



**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE SANTA CATARINA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS ARARANGUÁ  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

Afonso Pandolfi Costa, Victor Mascarenhas

**Complicações neurológicas da COVID-19: nomenclatura, fisiopatologia e  
principais sinais e sintomas**

Araranguá

2024

Afonso Pandolfi Costa, Victor Mascarenhas

**Complicações neurológicas da COVID-19: nomenclatura, fisiopatologia e principais sinais e sintomas**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Medicina do Campus Araranguá da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de médico.

Orientadora: Profa. Tamiris Dal-Bó Martinello  
Coorientadora: Profa. Dra. Simone Fariás Antúnez

Araranguá

2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.  
Dados inseridos pelo próprio autor.

Costa, Afonso Pandolfi

Complicações neurológicas da COVID-19 : nomenclatura, fisiopatologia e principais sinais e sintomas / Afonso Pandolfi Costa, Victor Mascarenhas ; orientadora, Tamiris Dal-Bó Martinello, coorientadora, Simone Farias Antúnez, 2024.

82 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá, Graduação em Medicina, Araranguá, 2024.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. COVID-19. 3. Complicações neurológicas. 4. Síndrome pós-COVID-19. 5. Sistema nervoso. I. Mascarenhas, Victor. II. Martinello, Tamiris Dal-Bó. III. Antúnez, Simone Farias. IV. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. V. Título.

Afonso Pandolfi Costa, Victor Mascarenhas

**Complicações neurológicas da COVID-19: nomenclatura, fisiopatologia e principais sinais e sintomas**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Médico e aprovado em sua forma final pelo Curso Medicina.

Local: Campus Universitário UFSC - Araranguá, 18 de junho de 2024.



Prof.ª Dr.ª Ritele Hernandez da Silva  
Coordenação do Curso

**Banca examinadora**



Prof.ª Tamiris Dal-Bó Martinello  
Orientadora



Gustavo Cardoso da Silva  
Avaliador



Karol Slomp Coral Stadler  
Avaliadora

Araranguá, 2024.

*Aos nossos pais, irmãos e amigos especiais,  
que sempre nos apoiaram e incentivaram em nossa jornada acadêmica.*

## **AGRADECIMENTOS**

É até difícil resumir em tão poucas palavras o quão importantes foram as pessoas que me trouxeram até este trabalho, que representa não apenas a conclusão de um curso, mas que simboliza sim a conclusão de todos os quase 20 anos de estudo que moldaram minha até então formação acadêmica e pessoal. Foram vocês que traçaram e ergueram o caminho que permitiu que eu expressasse tudo que fui, sou e serei daqui em diante!

Agradeço a meus pais, Carmencita e Afonso, que concederam a mim o privilégio da educação e o conforto de um lar amoroso, e em especial a minha mãe, Carmen, que quase tudo sacrificou, sem nunca sequer pensar duas vezes, para me dar tudo que tenho e tudo que ainda terei. Se não fosse por você, mãe, eu jamais seria completo e jamais chegaria onde cheguei! Pai, que dividiu tudo que tem comigo (até mesmo o nome!), muito obrigado por me apoiar durante os passos de minha jornada, mesmo quando trabalhando de longe. Agradeço a meu irmão, Bernardo, que além de crescer junto comigo foi minha melhor e mais presente companhia, seja jogando, estudando, competindo ou se desafiando, o que fez de mim sempre mais forte em todas as áreas da vida! Agradeço também profundamente a minha mais íntima companheira, Ana Paula, que sempre esteve ao meu lado — fosse dia ou noite, chuva ou sol —, e com quem pude compartilhar minhas mais intensas fragilidades, medos, tristezas, imperfeições e inseguranças, além de alegrias, vitórias, certezas, momentos, paixões e amores. Amada, obrigado por ter sido meu farol neste vasto mar. Você faz de mim antifrágil!

Se eu pudesse, expressaria muito mais do que é possível nesta pequena página de papel. Saibam que meu amor por vocês é algo que sou incapaz de representar em simples palavras! Como eu disse, tudo que fui, sou e serei é resultado apenas do amor incondicional que vocês me deram. Obrigado.

Afonso Pandolfi Costa.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a vocês, meus pais, Manoel e Sandra, meu irmão Bruno, e minha cunhada Bruna, por permanecerem fortes em meu coração, mesmo durante esta jornada que me conduziu a terras distantes. Em meio a tantas possibilidades de trajetórias, é a viagem interior que mais me cativa; é lá que habita a memória viva de vocês, a base fundamental da minha identidade e da responsabilidade que assumo. Nessa jornada solitária encontrei força e propósito no amor e no apoio de vocês. Aquele que tem um porquê para viver pode suportar quase qualquer coisa. Meus bens, vocês são o maior dos "porquês".

Também é na família que encontrei as primeiras lições de empatia, compaixão e dedicação, fundamentais para minha formação como médico e cuidador. O cuidado recebido de cada um de vocês e o cuidado que pude oferecer moldaram a minha visão e prática como profissional de saúde. Essas experiências serão levadas comigo ao longo de toda minha carreira, guiando-me.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão também à Jerlione Milhomem, uma pessoa extraordinária que teve um papel fundamental na minha vida. Conheci Jerli enquanto projeto do muito que, felizmente, se tornou; em alguém que traz orgulho a todos que a conhecem. Apesar de nossos caminhos terem se distanciado e falarmos pouco ultimamente, reconheço o impacto positivo que ela teve na construção do meu ser. Com você, eu também aprendi sobre muitas faces do cuidar!

Finalmente, agradeço aos sublimes integrantes da "Transilvânia"; meus melhores amigos, Pedro Manzoni, Carlos Menezes e Felipe Rudolf Depieri Zwetsloot, por serem companheiros inigualáveis, cujas experiências de suporte mútuo forjaram o amor que tenho por cada um de vocês. Espero que possamos continuar a celebrar as conquistas uns dos outros, como de costume.

