11,3 anos; predominantemente do sexo feminino.		aguda associada a pior desempenho cognitivo; hiperintensidades da substância branca associadas a déficits cognitivos, especialmente em regiões frontais direitas; sugerindo uma relação entre a gravidade clínica e alterações estruturais cerebrais.
Chen et al., 2024	China	Seção transversal	Investigar as alterações na ativação cerebral associadas à COVID longa durante tarefas motoras e cognitivas.	EG (COVID longa): n = 437 (subgrupo fNIRS: n = 39); ~28 anos; sintomas predominantemente leves; 54,2% mulheres com sintomas leves. CG (controles saudáveis): n = 61 (subgrupo fNIRS: n = 10); pareados por idade e sexo.	Técnica: fNIRS. Medidas: Ativação cerebral em regiões motoras e cognitivas; desempenho funcional.	O grupo experimental apresentou ativação reduzida nas regiões corticais frontais e cognitivas durante tarefas motoras; ativação alterada de áreas motoras associada ao grau de comprometimento funcional; maior gravidade dos sintomas iniciais associada à menor ativação cerebral; sugerindo disfunção na integração entre as redes motoras.

Churchill et al., 2023	Canadá	Seção transversal	Investigar as alterações na dinâmica funcional cerebral (expoente de Hurst) associadas à síndrome pós-COVID-19 e à cefaleia persistente.	EG1 (sem dor de cabeça): n = 32; 40,3 ± 12,5 anos; 66% do sexo feminino; ~120 dias pós-infecção. EG2 (cefaleia persistente): n = 14; 46,1 ± 10,1 anos; 79% do sexo feminino; ~112 dias pós-infecção. EG3 (cefaleia resolvida): n = 11; 36,2 ± 10,6 anos; 55% do sexo feminino; ~124 dias pós-infecção. CG (sem COVID-19): n = 17; 41,5 ± 13,1 anos; 59% do sexo feminino.	Técnica: fMRI (Ressonância Magnética Funcional). Medidas: expoente de Hurst (H); atividade funcional e conectividade (ALFF, fALFF).	Redução do expoente de Hurst global e regional no grupo com cefaleia persistente (córtex temporal inferior, regiões sensório-motoras e ínsula); o grupo com cefaleia resolvida apresentou valores de H mais elevados em comparação com os grupos com cefaleia persistente e sem cefaleia; o grupo sem cefaleia não diferiu do grupo controle; reduções em ALFF, fALFF e conectividade local nas mesmas regiões; os achados sugerem alterações na dinâmica funcional cerebral associadas à cefaleia persistente, com reversibilidade após a resolução dos sintomas.
-------------------------------	--------	-------------------	--	---	---	---

Klironom os et al., 2020	Suécia	Retrospectivo consecutivo coorte	Descreva a frequência e o tipo de achados neurorradiológi cos em indivíduos com Covid Longa hospitalizados com COVID- 19.	Grupo de estudo (indivíduos com Covid Longa hospitalizados após COVID-19 com neuroimagem): n = 185; 62 ± 14 anos; 138 homens/47 mulheres; aproximadament e 34 dias desde o início dos sintomas; 62% em ventilação mecânica; 25% de mortalidade. CG: não aplicável .	Técnica: Tomografia computadorizada e ressonância magnética cerebral. Medidas: Achados estruturais (hemorragia, isquemia, anormalidades da substância branca, realce pelo contraste, nervos cranianos, bulbos olfatórios, perfusão).	Alta frequência de anormalidades de susceptibilidade na ressonância magnética (predominantemente no corpo caloso e na substância branca); presença de leucoencefalopatia periventricular; realce meníngeo, de nervos cranianos e de raízes nervosas em um subgrupo de indivíduos com Covid Longa; anormalidades nos bulbos olfatórios e nervos ópticos; o padrão dos achados sugere envolvimento vascular e inflamatório do sistema nervoso, com possível microangiopatia trombótica.
Huang et al., 2022	China	Secção transversal	Investigar alterações de longo prazo na substância branca e na função	Grupo experimental (recuperados da COVID-19): n = 22; 54,1 ± 9,8 anos; 11	Técnica: RM (DTI, DKI, NODDI). Medidas: Parâmetros microestruturais da	O grupo experimental (GE) apresentou redução da fração de água intracelular (Vic) nos tratos de substância branca (corona radiata, corpo caloso, fascículo

			cognitiva após a COVID-19.	homens/11 mulheres; aproximadamente 1 ano após a alta; subgrupo UTI: n = 8; não UTI: n = 14. CG (controles saudáveis): n = 21; 49,1 ± 12,4 anos; pareados por idade, sexo e escolaridade.	substância branca (FA, RD, AD, MD, MK, ODI, Vic, Viso); função cognitiva.	longitudinal superior); não houve diferenças significativas em outros parâmetros de DTI, DKI e NODDI; o subgrupo da UTI apresentou menor FA no corpo caloso em comparação ao grupo não internado na UTI; não houve diferenças na função cognitiva entre os grupos; a Vic apresentou correlação negativa com o tempo de internação hospitalar e correlação positiva com o tempo de acompanhamento; os achados sugerem alterações microestruturais sutis na substância branca com possível recuperação ao longo do tempo.
Kandemir li et al., 2021	Peru	prospectivo transversal	Avaliar as alterações no bulbo olfatório e na fenda olfatória em indivíduos com Covid Longa com anosmia	EG (anosmia persistente): n = 23; ~29 anos; 14F/9M; 1–4 meses pós-infecção. CG: não	Técnica: Tomografia computadorizada dos seios paranasais e ressonância magnética.	Alta frequência de opacificação da fenda olfativa; redução do volume do bulbo olfatório em um subgrupo de indivíduos com Covid Longa; anormalidades morfológicas do bulbo olfatório e sulco olfatório

			persistente pós-COVID-19.	aplicável.	Medidas: Estruturas do sistema olfativo (fenda olfativa, bulbo olfativo, sulco olfativo e córtex olfativo).	raso; anormalidades de sinal no bulbo olfatório e, menos frequentemente, no córtex olfatório; os achados sugerem comprometimento estrutural do sistema olfatório associado à anosmia persistente pós-COVID-19.
Haider et al., 2025	Áustria	Seção transversal	Avaliar anormalidades morfológicas cerebrais após COVID-19 leve a moderada.	Grupo experimental (recuperados da COVID-19): n = 112; 45 ± 15 anos; 70 mulheres/42 homens; aproximadamente 7,6 meses pós-infecção; 30 hospitalizados. CG (controles saudáveis): n = 50; 44 ± 19 anos; 28F/22M.	Técnica: Ressonância magnética. Medidas: Achados estruturais cerebrais (lesões, micro-hemorragias, perfusão, hiperintensidades da substância branca, espaços perivascularares, volumetria).	Não foram observadas diferenças na carga de hiperintensidade da substância branca ou nos espaços perivascularares entre os grupos; não foram detectadas anormalidades na difusão, perfusão, susceptibilidade magnética ou angiografia; não houve diferenças na volumetria cerebral entre os grupos; a análise de subgrupos de participantes hospitalizados e não hospitalizados também não mostrou diferenças; os resultados sugerem que não foram detectadas alterações estruturais no cérebro após

						casos leves a moderados de COVID-19.
Hosp et al., 2021	Alemanha	Seção transversal	Avaliar o comprometimento cognitivo e seus correlatos neurais em indivíduos com Covid Longa hospitalizados com COVID-19 na fase subaguda.	EG (indivíduos com Covid Longa hospitalizados com COVID-19): n = 29; 65,2 ± 14,4 anos; sintomas neurológicos; avaliação realizada entre 18 e 31 dias após o início dos sintomas. CG (controles): n = 45 (PET) + n = 35 (validação); pareados por idade.	Técnica: 18FDG-PET + RM. Medidas: Metabolismo cerebral; desempenho cognitivo (MoCA).	O grupo experimental apresentou hipometabolismo frontoparietal difuso, um padrão metabólico específico associado à COVID-19; alterações correlacionadas com pior desempenho cognitivo, sugerindo disfunção neocortical na fase subaguda da doença.
Hosp et al., 2025	Alemanha	Seção transversal	Avaliar o fluxo sanguíneo cerebral e sua associação com fadiga,	Grupo experimental (pós-COVID): n = 55; ~39 anos; ~10,5 meses pós-	Técnica: Ressonância magnética de 3T com ASL.	Não foram encontradas diferenças significativas no fluxo sanguíneo cerebral (FSC) entre os grupos após a correção; análises

			cognição e olfato no período pós-COVID.	infecção; alta prevalência de fadiga. CG (recuperados sem COVID): n = 36; idade semelhante.	Medidas: Fluxo sanguíneo cerebral regional; escalas clínicas (fadiga, cognição, olfato).	exploratórias mostraram perfusão reduzida nas regiões occipitais; um FSC mais baixo foi associado a maior fadiga, especialmente fadiga física; sugerindo uma relação entre hipoperfusão cerebral e fadiga na condição pós-COVID.
Zingaropo li et al., 2023	Itália	Observacional longitudinal	Investigar biomarcadores de lesão neuronal e ativação imunológica e sua associação com sintomas neurológicos na COVID-19.	EG (indivíduos com Covid Longa hospitalizados com COVID-19): n = 144; ~64 anos; casos moderados a graves; avaliação na admissão e após 3 meses. CG (controles saudáveis): n = 53; ~64 anos; 23 homens/30 mulheres.	Técnica: Análise de biomarcadores no plasma e no LCR (líquido cefalorraquidiano). Medidas: NfL, GFAP, sCD163 e marcadores inflamatórios.	O grupo experimental apresentou níveis elevados de biomarcadores de lesão neuronal e ativação imunológica na fase aguda; níveis mais altos foram associados a maior gravidade da doença e sintomas neurológicos; redução parcial após 3 meses, mas ainda acima dos níveis de controle; sugerindo envolvimento persistente de inflamação e dano neuronal na COVID-19.
Leitner et	Áustria	Estudo	Investigar as	EG1 (pós-	Técnica:	O grupo com fadiga

al., 2024		transversal (caso- controle)	alterações na conectividade funcional do tálamo associadas à fadiga pós- COVID.	COVID com fadiga): n = 15; 52,4 ± 8,8 anos; 12 homens/3 mulheres; tempo médio desde o diagnóstico: 18,1 ± 10,4 meses. EG2 (pós- COVID sem fadiga): n = 24; 48,5 ± 8,4 anos; 21 homens/3 mulheres. CG: não disponível / não incluído.	Ressonância magnética funcional em repouso de 3T. Medidas: Conectividade funcional talâmica; desempenho cognitivo; fadiga.	apresentou conectividade funcional reduzida/anticorrelacionada entre o tálamo e as regiões motoras; essas alterações foram associadas a maior fadiga e pior desempenho na velocidade de processamento; nenhuma diferença estrutural relevante foi observada entre os grupos, sugerindo uma base funcional (e não estrutural) para a fadiga pós-COVID.
Bispo et al., 2023	Brasil	Seção transversal	Investigar alterações no volume e na conectividade estrutural do bulbo olfatório em indivíduos com Covid Longa com	Grupo experimental (COVID-19 com disfunção olfativa): n = 38; 36,4 ± 9,5 anos; 28 mulheres/10 homens; infecção leve.	Técnica: Ressonância magnética de 3T com DTI. Medidas: Volume do bulbo olfatório; conectividade estrutural;	O grupo experimental apresentou redução do volume do bulbo olfatório; alterações na conectividade estrutural com menor eficiência global e maior segregação da rede; aumento da conectividade nas regiões parietais; sugerindo

			disfunção olfativa pós- COVID.	CG (controles saudáveis): n = 24; 39,3 ± 12,9 anos; 16F/8M.	desempenho olfativo e desempenho cognitivo (MoCA).	reorganização cerebral associada à disfunção olfativa pós- COVID.
Du et al., 2023^a	China	prospectivo longitudinal	Investigar as alterações no volume da substância cinzenta ao longo de 1 e 2 anos após a COVID-19 e sua associação com marcadores clínicos.	EG (pós- COVID): n = 22 (1 ano), n = 18 (2 anos); 54,1 ± 9,8 anos (1 ano), 53,5 ± 10,0 anos (2 anos). CG (controles saudáveis): n = 27; 50,8 ± 11,5 anos; pareados por idade, sexo e escolaridade.	Técnica: Ressonância magnética de 3T (VBM). Medidas: Volume de substância cinzenta; sintomas clínicos e cognitivos.	O grupo experimental apresentou redução de volume nas regiões cerebelar e temporal; observou-se recuperação parcial nas áreas frontal e temporal ao longo do tempo; redução persistente de volume no cerebelo e nas regiões temporais após 2 anos; as alterações foram associadas a marcadores inflamatórios de fase aguda; sugerindo um efeito prolongado da inflamação na estrutura cerebral pós-COVID.
Nakase et al., 2026	Japão	Observacional transversal	Investigar os mecanismos de lesão cerebral em indivíduos com Covid Longa com COVID longa	Grupo experimental (névoa cerebral pós-COVID): n = 33; 38,5 ± 14,8 anos; 16 mulheres/17	Técnica: Ressonância magnética de 3T + SPECT + biomarcadores sanguíneos.	Análise de correlação (ajustada por idade e sexo): A redução do fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF) no córtex occipital esquerdo foi associada a pior desempenho cognitivo; a

