

SINTOMAS NEUROLÓGICOS APRESENTADOS POR PESSOAS COM COVID-19 LONGA: REVISÃO DE ESCOPO

NEUROLOGICAL SYMPTOMS PRESENTED BY PEOPLE WITH LONG COVID: SCOPING REVIEW

SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS PRESENTADOS POR PERSONAS CON COVID-19 PROLONGADA: REVISIÓN DE ALCANCE

¹Bianca Cristina Galatti²Gustavo Diego Magno³Silvia Carla da Silva André Uehara¹Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4030-243X>²Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3656-9170>³Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0236-5025>

Autor correspondente

Gustavo Diego Magno

Rodovia Washington Luís s/n, km 235 - São Carlos - SP - Brasil. CEP: 13565-905, contato: +55(16) 3351-8334, E-mail: gusmagno@gmail.com.

Submissão: 01-12-2025

Aprovado: 16-04-2026

RESUMO

Objetivo: analisar os sintomas neurológicos desenvolvidos por pessoas com COVID-19 longa. **Métodos:** trata-se de uma revisão de escopo realizada nas bases de dados *Web of Science*, MEDLINE, LILACS, SCOPUS, SCIELO, Google Scholar e LitCovid. Para a inclusão, considerou-se artigos que abordaram: influência da idade, sexo, presença de comorbidades e situação vacinal. **Resultados:** foram selecionados nove estudos, que mostram os sintomas neurológicos mais comuns na COVID-19 longa como cefaleia, distúrbios do sono, fadiga e déficit cognitivo. Esses sintomas foram descritos em diferentes faixas etárias, sendo mais prevalentes em pessoas idosas e com comorbidades. Alguns estudos apontando maior prevalência em mulheres, enquanto outros não identificaram diferenças significativas. Já a situação vacinal foi pouco explorada, sem associações consistentes com desfechos neurológicos. **Conclusão:** a COVID-19 longa com manifestações neurológicas permanece um desafio em saúde pública, com impacto relevante na qualidade de vida. Persistem lacunas sobre o papel do sexo e da vacinação, evidenciando a necessidade de pesquisas mais robustas que orientem estratégias de prevenção e cuidado.

Palavras-chave: Síndrome de Pós-COVID-19 Aguda; Manifestações Neurológicas; COVID-19; Sinais e Sintomas.

ABSTRACT

Objective: To analyze the neurological symptoms developed by people with long COVID. **Methods:** This is a scoping review conducted in the Web of Science, MEDLINE, LILACS, SCOPUS, SCIELO, Google Scholar, and LitCovid databases. For inclusion, articles addressing the influence of age, sex, presence of comorbidities, and vaccination status were considered. **Results:** Nine studies were selected, showing that the most common neurological symptoms in long COVID are headache, sleep disorders, fatigue, and cognitive impairment. These symptoms were reported across different age groups, being more prevalent in older adults and individuals with comorbidities. Some studies indicated a higher prevalence in women, while others did not identify significant differences. Vaccination status was scarcely explored, with no consistent associations with neurological outcomes. **Conclusion:** Long COVID with neurological manifestations remains a public health challenge with a significant impact on quality of life. Gaps persist regarding the role of sex and vaccination, highlighting the need for more robust research to guide prevention and care strategies.

Keywords: Post-Acute COVID-19 Syndrome; Neurological Manifestations; COVID-19; Signs and Symptoms.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los síntomas neurológicos desarrollados por personas con COVID-19 prolongada. **Métodos:** Se trata de una revisión de alcance realizada en las bases de datos Web of Science, MEDLINE, LILACS, SCOPUS, SCIELO, Google Scholar y LitCovid. Para la inclusión, se consideraron artículos que abordaran la influencia de la edad, el sexo, la presencia de comorbilidades y la situación vacunal. **Resultados:** Se seleccionaron nueve estudios que muestran que los síntomas neurológicos más comunes en la COVID-19 prolongada son cefalea, trastornos del sueño, fatiga y deterioro cognitivo. Estos síntomas se describieron en diferentes grupos de edad, siendo más prevalentes en personas mayores y con comorbilidades. Algunos estudios señalaron una mayor prevalencia en mujeres, mientras que otros no identificaron diferencias significativas. La situación vacunal fue poco explorada, sin asociaciones coherentes con los desenlaces neurológicos. **Conclusión:** La COVID-19 prolongada con manifestaciones neurológicas sigue siendo un reto para la salud pública, con un impacto relevante en la calidad de vida. Persisten lagunas sobre el papel del sexo y de la vacunación, lo que evidencia la necesidad de investigaciones más sólidas que orienten estrategias de prevención y atención.

Palabras clave: Síndrome Post Agudo de COVID-19; Manifestaciones Neurológicas; COVID-19; Signos y Síntomas.

INTRODUÇÃO

A pandemia causada pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) representou um desafio global para os sistemas de saúde. Inicialmente, a *coronavirus disease 2019* (COVID-19) foi compreendida como uma doença respiratória aguda, mas rapidamente tornou-se evidente que suas manifestações clínicas poderiam ser multissistêmicas e persistirem além da fase aguda da infecção⁽¹⁾. Em novembro de 2020, análises já evidenciaram consequências a longo prazo da doença e que disfunções e complicações poderiam persistir em alguns pacientes que receberam alta por pelo menos 6 meses. Essas manifestações clínicas pós doença aguda passou a ser denominada COVID-19 longa, sendo caracterizada pela persistência, desenvolvimento ou flutuação de sintomas meses após o episódio inicial da doença, mesmo em casos que não tenham demandado hospitalização⁽²⁾.

