

DISFUNÇÃO COGNITIVA PERSISTENTE NO LONG COVID: UMA ANÁLISE DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Thomaz Funari Neto^{1*}; João Victor Coimbra Porto Rassi²; Mara Lúcia Veloso Roco³; Carolina Fraga Ancinello⁴

¹Faculdade CERES. São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil; ² Pontificia Universidade Católica de Goiás (PUC) - Goiânia - Goiás - Brasil; ³Unimep (Universidade Metodista Piracicaba-SP), Piracicaba, São Paulo, Brasil; Universidade Federal de Santa Maria- Santa Maria- Rio Grande do Sul- Brasil⁴

*E-mail do autor principal: tfunariento@gmail.com

RESUMO: Introdução: A pandemia de COVID-19 evidenciou sequelas crônicas significativas, sendo a disfunção cognitiva persistente, ou névoa mental, uma das manifestações mais incapacitantes e de crescente relevância clínica. Objetivo: Este estudo teve como propósito analisar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à disfunção cognitiva no Long COVID e discutir suas implicações para a prática médica. Metodologia: Realizou-se uma revisão integrativa da literatura através de busca sistematizada nas bases PubMed, SciELO e Google Scholar, selecionando publicações entre 2020 e 2026 que abordaram a relação entre SARS-CoV-2 e o comprometimento neurocognitivo. Resultados e Discussão: Os achados demonstram que a disfunção cognitiva decorre de uma interação entre neuroinflamação crônica, disfunção endotelial e persistência viral no sistema nervoso central, processos que ocorrem independentemente da gravidade da infecção inicial. Diferente de outras condições, o dano neuronal é muitas vezes invisível aos exames de imagem convencionais, sendo detectável apenas por avaliações neuropsicológicas refinadas, o que desafia o diagnóstico clínico padrão. Conclusão

Palavras-chave: Brain Fog; COVID-19; Disfunção Cognitiva; Neuroinflamação; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, deflagrada pelo SARS-CoV-2, impôs um desafio sanitário sem precedentes na história da medicina moderna, cujas repercussões extrapolam significativamente o período da infecção aguda. À medida que a fase crítica da emergência global foi superada, uma nova demanda clínica emergiu com contornos crônicos e debilitantes: a Condição Pós-COVID-19, popularmente denominada *Long COVID*. Este fenômeno caracteriza-se por uma constelação heterogênea de sintomas que persistem ou manifestam-se tardiamente, afetando múltiplos sistemas orgânicos em indivíduos previamente infectados, independentemente da gravidade da fase inicial da doença [1, 2].

Dentre as diversas sequelas relatadas, a disfunção cognitiva, frequentemente descrita por pacientes como "nevoeiro mental" ou *brain fog*, tem se destacado como uma das manifestações mais incapacitantes. Esse quadro compromete funções executivas complexas, incluindo a atenção sustentada, a velocidade de processamento de informações e a memória de trabalho [3, 4]. A relevância epidemiológica deste cenário é alarmante, dado que milhões de indivíduos, incluindo aqueles que não necessitaram de hospitalização, apresentam declínio funcional persistente. Esse impacto gera uma crise silenciosa, porém profunda, sobre a produtividade da força de trabalho global e a sustentabilidade dos sistemas de saúde, que enfrentam um fluxo constante de pacientes com sequelas neurocognitivas [1, 5].

A fisiopatologia subjacente a este declínio cognitivo permanece objeto de investigação intensiva, sendo atribuída a um estado de neuroinflamação crônica, possivelmente mediado pela ativação persistente de células da glia, disfunção da barreira hematoencefálica e microangiopatia endotelial, mesmo após a

depuração viral sistêmica [4, 7]. O caráter silencioso desta epidemia reside na dificuldade diagnóstica, uma vez que tais déficits frequentemente não são detectados por exames de imagem estruturais convencionais, como a tomografia computadorizada ou ressonância magnética clássica, sendo subestimados em avaliações de rotina que priorizam sintomas respiratórios ou físicos [2, 6]. A persistência desses sintomas por meses ou anos após o contágio inicial levanta preocupações críticas sobre o risco aumentado de desenvolvimento de demências precoces e outras doenças neurodegenerativas a longo prazo, posicionando o *Long COVID* como uma prioridade na agenda da medicina pós-pandemia [5, 7].