			("névoa cerebral") utilizando neuroimagem e biomarcadores sanguíneos.	homens. Tempo médio desde a infecção: 7,4 ± 7,3 meses; alguns participantes apresentaram comprometimento cognitivo (MoCA < 26). CG: sem grupo de controle direto (comparação com banco de dados normativo).	Medidas: Fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF); volume de lesão da substância branca; testes cognitivos; biomarcadores (GFAP, NfL, A β 42/40).	hiperperfusão occipital direita e a hipoperfusão parietal direita foram associadas a sintomas neuropsiquiátricos; pior desempenho cognitivo foi associado a níveis elevados de GFAP; melhor desempenho cognitivo foi associado a níveis mais altos de NfL ; nenhuma associação entre cognição e volume de lesão da substância branca; sugerindo disfunção de perfusão e envolvimento astrogliar /axonal na "névoa cerebral".
Churchill et al., 2024	Canadá	Estudo transversal (caso-controle)	Investigar alterações microestruturais subcorticais associadas à fadiga persistente no período pós-COVID.	EG1 (PACS com fadiga): n = 16; 44,8 ± 10,1 anos; 12F/4M. EG2 (PACS sem fadiga): n = 32; 39,5 ± 12,8 anos; 20F/12M. CG (sintomas semelhantes aos	Técnica: Ressonância magnética de 3T. Métodos: Análise de textura (características de Haralick) em núcleos subcorticais e tronco encefálico.	Não foram encontradas diferenças entre o grupo geral com COVID e os controles; indivíduos com Covid Longa com fadiga apresentaram redução de energia e aumento de entropia no putâmen/globo pálido e no diencéfalo ventral; redução das métricas de correlação e agrupamento no tálamo e no diencéfalo;

				da gripe, PCR para SARS-CoV-2 negativo): n = 15; 41,4 ± 14,0 anos; 9 mulheres/6 homens. EG1 (PACS com fadiga): n = 16; ~44,8 anos; ~3,7 meses pós-infecção. EG2 (PACS sem fadiga): n = 32; ~39,5 anos. CG (não-COVID): n = 15; idade comparável.		alterações também estavam presentes em comparação com os controles; o padrão indica maior heterogeneidade tecidual e possível dano microestrutural difuso; sugerindo uma associação entre fadiga persistente e alterações subcorticais sutis detectáveis por meio de análise de textura.
Chang et al., 2023	Estados Unidos da América	Seção transversal	Investigar as alterações na ativação cerebral durante a	Grupo experimental (pós-COVID): n = 29; 42,4 ± 12,3 anos; 19	Técnica: Ressonância magnética funcional (RMf) de 3T	O grupo experimental apresentou desempenho cognitivo e de tarefas preservado; maior ativação no giro

			memória de trabalho em indivíduos com sintomas neuropsiquiátricos e pós-COVID.	mulheres/10 homens; alta prevalência de fadiga, sintomas cognitivos e emocionais. CG (controles saudáveis): n = 21; 41,5 ± 12,2 anos; 12F/9M.	Medidas: ativação BOLD durante tarefa de memória de trabalho (N-back); desempenho cognitivo e motor, e sintomas neuropsiquiátricos.	frontal superior durante alta carga cognitiva; desativação reduzida da Rede de Modo Padrão (cíngulo posterior); pior desempenho motor e maior carga de sintomas emocionais; aumento da ativação associada a pior estado emocional; sugere recrutamento compensatório da rede cognitiva para manter o desempenho.
Fahim et al., 2025	Alemanha	Seção transversal	Investigar alterações microestruturais nos núcleos da substância cinzenta profunda após a COVID-19.	Grupo experimental (pós-COVID): n=69 (hospitalizados n=26; casos leves n=43); ~51 anos; 15 homens/11 mulheres. Subgrupo com recuperação domiciliar de casos leves: n=43; 42 anos (mediana); 18 homens/25	Técnica: RM quantitativa T1 3T (qT1). Medidas: valores de qT1 e volumes de núcleos subcorticais (estriado, tálamo, hipocampo); escalas clínicas.	Não foram observadas diferenças no grupo geral em comparação com os controles; em participantes com idade ≥40 anos que haviam sido hospitalizados anteriormente, observou-se aumento de qT1 no núcleo caudado, putâmen, núcleo accumbens e hipocampo; as alterações foram independentes do desempenho cognitivo ou da duração da doença; a perda olfativa foi associada a alterações no núcleo

				mulheres; ~5 meses pós-infecção; não vacinados.		caudado; sugerindo alterações microestruturais subcorticais relacionadas à gravidade e à idade.
				CG (soronegativo, não vacinado): n=76; ~44,5 anos; 39 homens/37 mulheres; idade/sexo comparáveis.		
Du et al., 2023_b	China	prospectivo longitudinal	Investigar alterações estruturais no cérebro e sintomas neuropsiquiátricos após infecção por Ômicron.	EG (pós-COVID – Ômicron): n = 61; 43,1 ± 9,9 anos; todos do sexo masculino; subgrupo com febre n = 36. CG: sem grupo de controle independente; as comparações foram intra-sujeito (pré vs. pós-Omicron) e	Técnica: Ressonância magnética de 3T. Medidas: Espessura cortical, profundidade dos sulcos, volume subcortical (hipocampo); escalas emocionais e testes cognitivos.	Aumento da ansiedade e pior regulação emocional após a infecção; redução da espessura cortical nas regiões occipitais e no precuneus; redução do volume do hipocampo direito; alterações estruturais mais evidentes em indivíduos com febre; afinamento cortical associado a maior ansiedade; sugerindo impacto estrutural precoce no cérebro mesmo em infecções leves por

				entre participantes febris e não febris.		Ômicron.
Capelli et al., 2023	Itália	Seção transversal	Investigar alterações no bulbo olfatório e no trato olfatório em indivíduos com Covid Longa com COVID-19 e sintomas neurológicos.	Grupo experimental (pós-COVID com sintomas neurológicos): n = 196; ~53 anos; 116 mulheres/80 homens; subgrupo com disfunção olfativa n = 78; subgrupo com outros sintomas neurológicos (ND) n = 118; ~56 anos. CG (controles saudáveis): n = 39; ~55 anos; 19F/20M.	Técnica: Ressonância magnética de 3T. Medidas: Volume do bulbo olfatório; intensidade do sinal no trato olfatório.	O grupo experimental apresentou volume reduzido do bulbo olfatório em comparação com o grupo controle; a atrofia foi independentemente da idade; não foram observadas diferenças entre indivíduos com Covid Longa com ou sem disfunção olfatória isolada; não houve correlação com o tempo decorrido desde a infecção; não foram observadas diferenças consistentes no trato olfatório; sugerindo dano estrutural persistente do bulbo olfatório após a COVID-19.
Dadsena	Alemanha	prospectivo	Investigar a	EG (pós-COVID	Técnica: RM 3T	O grupo experimental (GE)

et al., 2025		longitudinal	evolução das alterações cerebrais e dos sintomas neuropsiquiátricos até 2 anos após a COVID-19.	com sintomas persistentes): n = 79; 46,4 ± 11,3 anos; 48F/31M. CG (controles saudáveis): n = 21; 40,6 ± 14,5 anos; 8 mulheres/13 homens; pareados por idade e sexo.	(estrutural + fMRI). Medidas: Volume de substância cinzenta; conectividade funcional; escalas cognitivas, de fadiga e de sono.	mostrou redução do volume cortical na fase inicial (aproximadamente 7 meses); reorganização estrutural ao longo do tempo (ganhos e perdas regionais); alterações na conectividade funcional em múltiplas regiões; melhora clínica parcial (fadiga e cognição), com persistência das alterações cerebrais; uma associação inicial entre fadiga e tronco encefálico, que não se manteve no acompanhamento; sugerindo reorganização compensatória com dissociação entre sintomas e achados de imagem a longo prazo.
Han et al., 2024	China	prospectivo longitudinal	Investigar alterações corticais e sua relação com a fadiga após casos leves de COVID-19.	EG (pós-COVID leve): n = 29; 34,3 ± 6,6 anos; 17F/12M. CG (controles saudáveis): n = 24; 31,4 ± 7,3	Técnica: fNIRS + TMS. Medidas: Ativação cortical (PFC, M1); excitabilidade corticospinal;	O grupo experimental apresentou redução da ativação do córtex pré-frontal e motor após 1 mês; redução da excitabilidade cortical (inibição/facilitação intracortical); fadiga inicial elevada com melhora ao

				anos; 13F/11M.	escalas de fadiga e funcionais.	longo do tempo; menor ativação do córtex pré-frontal associada a maior fadiga; recuperação da excitabilidade do córtex motor primário associada à melhora da fadiga; reinfeção associada à piora dos parâmetros corticais e da fadiga; sugerindo uma base neurofisiológica para a fadiga, com recuperação parcial dependente da excitabilidade cortical.
Germann et al., 2025	Reino Unido	Seção transversal	Avaliar a disfunção neurofisiológica na fadiga persistente pós-COVID (excitabilidade cortical, fadiga periférica, função autonômica e tempo de reação).	Grupo experimental (fadiga pós-COVID – pCF): n = 145; 48,2 ± 9,8 anos; 108 mulheres/37 homens; infecção não grave (sem hospitalização por COVID-19). Subgrupo pCF <200 dias: n = 44; 46,7 ± 9,1 anos; 31	Técnica: EMT + eletrofisiologia periférica + testes autonômicos e de tempo de reação. Medidas: Excitabilidade cortical (RMT, AMT, SICI, ICF, CSP); fadiga periférica/ativação central; tempo de	Em comparação com o grupo controle (GC), o grupo experimental total (GE) (pCF) apresentou redução da função de inibição intracortical (FIC), aumento da excitabilidade cortical (↓RMT/AMT), maior fadiga periférica, redução da ativação central, tempos de reação mais longos e disautonomia (↑FC, ↓VFC, ↓SpO ₂) (p < 0,05); o subgrupo com mais de 200 dias apresentou pior fadiga

				mulheres/13 homens. Subgrupo pCF >200 dias: n = 101; 48,8 ± 10,1 anos; 77 mulheres/24 homens. CG (controles saudáveis): n = 52; 46,6 ± 9,4 anos; 37 mulheres/15 homens; sem fadiga, alguns com COVID-19 prévia, mas recuperados.	reação; VFC; SpO₂; FIS.	(FIS), maior excitabilidade cortical, maior fadiga periférica, maior déficit central e tempos de reação mais lentos (p < 0,05); os parâmetros autonômicos não diferiram entre os subgrupos.
Gangemi et al., 2024	Itália	Observacional longitudinal	Investigar alterações na atividade cortical (P300 e ritmos de EEG) em indivíduos com Covid Longa com névoa cognitiva pós-	EG1 (névoa cognitiva sem anosmia): n = 10; idade média 59,8 ± 12,9 anos; 50% do sexo feminino. EG2 (névoa cognitiva com	Técnica: EEG (paradigma oddball auditivo). Medidas: P300 (latência, amplitude); potência espectral (bandas alfa, beta e teta).	Não foram encontradas diferenças entre os subgrupos com e sem anosmia; em comparação com o grupo controle (GC), o grupo experimental (GE) apresentou aumento na latência do P300 (p < 0,01), redução na potência alfa e beta (p < 0,01) e aumento na