A Organização Mundial da Saúde, em outubro de 2021, definiu como condição pós-COVID-19 a ocorrência de sintomas novos ou recorrentes que se manifestam geralmente três meses após o início da COVID-19 aguda, persistem por pelo menos dois meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo⁽³⁾. No Brasil, em dezembro de 2023, o Ministério da Saúde definiu as condições pós-COVID como sendo a presença de sinais e sintomas após uma infecção por SARS-CoV-2 que continuam ou se desenvolvem quatro semanas ou mais após a infecção inicial e não

podem ser justificadas por um diagnóstico alternativo⁽⁴⁾.

Pacientes com COVID-19 longa frequentemente relatam um quadro clínico persistente que pode afetar múltiplos sistemas do corpo. Os sintomas mais comuns incluem fadiga intensa, dispneia, alterações no olfato e paladar, além de dificuldade cognitiva, dor no peito, tosse persistente e distúrbios do sono. Também são descritos sintomas psiquiátricos como ansiedade e depressão, além de manifestações musculoesqueléticas como dores articulares e musculares. Esses sintomas podem surgir logo após a fase aguda ou aparecerem mais tarde, flutuarem no tempo, e a persistência interfere significativamente na qualidade de vida⁽¹⁻²⁾.

Entre as diversas manifestações clínicas persistentes, destacam-se os sintomas neurológicos devido ao impacto significativo na qualidade de vida, funcionalidade e reintegração ocupacional dos indivíduos afetados. Manifestações como cefaleia persistente, fadiga incapacitante e distúrbios do sono são comumente descritas na literatura como componentes centrais da COVID-19 longa⁽⁵⁻⁶⁾.

No entanto, a compreensão sobre quais fatores podem modular o risco para o desenvolvimento ou a persistência desses sintomas neurológicos ainda é incipiente e fragmentada. Variáveis como idade, sexo, presença de comorbidades e a situação vacinal no momento da infecção aguda têm sido estudadas de forma isolada como potenciais modificadores do quadro, ainda assim, os resultados dos estudos são heterogêneos e, por

vezes, contraditórios⁽⁷⁻⁸⁾. Essa inconsistência dificulta a identificação de grupos de risco e a elaboração de estratégias para diagnóstico precoce e manejo clínico adequado.

Diante desse cenário, torna-se imperativo sintetizar as evidências existentes para elucidar o panorama atual do conhecimento. Para isso, optou-se pela realização de uma revisão de escopo, buscando contribuir para o levantamento de lacunas sobre essa temática. Para este estudo, o termo "Covid longa" foi adotado por se tratar de uma denominação consagrada na literatura inicial sobre o tema, amplamente reconhecida pela comunidade científica e que abrange adequadamente o fenômeno investigado, facilitando a recuperação de estudos relevantes publicados no período de consolidação do conceito^(1-3,5-8). Portanto, este estudo tem como objetivo analisar os sintomas neurológicos desenvolvidos por pessoas com COVID-19 longa.

MÉTODOS

Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão de escopo, seguindo os nove passos metodológicos descritos pelo JBI⁽⁹⁾: (1) identificação da área de estudo;

(2) identificação da questão de pesquisa; (3) desenvolvimento do protocolo de revisão de escopo; (4) identificação de estudos relevantes; (5) seleção dos estudos a serem incluídos na revisão; (6) extração de dados; (7) apresentação dos resultados; (8) buscar feedback; e (9) compartilhar resultados.

Definição da questão de pesquisa

Utilizando-se o acrônimo PCC (População: Pessoas com condição da pós-covid; Conceito: manifestações neurológicas; e Contexto: COVID-19), estruturou-se a seguinte pergunta de pesquisa: "Quais são os sintomas neurológicos identificados em pessoas com Covid longa, segundo sexo, idade, presença de comorbidades e situação vacinal?".

Estratégia de busca e critérios de inclusão e exclusão

As estratégias de busca foram desenvolvidas utilizando vocabulários controlados correspondentes aos assuntos do mnemônico PCC, disponíveis no Descritor em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH), conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados. São Carlos, SP, Brasil, 2025.

Base de dados	Estratégias de busca
MEDLINE	"(long covid) AND (neurological manifestations) AND (COVID-19) AND (symptoms)"
Web of Science	"(long covid) AND (neurological manifestations) AND (COVID-19) AND (symptoms)"
SCOPUS	"(long covid) AND (neurological manifestations) AND (COVID-19) AND (symptoms)"

Google Scholar	“(covid longa) AND (manifestações neurológicas) AND (COVID-19) AND (sintomas)”
LILACS	“(covid longa) AND (manifestações neurológicas) AND (COVID-19) AND (sintomas)”; “(long covid) AND (neurological manifestations) AND (covid-19) AND (symptoms)”
LitCovid	“(long covid) AND (neurological manifestations) AND (COVID-19) AND (symptoms)”
SciELO	“(covid longa) AND (manifestações neurológicas) AND (COVID-19) AND (sintomas)”; “(long covid) AND (neurological manifestations) AND (covid-19) AND (symptoms)”

Foram incluídos estudos primários empíricos que abordassem os sintomas neurológicos da condição pós-covid, considerando os três elementos do mnemônico PCC; estudos publicados em português, inglês e espanhol, e no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2024. Foram excluídas publicações cujos títulos e resumos não se aplicavam ao objetivo da investigação, além de artigos de opinião, editoriais e revisões. Optou-se por não incluir revisões, protocolos, documentos institucionais ou manuais, uma vez que o foco foi mapear a produção de conhecimento original sobre o tema.