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo geral analisar a fisiopatologia e as manifestações clínicas da disfunção cognitiva persistente no contexto do *Long COVID*, buscando elucidar os mecanismos neurobiológicos que sustentam a cronicidade dos sintomas e discutir as implicações dessa condição para a prática clínica. Especificamente, pretende-se revisar as evidências atuais sobre os processos de neuroinflamação e disfunção vascular que justificam o quadro clínico de *brain fog*, além de identificar os principais desafios para o diagnóstico precoce e as perspectivas terapêuticas emergentes. Com isso, espera-se contribuir para uma compreensão mais robusta sobre a necessidade de estratégias de saúde pública voltadas ao acompanhamento de longo prazo dos sobreviventes da COVID-19, visando mitigar o impacto funcional e melhorar a qualidade de vida dessa população afetada [1, 4, 6].

METODOLOGIA

A presente investigação fundamenta-se em uma revisão integrativa da literatura, método que permite a síntese de múltiplos estudos publicados e contribui para a compreensão ampla de fenômenos complexos, como a fisiopatologia da disfunção cognitiva pós-COVID-19. A estratégia de busca foi desenhada para capturar evidências robustas produzidas entre 2020 e 2026, período que abrange desde o início da pandemia até os dados mais recentes sobre sequelas crônicas. As bases de dados selecionadas para o levantamento foram PubMed/MEDLINE, SciELO e Google Scholar, utilizando descritores controlados (DeCS/MeSH) combinados pelo operador booleano AND: "Long COVID", "Cognitive Dysfunction", "Brain Fog", "Neuroinflammation" e "SARS-CoV-2".

Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos artigos compreenderam estudos de revisão, ensaios clínicos, estudos de coorte e artigos de opinião de especialistas publicados em periódicos com revisão por pares, nos idiomas português e inglês. Foram excluídos trabalhos que não abordassem especificamente o comprometimento neurocognitivo ou que se limitassem apenas às manifestações respiratórias da fase aguda da doença. Para garantir a qualidade e a reprodutibilidade desta revisão, a seleção dos estudos seguiu um fluxo sistematizado, conforme detalhado no Quadro 1 abaixo, que apresenta os parâmetros utilizados para a composição do corpus teórico deste trabalho.

Quadro 1. Parâmetros da estratégia de seleção de literatura.

Parâmetro	Especificação
Período de busca	2020 – 2026
Bases de dados	PubMed, SciELO, Google Scholar

Idiomas	Português e Inglês
Tipo de estudo	Revisões, Coortes, Ensaios Clínicos
Descritores	Long COVID AND Cognitive Dysfunction

Fonte: Elaborado pelo autor (2026).

Após a etapa de busca, realizou-se a leitura exploratória dos resumos para verificar a pertinência dos artigos em relação ao objetivo central deste estudo. Os textos que apresentaram maior relevância clínica e densidade fisiopatológica foram submetidos à leitura analítica e interpretativa, permitindo a extração de dados essenciais para a fundamentação teórica. A organização dos achados foi realizada de modo a garantir a conexão lógica entre os mecanismos neurobiológicos e as manifestações clínicas observadas, respeitando o rigor ético e científico exigido para a citação de fontes primárias e secundárias.

Todo o processo de coleta e análise dos dados foi conduzido de forma independente, visando minimizar vieses de seleção e assegurar que as evidências apresentadas fossem representativas do consenso científico atual. As referências bibliográficas foram gerenciadas e formatadas estritamente de acordo com o estilo Vancouver, garantindo a precisão das citações no corpo do texto e a correta identificação das fontes na lista final. A metodologia adotada, portanto, confere robustez ao estudo, possibilitando que as conclusões aqui apresentadas sejam fundamentadas em um arcabouço de dados verificáveis e atualizados sobre o impacto neurológico da pandemia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados revela que a disfunção cognitiva persistente no *Long COVID* não é um fenômeno isolado, mas o reflexo de uma complexa e persistente interação entre reservatórios virais, desregulação do sistema imune e alterações vasculares estruturais no sistema nervoso central (SNC) [1, 2]. Diferente de outras sequelas pós-virais, o SARS-CoV-2 demonstra um tropismo neuroinvasivo e neurotrópico que, mesmo em casos de infecção inicial classificados como leves ou assintomáticos, pode desencadear uma cascata inflamatória prolongada, sustentada por múltiplos eixos fisiopatológicos que desafiam a homeostase neurológica [4, 8].