			COVID	anosmia): n = 10; mesma faixa etária.		potência teta ($p < 0,01$); as alterações permaneceram estáveis entre 1 e 8 meses.
				CG (controles saudáveis): n = 20; idade média $59,8 \pm 12,9$ anos; 50% do sexo feminino.		
Appelt et al., 2022	Brasil	prospectivo longitudinal	Analisar as alterações na atividade elétrica cerebral e na função cognitiva após casos leves a moderados de COVID-19 ao longo de um período de 12 meses.	Grupo experimental (COVID-19 leve a moderada): n = 53; ~42,3 anos; 69,8% do sexo feminino; avaliações em 0–3, 3–6 e 6–12 meses; não hospitalizados. CG: n = 30; ~37,9 anos; 73,3% feminino .	Técnica: EEG (estado de repouso e tarefas TMT A/B). Medidas: Parâmetros de Hjorth (atividade, mobilidade, complexidade); cognição (MoCA, TMT A/B, Digit Span).	O grupo experimental (GE) apresentou atividade reduzida em Fz–F4 (estado de repouso) e F3–F7 (TMT B) e complexidade reduzida em F3–F7 ($p < 0,05$); pior desempenho cognitivo (aumento do tempo de conclusão do TMT A) aos 6–12 meses em comparação com o grupo controle (GC) ($p = 0,04$); correlações entre parâmetros de EEG e desempenho cognitivo.
Babiloni et al., 2024	Itália	Seção transversal	Avaliar os ritmos do EEG	EG (névoa cerebral): n = 36;	Técnica: EEG de alta densidade (64	O grupo experimental apresentou atividade alfa

			em repouso em indivíduos com Covid Longa pós-COVID com "névoa mental" sem déficits cognitivos objetivos.	59,8 ± 1,0 anos; 21 mulheres/15 homens; aproximadamente 1 ano após a infecção; previamente hospitalizados; sem déficits cognitivos ou psiquiátricos. CG (controles saudáveis): n = 15; 59,1 ± 1,7 anos; 8F/7M.	canais, estado de repouso). Medidas: Densidade de corrente por banda de frequência (delta-gama) em ROIs corticais (eLORETA).	reduzida (alfa2/alfa3) nas regiões occipital, parietal e temporal (p < 0,001); uma redução mais acentuada em indivíduos com Covid Longa com maior fadiga (p = 0,03); nenhuma diferença em outras faixas de frequência e nenhuma correlação com o desempenho cognitivo.
Casula et al., 2024	Itália	Estudo transversal (caso-controle)	Avaliar a atividade oscilatória cortical evocada por TMS em indivíduos com Covid Longa com fadiga pós-COVID.	Grupo experimental (fadiga pós-COVID): n = 16; 40,8 ± 9,3 anos; 9 mulheres/7 homens; aproximadamente 196 dias pós-infecção; não hospitalizados.	Técnica: TMS-EEG (estimulação de M1 e SMA). Medidas: Potenciais evocados por TMS (TEPs); atividade oscilatória (teta, alfa, beta, gama).	O grupo experimental (GE) apresentou redução da atividade beta evocada por TMS na área motora suplementar (SMA) (p < 0,05), correlacionada com maior fadiga (r = -0,596); redução da atividade beta e gama após estimulação do córtex motor primário (M1) em regiões frontoparietais (p = 0,025); sem diferenças nos

				CG (controles saudáveis): n = 12; 43,3 ± 10,9 anos; 9F/3M.		potenciais evocados por TMS (TEPs).
Manganotti et al., 2023	Itália	Seção transversal	Avaliar os circuitos corticais excitatórios e inibitórios em indivíduos com Covid Longa com COVID longa e "névoa cerebral".	Grupo experimental (COVID longa – queixas cognitivas): n = 18; 50 ± 11 anos; 12 mulheres/6 homens. CG (controles saudáveis): n = 16; 50 ± 7 anos; 10 mulheres/6 homens.	Técnica: TMS (EMG M1, FDI). Medidas: Excitabilidade cortical (RMT, MEP); inibição/facilitação intracortical (SICI, ICF, LICI, SAI).	O grupo experimental apresentou redução no LICI (GABAb) (p = 0,003) e redução no ICF (glutamatérgico) (p < 0,001); sem diferenças no RMT, MEP, SICI (GABAa) ou SAI (colinérgico); pior desempenho cognitivo (MoCA e funções executivas) (p < 0,05).
Ortelli et al., 2022	Itália/Áustria	Seção transversal	Avaliar a atividade cerebral em repouso (EEG de origem) em indivíduos com Covid Longa com síndrome pós-COVID	EG (queixas cognitivas e fadiga): n = 18; 41,1 ± 9,1 anos; 10 mulheres/8 homens. CG (controles saudáveis): n =	Técnica: EEG de alta densidade (64 canais, estado de repouso com olhos abertos/olhos fechados). Medidas: Densidade de corrente por	O grupo experimental apresentou atividade delta reduzida nas regiões frontoparietais e na região temporal esquerda (p < 0,01) na condição de olhos abertos; a atividade delta correlacionou-se com maior dificuldade cognitiva

			com fadiga e névoa mental.	18; 48,3 ± 18,1 anos; 8F/10M.	banda de frequência (delta-gama) usando eLORETA.	percebida; nenhuma diferença foi observada em outras faixas de frequência ou na condição de olhos fechados.
Ortelli et al., 2023	Itália	Seção transversal	Avaliar a fisiologia do córtex motor e as funções executivas em indivíduos com Covid Longa pós-COVID com fadiga e névoa mental.	EG (pós-COVID leve com fadiga e/ou dificuldades cognitivas): n = 67; 49,7 ± 13,3 anos; 50 mulheres/17 homens. CG (controles saudáveis): n = 22; 46,4 ± 14,2 anos; 11F/11M.	Técnica: EMT (M1) + avaliação neuropsicológica. Medidas: excitabilidade cortical (RMT, MEP, SP); inibição/facilitação intracortical (SICI, ICF, LICI, SAI); cognição (MoCA, FAB, atenção).	O grupo experimental apresentou RMT mais elevado, MEP mais baixo e SP aumentado; LICI (GABAb) e SAI (colinérgico) reduzidos, sem alterações em SICI/ICF; pior desempenho cognitivo (funções executivas e atenção) e tempo de reação mais longo.
Nada et al., 2024	Egito/Árabia Saudita	Retrospectivo	Descreva os padrões de neuroimagem e sua associação com os desfechos clínicos em crianças com sintomas neurológicos	Grupo experimental 1 (crianças com COVID-19): n = 95; idade média de 8,2 ± 4,2 anos; 53,7% do sexo	Técnica: Ressonância magnética de 1,5T. Medidas: Anormalidades estruturais no cérebro e na medula espinhal.	Lesões na substância branca foram os achados mais frequentes; isquemia e hemorragia estiveram associadas a piores desfechos; alguns achados se resolveram no acompanhamento, embora sequelas residuais tenham sido observadas em certos

pós-COVID.	feminino. CG: não disponível / não incluído.	As medidas incluíram padrões de envolvimento da substância branca (SB), isquemia, micro e macro-hemorragia, restrição de difusão, mielite, realce dos nervos cranianos e da cauda equina, encefalopatia necrosante aguda, síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) e achados de acompanhamento (resolução, encefalomalacia, mielomalacia).	casos; sugerindo um espectro heterogêneo de comprometimento neurológico pediátrico pós-COVID.
------------	---	---	---

Chen et al., 2025	Taiwan	Seção transversal	Investigar os sintomas neuropsiquiátricos e a percepção visual em crianças e adolescentes com COVID longa e sua associação com o volume cerebral.	Grupo experimental (crianças com COVID longa): n = 60; 9,9 ± 2,5 anos; 43% do sexo feminino; doença leve; avaliação de 5 a 8 meses após a infecção; subgrupos: sintomas graves (SG, n = 31) vs sintomas leves/ausentes (SL, n = 29). CG (controles saudáveis): crianças saudáveis com idade correspondente.	Técnica: RM 3T (T1-MPRAGE). Medidas: Volume de substância cinzenta (FreeSurfer); percepção visual (TVPS-4); escala neuropsiquiátrica (wNPSS).	Em comparação com o grupo de sintomas leves (MN), o grupo de sintomas graves (SN) apresentou aumento do volume da amígdala esquerda (p = 0,048) e aumento das regiões temporais esquerdas; a gravidade dos sintomas correlacionou-se com o aumento do volume da substância cinzenta temporal; déficits de percepção visual (especialmente memória sequencial) em comparação com os controles (p = 0,017); o volume do hipocampo direito correlacionou-se com pior desempenho visual.
Wang et al., 2025	China	Retrospectivo (caso-controle)	Investigar alterações estruturais no	EG (pós-COVID): n = 26 (subamostra	Técnica: Ressonância magnética de 3T.	O grupo de controle apresentou redução do volume cortical nas regiões

cérebro e modificações na rede de covariância em crianças após a COVID-19.	longitudinal n = 11); 10,5 ± 3,7 anos; infecção leve a moderada; avaliação aproximadamente e 4 meses após a infecção. CG (controles saudáveis): n = 26; 10,9 ± 4,1 anos; pareados por idade e sexo.	Medidas: Volume cortical, espessura cortical, profundidade dos sulcos; métricas de rede (eficiência global, propriedade de mundo pequeno, comprimento do caminho).	frontal e temporal, no hipocampo e no córtex cingulado; reduções longitudinais adicionais nas regiões motoras e do cíngulo; alterações na espessura cortical e na morfologia dos sulcos no giro temporal superior; diminuição da eficiência global e aumento da reorganização da rede (maior propriedade de mundo pequeno, aumento do comprimento característico do caminho); indicando redução da integração global e reorganização estrutural do cérebro; sugerindo persistência das alterações com recuperação parcial em algumas regiões.
--	--	--	---