Extração e seleção dos estudos

Após a seleção dos descritores, as estratégias de busca foram aplicadas em 10 de dezembro de 2024 nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Web of Science* (WoS), SCOPUS, Google Scholar, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), LitCovid e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), acessadas por meio do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento

de Pessoal de Nível Superior (CAPES), mediante a identificação por meio da Comunidade Acadêmica Federada (CAFe), como forma de padronizar a coleta nessas bases.

O processo de seleção dos estudos ocorreu entre abril e junho de 2025, com base nos critérios previamente definidos. As publicações encontradas foram importadas para o software *State of the Art through Systematic Review* (StArt)⁽¹⁰⁾, que permitiu o cegamento na colaboração entre os dois revisores, onde ocorreu a retirada dos duplicados e a triagem pela leitura dos títulos e resumos, identificando aqueles relevantes e as divergências foram discutidas com um terceiro pesquisador e solucionadas por consenso. A amostra foi alcançada com base na leitura dos materiais na íntegra. Por fim, utilizou-se também uma técnica de bola de neve, por meio da busca manual (citação reversa) nas listas de referências dos estudos incluídos, com o objetivo de localizar publicações relevantes não identificadas na pesquisa nas bases de dados.

Análise e tratamento dos dados

A seleção dos estudos é apresentada em diagrama de fluxo, e os principais resultados são

apresentados em um quadro, no formato descritivo, destacando aspectos bibliométricos que tratam da pergunta central que orientou esta revisão de escopo. Não se realizou avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, uma vez que não fez parte dos critérios de inclusão, sendo considerada opcional em revisões de escopo.

Para o relato desta revisão, foram utilizadas as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁽¹¹⁾.

Aspectos éticos

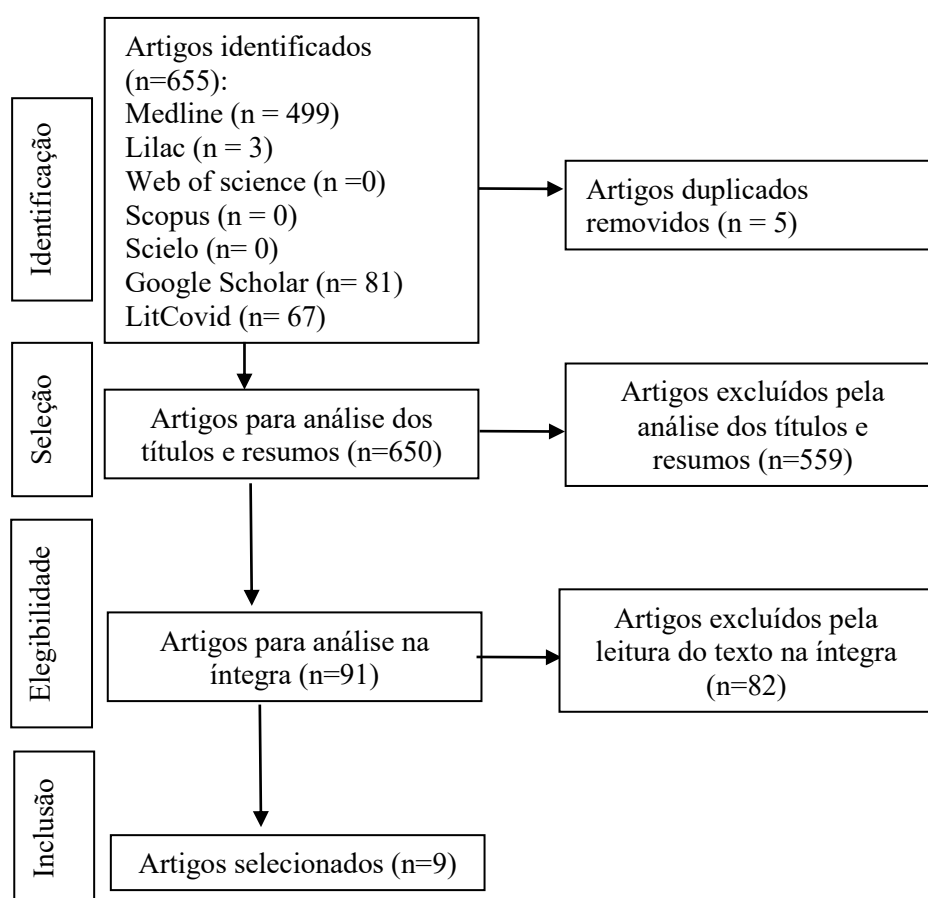
Por se tratar de uma revisão de escopo baseada em dados secundários disponíveis

publicamente, o estudo não necessita de apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Foram identificados nas bases de dados 655 artigos, sendo que 5 foram excluídos por estarem duplicados e 559 estudos foram excluídos por serem artigos de opinião, editoriais e resumos que não responderam o objetivo da investigação. Foram selecionados 91 artigos para leitura na íntegra; posteriormente, 82 estudos foram excluídos por serem revisões, não serem estudos primários ou não responderem à pergunta do estudo, sendo incluídos 9 estudos (Figura 2).

