



COVID LONGA E ALTERAÇÕES CLÍNICAS DO SISTEMA NERVOSO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

LONG COVID AND CLINICAL CHANGES IN THE NERVOUS SYSTEM: A LITERATURE REVIEW

Enzo Carvalho Avila¹; Beatriz Campelo Mendes²; Jesus Rodrigues Magalhães Filho²; Emanuelle Cristine Medeiros Costa²; Beatriz Martins de Almeida²; Guilherme Graziany Camelo de Carvalho³

¹Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – Brasil.

²Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz–Maranhão – Brasil.

³Docente do curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz-Maranhão – Brasil.

Correspondência: Guilherme Graziany Camelo de Carvalho –Residencial Dom Afonso Felipe Gregory - Avenida Principal, 100, Imperatriz - MA, 65915-240, Imperatriz – Maranhão.

Email: guilhermegc.decarvalho@gmail.com

Editor Acadêmico: Maria Alice da Silva Ferreira

Received: 01/02/2025 / **Review:** 14/02/2025 / **Accepted:** 17/02/2025

Como citar este artigo: Avila EC, Mendes BC, Magalhães Filho JR, Costa ECM, Almeida BM, Carvalho GGC. COVID longa e alterações clínicas do sistema nervoso: uma revisão de literatura. Revista de Iniciação Científica em Odontologia. 2025;23:e0001.

RESUMO

Introdução: A COVID Longa é um quadro de manifestações diversas, sendo uma dessas as alterações sintomatológicas neurológicas. O presente artigo analisou a literatura atual e expôs quais são as principais alterações e manifestações de características neurológicas presentes na COVID Longa e nas sequelas pós- agudas do processo infeccioso por SARS-CoV-2. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura que utilizou as bases de dados Pubmed, ScienceDirect e Sci-Elo. O filtro de dois anos foi aplicado e admitidos apenas artigos escritos em inglês. Também foi adotada a pirâmide de evidências científicas de Montagna, Zaia e Laporta. **Resultados e Discussão:** Foram selecionados 14 artigos para a composição do trabalho. A principal manifestação clínica é a fadiga, o que não é inesperado. A presença de fatores pró-inflamatórios no sistema nervoso pode explicar esse fenômeno. A dor, as desordens de sono e as alterações cognitivas também estão presentes com maior frequência em casos de COVID Longa. Também são citadas a relação com a disfonia e outras condições (como a Síndrome de Guillain-Barré). **Conclusão:** A COVID Longa apresenta alterações fisiopatológicas nervosas, principalmente no que tange aos sintomas de fadiga e distúrbios do sono. Muitos aspectos, todavia, ainda precisam de maiores estudos, e muito do que é apresentado nos presentes bancos de dados é ou inconclusivo, ou sem força de evidência científica.

Palavras chave: “Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda”; “Manifestações Neurológicas”; “Doenças do Sistema Nervoso”.



Introdução

A infecção por SARS-CoV-2 marcou o ano de 2020, sendo responsável pela pandemia de COVID-19. Com o primeiro caso acontecendo em Wuhan, China, um número altíssimo de pacientes teve complicações fisiopatológicas graves, principalmente relacionadas ao sistema respiratório. Em muitas pessoas, houve um grande comprometimento do funcionamento de órgãos vitais por causa da deterioração do tecido pulmonar e das alterações na troca de gases realizadas pelas estruturas respiratórias¹. Deve-se ressaltar, igualmente, os mais de 760 milhões de casos de COVID-19; o que gera, além do quadro agudo da infecção viral, uma condição posterior a longo prazo: a COVID Longa².

A COVID Longa pode ser definida como uma condição presente em pacientes com diagnóstico confirmado ou provável de Síndrome Respiratória Aguda Grave por SARS-CoV-2, ocorrendo, usualmente, após 3 meses do episódio de COVID-19, não sendo explicada por diagnósticos alternativos. A condição pós-aguda é usualmente multissistêmica, afetando não somente as estruturas respiratórias, mas também as digestivas, cardiovasculares, circulatórias, etc³.