1- Mecanismos de Neuroinflamação e Persistência Viral

Um dos achados mais consistentes na literatura revisada é a persistência de antígenos virais em reservatórios teciduais, mesmo meses após a resolução da fase aguda [3, 7]. Estudos de ressonância magnética funcional e biomarcadores líquóricos indicam que a presença continuada da proteína *spike* pode manter a ativação crônica da microglia [4, 5]. Estas células, que constituem o principal braço da vigilância imunológica no parênquima cerebral, tornam-se hiperativas, perpetuando a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- α e IL-1 β [6].

Um mecanismo molecular crítico recentemente elucidado e que explica a cronicidade da névoa mental é o desvio da via do triptofano para a via das quinureninas. Sob inflamação crônica, a enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) é sobreexpressa, resultando em dois efeitos deletérios

concomitantes: a redução da disponibilidade de triptofano para a síntese de serotonina — neurotransmissor fundamental para o humor, ciclo sono-vigília e cognição — e o aumento exacerbado da produção de ácido quinolínico. O ácido quinolínico atua como um potente agonista dos receptores NMDA, induzindo excitotoxicidade neuronal e morte celular programada [8, 9].

A Tabela 1 detalha os mediadores inflamatórios e suas consequências funcionais específicas no SNC:

Tabela 1: Mediadores inflamatórios e impacto na homeostase do SNC

Mediador	Mecanismo de Ação	Consequência Funcional	Impacto Cognitivo
TNF- α	Aumento da permeabilidade da BHE	Neuroinflamação difusa	Redução da velocidade de processamento
IL-6	Ativação de astrócitos	Desregulação da homeostase neuronal	Fadiga mental e névoa
Ácido Quinolínico	Agonismo dos receptores NMDA	Excitotoxicidade e dano sináptico	Déficit de memória e atenção
Proteína Spike	Ativação do inflamassoma NLRP3	Manutenção do estado inflamatório	Declínio das funções executivas
Interferon- γ	Ativação da via da IDO	Depleção de triptofano/serotonina	Alterações do humor e cognição

(Fonte: Elaboração própria baseada em [4, 6, 9])

2- Alterações Cerebrovasculares e Endoteliais

Além da neuroinflamação, a literatura aponta para uma disfunção endotelial generalizada como fator contribuinte central [3, 6]. O SARS-CoV-2 possui afinidade pelo receptor ACE2, amplamente expresso nas células endoteliais que revestem os microvasos cerebrais [1, 4]. A revisão de estudos de perfusão cerebral mostra áreas persistentes de hipoperfusão em pacientes que relatam déficits de memória e atenção [5, 7]. A disfunção endotelial crônica reduz a oferta de oxigênio e nutrientes essenciais aos neurônios, criando um ambiente de estresse oxidativo e disfunção mitocondrial [2, 6].

Essa microangiopatia pós-COVID difere qualitativamente de eventos isquêmicos agudos, como o acidente vascular cerebral (AVC). Enquanto o AVC causa dano focal, a disfunção endotelial do *Long COVID* gera um dano difuso, insidioso e de progressão lenta, que exaure as reservas metabólicas cerebrais [4, 7]. Esse padrão de lesão justifica por que exames de imagem estrutural convencionais,

como a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética (RM) estrutural, frequentemente apresentam resultados normais, enquanto os testes neuropsicológicos demonstram déficits claros e mensuráveis [1, 2].

A Tabela 2 compara as características da lesão vascular do *Long COVID* com o AVC isquêmico agudo:

Tabela 2: Comparação entre a lesão vascular do Long COVID e AVC isquêmico

Característica	AVC Isquêmico Agudo	Microangiopatia do Long COVID
Distribuição da Lesão	Focal (território arterial)	Difusa (microvascular)
Início	Súbito	Insidioso e progressivo
Imagem Estrutural	Alterações visíveis (TC/RM)	Frequentemente normal
Mecanismo Primário	Oclusão arterial	Disfunção endotelial e hipoperfusão
Manifestação Clínica	Déficits neurológicos focais	Disfunção cognitiva difusa

(Fonte: Elaboração própria baseada em [4, 5, 7])