Figura 2 - Diagrama de fluxo da seleção de artigos segundo as recomendações PRISMA. São Carlos, SP, Brasil, 2025.



Os 9 estudos selecionados foram publicados em inglês e 3 (33,3%) foram publicados nos Estados Unidos, 2 (22,2%) na Itália e 1 (11,1%) estudo em cada um dos países como Reino Unido, Egito, Alemanha e Hungria.

Em relação ao tipo do estudo destacam-se 5 (55,5%) estudos de coorte, 3 (33,3%) estudos caso-controle e 1 (11,1%) estudo transversal (Figura 3).

Figura 3 - Descrição dos artigos incluídos por desenho do estudo, amostra, comorbidades, situação vacinal e sintomas da COVID-19 longa. São Carlos, SP, Brasil, 2025.

Autor, ano	Desenho do estudo	Descrição da amostra	Comorbidades e Situação Vacinal	Sintomas neurológicos da COVID-19 longa
Frontera et al 2021 ⁽¹²⁾	Estudo de coorte	606 pacientes (248 do sexo masculino); idade média de 65 anos	Diabetes mellitus, obesidade e doenças crônicas pulmonares. Situação vacinal não informada	Déficits cognitivos, limitações funcionais, ansiedade, depressão e distúrbios do sono, mais persistentes em pessoas com comorbidades. Sexo feminino associou-se à cefaleia e alterações cognitivas, e a idade avançada à incapacidade funcional.
Sun et al 2021 ⁽¹³⁾	Estudo caso-controle	36 participantes, sendo 24 (grupo caso), e 12 (grupo controle); 22 participantes do sexo feminino; idade média de 52 anos.	Hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Situação vacinal não informada.	Cefaleia e dificuldades cognitivas em pacientes com manifestações neurológicas persistentes, associados a maior prevalência de hipertensão e diabetes. A idade avançada elevou o risco de sequelas neurológicas. Sem diferenças significativas entre sexos.
Graham et al 2021 ⁽¹⁴⁾	Estudo de caso-controle	100 pacientes (30 do sexo feminino e 70 do sexo masculino); idade entre 11 e 43 anos.	Comorbidades não informadas. A maioria dos participantes com situação vacinal completa, sem interferência nos sintomas apresentados.	Entre pacientes não hospitalizados, os sintomas de COVID-19 longa incluíram névoa cerebral, cefaleia, parestesia, disgeusia e anosmia. A prevalência foi maior em indivíduos com depressão ou doenças autoimunes. Sem diferenças significativas por sexo, idade ou situação vacinal.
Cristillo et al 2021 ⁽¹⁵⁾	Estudo de coorte	168 pacientes: 56 do sexo masculino e 112 do sexo feminino, e idade entre 12 e 67 anos.	Comorbidades e situação vacinal não informadas.	68% apresentaram sintomas neurológicos persistentes, como cefaleia e anosmia. Além disso, 22% desenvolveram complicações neurológicas graves, incluindo encefalopatia e acidente vascular cerebral. A faixa etária média dos participantes foi de 63 anos, sem associação com o sexo.
Alghamdi et al 2022 ⁽¹⁶⁾	Estudo transversal	2218 indivíduos (1358 mulheres e 860 homens); faixa etária de 12 a 70 anos.	Comorbidades e situação vacinal não informadas.	Perda de olfato/paladar, disfunção cognitiva, depressão, distúrbios do sono, alteração de humor e tinnitus, sendo que os dois últimos persistiram por mais de seis meses. Maior ocorrência no sexo feminino. Idade avançada esteve associada a maiores riscos de complicações.
Magdy et al 2022 ⁽¹⁷⁾	Estudo de caso-controle	204 participantes do grupo caso: 163 do sexo feminino e 41 do sexo masculino, e idade entre 15 e 43 anos. 204 no grupo controle: 151 do sexo	Enxaqueca (grupo caso). Situação vacinal não informada.	Pacientes do grupo controle apresentaram sintomas neurológicos, sendo os mais comuns: cefaleia e anosmia. Já do grupo caso, desenvolveram complicações neurológicas graves como encefalopatia e acidente vascular cerebral. A idade avançada foi identificada como fator de risco significativo. Não houve associação com o