Victor Mascarenhas

## RESUMO

Este trabalho apresenta uma revisão integrativa sobre os efeitos a longo prazo da COVID-19 no sistema nervoso, focando nas complicações e sequelas neurológicas associadas ao SARS-CoV-2 em adultos. Foram realizadas buscas na base de dados MEDLINE/PubMed em abril de 2023 e março de 2024, utilizando combinações de MeSH/Terms representativos como "COVID-19", "SARS-CoV-2", "neuropatia" e "complicações neurológicas", excluindo estudos sobre vacinas, crianças e adolescentes. Apenas artigos escritos em português, inglês ou espanhol, com títulos que combinavam todas as palavras-chave pesquisadas, foram incluídos. Critérios de exclusão adicionais envolveram desenho de pesquisa inadequado, amostragem não representativa e inacessibilidade ao texto completo. Após a seleção criteriosa, 44 estudos foram incluídos na revisão. Os resultados foram organizados em quatro tópicos principais: "nomenclatura", "mecanismos neuropatogênicos", "principais patologias" e "sinais e sintomas". Os resultados mostraram diversas complicações neurológicas de longo prazo, desde neuropatias periféricas até encefalopatias, com mecanismos como inflamação por citocinas e disfunção endotelial, e sintomas como cefaleia, anosmia/hiposmia, ageusia, brain fog, depressão e ansiedade. A síntese identifica a consistência ou discrepância entre os estudos, apontando áreas que necessitam de mais investigação e destacando os pontos fortes e fracos da literatura existente.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; COVID longa; síndrome pós-COVID-19; sistema nervoso; complicações neurológicas.

## ABSTRACT

This paper presents an integrative review on the long-term effects of COVID-19 on the nervous system, focusing on neurological complications and sequelae associated with SARS-CoV-2 in adults. Searches were conducted in the MEDLINE/PubMed database in April 2023 and March 2024, using combinations of representative MeSH/Terms such as "COVID-19," "SARS-CoV-2," "neuropathy," and "neurological complications," excluding studies on vaccines, children, and adolescents. Only articles written in Portuguese, English, or Spanish, with titles that matched all the searched keywords, were included. Additional exclusion criteria involved inadequate study design, non-representative sampling, and inaccessibility to the full text. After careful selection, 44 studies were included in the review. The results were organized into four main topics: "nomenclature," "neuropathogenic mechanisms," "major pathologies," and "signs and symptoms." The results showed various long-term neurological complications, from peripheral neuropathies to encephalopathies, with mechanisms such as cytokine inflammation and endothelial dysfunction, and symptoms such as headache, anosmia, brain fog, depression, and anxiety. The synthesis identifies consistency or discrepancy among the studies, pointing out areas that require further investigation and highlighting the strengths and weaknesses of the existing literature.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Long COVID; post COVID-19 Syndrome; nervous system; neurologic complications.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Síntese dos artigos incluídos na revisão de literatura

65

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADEM	Encefalomielite Aguda Disseminada
ATM	Mielite Transversa
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BHE	Barreira Hematoencefálica
CXCL	Ligante de Quimiocina com Motivo C-X-C
COVID-19	<i>Coronavirus Disease-2019</i>
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EM	Esclerose Múltipla
ECA-2	Enzima Conversora de Angiotensina Tipo 2
fdNIRS	Espectroscopia de Luz Próxima ao Infravermelho no
Domínio da Frequência	
FLAIR	Recuperação da Inversão Atenuada por Fluidos
IL	Interleucina
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MERS-CoV	<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NRO	Neurônios Receptores Olfatórios
NRP-1	Neuropilina-1
OMS	Organização Mundial da Saúde
PASC	Sequelas Pós-infecção Aguda por SARS-CoV-2
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PET-CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons - Tomografia
Computadorizada	
RM	Ressonância Magnética
SARS-CoV-1	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SatO <sub>2</sub>	Saturação de Oxigênio em Sangue Arterial
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico

SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TMPRSS2	Protease Serina Transmembranar 2
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TVP	Trombose Venosa Profunda
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2 METODOLOGIA.....</b>	<b>19</b>
2.1 Perguntas de pesquisa.....	19
2.2 Critérios de inclusão.....	19
2.3 Critérios de exclusão.....	19
2.4 Seleção dos estudos.....	20
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Nomenclatura.....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 Mecanismos neuropatogênicos.....</b>	<b>23</b>
3.2.1 Neuroinvasão direta pelo nervo olfatório.....	24
3.2.2 Neuroinvasão por outros nervos cranianos.....	25
3.2.3 Danos à microvasculatura e disfunções da barreira hematoencefálica.....	26
3.2.4 Neuroinvasão pela via do líquido cefalorraquidiano.....	27
3.2.5 Acometimento neurológico pela resposta inflamatória sistêmica.....	28
3.2.6 Hipoxemia e hipóxia cerebral.....	30
3.2.7 Coagulopatias induzidas pela infecção.....	31
3.2.8 Outros mecanismos.....	32
<b>3.3 Principais patologias e complicações agudas.....</b>	<b>33</b>
3.3.1 Acidente vascular encefálico isquêmico.....	33
3.3.2 Acidente vascular encefálico hemorrágico e microsangramentos.....	34
3.3.3 Encefalopatia não inflamatória.....	35
3.3.4 Encefalite e outras encefalopatias inflamatórias.....	36
3.3.5 Doenças neurodegenerativas.....	36
3.3.6 Síndromes do sistema nervoso periférico e disautonomia.....	38
3.3.7 Doenças neuropsiquiátricas.....	39
<b>3.4 Sinais e sintomas.....</b>	<b>39</b>
3.4.1 Fadiga.....	40
3.4.2 Anosmia e ageusia.....	41

3.4.3 Cefaleia.....	42
3.4.4 Névoa mental e perda cognitiva.....	42
<b>4 CONCLUSÃO.....</b>	<b>45</b>

## **ARTIGO**

*Complicações neurológicas da COVID-19: nomenclatura, fisiopatologia e principais sinais e sintomas*

Afonso Pandolfi Costa<sup>1</sup>

Victor Mascarenhas<sup>1</sup>

Tamiris Dal Bó Martinello<sup>2</sup>

Simone Farías-Antúnez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicina. Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde. Campus Araranguá.  
Universidade Federal de Santa Catarina.