A sintomatologia COVID Longa é bem ampla e complexa, e os mecanismos por trás da sua fisiopatologia ainda não são claros⁴. Acredita-se, porém, que o sistema imunológico tenha participação direta nas alterações causadas pela condição pós-aguda da infecção por SARS-CoV-2, porque a resposta imune desencadeada pelo quadro viral seria, possivelmente, anormal. Existem várias hipóteses de mecanismos propostas pelos autores do trabalho citados anteriormente: sequelas diretas da interação viral com órgãos específicos durante a fase aguda; potencial carga viral presente em reservas teciduais para além do período agudo da infecção, analisadas em amostras submetidas ao procedimento de qPCR; autoimunidade; clearance viral ineficiente resultante de exaustão do sistema imunológico; disfunção mitocondrial⁵.

Diante do exposto, uma das alterações geradas tanto na fase aguda quanto na longa da infecção por SARS-CoV-2 é a manifestação neurológica. Destaca-se a presença de um amplo espectro de sintomatologias nervosas persistentes em pacientes com COVID-19, os quais apresentavam carga prévia e manifestações agudas do processo infeccioso viral, tais como fadiga e desordens cognitivas (como brain fog).⁶

Com isso, o presente artigo analisou a literatura atual e expôs quais são as principais alterações e manifestações de características neurológicas presentes na COVID Longa e nas sequelas pós-agudas do processo infeccioso por SARS-CoV-2. Além disso, também foram secundariamente avaliados os possíveis mecanismos fisiopatológicos da COVID Longa que levam ao desenvolvimento dessas alterações nervosas e a presença de correlação entre o quadro e outras síndromes e condições específicas do sistema nervoso.

Metodologia

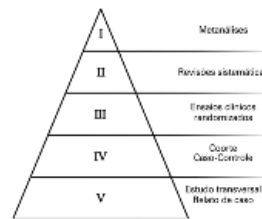
O presente artigo é uma revisão de literatura, cujo principal objetivo é detalhar a relação entre o quadro de COVID Longa e as principais alterações da circulação cerebrovascular.

Para a realização deste trabalho, foram selecionados distintos estudos presentes nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Sci-Elo, com os descritores “Post-Acute COVID-19 Syndrome”, “Neurologic Manifestations”, “Cerebrovascular Circulation”, “Nervous System Diseases” e “Nervous System” - todos preconizados pelo DeCS/MeSH. O operador booleano utilizado foi “AND”. Aplicou-se uma restrição temporal de 2 anos com o intuito de preservar a atualidade das informações. O filtro também levou em consideração a língua dos artigos selecionados (apenas inglês) e admitiu apenas textos completos.

Com o objetivo de ampliar a qualidade das informações coletadas e, conseqüentemente, garantir melhores resultados e discussão, adotou-se a hierarquização das evidências científicas⁹. Adotou-se, no caso, a pirâmide científica:



Figura 1. Pirâmide de evidências científicas adotada para a garantia de qualidade dos dados coletados.



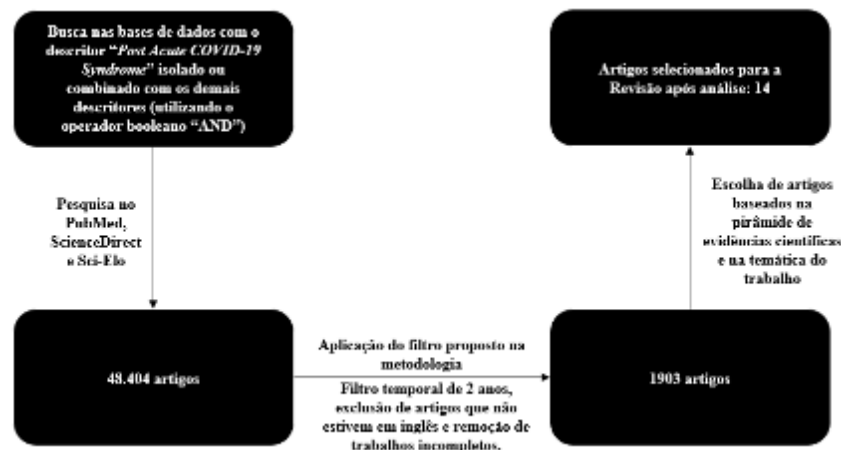
Fonte: Montagna E, Zaia V, Laporta GZ. Adoção de protocolos para aprimoramento da qualidade da pesquisa médica. Einstein (Sao Paulo, Brazil). 2019;18:eED5316.