		feminino e 53 do sexo masculino, e idade entre 30 e 42 anos.		sexo e comorbidades dos participantes.
Sedat et al 2023 ⁽¹⁸⁾	Estudo de caso-controle	102 casos e 111 controles: 120 mulheres e 93 homens, e média de idade de 22 anos.	Hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Situação vacinal não informada.	No grupo caso, a COVID-19 longa manifestou-se como fadiga mental persistente e redução da flexibilidade cognitiva, associadas à gravidade da infecção e a comorbidades. Mulheres apresentaram menor risco de fadiga mental em comparação aos homens.
Pilotto et al 2024 ⁽¹⁹⁾	Estudo de coorte	208 pacientes (50 do sexo feminino e 158 do sexo masculino); idade entre 12 e 65 anos.	Comorbidades não descritas e situação vacinal não informada.	Seis meses após a hospitalização, um terço dos sobreviventes apresentou dificuldades de memória, atenção e distúrbios do sono. Idade avançada, comorbidades e maior gravidade da infecção foram preditores dessas manifestações, sem associações com o sexo.
Hosp et al 2024 ⁽²⁰⁾	Estudo de coorte	89 pacientes: 34 do sexo masculino e 55 do sexo feminino, e idade média de 49 anos.	Comorbidades e situação vacinal não informadas.	Detectou-se alterações microestruturais cerebrais, além de déficits cognitivos, perda de olfato e fadiga. Não houve análise ou associação desses achados com idade, sexo, comorbidades e situação vacinal.

Estudos mostraram uma prevalência de sintomas como cefaleia, distúrbios do sono e déficits cognitivos em faixas etárias variando entre 11 e 70 anos⁽¹²⁻¹⁸⁾. De forma geral, a fadiga, a anosmia, disgeusia, déficit cognitivo e *brain fog* (névoa mental) foram os sintomas mais descritos, em alguns casos persistindo por mais de seis meses^(13,15-16,18). Além disso, observou-se que a idade avançada esteve associada a maior prevalência e gravidade de manifestações neurológicas persistentes^(12-13,15-19).

Já em relação às pessoas com comorbidades, notou-se uma associação entre maior gravidade da infecção e presença de condições prévias, como a enxaqueca: sendo relacionada a piores desfechos neurológicos, menor desempenho cognitivo e maiores taxas de complicações, incluindo encefalopatia e acidente vascular cerebral⁽¹⁷⁾. Ademais, alguns estudos evidenciaram que pessoas com Hipertensão

Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus apresentaram maior chance de desenvolver COVID-19 longa^(12-13,18-19).

A associação entre sexo e manifestações neurológicas de COVID-19 longa apresenta resultados divergentes, ou seja, alguns estudos não identificaram associação significativa, sugerindo que homens e mulheres apresentaram prevalência semelhante desses sintomas^(13-14,17,19-20). Por outro lado, foi verificada uma associação significativa com o sexo feminino, especialmente em sintomas relacionados à fadiga, cefaleia, alterações cognitivas e alterações de humor^(12,16). Entretanto, um estudo em específico, mostrou que o sexo feminino pode ser considerado um fator protetor, apresentando menor risco de fadiga mental persistente em comparação aos homens⁽¹⁸⁾.

Além disso, sobre a situação vacinal, a maioria dos estudos não realizou análises sobre

essa associação^(12-13,16-19). Apenas um estudo analisou a situação vacinal; entretanto, não encontrou associação com os sintomas neurológicos da COVID-19 longa⁽¹⁴⁾.

DISCUSSÃO

O conhecimento científico sobre os sintomas neurológicos na COVID-19 longa tem avançado significativamente, revelando uma diversidade de manifestações clínicas que afetam aspectos do sistema nervoso. Os principais sintomas neurológicos associados à COVID-19 longa foram a disfunção cognitiva, cefaleia, insônia e alterações motoras e sensoriais^(15-17,19-20). Tais manifestações neurológicas têm impacto direto na qualidade de vida dos indivíduos, afetando tanto a funcionalidade no cotidiano quanto o desempenho ocupacional, destacando-se a cefaleia⁽²¹⁾.

Além da cefaleia, a disfunção cognitiva é outro fator importante, que resulta em confusão mental, deficiências de memória e redução da capacidade de atenção. Esses sintomas podem derivar de mecanismos patológicos, incluindo neuroinflamação persistente e/ou lesão endotelial causada pela infecção de COVID-19, o que explica os sintomas persistentes. Tais alterações podem comprometer a integridade das conexões neuronais e a função sináptica, afetando diretamente o processamento cognitivo. Essa disfunção pode perdurar por meses ou até anos após a infecção inicial, impactando significativamente a qualidade de vida e a

capacidade funcional dos indivíduos acometidos⁽²²⁾.

Cabe destacar que a insônia diagnosticada após a infecção por COVID-19, também se mantém presente mesmo, meses após a recuperação da fase aguda da doença. Além da alta prevalência, a insônia está comumente associada a transtornos de ansiedade, depressão e fadiga crônica, assim, a insônia da COVID-19 longa não se trata de um sintoma isolado, mas de uma manifestação multifatorial, influenciada por alterações neuropsicológicas e inflamatórias desencadeadas pelo vírus⁽²³⁾.