<sup>2</sup> Departamento de Ciência da Saúde. Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde.  
Campus Araranguá. Universidade Federal de Santa Catarina.

## 1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 (sigla do inglês *Coronavirus Disease-2019*) é uma doença causada pelo novo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), relatado pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China [1]. Devido à alta capacidade de transmissão e de variabilidade do SARS-CoV-2, a doença rapidamente passou a se espalhar para os países e continentes vizinhos [2], o que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar em março de 2020 a pandemia da COVID-19 [3]. Quatro anos depois, até o dia 7 de junho de 2024 foram confirmados globalmente 775.522.404 casos de COVID-19, incluindo 7.049.617 mortes [4].

A pandemia da COVID-19 impactou e sobrecarregou profundamente os sistemas de saúde globais por pouco mais de 3 anos, até que a OMS declarou encerrado o estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional no dia 5 de maio de 2023 [5]. Apesar do fim do estado de emergência, o fardo deixado à saúde mundial pelo SARS-CoV-2 segue longe de chegar ao fim. Indo além do exorbitante número de mortes, boa parte dos sobreviventes desenvolveram verdadeiros estados crônicos de doença, relatando a permanência de sintomas sistêmicos que excedem em muito a duração da fase aguda da condição [6]. Somando a isso o fato de a incidência mundial de infecções pelo vírus ultrapassar a casa das centenas de milhões, nota-se que se trata de uma situação em que patamares históricos de morbidade se fazem presentes globalmente [7].

Apesar de a COVID-19 ser uma doença principalmente respiratória, numerosos sinais e sintomas neurológicos já estão bem documentados. Algumas dessas manifestações são leves e apresentam um curso benigno e autorresolutivo, como é o caso da hiposmia e da cefaleia, ao passo que outras são irreversíveis e têm complicações potencialmente mortais, como acidente vascular encefálico (AVE), encefalite e convulsões [8]. Em grande meta-análise conduzida por Zeng *et al.* [6], encontrou-se que pelo menos metade dos sobreviventes à infecção aguda pelo SARS-CoV-2 apresentavam algum sintoma residual 12 meses após contrair o vírus. Destes, pouco menos de um quinto manifestaram cronicamente sintomas neurológicos.

Nesse contexto, manifestações neurológicas em pacientes com COVID-19 de longa duração têm sido documentadas. Ahmad *et al.* [9] discutem a multiplicidade

dessas manifestações, como AVE, encefalopatia, alterações de consciência e sintomas neuromusculares, observadas em pacientes com COVID-19. Outros estudos, como o de Leng *et al.* [10], destacam a presença de neuropatias, comprometimento cognitivo (incluindo demências) e sintomas semelhantes à encefalomielite miálgica em indivíduos afetados previamente pela COVID-19. Além disso, as revisões sistemáticas e meta-análises conduzidas por Zeng *et al.* [6] e Pinzon *et al.* [11], corroboram a persistência de sintomas neurológicos, incluindo dificuldades cognitivas, dores de cabeça e fadiga.

Ainda na primeira metade de 2020, a alta prevalência de quadros sindrômicos crônicos após a fase aguda da COVID-19 motivou movimentos sociais, levados à cabo por pacientes nas redes sociais, que resultaram em última análise na definição de uma nova entidade nosológica: a “COVID Longa” — também chamada de “Síndrome pós-COVID” por alguns autores —, terminologia derivada do inglês “*Long COVID*” [7]. Entretanto, a carência de consenso para o estabelecimento de critérios diagnósticos específicos capazes de caracterizar essa síndrome torna difícil o delineamento de estudos clínicos, e dificulta também o diálogo entre as produções acadêmicas. Callard e Perego [12] explicam que as primeiras tentativas de elaboração de critérios diagnósticos da COVID longa tinham como prioridade serem inclusivos, no intuito de atender às demandas populares de suporte e cuidado médico. Como consequência, as definições da doença tornaram-se pouquíssimo específicas, demandando elaboração adicional, e justificando maiores esforços acadêmicos no sentido de caracterizar as manifestações crônicas e complicações da COVID-19.

Nessa conjuntura, apesar de já estarem sendo descritas as principais complicações a longo prazo da COVID-19, existem lacunas significativas que incluem a necessidade de compreender melhor os mecanismos patológicos subjacentes às manifestações e sequelas neurológicas, desenvolver critérios diagnósticos específicos e padronizados para a síndrome pós-COVID e uniformizar a nomenclatura utilizada para essa condição.

Desta forma, o objetivo desta revisão integrativa é contribuir para o campo da pesquisa ao abordar as lacunas existentes e fornecer uma análise aprofundada das complicações e sequelas neurológicas em adultos previamente infectados pelo SARS-CoV-2. Buscamos trazer atualizações quanto à nomenclatura utilizada no âmbito científico, dados epidemiológicos que permitam dimensionar a escala das

complicações, bem como evidenciar os mais novos achados sendo discutidos na literatura sobre os mecanismos fisiopatológicos da lesão neurológica pelo SARS-CoV-2.