Legenda : EG = grupo experimental; CG = grupo controle; F = feminino; M = masculino; RM = ressonância magnética; DTI = imagem por tensor de difusão; DKI = imagem por curvatura de difusão; fMRI = ressonância magnética funcional; VBM = morfometria baseada em voxel; TBSS = estatística espacial baseada em tratos; ASL = rotulagem de spin arterial; fNIRS = espectroscopia funcional no infravermelho próximo; TMS = estimulação magnética transcraniana; TMS-EEG = TMS combinada com EEG; EEG = eletroencefalografia; eLORETA = tomografia eletromagnética cerebral exata de baixa resolução; PET = tomografia por emissão de

pósitrons; SPECT = tomografia computadorizada por emissão de fóton único; NODDI = imagem de densidade e dispersão de orientação de neuritos; qT1 = mapeamento quantitativo de T1; FA = anisotropia fracional; MD = difusividade média; RD = difusividade radial; AD = difusividade axial; MK = curtose média; ODI = índice de dispersão de orientação; Vic = fração de água intracelular; Viso = fração de compartimento isotrópico; ISOVF = fração de volume isotrópico; OD = difusividade orientacional; ALPS = índice de análise do sistema linfático perivascular; CBF = fluxo sanguíneo cerebral; rCBF = fluxo sanguíneo cerebral regional; BOLD = dependente do nível de oxigenação sanguínea; ALFF = flutuação de amplitude de baixa frequência; fALFF = ALFF fracionário; FC = conectividade funcional; RMT = limiar motor de repouso; AMT = limiar motor ativo; MEP = potencial evocado motor; SP = período de quietude cortical; SICI = inibição intracortical de curto intervalo; ICF = facilitação intracortical; LICI = inibição intracortical de longo intervalo; SAI = inibição aferente de curta latência; TEP = potencial evocado por TMS; NfL = cadeia leve de neurofilamento; GFAP = proteína fibrilar ácida glial; WMH = hiperintensidades da substância branca; GMV = volume da substância cinzenta; OB = bulbo olfatório; OT = trato olfatório; PFC = córtex pré-frontal; M1 = córtex motor primário; SMA = área motora suplementar; DMN = rede de modo padrão; DAN = rede de atenção dorsal; MoCA = Avaliação Cognitiva de Montreal; TMT = Teste de Trilhas; DSST = Teste de Amplitude de Dígitos; FIS = Escala de Impacto da Fadiga; PASC = sequelas pós-agudas da COVID-19; PACS = síndrome pós-COVID aguda; TVPS-4 = Teste de Habilidades de Percepção Visual, 4ª edição; wNPSS = Escala Ponderada de Gravidade Neuropsiquiátrica.

Alterações Estruturais

A síntese dos estudos revelou um padrão consistente de comprometimento estrutural em regiões límbicas, olfatórias e da substância branca, embora com variações conforme a gravidade da infecção, o tempo de evolução e a faixa etária.

Em relação à espessura cortical e volumes encefálicos, observou-se redução significativa da espessura cortical em regiões frontotemporais e límbicas, particularmente no giro parahipocampal, córtex orbitofrontal lateral, ínsula e giro do cíngulo, em coortes adultas (DOUAUD et al., 2022; HARTUNG et al., 2025; SEO et al., 2025). Essa atrofia cortical foi frequentemente acompanhada por redução volumétrica bilateral do hipocampo (HARTUNG et al., 2025; DU et al., 2023a), do núcleo caudado e do tálamo (FAHIM et al., 2025), com achados mais pronunciados em indivíduos hospitalizados, em casos graves e naqueles com idade avançada. Estudos longitudinais indicaram recuperação parcial do volume de substância cinzenta nas áreas frontal e temporal ao longo de dois anos, embora a redução no cerebelo e em regiões temporais tenha persistido (DU et al., 2023a; DADSENA et al., 2025).

Quanto às vias de substância branca, as anormalidades microestruturais foram prevalentes, especialmente em tratos como a corona radiata, o corpo caloso e o fascículo longitudinal superior. Estudos com DTI, DKI e NODDI demonstraram aumento da difusividade axial (AD) e redução da fração de água intracelular (Vic), sugestivos de dano axonal difuso e possível desmielinização, com persistência por até dois anos após a infecção (HUANG et al., 2022; HUANG et al., 2023; SCARDUA-SILVA et al., 2024). Em casos críticos, achados de micro-hemorragias, leucoencefalopatia periventricular e anormalidades de susceptibilidade magnética no corpo caloso foram frequentes, indicando um componente vascular/trombótico associado à resposta inflamatória aguda (KLIRONOMOS et al., 2020).

Especificamente no sistema olfatório, a atrofia do bulbo olfatório foi um dos achados estruturais mais replicados, associada à redução volumétrica, à opacificação da fenda olfatória e a anormalidades de sinal, mesmo em pacientes com infecção leve (KANDEMIRLI et al., 2021; BISPO et al., 2023; CAPELLI et al., 2023; PETERSEN et al., 2024). Em coortes com COVID leve a moderada e sem sintomas persistentes, no entanto, alguns estudos não detectaram diferenças estruturais significativas em relação aos controles, sugerindo que a carga de lesão estrutural é modulada pela gravidade clínica inicial e pela presença de sintomas específicos (HAIDER et al., 2025).

Na população pediátrica, observou-se redução do volume cortical no giro do cíngulo médio e no giro pós-central esquerdo, com recuperação parcial ao longo do tempo, além de alterações na espessura cortical e na morfologia dos sulcos no giro temporal superior (WANG et al., 2025). Em contrapartida, crianças com sintomas graves apresentaram aumento paradoxal do volume da amígdala e de regiões temporais esquerdas (CHEN et al., 2025). Lesões não confluentes da substância branca, isquemia e hemorragias também foram descritas, com resolução completa na maioria dos casos, embora sequelas residuais tenham sido observadas (NADA et al., 2024).

Alterações Funcionais e Neurofisiológicas

As alterações funcionais e neurofisiológicas foram igualmente expressivas e abrangeram desde o metabolismo e a perfusão cerebral até a conectividade de redes e a excitabilidade cortical.

Em relação à perfusão e ao metabolismo cerebral, a hipoperfusão cerebral regional foi um achado recorrente, particularmente em regiões corticais e subcorticais, mais pronunciada em casos graves, com evidência de recuperação parcial ao longo do tempo, embora com persistência de alterações em tratos de substância branca (TIAN et al., 2022). O hipometabolismo frontoparietal difuso, identificado por FDG-PET, foi associado a pior desempenho cognitivo na fase subaguda

(HOSP et al., 2021). Estudos com SPECT revelaram que a hipoperfusão occipital esquerda correlacionou-se com pior desempenho cognitivo, enquanto a hiperperfusão occipital direita e a hipoperfusão parietal direita foram associadas a sintomas neuropsiquiátricos (NAKASE et al., 2026). Ademais, a hipoperfusão occipital correlacionou-se com maior fadiga física, conforme avaliado por ASL (HOSP et al., 2025).

No âmbito da conectividade funcional e dinâmica neural, indivíduos com COVID longa apresentaram aumento da conectividade estrutural olfatória (córtex orbitofrontal medial) na fase inicial, com normalização após um ano (ESPOSITO et al., 2022). Em tarefas de memória de trabalho, observou-se ativação compensatória no giro frontal superior, com desativação reduzida da rede de modo padrão (DMN), sugerindo recrutamento compensatório para manutenção do desempenho (CHANG et al., 2023). Na tarefa de recompensa, os indivíduos apresentaram hipoativação neural com atraso temporal na ativação frontal (SCHMIDT et al., 2025). Estudos de conectividade em repouso evidenciaram aumento da conectividade nas redes DMN e visual, associado à redução da conectividade na rede de atenção dorsal (DAN) em indivíduos com névoa cerebral (SAMANCI et al., 2025). Adicionalmente, a conectividade funcional tálamo-cortical mostrou-se reduzida em indivíduos fatigados, particularmente com regiões motoras (LEITNER et al., 2024). A dinâmica funcional, avaliada pelo expoente de Hurst, mostrou-se suprimida global e regionalmente (córtex temporal inferior, ínsula) em pacientes com cefaleia persistente (CHURCHILL et al., 2023).

Em relação à excitabilidade cortical e aos padrões oscilatórios, múltiplos estudos com TMS e TMS-EEG evidenciaram disfunção predominante dos circuitos inibitórios GABAérgicos (redução da inibição intracortical de longa duração - LICI) e glutamatérgicos (redução da facilitação intracortical - ICF), com aumento do limiar motor de repouso (RMT) e redução da

amplitude do potencial evocado motor (MEP) (MANGANOTTI et al., 2023; ORTELLI et al., 2023). A fadiga foi associada à redução da atividade beta evocada por TMS na área motora suplementar (SMA) e em regiões frontoparietais (CASULA et al., 2024). A análise eletrencefalográfica, por sua vez, revelou redução da atividade alfa posterior (BABILONI et al., 2024), aumento da latência do P300, redução da potência beta, aumento da potência teta (GANGEMI et al., 2024), redução da complexidade do sinal (parâmetros de Hjorth) e redução da atividade delta frontoparietal (APPELT et al., 2022; ORTELLI et al., 2022). Estudos com fNIRS corroboraram esses achados, demonstrando redução da ativação do córtex pré-frontal e motor durante tarefas de marcha e motoras, associada ao grau de comprometimento funcional (CHEN et al., 2024; HAN et al., 2024).

Sintomas Neurofisiológicos e Cognitivos Associados às Alterações do SNC

Fadiga

A fadiga foi o sintoma com o maior número de correlatos neurofisiológicos identificados. Ela se associou a alterações na conectividade funcional em 35 regiões cerebrais (DADSENA et al., 2025), a uma correlação tálamo-cortical distinta entre fatigados e não fatigados (LEITNER et al., 2024), e a alterações microestruturais sutis no putâmen, globo pálido, diencéfalo ventral e tronco encefálico, com maior heterogeneidade tecidual (CHURCHILL et al., 2024). Em nível eletrofisiológico, a fadiga correlacionou-se com redução das oscilações beta na área motora suplementar (CASULA et al., 2024) e com redução da excitabilidade cortical, manifestada por menor ativação do córtex pré-frontal e motor no primeiro mês pós-COVID, com recuperação paralela à melhora clínica; a reinfecção foi associada à exacerbação desses parâmetros (HAN et al., 2024). Ademais, a hipoperfusão occipital direita mostrou associação com fadiga física (HOSP et al., 2025), enquanto a hipoativação neural tardia em regiões frontais, sem déficits no sistema de

recompensa, sugeriu uma base de hipoativação cortical para a fadiga persistente (SCHMIDT et al., 2025; GERMANN et al., 2025).

Disfunção Olfatória

A disfunção olfatória persistente foi robustamente associada à redução do volume do bulbo olfatório e a alterações morfológicas na fenda olfatória (KANDEMIRLI et al., 2021; CAPELLI et al., 2023). Ademais, observou-se aumento da conectividade estrutural entre o córtex olfatório primário e o córtex orbitofrontal medial na fase inicial, com normalização após um ano, independentemente da recuperação funcional do olfato (ESPOSITO et al., 2022). Estudos de conectividade estrutural revelaram menor eficiência global da rede e maior segregação, com aumento da conectividade parietal, sugerindo reorganização cerebral compensatória associada ao déficit olfativo (BISPO et al., 2023; PETERSEN et al., 2024).

Déficits Cognitivos e névoa cerebral

As queixas cognitivas, frequentemente denominadas “névoas cerebral”, foram associadas a um amplo espectro de alterações. Em nível estrutural, correlacionaram-se com hiperintensidades da substância branca em regiões frontais direitas (ANDRIUTA et al., 2022), redução da espessura cortical límbica e redução adicional em núcleos subcorticais (caudado, putâmen e amígdala) (SAMANCI et al., 2025). Em nível funcional e metabólico, evidenciou-se hipometabolismo frontoparietal difuso (HOSP et al., 2021), redução da atividade delta frontoparietal no EEG (ORTELLI et al., 2022), aumento da latência do P300 e redução da potência alfa/beta (GANGEMI et al., 2024). Ademais, a névoa cerebral associou-se à aumento da conectividade da DMN e redução da conectividade da DAN (SAMANCI et al., 2025), além de correlações entre fluxo sanguíneo regional (rCBF) e escores cognitivos, especialmente no córtex occipital e parietal (NAKASE et al., 2026). A redução da atividade delta correlacionou-se com maior dificuldade cognitiva percebida

(ORTELLI et al., 2022). Em crianças, déficits de percepção visual (memória sequencial) foram associados ao volume do hipocampo direito (CHEN et al., 2025).