3. Integração dos Mecanismos e Implicações Clínicas

A integração destes dados sugere que a disfunção cognitiva é o resultado de uma "tempestade silenciosa". A persistência viral e a desregulação imune não apenas agredem o tecido neuronal diretamente, mas também exaurem as reservas metabólicas cerebrais através da disfunção mitocondrial secundária ao estresse oxidativo e à hipoperfusão crônica [4, 6]. Esse cenário multifatorial explica por que intervenções clínicas isoladas, como apenas o controle inflamatório, têm apresentado eficácia limitada. O manejo destes pacientes exige uma abordagem multidisciplinar que contemple a reabilitação cognitiva, o controle rigoroso da inflamação sistêmica e estratégias que visem a restauração da integridade endotelial. A necessidade de protocolos de acompanhamento longitudinal torna-se imperativa para mitigar o risco de progressão para quadros neurodegenerativos irreversíveis a médio e longo prazo.

CONCLUSÃO

A análise das evidências científicas compiladas nesta revisão integrativa permite concluir que a disfunção cognitiva no contexto do Long COVID configura-se como um desafio clínico de magnitude crescente, exigindo uma mudança de paradigma na abordagem pós-pandêmica. Os resultados demonstram que o comprometimento neurocognitivo não é meramente uma sequela funcional decorrente do estresse da internação ou da gravidade da infecção aguda, mas sim o resultado de processos fisiopatológicos subjacentes, notadamente a neuroinflamação persistente, a disfunção endotelial e a potencial presença de reservatórios virais no sistema nervoso central [1, 3, 7].

A contribuição prática deste trabalho reside na sistematização desses mecanismos, destacando a importância do reconhecimento precoce da "névoa mental" e de outros déficits atencionais e de memória como indicadores de um processo patológico ativo. A ausência de alterações em exames de imagem estruturais convencionais, frequentemente relatada na literatura, não deve ser interpretada como normalidade, mas sim como um indicativo para a necessidade de avaliações neuropsicológicas refinadas e, quando possível, o uso de biomarcadores específicos para a detecção de danos neuronais [2, 5].

Implicações clínicas imediatas sugerem que a abordagem do paciente com Long COVID deve ser obrigatoriamente multidisciplinar. O manejo exige a integração entre neurologistas, neuropsicólogos e equipes de reabilitação, visando mitigar o impacto funcional dessas sequelas na qualidade de vida e na capacidade produtiva dos indivíduos [4, 6]. A ausência de um fármaco com eficácia comprovada especificamente para este fim reforça que a reabilitação cognitiva e o controle dos fatores de risco vasculares e inflamatórios continuam sendo as estratégias mais sólidas disponíveis na prática clínica atual [7].

Por fim, esta revisão reforça a necessidade premente de investimentos em pesquisas longitudinais que possam elucidar se as alterações cognitivas observadas apresentam caráter reversível ou se constituem precursores de quadros neurodegenerativos crônicos. O entendimento de que o SARS-CoV-2 pode atuar como um gatilho para processos de degradação neuronal em pacientes previamente hígidos coloca a medicina pós-pandemia diante da responsabilidade de monitorar essa população a longo prazo. Conclui-se, portanto, que a vigilância clínica contínua e a busca por terapias direcionadas à neuroproteção são imperativas para enfrentar a "epidemia silenciosa" que ameaça a saúde cognitiva da sociedade contemporânea [1, 4, 5].

AGÊNCIA DE FOMENTO

O presente estudo não recebeu financiamento ou apoio de agências de fomento, órgãos governamentais ou instituições privadas para a sua realização.

REFERÊNCIAS

1. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133-46.
2. Hakem Zadeh F, Wilson DR, Agrawal DK. Long COVID: Complications, underlying mechanisms, and treatment strategies. *Arch Microbiol Immunol.* 2023;7(2):36-61.
3. Kenny G, Townsend L, Savinelli S, Mallon PWG. Long COVID: clinical characteristics, proposed pathogenesis and potential therapeutic targets. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1157651.
4. Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron.* 2022;110(21):3484-96.
5. Panagiotopoulos E. Current update on the neurological manifestations of long COVID: more questions than answers. *J Clin Med.* 2024;13(23):7265.
6. Reiss AB, Greene C, Dayaramani C, Rauchman SH, Stecker MM, De Leon J, et al. Long COVID, the brain, nerves, and cognitive function. *Neurol Int.* 2023;15(3):821-41.
7. Slama Schwok A, Henri J. Long neuro-COVID-19: current mechanistic views and therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci.* 2024;25(17):9398.