Do ponto de vista fisiopatológico, sabe-se que a insônia pós-covid está relacionada a alterações neuroinflamatórias desencadeadas pela infecção pelo SARS-CoV-2, que afetam regiões cerebrais como o hipotálamo, responsável pela regulação do sono, e o sistema límbico, envolvido na resposta emocional. A presença prolongada de citocinas inflamatórias como a IL-6, IL-1 β e TNF- α tem sido associada à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, contribuindo para a desregulação do ciclo sono-vigília. Estudos de neuroimagem também indicam alterações na conectividade funcional de áreas cerebrais envolvidas no controle do sono em pacientes pós-COVID, o que reforça a hipótese de um comprometimento neurobiológico persistente⁽²⁴⁻²⁵⁾. Quanto à origem desse sintoma, ainda que a insônia já fosse amplamente prevalente na população global antes da pandemia, no contexto da COVID-19 longa, ela pode ter sido tanto potencializada em indivíduos predispostos

quanto desencadeada como um sintoma novo em pessoas sem histórico prévio de distúrbios do sono⁽²⁶⁾.

Além disso, exames de neuroimagem realizados em pacientes pós-COVID-19 também mostraram alterações significativas em áreas cerebrais relacionadas à memória, atenção e funções executivas, sugerindo uma associação entre os sintomas clínicos relatados e possíveis danos estruturais ou funcionais no cérebro⁽²⁷⁾.

Sabendo disso, a idade é um fator importante a ser considerado, os efeitos neurológicos da COVID-19 longa afetam diferentes faixas etárias e de maneira distinta, tanto em termos de frequência quanto de gravidade dos sintomas. Entre crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos, podem ser diagnosticados sintomas persistentes como cefaleia, distúrbios do sono, parestesias e dificuldades de memória meses após a infecção, mesmo em casos leves ou assintomáticos⁽²⁸⁾. Entre adultos jovens e de meia-idade, os sintomas neurológicos da COVID-19 longa como disfunção cognitiva, cefaleia, distúrbios de sono, entre outros, parecem ser mais frequentes e debilitantes⁽²⁹⁾. Cabe destacar, que pacientes não hospitalizados de 15 a 30 anos apresentaram uma elevada frequência de queixas de fadiga crônica, névoa mental, cefaleia persistente, distúrbios do sono e déficits cognitivos em atenção, memória e função executiva⁽¹⁴⁾.

Entre as pessoas idosas, embora os sintomas neurológicos agudos da COVID-19, como delírio e confusão mental, sejam mais comuns, a persistência de sintomas neurológicos

a longo prazo é relativamente menos frequente quando comparada às faixas etárias mais jovens. No entanto, pacientes com 65 anos ou mais têm maior risco de desenvolver comprometimento cognitivo leve após a infecção, o que pode representar um fator de risco para declínio cognitivo acelerado ou até mesmo demência⁽³⁰⁾.

Dessa forma, é possível identificar que fatores emocionais, sociais e hormonais parecem modular a expressão clínica da COVID-19 longa de acordo com a faixa etária e o perfil prévio do paciente⁽³¹⁾. Em crianças, o impacto escolar e emocional é um agravante; em adultos, as consequências recaem sobre a capacidade produtiva e a qualidade de vida; e, nas pessoas idosas, as preocupações se concentram nos riscos de declínio neurodegenerativo⁽³²⁾.

Já em relação ao sexo, sabendo dos mecanismos que desencadeiam os sintomas neurológicos da COVID-19 longa, é plausível considerar que o sexo biológico possa influenciar essas manifestações. Embora parte da literatura aponte maior frequência de sintomas como fadiga crônica, cefaleia, insônia, ansiedade e alterações cognitivas em mulheres⁽³³⁾, outros estudos não identificaram diferenças significativas entre os sexos; por outro lado há evidências sugerindo um efeito protetor do sexo feminino em relação à fadiga mental persistente⁽³⁴⁾. Essas divergências podem estar relacionadas a diferenças hormonais, imunológicas e metodológicas entre os estudos, visto que mulheres geralmente apresentam uma resposta imune mais intensa, o que, embora possa reduzir o risco de infecção aguda grave,

também está associado a maior suscetibilidade a processos autoimunes e inflamatórios persistentes⁽³⁵⁾.

Além disso, pessoas com comorbidades, especialmente, com diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares possuem risco aumentado para o desenvolvimento e severidade dos sintomas da COVID-19 longa⁽³⁶⁻³⁷⁾. O impacto das comorbidades pode estar relacionado a mecanismos inflamatórios exacerbados e disfunções imunológicas que potencializam a persistência do vírus ou a resposta imunológica desregulada, contribuindo para a manutenção dos sintomas⁽¹⁾. Além disso, a interação entre o estado pré-existente de saúde do indivíduo e a agressividade da resposta viral pode influenciar diretamente o curso clínico e a recuperação⁽²⁹⁾. Nesse sentido, tais condições podem aumentar a vulnerabilidade para manifestações neurológicas, como cefaleia, *déficit* cognitivo, fadiga e distúrbios do sono, possivelmente por favorecerem processos neuroinflamatórios e alterações vasculares que comprometem a função cerebral⁽³⁸⁾.