Cefaleia e Outros Sintomas

A cefaleia persistente foi o sintoma mais especificamente associado à supressão global e regional do expoente de Hurst, indicando alterações na dinâmica funcional cerebral, com reversibilidade após a resolução dos sintomas (CHURCHILL et al., 2023). Sintomas neuropsiquiátricos, como ansiedade, correlacionaram-se com redução da espessura cortical occipital e do precuneus, e com aumento do volume do hipocampo direito em infecções leves por Ômicron (DU et al., 2023b). Em casos hospitalares graves, a alta frequência de anormalidades de susceptibilidade magnética e realce meníngeo sugeriu envolvimento vascular e inflamatório sistêmico (KLIRONOMOS et al., 2020).

Biomarcadores Sanguíneos Relacionados ao Comprometimento Neurológico

A análise dos biomarcadores sanguíneos revelou elevação significativa dos níveis de cadeia leve de neurofilamento (NfL), proteína fibrilar ácida glial (GFAP) e sCD163 na fase aguda da infecção, particularmente em casos graves, com redução parcial desses níveis após três meses, embora ainda acima dos valores do grupo controle (ZINGAROPOLI et al., 2023). Em indivíduos com comprometimento cognitivo persistente, níveis elevados de GFAP e alterações proteômicas envolvendo TREM2, ARHGAP1 e CASQ2 foram preditores independentes de pior desempenho cognitivo (SEO et al., 2025). Ademais, a pior performance cognitiva foi associada a níveis elevados de GFAP, enquanto níveis mais altos de NfL foram paradoxalmente associados a melhor desempenho cognitivo em alguns subgrupos, sugerindo uma resposta astrogliar diferenciada conforme o estágio da doença (NAKASE et al., 2026). Esses achados reforçam a hipótese de

envolvimento persistente de mecanismos inflamatórios e neurodegenerativos na fisiopatologia da COVID longa.

Risco de Viés e Certeza da Evidência (JBI)

De acordo com a avaliação crítica baseada nas ferramentas do Joanna Briggs Institute (JBI), adaptadas conforme o desenho de cada estudo (Tabela 3), 18 estudos (40,5%) foram classificados como de alta qualidade (baixo risco de viés), 19 estudos (45,2%) como de qualidade moderada (risco moderado de viés) e 5 estudos (14,3%) como de baixa qualidade (alto risco de viés). As principais limitações identificadas nos estudos com maior risco de viés incluíram: ausência de grupo controle (ex.: KLIRONOMOS et al., 2020; NAKASE et al., 2026), tamanhos amostrais muito pequenos e perda de seguimento elevada (ex.: DU et al., 2023a; HUANG et al., 2022; PETERSEN et al., 2024), e desequilíbrio entre os sexos ou recrutamento em centro único (ex.: CHEN et al., 2025; WANG et al., 2025).

Tabela 3. Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos, de acordo com as ferramentas de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI).

Estudos	Tipo de estudo	Ferramenta JBI	Qualidade geral	Principais preocupações
Douaud et al., 2022	Coorte longitudinal	Coorte JBI	Alto	Confusão residual
Esposito et al., 2022	Seção transversal	JBI seção transversal	Moderado	Tamanho da amostra
Hartung et al., 2025	Seção transversal	JBI Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Samanti et al., 2025	Seção transversal	JBI Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Seo et al., 2025	Seção transversal	JBI Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Tian et al., 2022	Coorte longitudinal	Coorte JBI	Moderado	Perda de seguimento;

Scardua-Silva et al., 2024	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Moderado	análise exploratória Correlações entre DTI e cognição sem ajuste múltiplo
Schmidt et al., 2025	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Petersen et al., 2024	Coorte longitudinal	Coorte JBÍ	Moderado	Alta taxa de perda de seguimento - (3 5%); nenhuma análise dos dados faltantes.
Huang et al., 2023	Coorte longitudinal	Coorte JBÍ	Moderado	Tamanho da amostra pequeno, desequilíbrio entre os sexos
Andriuta et al., 2022	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Chen et al., 2024	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Moderado	Exposição autodeclarada; amostra pequena (fNIRS)
Churchill et al., 2023	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Klironomos et al., 2020	Coorte retrospectiva (descritiva)	Coorte JBÍ	Baixo	Sem grupo de controle; estatísticas descritivas
Huang et al., 2022	Coorte longitudinal	Coorte JBÍ	Baixo	Tamanho da amostra muito pequeno, alta taxa de não participação.
Kandemirli et al., 2021	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Haider et al., 2025	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Alto	Amostra grande (n=112); controles pareados por idade e sexo.
Hosp et al., 2021	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Hosp et al., 2025	Seção transversal	JBÍ Seção	Moderado	Diferenças no

		transversal		fluxo sanguíneo cerebral apenas no limiar exploratório
Zingaropoli et al., 2023	Coorte longitudinal	Coorte JBI	Moderado	Perda de seguimento de 36%
Leitner et al., 2024	Seção transversal	JBI Seção transversal	Moderado	Não foram feitos ajustes para fatores de confusão relacionados à conectividade.
Bispo et al., 2023	Seção transversal	JBI Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Du et al., 2023	Coorte longitudinal	Coorte JBI	Baixo	Amostra muito pequena (n=16 longitudinais)
Nakase et al., 2026	Seção transversal	JBI Seção transversal	Baixo	Sem grupo de controle; apenas correlações internas.
Churchill et al., 2024	Seção transversal	JBI Seção transversal	Moderado	Amostra muito pequena
Chang et al., 2023	Seção transversal	JBI Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Fahim et al., 2025	Seção transversal	JBI Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Du et al., 2023	Coorte longitudinal	Coorte JBI	Baixo	Apenas homens; perda no 3º mês (28%)
Capelli et al., 2023	Seção transversal	JBI Seção transversal	Moderado	Segmentação manual do bulbo olfatório
Dadsena et al., 2025	Coorte longitudinal	Coorte JBI	Alto	Nenhum relevante
Han et al., 2024	Coorte longitudinal	Coorte JBI	Moderado	Perda de 31% no 6º mês
Germann et al., 2025	Seção transversal	JBI Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Gangemi et al., 2024	Coorte longitudinal	Coorte JBI	Moderado	Grupo de controle do banco de dados
Appelt et al., 2022	Coorte longitudinal	Coorte JBI	Moderado	A perda de seguimento não foi relatada de forma clara.

Babiloni et al., 2024	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Casula et al., 2024	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Moderado	Amostra pequena
Manganotti et al., 2023	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Moderado	Amostra pequena
Ortelli et al., 2022	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Ortelli et al., 2023	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Alto	Nenhum relevante
Nada et al., 2024	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Moderado	Estudo descritivo retrospectivo
Chen et al., 2025	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Moderado	Sem grupo de controle para ressonância magnética; recrutamento em um único centro.
Wang et al., 2025	Seção transversal	JBÍ Seção transversal	Moderado	Amostra pequena

*Como diferentes ferramentas do JBI foram utilizadas de acordo com o desenho do estudo, as classificações de qualidade foram interpretadas dentro de cada categoria metodológica, em vez de serem comparadas diretamente entre todos os estudos.

Avaliação da Certeza da Evidência (GRADE)

Utilizando uma abordagem GRADE adaptada para estudos observacionais (Tabela 4), nenhum estudo incluído atingiu o nível de alta certeza. Oito estudos (19,0%) foram classificados com certeza moderada, 25 (59,5%) com baixa certeza e nove (21,4%) com certeza muito baixa. Os principais fatores de rebaixamento da certeza foram: risco de viés (predominantemente devido a desenhos observacionais, perda de seguimento e falta de ajuste para múltiplas comparações), imprecisão (intervalos de confiança amplos ou tamanhos amostrais inferiores a 100 participantes na maioria das coortes), e, em menor grau, evidência indireta (populações específicas

como apenas homens ou crianças, e ausência de grupo controle em alguns desenhos). A inconsistência e o viés de publicação não puderam ser formalmente avaliados devido à substancial heterogeneidade metodológica entre os estudos.

Tabela 4. Sistema de Avaliação, Desenvolvimento e Classificação das Recomendações (GRADE)

Estudo (autor, ano)	Resultado principal	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	NOTA certeza
Douaud et al., 2022	Espessura cortical, difusão						
Hartung et al., 2026	Espessura cortical, volume do hipocampo						
Esposito et al., 2023	Conectividade e estrutural (mOFC-SCI)						
Samanti et al., 2025	Volume de substância cinzenta,						

Estudo (autor, ano)	Resultado principal	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	NOTA certeza
	conectividade funcional						
Seo et al., 2025	Espessura cortical, susceptibilidad e paramagnética	-	+	+	+	+	+
Tian et al., 2022	Espessura cortical, fluxo sanguíneo cerebral.	-	+	+	-	+	-
Scardua- Silva et al., 2024	DTI (DA), conectividade funcional (DMN)	-	+	+	-	+	?

Estudo (autor, ano)	Resultado principal	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	NOTA certeza
Schmidt et al., 2025	Ativação BOLD-fMRI (MID-T)						
Petersen et al., 2024	Volume do bulbo olfatório						
Huang et al., 2023	DTI, NODDI (WM)						
Chen et al., 2024	Ativação cerebral (fNIRS)						

Estudo (autor, ano)	Resultado principal	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	NOTA certeza
Andriuta et al., 2022	WMH, desempenho cognitivo						
Klironomos et al., 2020	Resultados de neuroimagem (SWI, FLAIR)						
Churchill et al., 2023	Expoente de Hurst (H)						
Huang et al., 2022 (Cérebro)	DTI, NODDI (Vic)						

Estudo (autor, ano)	Resultado principal	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	NOTA certeza
Kandemirli et al., 2021	Volume do bulbo olfatório, sinais FLAIR						
Hosp et al., 2021	Metabolismo cerebral (FDG-PET)						
Haider et al., 2025	WMH, PVS, volume GM						
Zingaropoli et al., 2023	NfL, GFAP, sCD163						

Estudo (autor, ano)	Resultado principal	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	NOTA certeza
Hosp et al., 2025	CBF (ASL)						
Leitner et al., 2024	Conectividade e funcional talâmica						
Nada et al., 2024	Resultados de ressonância magnética em crianças						
Du et al., 2023	Volume de massa cinzenta (VBM)						

Estudo (autor, ano)	Resultado principal	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	NOTA certeza
Bispo et al., 2023	Volume do bulbo olfatório, conectividade estrutural						
Wang et al., 2025	Volume cortical, espessura, SCN						
Nakase et al., 2025	rCBF (SPECT), NfL, GFAP						
Chang et al., 2023	Ativação BOLD-fMRI (N-back)						

Estudo (autor, ano)	Resultado principal	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	NOTA certeza
Churchill et al., 2024	Textura em T1 (recursos Haralick)	-	+	+	-	+	?
Fahim et al., 2025	qT1 (mapeamento T1)	-	+	+	+	+	+
Capelli et al., 2023	Volume do bulbo olfatório	-	+	+	+	+	+
Du et al., 2023	Espessura cortical, volume nuclear	-	+	-	-	+	-

Estudo (autor, ano)	Resultado principal	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	NOTA certeza
Han et al., 2024	Ativação fNIRS, excitabilidade M1 (TMS)						
Dadsena et al., 2025	VBM, rs- fMRI						
Germann et al., 2025	TMS, EMG, ECG, GSR (múltiplos)						
Chen et al., 2025	Volume GM (crianças), TVPS-4						
Appelt et al., 2022	EEG (parâmetros de Hjorth)						

Estudo (autor, ano)	Resultado principal	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	NOTA certeza
Gangemi et al., 2024	P300, bandas de EEG	-	+	+	-	+	?
Casula et al., 2024	TMS-EEG (TRSP beta/gama)	-	+	+	-	+	?
Babiloni et al., 2024	rsEEG (eLORETA, alfa)	-	+	+	-	+	?
Ortelli et al., 2022	TMS (RMT, MEP, LICI, SAI)	-	+	+	+	+	+
Manganotti et al., 2023	TMS (LICI, ICF)	-	+	+	-	+	?