A organização do trabalho foi feita por meio da elaboração de fluxograma e tabela, ambos expostos nos resultados, contendo o número de trabalhos encontrados nas bases de dados antes e depois da aplicação do filtro desenvolvido, além de detalhar a quantidade total de artigos encontrados e o que cada estudo explicita diretamente sobre a temática do presente trabalho.

Resultados

Os trabalhos utilizados para a realização desta Revisão de Literatura foram selecionados a partir do filtro desenvolvido e explicado na metodologia. O processo de seleção está exposto no diagrama a seguir:

Figura 2. Diagrama de planejamento da Revisão de Literatura



Fonte: Autoria própria

Os artigos selecionados para a realização da presente Revisão de Trabalho estão organizados em tabela, contendo informações sobre autores, ano de publicação, qualificação de acordo com a pirâmide de evidências científicas de Montagna, Zaia e Laporta (2019) e seus resultados:

Figura 3. Tabela com Resultados

Título do Artigo	Autores do Artigo	Ano de Publicação	Qualificação de acordo com a Pirâmide de Evidências	Informação e Resultados do Artigo
“Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis”	Pinzon <i>et al.</i>	2022	1	A fadiga foi o sintoma neurológico mais persistente, afetando mais da metade da amostra analisada. Outros sintomas (como distúrbios do sono) afetam 1/3 da amostra analisada.
“The global prevalence of depression, anxiety, and sleep disorder among patients coping with Post COVID-19 syndrome (long COVID): a systematic review and meta-analysis”	Seighali <i>et al.</i>	2024	1	Depressão, ansiedade, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbios do sono, fadiga e déficits cognitivos são comuns em casos de COVID Longa



“Long COVID, audiovestibular symptoms and persistent chemosensory dysfunction: a systematic review of the current evidence”	De Luca <i>et al.</i>	2022	2	São comuns casos de pacientes com alterações gustativas e olfativas no contexto da COVID Longa
“Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis”	Premraj <i>et al.</i>	2022	1	Os sintomas neurológicos mais comuns relacionados à COVID Longa são a fadiga, a perda de memória e as desordens de sono.
“Post-COVID-19 syndrome: persistent neuroimaging changes and symptoms 9 months after initial infection”	Grach <i>et al.</i>	2022	5	Um subconjunto de pacientes com COVID Longa apresenta sintomas parecidos com outras infecções virais, provocados pelos vírus Epstein-Barr, Citomegalovírus e Zika
“Molecular Imaging Findings on Acute and Long-Term Effects of COVID-19 on the Brain: A Systematic Review”	Meyer <i>et al.</i>	2022	2	Pacientes com COVID Longa apresentaram densas áreas hipometabólicas na região nervosa central, tais como o córtex orbitofrontal (em crianças apenas) e o lobo temporal (em ambos, de forma bilateral) e no tálamo (apenas adultos)
“Prevalence of sleep disturbances in patients with long COVID assessed by standardised questionnaires and diagnostic criteria: A systematic review and meta-analysis”	Chinvararak, Chalder	2023	1	A prevalência de distúrbios do sono foi de 46%. Uma possível explicação para essa sintomatologia está na neuroinflamação.
“Concurrence between Guillain-Barré syndrome and immune thrombocytopenic purpura possibly induced by long COVID-19”	Pichardo-Rodríguez <i>et al.</i>	2022	5	Mesmo que improvável, é possível que um paciente tenha desenvolvido Síndrome de Guillain-Barré e Púrpura de forma secundária à COVID Longa
“Incidence of long-term post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection related to pain and other symptoms: A systematic review and meta-analysis”	Hoshijima <i>et al.</i>	2023	1	A dor de cabeça é um dos sintomas mais referidos no que tange à dor em pacientes com COVID Longa. A meta-análise também cita sintomas não relacionados à dor, como fadiga, insônia e anosmia.
“The burden of persistent symptoms after COVID-19 (long COVID): a meta-analysis of controlled studies in children and adults”	Azzam <i>et al.</i>	2024	1	Em pacientes não hospitalizados, observou-se sintomas relacionados à COVID Longa como anosmia, ageusia, fadiga e <i>brain fog</i> .
“Functional neurological disorder in people with long COVID: A systematic review”	Teodoro <i>et al.</i>	2023	2	Mesmo existindo desordens neurológicas funcionais relacionadas à COVID Longa, existem muitas dificuldades metodológicas para a caracterização dos sintomas.
“COVID-related dysphonia and persistent long-COVID voice sequelae: A systematic review and meta-analysis”	Lin <i>et al.</i>	2023	1	A prevalência de pacientes com disфонia relacionada à COVID Longa foi de 20.1%. Não foi encontrada relação com idade, gênero, etc. todavia.
“Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis”	Fernandez-de-Las-Peñas <i>et al.</i>	2024	1	30% dos pacientes que sofreram de COVID-19 apresentam as sequelas pós agudas, relatando principalmente fadiga e desordens cognitivas
“Post-COVID-19 Guillain-Barré Syndrome: A Case Report With Literature Review”	Kaeley <i>et al.</i>	2022	5	Recomendação de suspeita de Síndrome de Guillain-Barré em pacientes com sequelas pós COVID com manifestações neurológicas