## 2 METODOLOGIA

Foi realizada uma busca na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed) no dia 8 de abril de 2023, utilizando uma combinação em língua inglesa das palavras-chave “COVID-19” ou “SARS-CoV-2” e “neuropatia” ou “complicações neurológicas”, assim como seus equivalentes (MeSH *Terms*), conjugados, por meio de conectores de adição, a descritores como “longo prazo” e “sequelas”. Ao conjunto de descritores foram adicionadas, através de conectores de exclusão, as palavras “vacina”, “crianças” e “adolescentes”. Não foram aplicados filtros para modelos de estudo ou quaisquer restrições temporais. A sintaxe de busca pode ser vista na íntegra no Apêndice I.

Com o objetivo de incluir estudos recém publicados e abranger aqueles que foram elaborados posteriormente à data da busca original, foi realizada uma segunda busca idêntica à primeira no dia 12 de março de 2024.

### 2.1 Perguntas de pesquisa

Quais são os efeitos a longo prazo da COVID-19 no sistema nervoso? Quais são as sequelas neurológicas que podem acontecer após a infecção pelo SARS-CoV-2? Quais são os sinais e sintomas dessas alterações, como o corpo de pesquisa está chamando essas síndromes? E, por quais mecanismos o vírus é capaz de desencadear tais alterações patológicas?

### 2.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos para fundamentar esta revisão integrativa apenas os artigos que cumpriram os seguintes critérios: (1) escritos na totalidade em idioma português, inglês ou espanhol; (2) apresentavam em seu título uma combinação de todas as palavras-chave pesquisadas ou palavras equivalentes; (3) apresentavam em seu resumo congruência e relevância suficiente para a elaboração deste trabalho; (4) desenvolviam em seu texto abordagem às complicações neurológicas a longo prazo da COVID-19; e (5) estudos realizados em adultos.

### 2.3 Critérios de exclusão

Além da exclusão prévia dos artigos que incluem os termos “vacina”, “crianças” e “adolescentes” em seus títulos, realizada na busca, foram considerados

os seguintes critérios de exclusão: (1) desenho de pesquisa inadequado; (2) amostragem não representativa; (3) falta de avaliação de viés ou considerações metodológicas inconsistentes/insuficientes. No que diz respeito à acessibilidade, foram excluídos os artigos que (4) não estavam disponíveis gratuitamente ou eram inacessíveis para consulta do texto completo.

A exclusão dos artigos que continham em seu título as palavras "vacina", "crianças" ou "adolescentes" foi estabelecida devido à ampla abrangência desses termos nos resultados da busca. Uma grande quantidade de publicações tinha como foco o desenvolvimento e eficácia de vacinas, a resposta imunológica em crianças e adolescentes, ou análises de potenciais efeitos adversos neurológicos associados à vacinação. Portanto, essa exclusão permitiu concentrar a busca nos estudos mais pertinentes aos efeitos neurológicos de longo prazo da COVID-19 em adultos, evitando não apenas a inclusão de artigos com escopo distinto, mas também o surgimento de um fator confusão na forma dos possíveis efeitos adversos das vacinas.

#### **2.4 Seleção dos estudos**

A seleção da amostragem foi realizada em 5 passos distintos. Inicialmente, (1) foram lidos apenas os títulos, aplicando-se os critérios de exclusão. A partir dos artigos pré-selecionados no primeiro passo, (2) foi realizada a leitura dos resumos, excluindo aqueles que não se adequaram aos critérios de inclusão ou possuíam algum dos critérios de exclusão. Após (3) a leitura dos textos integrais foram novamente aplicados os critérios da amostragem. Além disso, (4) publicações relevantes listadas nas referências dos artigos selecionados foram incluídas. Como explicado anteriormente, (5) foi realizada uma segunda busca, que encontrou outros 316 estudos e resultou na inclusão de mais 27 trabalhos publicados após a data da busca original.

Todos os passos foram realizados independentemente pelos dois autores, e discrepâncias na seleção ou exclusão de trabalhos específicos foram discutidas e resolvidas diretamente, atingindo consenso.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram encontrados 1109 resultados na busca original. Após a seleção de títulos, resumos e texto completos, 17 artigos cumpriram os critérios de elegibilidade. Finalmente, após a leitura das referências dos artigos incluídos na seleção e na busca complementar (03/2024), 44 estudos foram incluídos à revisão. Esses 44 artigos são apresentados no Quadro 1.

Os trabalhos selecionados nesta revisão serão apresentados a seguir, em 4 seções divididas pelos seguintes tópicos: “nomenclatura”, “mecanismos neuropatogênicos”, “principais patologias”, e “sinais e sintomas”.

#### 3.1 Nomenclatura

A evolução da terminologia relacionada à COVID-19 de longa duração é delineada por avanços conceituais que refletem os momentos de melhor compreensão e abordagem desta condição. Um dos notáveis pontos de partida é a emergência do termo "COVID longa", o qual se estabeleceu como uma expressão acessível e compreensível para descrever a síndrome pós-COVID-19 em meados de 2020 [12].

A origem precisa desse termo não está determinada por uma fonte singular e oficial, porém é amplamente reconhecido na literatura que a sua popularização ocorreu em diversas plataformas de mídia social, particularmente no Twitter [7], onde indivíduos afetados pela condição desempenharam um papel crucial ao promover seu uso entre profissionais da saúde, pesquisadores, jornalistas e a sociedade em geral [13].

Em dezembro de 2020, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), juntamente com o *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* e o *Royal College of General Practitioners*, emitiu uma diretriz para profissionais de saúde sobre o tratamento e acompanhamento de indivíduos com sequelas prolongadas da COVID-19 [14].

Na diretriz, são fornecidas duas definições para a COVID-19 de longa duração: (1) “*Ongoing symptomatic COVID-19*”, que refere-se à persistência dos sintomas entre 4 e 12 semanas após o início dos sintomas agudos; e (2) “*Post-COVID-19 Syndrome*”, que ocorre quando os sintomas persistem por mais de 12 semanas após o início dos sintomas agudos.