Ademais, nesta revisão nenhum dos estudos selecionados discutiram a associação da vacinação com redução de sintomas neurológicos relacionados à COVID-19 longa; entretanto, sabe-se que algumas análises indicam que a vacina contra a COVID-19 reduz o risco de sintomas persistentes da doença⁽³⁹⁾. Nesse cenário, há evidências de que indivíduos vacinados apresentam menor probabilidade de desenvolver sintomas de Covid longa como cefaleia, distúrbios do sono e perda de

olfato/gosto comparando com as pessoas não vacinadas. Já a probabilidade de desenvolvimento de sintomas gerais da COVID-19 longa diminui após a vacinação, com melhoria sustentada após a segunda dose da vacina, sendo que a primeira dose da vacina foi associada a uma redução inicial de 12,8% na chance de desenvolvimento dessas manifestações. Após a administração da segunda dose da vacina, a chance da pessoa apresentar sintomas de COVID-19 longa foi de 8,8%, sugerindo uma melhoria sustentada após a segunda dose do imunobiológico⁽⁴⁰⁾.

Esse estudo identificou limitações, destacando a predominância de dados observacionais, a heterogeneidade metodológica das pesquisas e a falta de seguimento longitudinal consistente. Futuros estudos prospectivos e controlados são essenciais para aprofundar o entendimento dos mecanismos, da duração e dos fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas neurológicos da COVID-19 longa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sintomas neurológicos da COVID-19 longa representam um desafio complexo e multifacetado, afetando indivíduos de diferentes faixas etárias, além disso, persistem lacunas sobre a associação com sexo e com a vacinação. A diversidade dos sintomas e dos mecanismos fisiopatológicos reforçam a necessidade de abordagens clínicas individualizadas e multidisciplinares.

Esta revisão identificou lacunas significativas na compreensão mais abrangente dos sintomas neurológicos da COVID-19 longa, incluindo a caracterização dos mecanismos fisiopatológicos, a definição de critérios diagnósticos padronizados, a avaliação dos impactos funcionais a longo prazo e a efetividade das intervenções terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
2. The Lancet. Facing up to long COVID. *Lancet*. 2020;396(10266):1861. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32662-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32662-3)
3. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. Geneve: WHO; 6 Oct 2021 [Internet]. 2021 [cited Sep 25, 2025]. Available from: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/53c01712-a322-446e-ad9f-4e078b757267/content>
4. Ministério da Saúde (BR). Nota Técnica nº 57/2023 – DGIP/SE/MS. Atualizações acerca das "condições pós-covid" no âmbito do Ministério da Saúde [Internet]. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2023 [cited 2025 Aug 14]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/nota_tecnica_n57_atualizacoes_condicoes_poscovid.pdf
5. Prediger KM, Ribeiro AC, Uehara SCDSA. Prevalent symptoms and characteristics of the Long COVID-19 population: a scoping review. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2025;33:e4479. doi: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.7353.4479>
6. Marchi M, Grenzi P, Serafini V, Capoccia F, Rossi F, Marrino P, et al. Psychiatric symptoms in Long-COVID patients: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2023;14:1138389. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1138389>
7. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-54. doi: <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
8. Zawilska JB, Kuczyńska K. Psychiatric and neurological complications of long COVID. *J Psychiatr Res*. 2022;156:349-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.10.045>
9. Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z. JBI manual for evidence synthesis [Internet]. 2024 [cited Aug 13, 2025]. Available from: <https://jbi-global-wiki.refined.site/download/attachments/355599504/JBI%20Manual%20for%20Evidence%20Synthesis%202024.pdf>
10. Laboratório de Pesquisa em Engenharia de Software (LaPES). StArt – State of the Art through Systematic Review [Internet]. 2020 [cited Sep 24, 2025]. Available from: <https://www.lapes.ufscar.br/resources/tools-1/start-1>
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
12. Alghamdi HY, Alrashed AM, Jawhari AM, Abdel-Moneim AS. Neuropsychiatric symptoms in post-COVID-19 long haulers. *Acta Neuropsychiatr*. 2022;34(6):318-29. doi: <https://doi.org/10.1017/neu.2022.13>
13. Frontera JA, Yang D, Lewis A, Patel P, Medicherla C, Arena V, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci*. 2021;426:117486. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117486>
14. Sun B, Tang N, Peluso MJ, Iyer NS, Torres L, Donatelli JL, et al. Characterization and Biomarker Analyses of Post-COVID-19 Complications and Neurological Manifestations. *Cells*. 2021;10(2):386. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10020386>