Discussão

A principal manifestação clínica encontrada em diversos trabalhos é a fadiga, compreendida como um possível estado de desgaste físico que vai para além do simples cansaço físico ou mental^{6, 10, 11, 12 e 14}. A presença da fadiga está presente em uma parcela muito significativa dos pacientes: mais da metade dos pacientes com COVID Longa referem ter esse sintoma⁶. A fadiga também é citada como o sintoma não relacionado à dor mais prevalente¹¹.

Sobre esse fenômeno, não é inesperada a presença da fadiga como uma das principais manifestações a longo prazo do estado pós-agudo da infecção por SARS-CoV-2. O fator de previsibilidade está presente porque esse sintoma é compreendido como muito comum em diversos processos infecciosos - sejam esses virais ou não¹⁰. A alta prevalência da fadiga como uma manifestação neurológica pode estar relacionada ao seu mecanismo fisiopatológico: a presença de altos níveis de fatores pró-inflamatórios, disfunções do sistema nervoso autônomo ou alterações na perfusão cerebral⁶.

Outro importante efeito fisiopatológico nervoso da COVID Longa é a dor. O segundo tipo de processo doloroso mais prevalente, nesse sentido, é a dor de cabeça. Os mecanismos discutidos passam por problemas na barreira hemato-encefálica causados pela interação viral e invasão das terminações nervosas do trigêmeo; ativação do mesmo nervo por conta de células endoteliais relacionadas ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2); ou fatores inflamatórios¹².

As desordens de sono também estão na atual literatura quando falamos de COVID Longa. A presença de distúrbios do sono apresenta, porém, dados epidemiológicos diversos: enquanto certos estudos citam a presença desse tipo de manifestação neuropsiquiátrica relacionada à COVID Longa em 46% dos pacientes (quase metade dos indivíduos acometidos pelo quadro clínico), há casos nos quais apenas ¼ das pessoas possuem essa alteração fisiopatológica, o que revela grande diminuição comparativamente ao dado inicial^{11 e 15}.

Os déficits cognitivos são igualmente relatados na literatura atual. Dentre esses, a perda de memória e *brain fog* estavam presentes nos artigos selecionados para compor os resultados. 5% a 20% dos pacientes podem apresentar essa condição, o que demonstra uma variação na faixa epidemiológica^{10 e 11}.