Estudo (autor, ano)	Resultado principal	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	NOTA certeza
Ortelli et al., 2023	EEG (potência da fonte delta)						

Legenda: Baixo risco de viés  ; Risco de viés incerto  ; Alto risco de viés .

5. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática sintetizou evidências de 42 estudos que investigaram as alterações do sistema nervoso central (SNC) em indivíduos com COVID longa, empregando um amplo espectro de técnicas de neuroimagem, neurofisiologia e biomarcadores séricos. Em conjunto, os achados confirmam que as manifestações neurológicas persistentes pós-COVID-19 não são fenômenos meramente subjetivos, mas estão associadas a anormalidades cerebrais objetivas, porém heterogêneas, que envolvem dano estrutural, disfunção de redes neurais, desequilíbrio neuroquímico e evidência de lesão neuronal contínua. Não obstante, a certeza da evidência, avaliada pelo sistema GRADE, variou de baixa a moderada, o que impõe cautela na interpretação clínica e reforça a necessidade de novos estudos com desenhos metodológicos mais robustos.

Os achados estruturais demonstram um padrão recorrente de comprometimento de regiões límbicas, olfatórias e de substância branca, com um gradiente de gravidade claramente associado à intensidade da infecção aguda. Em casos graves ou com necessidade de hospitalização, observam-se reduções mais acentuadas da espessura cortical frontotemporal, atrofia hipocampal e anormalidades microvasculares, como micro-hemorragias e leucoencefalopatia periventricular (KLIRONOMOS et al., 2020; HARTUNG et al., 2025; SEO et al., 2025). Por outro lado, em indivíduos com COVID leve a moderada e sem sintomas persistentes, as alterações estruturais podem ser sutis ou mesmo indetectáveis pela ressonância magnética convencional (HAIDER et al., 2025), sugerindo que a carga de lesão cerebral é dose-dependente e modulada pela resposta inflamatória aguda. Essa variabilidade fenotípica explica, em parte, a dificuldade em estabelecer um perfil único de acometimento neurológico na COVID longa e reforça a

necessidade de estratificação clínica baseada na gravidade da doença inicial, no tempo de evolução e na presença de comorbidades.

Essas sequelas neurológicas traduzem-se clinicamente em um espectro de incapacidades funcionais que afetam profundamente a qualidade de vida dos indivíduos. A disfunção cognitiva, frequentemente denominada "névoa cerebral", a fadiga crônica e a anosmia persistente são os sintomas mais prevalentes e incapacitantes, frequentemente coexistindo no mesmo indivíduo e gerando um quadro de sofrimento multifatorial. A persistência de anormalidades da substância branca por até dois anos (HUANG et al., 2022; 2023) e a redução da densidade axonal em tratos como o corpo caloso e o fascículo longitudinal superior fornecem um substrato biológico para o comprometimento da velocidade de processamento, da memória de trabalho e do controle atencional, domínios cognitivos essenciais para o desempenho ocupacional e acadêmico. Da mesma forma, a redução volumétrica do hipocampo e do bulbo olfatório (BISPO et al., 2023; CAPELLI et al., 2023) não apenas explica os déficits mnêmicos e olfatórios, mas também pode predispor a transtornos de humor e ansiedade, dada a íntima conexão dessas estruturas com o sistema límbico, criando um ciclo vicioso entre comprometimento neurobiológico e sofrimento psíquico.

Do ponto de vista funcional e neurofisiológico, as sequelas se manifestam por disfunção de redes neurais em larga escala, que comprometem a eficiência do processamento cognitivo e motor. O recrutamento compensatório do giro frontal superior durante tarefas de memória (CHANG et al., 2023) e a hipoativação frontoparietal durante o processamento de recompensa (SCHMIDT et al., 2025) indicam que o cérebro opera em um estado de esforço neural aumentado para manter o desempenho cognitivo, o que contribui para a exaustão mental e a fadiga percebida. Em nível microcircuital, a

disfunção GABAérgica e glutamatérgica, evidenciada pela redução da inibição intracortical de longa duração (LICI) e da facilitação intracortical (ICF) (MANGANOTTI et al., 2023; ORTELLI et al., 2023), sugere um desequilíbrio excitatório-inibitório que pode estar na base da lentidão motora, da hipersensibilidade sensorial e da instabilidade do humor observadas nesses pacientes. Adicionalmente, as alterações na perfusão cerebral e no metabolismo, documentadas por ASL e FDG-PET, revelam que o cérebro pós-COVID pode operar em um regime de hipoperfusão crônica, especialmente em regiões occipitais e frontoparietais, o que compromete a oferta energética para a atividade neural sustentada (TIAN et al., 2022; HOSP et al., 2021; NAKASE et al., 2026).

Para além dos fenótipos biológicos, os achados desta revisão permitem inferir que as sequelas neurológicas da COVID longa impõem profundas repercussões psicossociais e funcionais, frequentemente negligenciadas na literatura neurocientífica, mas de enorme relevância para a prática clínica e para as políticas de saúde pública. Indivíduos previamente ativos, em idade produtiva, passam a conviver com uma incapacidade flutuante que compromete a realização de tarefas laborais, acadêmicas e domésticas simples, gerando perda de autonomia e dependência de terceiros. A fadiga cognitiva, por exemplo, reduz a tolerância a estímulos e a capacidade de manter a atenção sustentada, tornando o retorno ao trabalho em tempo integral um desafio intransponível para muitos, o que resulta em afastamentos prolongados, perda de renda e rebaixamento ocupacional (GERMANN et al., 2025; HAN et al., 2024).

A incerteza prognóstica agravada pela normalidade de exames de imagem convencionais em parte dos pacientes (HAIDER et al., 2025) gera um sofrimento psíquico adicional, com sentimentos de invalidação, ansiedade, depressão e, em casos mais graves, ideação suicida. O estigma social e a incompreensão por parte de familiares e

empregadores, que muitas vezes atribuem os sintomas a fatores psicogênicos ou à "falta de vontade", aprofundam o isolamento social e a perda da identidade ocupacional, criando um ambiente de solidão e desamparo. Os custos econômicos e sociais são igualmente substanciais: aumento da demanda por serviços de saúde especializados, sobrecarga de cuidadores informais e redução da produtividade econômica em escala populacional, configurando um problema de saúde pública que exige respostas integradas e intersetoriais.

A despeito da fragilidade da evidência, os achados desta revisão apontam direções clínicas concretas e potenciais estratégias de reabilitação que merecem ser exploradas na prática multidisciplinar, alinhando-se ao quinto objetivo específico desta pesquisa. Em primeiro lugar, a avaliação de indivíduos com COVID longa e queixas neurológicas deve ser abrangente e não se restringir à neuroimagem de rotina, pois a normalidade da RM estrutural não exclui disfunção microestrutural ou metabólica; portanto, quando disponíveis, técnicas avançadas como DTI, fMRI, EEG quantitativo e biomarcadores séricos (NfL e GFAP) podem agregar valor diagnóstico e prognóstico, auxiliando na identificação de subtipos de pacientes com maior risco de sequelas persistentes e na personalização do seguimento (SEO et al., 2025; ZINGAROPOLI et al., 2023).

Em segundo lugar, as estratégias de reabilitação neurocognitiva devem ser personalizadas e multimodais, considerando os múltiplos domínios afetados (atenção, memória, funções executivas e processamento motor); programas de reabilitação cognitiva estruturada, com treino de atenção e funções executivas, podem ser benéficos, especialmente quando associados a técnicas de psicoeducação sobre a fadiga e o esforço neural compensatório, bem como à terapia ocupacional para graduar o retorno às atividades laborais e prevenir a sobrecarga.

Em terceiro lugar, os achados neurofisiológicos de desequilíbrio excitatório-inibitório e de redução da excitabilidade cortical abrem portas para intervenções de neuromodulação não invasiva; técnicas como a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) e a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS), especialmente direcionadas ao córtex pré-frontal dorsolateral e à área motora suplementar, surgem como potenciais ferramentas para modular a atividade de redes hipofuncionantes e restaurar o equilíbrio GABAérgico/glutamatérgico, conforme sugerido por estudos pilotos em fadiga pós-viral (CASULA et al., 2024; HAN et al., 2024), embora ainda em fase experimental e carecendo de ensaios clínicos controlados para essa população específica.

Em quarto lugar, o treino olfatório precoce e estruturado é uma intervenção de baixo custo e com racional biológico sólido, dado o comprometimento persistente do bulbo e das vias olfatórias (BISPO et al., 2023; CAPELLI et al., 2023), e pode auxiliar tanto na recuperação sensorial quanto na estimulação de circuitos límbicos adjacentes, com potencial impacto na regulação emocional. Por fim, a abordagem deve ser centrada no paciente e multidisciplinar, integrando neurologistas, fisiatras, neuropsicólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e profissionais de saúde mental, com ênfase no manejo dos sintomas, na educação sobre a natureza flutuante da doença e no suporte psicossocial contínuo, especialmente para aqueles que evoluem com incapacidade funcional significativa e perda da qualidade de vida.

Apesar da consistência interna de muitos achados, a certeza da evidência permanece baixa a moderada, conforme a classificação GRADE, e nenhum estudo incluído atingiu o nível de alta certeza, o que exige uma leitura crítica e cautelosa dos resultados. Os principais fatores limitantes incluem o risco de viés elevado em 14,3% dos

estudos, decorrente de ausência de grupo controle, perda de seguimento substancial e tamanhos amostrais pequenos, comprometendo a validade interna e a generalização dos achados. Ademais, a heterogeneidade metodológica acentuada entre os estudos que variaram amplamente quanto aos critérios de inclusão, tempo desde a infecção, gravidade da doença aguda, modalidades de imagem e paradigmas de análise dificulta a meta-análise e a síntese quantitativa, limitando a força das conclusões.

A imprecisão dos efeitos é outra limitação relevante, pois a maioria das coortes possui menos de 100 participantes, resultando em intervalos de confiança amplos e baixo poder estatístico para detectar associações mais sutis ou controlar adequadamente fatores de confusão, como idade, sexo, comorbidades e estado vacinal, que sabidamente influenciam a gravidade da COVID-19 e a resposta inflamatória. Some-se a isso a evidência indireta, uma vez que alguns estudos incluíram populações muito específicas (apenas homens, apenas crianças, ou apenas hospitalizados), limitando a aplicabilidade dos achados à população geral com COVID longa, que é majoritariamente composta por indivíduos com infecção leve a moderada. Portanto, embora os dados suportem uma base neurobiológica para os sintomas neurológicos pós-COVID, as recomendações clínicas aqui propostas devem ser interpretadas com cautela e aplicadas de forma individualizada, à luz de cada caso, e os resultados devem ser vistos como hipóteses a serem testadas em estudos futuros mais robustos.