Em 2021 a OMS adotou uma abordagem abrangente e sensível ao definir

como "Condição pós-COVID" os sintomas que aparecem até três meses após a infecção, persistem por pelo menos dois meses e não podem ser explicados por outro diagnóstico [15].

Outro termo comum na pesquisa é "Sequelas Pós-infecção Aguda por SARS-CoV-2" (PASC), definido por sintomas que persistem por  $\geq 28$ -30 dias após o início da doença, embora a definição varie entre os estudos [16]. Dentre as variações, esta denominação ora foi tratada como uma equivalente à "COVID-19 pós-aguda", que endossava o período de 4 semanas como tempo mínimo e suficiente, após a fase aguda, para se fazer o diagnóstico; ora foi utilizada como uma subcategoria de uma COVID longa [17,18].

A Força-Tarefa Nacional de Evidências Clínicas da Austrália revisou as definições da OMS e do NICE, determinando uma duração mínima de 12 semanas para a COVID longa, mas reconhecendo que os sintomas podem variar ao longo do tempo, tornando o diagnóstico antes de 12 semanas considerável [19]. Na América do Norte, o Instituto Nacional de Saúde utilizou o termo "condições pós-COVID", abrangendo várias condições de saúde que surgem após os primeiros 28 dias da doença aguda, com sintomas presentes por pelo menos 4 semanas [20].

Além disso, alguns pesquisadores têm adotado a classificação de subtipos da síndrome pós-COVID-19 com base nos sistemas orgânicos afetados, e nos *clusters* já reconhecidos [21], como "Síndrome Pós-COVID-19 Respiratória" e "Síndrome Pós-COVID-19 Neurológica", por exemplo. Essas variações refletem a complexidade da síndrome pós-COVID-19, a evolução da compreensão da condição e as diferentes abordagens necessárias para categorizá-la. Por exemplo, enquanto um conceito tende a capturar melhor o aspecto clínico da síndrome, algumas variações específicas de nomenclatura estão melhor alinhadas com questões de saúde pública, como a distribuição eficiente de recursos ao reconhecer mais precisamente determinados subgrupos.

Dessa forma, o campo da medicina ainda não encerrou o vetor de criação das definições acerca do tema, tampouco atingiu um consenso definitivo sobre os critérios temporais e clínicos específicos para a definição da "COVID longa" ou "síndrome pós-COVID-19". É importante destacar que a complexidade dos mecanismos neuropatogênicos e a identificação de *clusters* de pacientes com características distintas pode suscitar novas análises de agrupamento, resultando, em função do que for evidenciado, no surgimento de novas nomenclaturas.

### 3.2 Mecanismos neuropatogênicos

A capacidade de vírus causadores de síndromes gripais desencadarem após a fase aguda da doença um quadro de sintomas persistentes, incluindo acometimento neurológico, não é algo novo ou exclusivo do SARS-CoV-2. Apesar de essas complicações terem se popularizado mais no contexto da pandemia da COVID-19, há casos bem documentados de outros vírus causando efeitos similares [22], havendo registros que datam tão cedo quanto 1892 [23]. Relatos de síndromes persistentes após a fase aguda da Influenza Russa, por exemplo, foram registrados ainda no final do século XIX [24]. O mesmo foi observado com o SARS-CoV-1 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1*) e o MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*), demonstrando que entidades similares à "síndrome pós-COVID" já são conhecidas, não sendo necessariamente algo inédito no âmbito das síndromes gripais [25].

Para além dos vírus respiratórios, sabe-se também que outros diversos vírus cujo alvo principal não é o sistema nervoso são capazes de causar acometimento neurológico. Vírus como o vírus da imunodeficiência humana 1 podem causar lesão neurológica progressiva insidiosamente ao promover uma resposta inflamatória crônica no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP), já que utiliza células desses sistemas como reservatórios virais [26]. Infecções virais variadas podem causar comprometimento neurológico indireto também pela ativação inadequada de processos imunológicos, resultando em lesões de etiologia auto-imune tanto no SNP, como ocorre na síndrome de Guillain-Barré (SGB), quanto no SNC em apresentações como a encefalomielite aguda disseminada (ADEM) e a mielite transversa (ATM) [23], ou resultando em lesões secundárias a uma resposta inflamatória sistêmica desregulada. Há também os vírus evidentemente neurotrópicos, como o vírus herpes simplex tipo 1, que podem lesionar o sistema nervoso e causar quadros de encefalite, invadindo diretamente e causando a morte de neurônios, células da glia e células endoteliais [27].

Apesar dos diversos exemplos conhecidos e da compreensão dos mecanismos patológicos de muitos dos vírus neurotrópicos, os mecanismos pelos quais os vírus principalmente respiratórios — como Influenza, MERS-CoV e SARS-CoV-1 —, são capazes de causar sinais e sintomas neurológicos ou de causar disfunções do sistema nervoso ainda são majoritariamente desconhecidos. Acredita-se que o SARS-CoV-2 tenha tanto propriedades neurotrópicas diretas,

sendo capaz de causar encefalite aguda [28] e sendo hoje reconhecido como um neuro-patógeno emergente [23], quanto características neuropatogênicas compartilhadas com outros vírus respiratórios não necessariamente neurotrópicos. Nosso objetivo nas seções a seguir foi o de sintetizar o que se sabe até o momento sobre a fisiopatologia das consequências neurológicas a longo prazo da COVID-19, reunindo as principais evidências e teorias discutidas na literatura.