A Síndrome de Guillain-Barré também esteve citada em relação com a COVID Longa, sendo manifestada após infecção por SARS-CoV-2. A Síndrome foi concomitante, inclusive, com púrpura em um paciente⁷. A correlação entre essas patologias apresenta muitas divergências na literatura. Devemos citar, porém, que ambos os artigos selecionados que articulam essas correlações são considerados de baixa força no quesito evidência científica, levando à ressalvas quanto às suas conclusões^{7 e 16}.

A disfonia em pacientes com COVID Longa também está presente na atual literatura. A prevalência de 20.1% do quadro é de extrema relevância e deve ser citada. Outro relevante aspecto foi a presença de aproximadamente 70% de sequelas relacionadas à voz em pacientes que apresentaram disfonia durante a fase aguda da infecção por SARS-CoV-2¹⁷.

Existem diferenças entre as manifestações audiovestibulares e as olfatórias e gustatórias no que tange à COVID Longa. Segundo a atual literatura, enquanto não há consistência na associação entre as primeiras e o quadro pós-agudo de COVID, um número notável de pacientes está relacionado com as segundas manifestações. Também se pode destacar uma relação entre a ocorrência de ageusia e anosmia em pacientes não hospitalizados por infecção por SARS-CoV-2^{10 e 18}.

No caso de exames de imagem, discute-se a presença de regiões hipometabólicas no sistema nervoso central após um PET Scan, com preservação do giro reto, todavia. Esses achados são interessantes pois foram encontrados e mantidos mesmo 9 meses após o processo viral agudo. O hipometabolismo é comumente citado em casos relacionados à COVID Longa^{19 e 20}.

Conclusão

A COVID Longa apresenta, segundo a atual literatura e o que foi exposto nos resultados e na discussão, alterações fisiopatológicas nervosas, principalmente no que tange aos sintomas de fadiga e distúrbios do sono. Esses aspectos são extremamente relevantes na clínica do paciente com a condição pós-aguda de infecção por SARS-CoV-2, pois demonstram que manifestações não respiratórias estão presentes e devem ser integradas ao olhar dos profissionais de saúde frente ao paciente com esse quadro.

Deve-se alertar, todavia, que muitos aspectos ainda precisam de maiores estudos, e muito do que é apresentado nos presentes bancos de dados é ou inconclusivo, ou sem força de evidência científica.



Referências

1. Baroni C, Potito J, María Eugenia Perticone, Orausclio P, Carlos Marcelo Luna. How Does Long-COVID Impact Prognosis and the Long-Term Sequelae? 2023 May 15;15(5):1173–3.
2. Scholkmann F, May CA. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, “long COVID”) and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, “post-COVIDvac-syndrome”): Similarities and differences. *Pathology - Research and Practice*. 2023 May;154497.
3. Du M, Ma Y, Deng J, Liu M, Liu J. Comparison of Long COVID-19 Caused by Different SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2022 Nov 30 [cited 2023 Feb 16];19(23):16010.
4. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, 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*. 2022 Feb;28(5).
5. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchillage DJ, Boyton RJ. The immunology of long COVID. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2023 Jul 11;23:1–17.
6. Pinzon RT, Wijaya VO, Jody AA, Nunsio PN, Buana RB. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health*. 2022 Aug;15(8):856–69.
7. Pichardo-Rodríguez R, Juan-Jesús Bracamonte-Hernández, Diana-Cristina Ramírez-Meyhuay, Ingrid-Roxani Arquino-Lavado, Peña-Oscuivilca W, Saavedra-Velasco M, et al. Concurrencia entre el síndrome de Guillain-Barré y púrpura trombocitopénica inmune posiblemente inducidos por COVID-19 prolongado. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2022 Mar 31;39(1):111–4.
8. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle N, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo P, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis MIS-C Multisystem inflammatory syndrome ORs Odds ratios PCS Prospective cohort study PRISMA Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-analyses RCS Retrospective cohort study rt-PCR Real-time reverse transcription-polymerase chain reaction. 123AD.
9. Montagna E, Zaia V, Laporta GZ. Adoção de protocolos para aprimoramento da qualidade da pesquisa médica. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*. 2019;18:eED5316.
10. Azzam A, Khaled H, Neveen Refaey, Mohsen S, Ola Ali El-Emam, Dawood N, et al. The burden of persistent symptoms after COVID-19 (long COVID): a meta-analysis of controlled studies in children and adults. *Virology Journal*. 2024 Jan 11;21(1).
11. César Fernández-de-las-Peñas, Kin Israel Notarte, Raymart Macaset, Jacqueline Veronica Velasco, Jesus Alfonso Catahay, Abbygail Therese Ver, et al. Persistence of Post-COVID Symptoms in the General Population Two Years After SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Infection*. 2023 Dec 1;
12. Hiroshi Hoshijima, Mihara T, Seki H, Shunsuke Hyuga, Norifumi Kuratani, Toshiya Shiga. Incidence of long-term post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection related to pain and other symptoms: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2023 Nov 29;18(11):e0250909–9.
13. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2022 Mar;434:120162.
14. Niloofar Seighali, Abdollahi A, Arman Shafiee, Mohammad Javad Amini, Mobin M, Safari O, et al. The global prevalence of depression, anxiety, and sleep disorder among patients coping with Post COVID-19 syndrome (long COVID): a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2024 Feb 6;24(1).
15. Chotiman Chinvararak, Chalder T. Prevalence of sleep disturbances in patients with long COVID assessed by standardised questionnaires and diagnostic criteria: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*. 2023 Dec 1;175:111535–5.
16. Kaeley N, Kabi A, Pillai A, Shankar T, Ameena M S S. Post-COVID-19 Guillain-Barré Syndrome: A Case Report With Literature Review. *Cureus*. 2022 Jan 14;
17. Lin CW, Wang YH, Li YE, Chiang TY, Chiu LW, Lin HC, et al. COVID-related dysphonia and persistent long-COVID voice sequelae: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Otolaryngology*. 2023 Sep 1;44(5):103950–0.