Adicionalmente, a diversidade nas definições temporais de COVID longa representa uma limitação metodológica relevante que merece destaque: conforme descrito nos resultados, 78,6% dos estudos adotaram a definição da OMS, que refere a da COVID longa como sintomas persistentes ≥ 12 semanas, enquanto 21,4% utilizaram cortes mais precoces (entre 4 e 12 semanas). Embora a análise descritiva tenha sugerido

padrões distintos entre esses subgrupos, com maior prevalência de anormalidades perfusórias e de conectividade funcional transitórias no grupo precoce, e alterações estruturais mais consolidadas no grupo tardio, a ausência de uma análise estatística formal, devido ao pequeno número de estudos no subgrupo precoce (n=9) e à elevada heterogeneidade metodológica, impede conclusões definitivas sobre o curso temporal das alterações.

Essa heterogeneidade conceitual pode ter introduzido viés de seleção e dificultado a distinção entre fenótipos transitórios (mais comuns nas primeiras semanas) e sequelas verdadeiramente crônicas. Ademais, a própria falta de padronização na literatura reflete o caráter emergente do conhecimento sobre a COVID longa, e a opção por critérios de inclusão amplos, embora necessária para capturar a diversidade da condição e limita a comparabilidade direta entre os estudos. Recomenda-se que investigações futuras adotem, preferencialmente, a definição da OMS para permitir maior homogeneidade, mas que também incluam coortes com avaliação precoce para identificar janelas de plasticidade cerebral e oportunidades de intervenção, desde que os resultados sejam analisados e interpretados separadamente por estrato temporal.

Em síntese, esta revisão sistemática atingiu integralmente seus objetivos ao demonstrar que a COVID longa neurológica se manifesta por meio de alterações estruturais (atrofia cortical límbica, comprometimento da substância branca e redução de estruturas olfatórias), disfunções funcionais e neurofisiológicas (hipoperfusão, hipometabolismo, desequilíbrio GABAérgico/glutamatérgico e alterações de conectividade de redes) e elevação de biomarcadores de lesão neural (NfL, GFAP), com duração que pode ultrapassar dois anos e sintomas como fadiga, névoa cerebral, anosmia e cefaleia, cujos correlatos biológicos foram mapeados pelos diferentes métodos

neurofisiológicos empregados. As implicações clínicas apontam para a necessidade de avaliação multimodal, reabilitação cognitiva estruturada, treino olfatório, neuromodulação não invasiva e suporte psicossocial contínuo, em uma abordagem centrada no paciente e multidisciplinar. Contudo, a fragilidade da evidência marcada por risco de viés, heterogeneidade metodológica, imprecisão e evidência indireta impõe cautela e exige estudos longitudinais, multicêntricos e padronizados que validem biomarcadores, estabeleçam prognósticos precisos e testem intervenções terapêuticas eficazes. A COVID longa neurológica é uma condição real, mensurável e profundamente incapacitante, que transcende o âmbito individual e configura um problema de saúde pública urgente, exigindo reconhecimento, investigação estruturada e respostas assistenciais à altura de sua magnitude, para que esses pacientes deixem de ser invisíveis e negligenciados.

1. LIMITAÇÕES

Apesar da relevância desses achados, a base de evidências apresenta limitações importantes. A maioria dos estudos era observacional, frequentemente transversal, com tamanhos amostrais modestos e controle variável de fatores de confusão, como gravidade da hospitalização, condições pré-mórbidas, status vacinal, sintomas psiquiátricos e estressores socioeconômicos. Considerável heterogeneidade também esteve presente em relação aos critérios diagnósticos para COVID longa, duração dos sintomas, protocolos de imagem e medidas de desfecho. Essa heterogeneidade impediu a avaliação formal da inconsistência e do viés de publicação e limita a comparação direta entre os estudos.

Embora tenhamos adotado o termo 'Covid Longa' como nomenclatura unificadora ao longo de toda a dissertação para fins de clareza e padronização textual, é fundamental reconhecer que, na prática da seleção e extração dos dados, seguimos rigorosamente a

definição de caso fornecida por cada autor nos estudos primários incluídos. Essa decisão metodológica, embora necessária para preservar a fidelidade aos desenhos originais e não forçar uma definição arbitrária sobre a casuística alheia, resultou em uma considerável heterogeneidade quanto aos critérios diagnósticos e temporais para a caracterização da condição.

Os estudos variaram, por exemplo, quanto ao tempo mínimo de persistência dos sintomas (alguns adotando 4 semanas, outras 12 semanas, conforme a definição da OMS, e outros ainda utilizando critérios próprios), bem como quanto à necessidade de confirmação laboratorial ou à gravidade da fase aguda. Essa variabilidade, inerente à literatura emergente sobre a COVID longa, limita a comparabilidade direta entre os achados e dificulta a generalização das conclusões, além de ter sido um dos principais fatores que inviabilizaram a realização de uma meta-análise.

2. CONCLUSÕES

As evidências atuais sugerem que a condição pós-COVID pode estar associada a um padrão complexo de envolvimento do sistema nervoso central, incluindo alterações estruturais, anormalidades de conectividade, alterações metabólicas cerebrais, disfunção da excitabilidade cortical e dinâmica oscilatória alterada.

Em vez de um único mecanismo subjacente, os achados apontam para a desregulação de redes neurais distribuídas, com graus variados de reorganização e compensação funcional, potencialmente sustentando sintomas persistentes mesmo na ausência de anormalidades estruturais evidentes.

REFERÊNCIAS

1. ALKODAYMI, M. S.; OMRANI, O. A.; FAWZY, N. A. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 28, n. 5, p. 657-666, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.014>.
2. ANDRIUTA, D.; SI AHMED, C.; ROUSSEL, M. et al. Clinical and imaging determinants of neurocognitive disorders in post-acute COVID-19 patients with cognitive complaints. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 87, n. 3, p. 1239-1250, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-215506>.
3. APPELT, P. A.; SISCENOTTO, A. T.; BALDO SUCUPIRA, K. S. M. 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*, v. 53, n. 6, p. 543-557, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/15500594221103834>.
4. ASCHMAN, T.; WYLER, E.; BAUM, O. et al. Post-COVID exercise intolerance is associated with capillary alterations and immune dysregulations in skeletal muscles. *Acta Neuropathologica Communications*, v. 11, n. 1, p. 193, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01662-2>.

5. BABILONI, C.; GENTILINI CACC IOLA, E.; TUCCI, F. et al. Resting-state EEG rhythms are abnormal in post COVID-19 patients with brain fog without cognitive and affective disorders. *Clinical Neurophysiology*, v. 161, p. 159-172, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2024.02.034>.
6. BECKER, R. C. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v. 50, n. 3, p. 512-524, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02266-6>.
7. BISPO, D. D. C.; DE PAULA BRANDÃO, P. R.; PEREIRA, D. A. et al. Altered structural connectivity in olfactory dysfunction after mild COVID-19 using probabilistic tractography. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 12886, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40115-7>.
8. CAPELLI, S.; CAROLI, A.; BARLETTA, A. et al. MRI evidence of olfactory system alterations in patients with COVID-19 and neurological symptoms. *Journal of Neurology*, v. 270, n. 3, p. 1195-1206, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11561-0>.
9. CASULA, E. P.; ESPOSITO, R.; DEZI, S. et al. Reduced TMS-evoked EEG oscillatory activity in cortical motor regions in patients with post-COVID fatigue. *Clinical Neurophysiology*, v. 165, p. 26-35, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2024.06.008>.
10. CHANG, L.; RYAN, M. C.; LIANG, H. et al. Changes in brain activation patterns during working memory tasks in people with post-COVID condition and persistent neuropsychiatric symptoms. *Neurology*, v. 100, n. 23, p. e2409-e2423, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207309>.
11. CHEN, G.; LIU, Q.; CHEN, J. et al. Long COVID patients' brain activation is suppressed during walking and severer symptoms lead to stronger suppression.

- European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, v. 274, n. 8, p. 1887-1901, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01826-1>.
12. CHEN, T. Y.; CHU, Y. J.; HSU, C. J.; WANG, H. P.; WONG, L. C.; LEE, W. T. Long-term influence of pediatric long COVID syndrome on visual perception and neuropsychiatric symptoms. *Pediatric Neurology*, v. 173, p. 22-29, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2025.08.018>.
13. CHURCHILL, N. W.; ROUDAIA, E.; CHEN, J. J. et al. Persistent fatigue in post acute COVID syndrome is associated with altered T1 MRI texture in subcortical structures: a preliminary investigation. *Behavioural Brain Research*, v. 469, p. 115045, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.115045>.
14. CHURCHILL, N. W.; ROUDAIA, E.; CHEN, J. J. et al. Persistent post-COVID headache is associated with suppression of scale-free functional brain dynamics in non-hospitalized individuals. *Brain and Behavior*, v. 13, n. 11, p. e3212, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.3212>.
15. COMEAU, D. et al. Neurological manifestations of post-acute sequelae of COVID-19: which liquid biomarker should we use? *Frontiers in Neurology*, v. 14, p. 1233192, 2023. DOI: 10.3389/fneur.2023.1233192. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2023.1233192/full>.
16. CROOK, Harry et al. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *The BMJ*, London, v. 374, n. 1648, 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1648>.
17. DADSENA, R.; WALDERS, J.; COSTA, A. S. et al. Two-year impact of COVID-19: longitudinal MRI brain changes and neuropsychiatric trajectories. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 79, n. 4, p. 176-186, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/pcn.13789>.

18. DAVIS, H. E.; MCCORKELL, L.; VOGEL, J. M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*, v. 21, p. 133-146, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>.
19. DELORME, C.; HOUOT, M.; ROSSO, C. et al. The wide spectrum of COVID-19 neuropsychiatric complications within a multidisciplinary centre. *Brain Communications*, v. 3, n. 3, p. fcab135, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab135>.
20. DOUAUD, G.; LEE, S.; ALFARO-ALMAGRO, F. et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*, v. 604, n. 7907, p. 697-707, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>.
21. DU, Y.; ZHAO, W.; HUANG, S. et al. Gray matter thickness and subcortical nuclear volume in men after SARS-CoV-2 Omicron infection. *JAMA Network Open*, v. 6, n. 11, p. e2345626, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.45626>.
22. DU, Y.; ZHAO, W.; HUANG, S. et al. Two-year follow-up of brain structural changes in patients who recovered from COVID-19: a prospective study. *Psychiatry Research*, v. 319, p. 114969, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114969>.
23. ELSAYED, M. et al. Association between activities of daily living and quality of life in individuals with Long COVID: a cross-sectional study. *Discover Public Health*, v. 22, p. 322, 2025. DOI: 10.1186/s12982-025-00712-5. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12982-025-00712-5>. Acesso em: [data de acesso].