### 3.2.1 Neuroinvasão direta pelo nervo olfatório

A hipótese de que o SARS-CoV-2 utiliza o nervo olfatório para invadir o SNC por meio de transporte axonal tem sido amplamente aceita na literatura [29-31]. As evidências que suportam essa hipótese são o fato de a anosmia ser um dos sintomas neurológicos mais frequentes da COVID-19 [32], o fato de terem sido encontradas partículas virais intactas e RNA viral na mucosa olfatória e nos arredores dos prolongamentos nervosos da região do bulbo olfatório [33], a demonstração em modelos animais de que o SARS-CoV-1 é capaz de atingir o SNC a partir do nariz através do bulbo olfatório em camundongos transgênicos para ECA-2 (receptor da enzima conversora de angiotensina tipo 2) humano [34], e os achados radiológicos e imuno-histoquímicos de lesão neurológica central associada à anosmia em pacientes de COVID-19. Com isso, é razoável assumir que o vírus seja capaz de, após infectar os neurônios a partir de seus prolongamentos na mucosa olfatória, atravessar a placa cribiforme e seguir pelos axônios que compõem o trato olfatório até o SNC.

Entretanto, ainda não há evidência suficiente na literatura para confirmar essa hipótese, e os achados são contraditórios no que tange à capacidade ou não do vírus de invadir os neurônios responsáveis pelo olfato. Uma das limitações à ideia é a baixa expressão de receptores virais nas células nervosas da mucosa olfatória. O principal receptor para a entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas é o ECA-2 [35], e Brann *et al.* [36] foram incapazes de encontrar níveis consideráveis de ECA-2 na superfície nos neurônios receptores olfatórios (NRO), tornando improvável que essas células sejam alvo primário da infecção direta pelo SARS-CoV-2. Neste mesmo estudo, foi encontrada alta expressão de ECA-2 nas células de sustentação da mucosa olfatória, que compõem o tecido de suporte local, sugerindo que o vírus infecta sim a estas células ao invés dos neurônios, e causa sintomas olfatórios por desregulação do microambiente local. Outro estudo, realizado por Khan *et al.* [37],

encontrou por meio da coleta de peças cirúrgicas logo após o falecimento de pacientes de COVID-19 que as células de sustentação eram de fato o alvo primário da infecção na mucosa olfatória, sendo novamente poupados os NRO da infecção pelo vírus.

Contudo, a infecção apenas das células de sustentação não explica como o vírus seria capaz de causar lesão neurológica central, evidenciada por achados radiológicos de pacientes com COVID-19 e anosmia, e também por imuno-histoquímica em pacientes *post mortem*. Esses achados incluem uma miríade de manifestações, que variam desde edema e hiperintensidade à ressonância magnética (RM) [38] até sinais compatíveis com atrofia do bulbo olfatório à RM [39], além de hipometabolismo do giro olfatório em scans de PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons - tomografia computadorizada) [40]. Politi *et al.* [38], encontraram à RM FLAIR (recuperação da inversão atenuada por fluidos) alterações de sinal compatíveis com invasão viral do SNC, na forma de hiperintensidade cortical evidente no giro reto, junto de hiperintensidade no bulbo olfatório em uma paciente de COVID-19 com anosmia. 28 dias depois, as anormalidades de sinal no córtex do giro reto se resolveram, e a paciente recuperou a capacidade olfativa [38]. Em um estudo conduzido por Sauve *et al.* [41], foi encontrada positividade imuno-histoquímica para partículas virais do SARS-CoV-2 em amostras do hipotálamo de falecidos de COVID-19, implicando que a infecção teria atingido os núcleos hipotalâmicos por meio de suas conexões com o circuito olfatório.

Esses achados sugerem que, apesar do até então insucesso em demonstrar diretamente a presença do SARS-CoV-2 no interior dos terminais nervosos olfatórios, o vírus ainda assim é capaz de acessar o SNC por essa via.

### 3.2.2 Neuroinvasão por outros nervos cranianos

Estudos recentes demonstraram que os receptores da infecção pelo SARS-CoV-2, como ECA-2, TMPRSS2 (protease serina transmembranar 2) e NRP-1 (neuropilina-1), estão presentes em todos os tipos celulares que compõem a parte proximal dos nervos vago e glossofaríngeo, na região próxima ao bulbo no tronco encefálico [42]. Soma-se a isso o fato de que quase um terço dos pacientes de COVID-19 se queixa de disfunções do paladar (disgeusia) [42]. Há também casos como o reportado por Aoyagi *et al.* [43], que cursam com disgeusia, disfagia, ausência do reflexo de vômito e pneumonia por aspiração, reforçando a

possibilidade de envolvimento neuropático dos nervos glossofaríngeo e vago pelo SARS-CoV-2.

A capacidade do vírus de atingir por essas vias núcleos no tronco encefálico, como o núcleo respiratório, explicaria também os casos de pacientes críticos com insuficiência respiratória [44] que adquirem dispneia persistente, dificuldade em restabelecer respiração espontânea, ou tosse crônica mesmo após a recuperação completa da fase aguda da COVID-19 e das anormalidades pulmonares [45].

As vias pelas quais o vírus poderia invadir o nervo vago são múltiplas, já que seus prolongamentos inervam diversos órgãos e sistemas conhecidos por serem reservatórios virais durante a progressão da doença [46]. Os prolongamentos vagais nos pulmões, nas vias aéreas superiores, e até mesmo no trato gastrointestinal através das conexões sinápticas com o sistema nervoso entérico [47], podem servir de via para transmissão ascendente do vírus até o SNC.

Além dos nervos olfatório, vago e glossofaríngeo, teoriza-se a possibilidade de neuroinvasão central também pelos ramos aferentes do nervo trigêmeo na mucosa da nasofaringe [46]. A base para essa hipótese é a de que pacientes de COVID-19 que sofrem de cefaleia são mais propensos a manifestar anosmia quando comparados aos sem cefaleia. Entretanto, não há evidências da manifestação de ECA-2 nesses ramos trigeminiais da nasofaringe [48].