15. Pilotto A, Benussi A, Libri I, Masciocchi S, Poli L, Premi E, et al. COVID-19 severity impacts on long-term neurological manifestation after hospitalisation. medRxiv [preprint]. 2024;2020.12.27.20248903. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05586-4>
16. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". Ann Clin Transl Neurol. 2021;8(5):1073-85. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>
17. Magdy R, Elsayad GF, Selim S, El-Ebiary A, Abd ElMonem A, El-Tantawy O, et al. Post-COVID-19 neuropsychiatric manifestations among COVID-19 survivors suffering from migraine: a case-control study. J Headache Pain. 2022;23(1):101. doi: <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01468-y>
18. Hosp JA, Reiser M, Dressing A, Götz V, Kellner E, Mast H, et al. Cerebral microstructural alterations in Post-COVID-condition are related to cognitive impairment, olfactory dysfunction and fatigue. Nat Commun. 2024;15(1):4256. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48651-0>
19. Cristillo V, Pilotto A, Cotti Piccinelli S, Zoppi N, Bonzi G, Gipponi S, et al. Age and subtle cognitive impairment are associated with long-term olfactory dysfunction after COVID-19 infection. J Am Geriatr Soc. 2021;69(10):2778-80. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.17296>
20. Sedat Y, Erman A, Yasemin FE. Post-acute sequelae of COVID-19 in young adults: Mental fatigue and decreased cognitive flexibility. Ideggyogy Sz. 2023;76(7-8):261-9. doi: <https://doi.org/10.18071/isz.76.0261>
21. Kubota T, Kuroda N, Sone D. Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review. Psychiatry Clin Neurosci. 2023;77(2):84-93. doi: <https://doi.org/10.1111/pcn.13508>
22. Popa E, Popa AE, Poroch M, Poroch V, Ungureanu MI, Slanina AM, et al. The molecular mechanisms of cognitive dysfunction in long COVID: a narrative review. Int J Mol Sci. 2025;26(11):5102. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26115102>
23. Kadl A, Davis EM, Oliver SF, Lazoff SA, Popovich J, Atya AAE, et al. Prevalence and associations of insomnia after COVID-19 infection. J Clin Sleep Med. 2025;21(2):383-91. doi: <https://doi.org/10.5664/jcsm.11420>
24. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. Ann N Y Acad Sci. 2021;1486(1):90-111. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.14506>
25. Miskowiak KW, Fugledalen L, Jespersen AE, Sattler SM, Podlekareva D, Rungby J, et al. Trajectory of cognitive impairments over 1 year after COVID-19 hospitalisation: Pattern, severity, and functional implications. Eur Neuropsychopharmacol. 2022;59:82-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.04.004>
26. Schilling C, Nieters A, Schredl M, Peter RS, Rothenbacher D, Brockmann SO, et al. Pre-existing sleep problems as a predictor of post-acute sequelae of COVID-19. J Sleep Res. 2023;33(2):e13949. doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.13949>
27. Chang L, Ryan MC, Liang H, Zhang X, Cunningham E, Wang J, et al. Changes in brain activation patterns during working memory tasks in people with post-COVID condition and persistent neuropsychiatric symptoms. Neurology. 2023;100(23):e2409-23. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000207309>
28. Buonsenso D, Pujol FE, Munblit D, Pata D, McFarland S, Simpson FK. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. Future Microbiol. 2022;17(8):577-88. doi: <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0285>
29. Choudhury NA, Mukherjee S, Singer T, Venkatesh A, Perez Giraldo GS, Jimenez M et al. Neurologic Manifestations of Long COVID Disproportionately Affect Young and Middle-Age Adults. Ann Neurol. 2025;97(2):369-83. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.27128>
30. Cintra FCMD, Cintra MT, Almeida DCB, Martins DM, Simão GRDB, Filipin CS, et al. Prospective cohort of elderly patients after hospitalization due to COVID-19: preliminary results. Alzheimers Dement. 2022;18(Suppl

- 8):e065552. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.065552>
31. Li Z, Zhang Z, Zhang Z, Wang Z, Li H. Cognitive impairment after long COVID-19: current evidence and perspectives. *Front Neurol*. 2023;14:1239182. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1239182>
32. Calcaterra V, Zanelli S, Foppiani A, Verduci E, Benatti B, Bollina R, et al. Long COVID in children, adults, and vulnerable populations: a comprehensive overview for an integrated approach. *Diseases*. 2024;12(5):95. doi: <https://doi.org/10.3390/diseases12050095>
33. Fernández-de-Las-Peñas C, Martín-Guerrero JD, Pellicer-Valero ÓJ, Navarro-Pardo E, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. Female sex is a risk factor associated with long-term post-COVID related-symptoms but not with COVID-19 symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *J Clin Med*. 2022;11(2):413. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11020413>
34. Gorenstein A, Liba T, Leibovitch L, Stern S, Stern Y. Intervention modalities for brain fog caused by long-COVID: systematic review of the literature. *Neurol Sci*. 2024;45(7):2951-68. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07566-w>
35. Ciarambino T, Para O, Giordano M. Immune system and COVID-19 by sex differences and age. *Womens Health (Lond)*. 2021;17:17455065211022262. doi: <https://doi.org/10.1177/17455065211022262>
36. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32656-8)
37. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626-31. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
38. Greene C, Connolly R, Brennan D, Laffan A, O'Keeffe E, Zaporozhan L, et al. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment. *Nat Neurosci*. 2024;27:421-32. doi: <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01576-9>
39. Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, Pastrana A, Ver AT, Pangilinan FC, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: a systematic review. *EClinicalMedicine*. 2022;53:101624. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101624>
40. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F, et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ*. 2022;377:e069676. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069676>

Fomento e Agradecimento:

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil, Processo: 2023/03629-9.

Declaração de disponibilidade de dados

Não foram gerados bancos de dados neste estudo. As informações apresentadas estão descritas no corpo do artigo

Declaração de conflito de interesses

Nada a declarar

Crerios de autoria (contribuiões dos autores)

Bianca Cristina Galatti: contribuiu substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, na análise e/ou interpretação dos dados.

Gustavo Diego Magno: redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada.

Silvia Carla da Silva André Uehara: contribuiu substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; e redação e/ou revisão crítica e aprovação final da versão publicada.

Editor Científico: Ítalo Arão Pereira Ribeiro.
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0778-1447>