24. ESPOSITO, F.; CIRILLO, M.; DE MICCO, R. et al. Olfactory loss and brain connectivity after COVID-19: structural follow-up at one year. *Neural Plasticity*, v. 2023, p. 6496539, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/6496539>.
25. FAHIM, M.; HATTINGEN, E.; JURCOANE, A. et al. Impact on the microstructure of deep gray matter in unvaccinated patients after moderate-to-severe COVID-19: insights from MRI T1 mapping. *European Radiology*, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41747-025-00598-7>.
26. FERRUCCI, R.; DINI, M.; GROPPPO, E. et al. Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19. *Brain Sciences*, v. 11, n. 2, p. 235, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci11020235>.
27. FUGAZZARO, S.; CONTRI, A.; ESSEROUKH, O. et al. Rehabilitation interventions for post-acute COVID-19 syndrome: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 9, p. 5185, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19095185>.
28. GANGEMI, A.; SURIANO, R.; FABIO, R. A. Longitudinal exploration of cortical brain activity in cognitive fog: an EEG study in patients with and without anosmia. *Journal of Integrative Neuroscience*, v. 23, n. 5, p. 87, 2024. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.jin2305087>.
29. GERMANN, M.; MAFFITT, N. J.; BURTON, O. A. et al. Evidence of accumulating neurophysiologic dysfunction in persistent post-COVID fatigue. *medRxiv*, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1101/2025.12.19.25342669>.
30. GUEDJ, E.; VERGER, A.; HABERT, M. O. et al. Molecular neuroimaging of long COVID: pathophysiological insights from PET and SPECT. *PET Clinics*, v. 20, n. 1, p. 45-58, 2025. DOI: 10.1016/j.cpet.2024.09.013.

31. HAIDER, L.; ROMMER, P.; AHMET, I. et al. No brain MRI abnormalities after mild-to-moderate COVID-19: an observational study. *Neuroradiology*, v. 67, n. 1, p. 1783-1789, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00234-024-03403-0>.
32. HALPIN, S. J.; MCIVOR, C.; WHYATT, G. 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. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>.
33. HAN, T.; DAI, C.; LIANG, Y. et al. PFC/M1 activation and excitability: a longitudinal cohort study on fatigue symptoms in healthcare workers post-COVID-19. *Journal of Translational Medicine*, v. 22, n. 1, p. 235, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05319-z>.
34. HARTUNG, T. J.; STEIGERWALD, F.; ROMANELLO, A. et al. Post-COVID fatigue is associated with reduced cortical thickness after hospitalization. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/acn3.70260>.
35. HITCH, D. et al. Impacts of long COVID on disability, function and quality of life for adults living in Australia. *Australian Journal of Primary Health*, v. 31, PY25033, 2025. DOI: 10.1071/PY25033. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40977216/>.
36. HOSP, J. A.; DRESSING, A.; BLAZHENETS, G. et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*, v. 144, n. 4, p. 1263-1276, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awab009>.
37. HOSP, J. A.; SCHROTER, N.; REISERT, M. et al. Fatigue in post-COVID-condition is accompanied by hypoperfusion of right-occipital areas. *PLoS One*, v. 20, n. 11, p. e0335038, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0335038>.

38. HUANG, S.; ZHOU, X.; ZHAO, W. et al. Dynamic white matter changes in recovered COVID-19 patients: a two-year follow-up study. *Theranostics*, v. 13, n. 2, p. 724-735, 2023. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.79902>.
39. HUANG, S.; ZHOU, Z.; YANG, D. et al. Persistent white matter changes in recovered COVID-19 patients at the 1 year follow up. *Brain*, v. 145, n. 5, p. 1830-1838, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awab435>.
40. JOANNA BRIGGS INSTITUTE. JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. [S.l.]: JBI, 2020.
41. KANDEMIRLI, S. G.; ALTUNDAG, A.; YILDIRIM, D.; TEKCAN SANLI, D. E.; SAATCI, O. Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia. *Academic Radiology*, v. 28, n. 1, p. 28-35, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.10.006>.
42. KLIRONOMOS, S.; TZORTZAKAKIS, A.; KITS, A. et al. Nervous system involvement in coronavirus disease 2019: results from a retrospective consecutive neuroimaging cohort. *Radiology*, v. 297, n. 3, p. E324-E334, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202791>.
43. KNOPMAN, D. S. et al. Evaluation of interventions for cognitive symptoms in Long COVID: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, v. 83, n. 1, p. 49-59, 2026. DOI: 10.1001/jamaneurol.2025.4415. Disponível em: <https://recovercovid.org/publications/evaluation-interventions-cognitive-symptoms-long-covid-randomized-clinical-trial>.
44. KOLENIČOVÁ, V.; VŇUKOVÁ, M. S.; ANDERS, M.; FIŠEROVÁ, M.; RABOCH, J.; PTÁČEK, R. A review article on exercise intolerance in Long COVID: unmasking the causes and optimizing treatment strategies. *Medical*

- Science Monitor, v. 29, p. e941079, 2023.
DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.941079>.
45. LAI, C. C.; HSU, C. K.; YEN, M. Y.; LEE, P. I.; KO, W. C.; HSUEH, P. R. Long COVID: an inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 56, n. 1, p. 1-9, 2023.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.10.003>.
46. LEITNER, M.; OPRIESSNIG, P.; ROPELE, S. et al. Changes in thalamic functional connectivity in post-Covid patients with and without fatigue. *NeuroImage*, v. 301, p. 120888, 2024.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2024.120888>.
47. MANGANOTTI, P.; MICHELUTTI, M.; FURLANIS, G.; DEODATO, M.; BUOITE STELLA, A. Deficit GABAergic and glutamatergic excitability in the motor cortex of patients with long-COVID and cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, v. 151, p. 83-91, 2023.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.04.010>.
48. MARKSER, A. et al. Non-invasive brain stimulation for post-COVID-19 conditions: a systematic review. *American Journal of Medicine*, v. 138, n. 4, p. 681-697, 2025. DOI: 10.1016/j.amjmed.2024.07.007. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/99b1f0a4-8d61-3faf-87a6-8d3434a90141/>.
49. MARTINS, D.; BECKMAN, D.; LOGGIA, M.; CONSTANZA, A.; BORSINI, A. Understanding Neuroinflammation in Post-COVID-19 Syndrome: Biological Mechanisms, Diagnostic Biomarkers, and Therapeutic Prospects. *Preprints*, 2025.
DOI: <https://doi.org/10.20944/preprints202506.1469.v1>.

50. MONTANI, D.; SAVALE, L.; NOEL, N. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *European Respiratory Review*, v. 31, n. 163, p. 210185, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0185-2021>.
51. MONTES-IBARRA, M.; OLIVEIRA, C. L. P.; ORSSO, C. E.; LANDI, F.; MARZETTI, E.; PRADO, C. M. The impact of Long COVID-19 on muscle health. *Clinics in Geriatric Medicine*, v. 38, n. 3, p. 545-557, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2022.03.004>.
52. MOOLA, S.; MUNN, Z.; TUFANARU, C. et al. Chapter 7: systematic reviews of etiology and risk. In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (ed.). *JBİ Manual for Evidence Synthesis*. [S.l.]: JBI, 2020.
53. NADA, M. G.; LIBDA, Y. I.; ALMALKI, Y. E.; METWALLY, M. I.; NADA, M. G.; BASHA, M. A. Insights into MRI neuroimaging patterns of COVID-19 in children: a retrospective comprehensive analysis. *Academic Radiology*, v. 31, n. 6, p. 2536-2549, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2024.01.007>.
54. NAKASE, T.; TAKANO, Y.; NOMURA, S. et al. Association of symptoms of neuropsychological long COVID with imaging and plasma biomarkers. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 483, p. 125808, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2026.125808>.
55. OAKLEY, D. S.; MORTAZAVI, M.; RIVERA, D. K. et al. Assessing brain neurophysiology in individuals with Long COVID with prolonged cognitive fatigue: a comparison with persistent post-concussion symptoms. *Cureus*, v. 17, n. 7, p. e88160, 2025. DOI: 10.7759/cureus.88160.
56. O'MAHONEY, L. L.; ROUTEN, A.; GILLIES, C. et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised

- populations: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, v. 55, p. 101762, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101762>.
57. ORTELLI, P.; FERRAZZOLI, D.; SEBASTIANELLI, L. et al. Altered motor cortex physiology and dysexecutive syndrome in patients with fatigue and cognitive difficulties after mild COVID-19. *European Journal of Neurology*, v. 29, n. 6, p. 1652-1662, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.15278>.
58. ORTELLI, P.; QUERCIA, A.; CERASA, A. et al. Lowered delta activity in post-COVID-19 patients with fatigue and cognitive impairment. *Biomedicines*, v. 11, n. 8, p. 2228, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082228>.
59. PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, p. n71, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
60. PENNACCHIA, F. et al. Insight into NeuroCOVID: neurofilament light chain (NfL) as a biomarker in post-COVID-19 patients with olfactory dysfunctions. *Journal of Neurology*, v. 272, n. 7, p. 484, 2025. DOI: 10.1007/s00415-025-13222-w. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40591023/>.
61. PETERSEN, M.; BECKER, B.; SCHELL, M. et al. Reduced olfactory bulb volume accompanies olfactory dysfunction after mild SARS-CoV-2 infection. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 13396, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64367-z>.
62. RADKE, J.; MEISER, S.; MOHR, A. et al. Proteomic and transcriptomic profiling of brainstem, cerebellum and olfactory tissues in early- and late-phase COVID-19. *Nature Neuroscience*, v. 27, p. 409-420, 2024.
63. RONG, Z.; MAI, H.; KAPOOR, S. et al. Persistence of spike protein at the skull-meninges-brain axis may contribute to the neurological sequelae of COVID-19.

- Cell Host & Microbe, v. 32, n. 12, p. 2112-2130.e10, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39615487/>.
64. SAMANCI, B.; AY, U.; GEZEGEN, H. et al. Persistent neurocognitive deficits in long COVID: evidence of structural changes and network abnormalities following mild infection. Cortex, v. 187, p. 98-110, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2025.04.004>.
65. SCARDUA-SILVA, L.; DA COSTA, B. A.; AVENTURATO, I. K. et al. Microstructural brain abnormalities, fatigue, and cognitive dysfunction after mild COVID-19. Scientific Reports, v. 14, n. 1, p. 1758, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52005-7>.
66. SCHMIDT, L. M.; KLINGNER, C.; PETERSEN, I. et al. Cognitive impairment and associated neurobehavioral dysfunction in post-COVID syndrome. Psychiatry Research, v. 349, p. 116522, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2025.116522>.
67. SEO, D.; CHOI, Y.; JEONG, E. et al. Distinct brain alterations and neurodegenerative processes in cognitive impairment associated with post-acute sequelae of COVID-19. Nature Communications, v. 16, n. 1, p. 10552, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-65597-z>.
68. STEIN, S. R.; RAMELLI, S. C.; GRABSKI, J. L. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. Nature, v. 612, n. 7941, p. 758-763, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-022-05542-y>.
69. SUDRE, C. H.; MURRAY, B.; VARSAVSKY, T. et al. Attributes and predictors of long COVID. Nature Medicine, v. 27, n. 4, p. 626-631, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.

70. SUI, S. X.; YU, L. Patient and professional perspectives on Long COVID: a systematic literature review and meta-synthesis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 22, n. 11, p. 1620, 2025. DOI: 10.3390/ijerph22111620. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12652048/>.
71. TIAN, T.; WU, J.; CHEN, T. et al. Long-term follow-up of dynamic brain changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. *JCI Insight*, v. 7, n. 4, p. e155827, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.155827>.
72. WANG, R.; LIU, J.; LI, J. et al. Brain microstructural alterations in children post-COVID-19 infection through VBM, SBM, and structural covariance network analysis. *Brain and Behavior*, v. 15, n. 9, p. e70905, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.70905>.
73. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Timeline: WHO's COVID-19 response. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>. Acesso em: 12 maio 2026.
74. ZENG, N.; ZHAO, Y. M.; YAN, W. et al. A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action. *Molecular Psychiatry*, v. 28, n. 1, p. 423-433, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01614-7>.
75. ZINGAROPOLI, M. A.; PASCULLI, P.; BARBATO, C. et al. Biomarkers of neurological damage from acute stage to post-acute sequelae of COVID-19. *Cells*, v. 12, n. 18, p. 2270, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12182270>.