### *3.2.3 Danos à microvasculatura e disfunções da barreira hematoencefálica*

Dada a alta expressão de ECA-2, TMPRSS2 e NRP-1 nas células do endotélio vascular, o SARS-CoV-2 é capaz de iniciar a invasão do tecido endotelial assim que ganha a corrente sanguínea a partir de seu foco inicial de infecção [49]. Ao atingir a vasculatura do SNC, que é envolvida pela barreira hematoencefálica (BHE), o vírus seria capaz de atravessar essa estrutura por dois principais mecanismos. Primeiro, uma vez que a BHE é composta também por células endoteliais, além de astrócitos e pericitos [50] — estes também expressando ECA-2 [51] —, a invasão do tecido endotelial permitiria o acesso direto ao tecido nervoso, utilizando as células da própria BHE como via de entrada [49]; e segundo, ao causar uma reação inflamatória sistêmica na forma de uma tempestade de citocinas, a infecção promove em uma disfunção generalizada da BHE, aumentando sua permeabilidade e abrindo precedentes para que diversas outras substâncias (incluindo o próprio vírus), normalmente barradas pela BHE, cheguem ao SNC e

provoquem diversas disfunções neurológicas por alterações do microambiente celular [46]. Diversas comorbidades associadas à mortalidade por COVID-19 também cursam com comprometimento da integridade BHE, como hipertensão, diabetes e AVE [52].

O acesso indiscriminado do vírus ao parênquima cerebral, aliado à disfunção difusa da BHE pela resposta inflamatória sistêmica e pelo estado pró-trombótico resultante, seriam capazes de explicar manifestações neurológicas generalizadas, como as queixas de névoa cerebral ("brain-fog") e de perda de memória, frequentemente relatadas por pacientes de COVID-19 [53-56]. A incapacidade de recuperar prontamente a estabilidade da BHE após a resolução do quadro agudo da COVID-19 justificaria a permanência desses sintomas cognitivos em alguns pacientes, caracterizando uma das facetas da COVID longa.

Evidências na literatura que corroboram essas hipóteses incluem estudos de microscopia eletrônica, como o realizado por Varga *et al.* [57], no qual foi registrada a passagem direta do SARS-CoV-2 ao parênquima de diversos órgãos através do endotélio vascular, e também estudos com imunomarcadores, que revelaram a presença da proteína S do SARS-CoV-2 no citoplasma de células do endotélio de capilares do SNC [33].

#### 3.2.4 Neuroinvasão pela via do líquido cefalorraquidiano

Um caso de encefalite viral, descrito ainda em abril de 2020 e com positividade para SARS-CoV-2 em reação em cadeia da polimerase (PCR) no líquido cefalorraquidiano (LCR), suscitou a possibilidade de neuroinvasão viral por meio da barreira sangue-LCR. No caso, descrito originalmente por Duong *et al.* [58] e posteriormente atualizado por Huang *et al.* [28], as manifestações da paciente à apresentação foram cefaleia, febre, letargia e um episódio convulsivo inédito. O exame neurológico de sensibilidade não mostrou alterações. Após a hospitalização, a paciente evoluiu com desorientação e alucinações. A saturação de oxigênio se manteve acima de 94% durante o período. O estado mental melhorou gradualmente, atingindo recuperação completa ao dia 12 de hospitalização e, diante do quadro de meningoencefalite com positividade para o vírus no LCR, foi determinado o diagnóstico de encefalite por SARS-CoV-2. O que é especialmente interessante nesse caso é o fato de nenhum outro sistema ter sido envolvido pela infecção. Com exceção da positividade para COVID-19 no *swab* nasofaríngeo, não foram

encontrados sinais de presença viral nos pulmões, tampouco sinais clínicos indicando outra possível via de invasão do SNC, como alterações do olfato.

A barreira sangue-LCR é uma estrutura localizada na interface entre os capilares sanguíneos dos plexos coróides e o LCR que é secretado nos ventrículos cerebrais. Dentre seus componentes estruturais estão as células epiteliais do plexo coróide, que expressam ECA-2 e TMPRSS2, receptores do SARS-CoV-2 [59,60]. Isso sugere a possibilidade de que o vírus, após atingir a vasculatura dos plexos coróides a partir da corrente sanguínea, invada o epitélio local e ganhe o SNC por meio do LCR nos ventrículos, então se difundindo de forma generalizada para o restante do encéfalo. Pellegrini *et al.* [59] demonstraram em estudo com organóides humanos que o SARS-CoV-2 foi capaz de infectar diretamente as células epiteliais do plexo coróide, e o dano celular resultou em extravasamento epitelial que, *in vivo*, seria capaz de liberar vírus e/ou partículas virais no LCR. Essa via explicaria os raros casos de encefalite por SARS-CoV-2 não associada a manifestações pulmonares, anosmia ou alterações hipoxêmicas.

### 3.2.5 Acometimento neurológico pela resposta inflamatória sistêmica

Uma resposta imune desregulada à infecção é um dos principais marcos de gravidade e mortalidade da COVID-19. Essa condição é tipicamente associada a uma tempestade de citocinas, fenômeno caracterizado pela perda da regulação da produção de citocinas pró-inflamatórias e amplamente descrito em associação a quadros graves de COVID-19 [61]. Com o aumento desregulado das citocinas na circulação sanguínea o quadro progride para generalização da resposta inflamatória atingindo escala sistêmica, causando lesão em tecidos previamente hígidos e não necessariamente infectados pelo vírus, incluindo o SNC, o que pode culminar em falência múltipla de órgãos e levar rapidamente à morte [61].

No contexto das síndromes neurológicas inflamatórias em pacientes de COVID-19, como encefalite aguda, ADEM [62] e ATM [63], múltiplos estudos encontraram níveis elevados de citocinas e quimiocinas no LCR desses pacientes. Interleucina (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, ligante de quimiocina com motivo C-X-C (CXCL)8, CXCL10, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), fator de crescimento do endotélio vascular e marcadores de ativação glial e astrocitária são alguns dos marcadores descritos em níveis aumentados no LCR de pacientes de COVID-19 com manifestações neurológicas inflamatórias [46,64-66]. Sabe-se que

algumas dessas citocinas estão associadas diretamente com a disfunção da BHE, entre elas IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-18 [67]. Na grande maioria das encefalites associadas à COVID-19 a PCR para SARS-CoV-2 é negativa no LCR [23], o que fala contra a etiologia de invasão viral direta como mecanismo deflagrador da inflamação, e sugere como causa processos imunomediados associados à resposta inflamatória sistêmica.