18. Pietro De Luca, Arianna Di Stadio, Colacurcio V, Marra P, Scarpa A, Filippo Ricciardiello, et al. Long COVID, audiovestibular symptoms and persistent chemosensory dysfunction: a systematic review of the current evidence. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2022 Apr 1;42(2 (Suppl.1)):S87–93.

19. Grach SL, Ganesh R, Messina SA, Hurt RT. Post-COVID-19 syndrome: persistent neuroimaging changes and symptoms 9 months after initial infection. *BMJ Case Reports*. 2022 Apr;15(4):e248448.

20. Meyer PT, Hellwig S, Blazhenets G, Hosp JA. Molecular imaging findings on acute and long-term effects of COVID-19 on the brain: A systematic review. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022 Feb 17;jnumed.121.263085.

Suporte Financeiro

Não houve suporte financeiro.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse

Disponibilização dos dados

Os dados usados para dar suporte aos achados deste estudo podem ser disponibilizados mediante solicitação ao autor correspondente.



ABSTRACT

Introduction: Long COVID is a condition characterized by various manifestations, one of which is neurological symptoms. This article analyzed the current literature and presented the main neurological alterations and manifestations observed in Long COVID and in the post-acute sequelae of the SARS-CoV-2 infection. **Methodology:** This is a literature review that utilized the PubMed, ScienceDirect, and SciELO databases. A two-year filter was applied, and only articles written in English were included. The evidence pyramid proposed by Montagna, Zaia, and Laporta was also adopted. **Results and Discussion:** Fourteen articles were selected for this work. The main clinical manifestation is fatigue, which is not unexpected. The presence of pro-inflammatory factors in the nervous system may explain this phenomenon. Pain, sleep disorders, and cognitive alterations are also frequently observed in cases of Long COVID. The relationship with dysphonia and other conditions (such as Guillain-Barré Syndrome) is also mentioned. **Conclusion:** Long COVID presents neurological pathophysiological alterations, especially regarding symptoms of fatigue and sleep disorders. However, many aspects still require further studies, and much of the information presented in the current databases is either inconclusive or lacks scientific evidence.

Keywords: “Post-Acute COVID-19 Syndrome”; “Neurologic Manifestations”; “Nervous System Diseases”.