No caso do acometimento do SNC pela tempestade de citocinas, é especialmente importante a relação entre estado inflamatório e a permeabilidade da BHE. Ao analisar a integridade da BHE de falecidos de COVID-19 com manifestações neuroinflamatórias, Schwabenland *et al.* [68] encontraram extravasamento endotelial significativamente superior ao dos grupos controle, sugerindo deterioração direta da BHE por mecanismos imunopatológicos mediados por células T. Com a disfunção e o aumento da permeabilidade da BHE, ocorre o aumento do influxo de partículas virais para o SNC [69], induzindo a produção de mais substâncias pró-inflamatórias pelas células da glia e ocasionando aumento da resposta inflamatória local. Este aumento, por sua vez, atrai por meio de mecanismos quimiotáticos mais células T para a vasculatura, o que acentua ainda mais a degradação imunopatológica da BHE e eleva sua permeabilidade, promovendo novamente a entrada de fragmentos virais [46]. Esse ciclo vicioso de dano neurológico imunomediado justificaria as síndromes neuroinflamatórias de pacientes de COVID-19 sem evidências de infecção direta do SNC.

Indo além dos pacientes com síndromes neuroinflamatórias clinicamente evidentes, teoriza-se que a permanência de sintomas neurológicos a longo prazo possa estar associada a uma resposta inflamatória crônica a fragmentos virais remanescentes na corrente sanguínea e/ou em fluidos corporais após a fase aguda da infecção. É conhecida a associação entre estados inflamatórios sistêmicos crônicos e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e declínio cognitivo [70-72]. Um estudo que analisou a presença de 96 proteínas marcadoras de reação inflamatória em pacientes recuperados de COVID-19 encontrou que, mesmo 40 dias depois da infecção, os níveis séricos desses biomarcadores estavam elevados, incluindo em pacientes que tiveram fase aguda assintomática ou apenas sintomas leves [73]. Esses dados concordam com a hipótese de que uma resposta imune incompleta à infecção, com eliminação apenas parcial dos fragmentos virais, permitiria que antígenos residuais perpetuassem o quadro crônico e sutil de

inflamação [74,75], que, quando associado à disfunção da BHE, seria capaz de justificar sintomas neurológicos persistentes após a recuperação da infecção pelo SARS-CoV-2 mesmo em pacientes que não apresentaram quadros evidentes de neuroinflamação durante a fase aguda.

### 3.2.6 Hipoxemia e hipóxia cerebral

A hipoxemia é uma das manifestações características da COVID-19 [76], e em autópsias o principal tipo de lesão tecidual cerebral reportado em pacientes da COVID-19 são lesões cuja etiologia é a hipóxia [77]. A hipoxemia, definida como níveis reduzidos de saturação de oxigênio em sangue arterial ( $\text{SatO}_2$ ), pode causar hipóxia no SNC de forma direta pela queda no suprimento de oxigênio, além de promover vasodilatação cerebral, edema intersticial e acúmulo de metabólitos anaeróbicos, culminando em acidose e edema citotóxico [46]. Essas alterações aumentam a permeabilidade pericelular, agravando lesões na BHE e aumentando sua permeabilidade, favorecendo a ocorrência de lesão cerebral e estimulando a liberação de citocinas pró-inflamatórias [78].

Para além da causa hipoxêmica, é possível que os pacientes apresentem hipóxia no tecido cerebral com  $\text{SatO}_2$  normal por outros mecanismos diversos e ainda não bem compreendidos. Utilizando a fdNIRS (espectroscopia de luz próxima ao infravermelho no domínio da frequência), Adingupu *et al.* [79] encontraram que 24% ( $n = 8$ ) de um grupo de 34 pacientes que tiveram COVID-19 e não foram hospitalizados tinham, apesar de  $\text{SatO}_2$  normal, hipóxia microvascular no tecido do córtex cerebral, em média 7 meses após a fase aguda da doença. No estudo, nenhum dos 17 indivíduos hígidos do grupo controle apresentaram hipóxia cerebral tampouco hipoxemia. Os pacientes hipóxicos tinham mais queixas neurológicas quando comparados aos recuperados de COVID-19 sem hipóxia cerebral ou ao grupo controle.

No contexto da esclerose múltipla (EM), Yang e Dunn [80] propuseram a existência de um ciclo de autorreforço entre hipóxia cerebral e inflamação. No mecanismo proposto, a hipóxia exacerba a inflamação pela via da proilil-hidrolase, e a inflamação é capaz de acentuar a hipóxia cerebral ao promover dano mitocondrial e disfunção endotelial local, que reduz o suprimento sanguíneo aos neurônios. Acredita-se que o mesmo ciclo hipóxia-neuroinflamação aconteça no contexto da síndrome pós-COVID-19 [79], justificando o achado tardio de hipóxia no córtex

cerebral de pacientes que já se recuperaram da infecção aguda e apresentam  $\text{SatO}_2$  normal. Essas alterações acarretariam manifestações neurológicas difusas, como névoa cerebral e perda de memória, frequentemente relatadas em pacientes com síndrome pós-COVID-19.

### 3.2.7 Coagulopatias induzidas pela infecção

Evidências crescentes de que o SARS-CoV-2 é capaz de causar disfunção endotelial difusa, acarretando em estados de hipercoagulabilidade sistêmica e risco elevado de eventos trombóticos [81], permitem que a COVID-19 seja considerada uma doença também vascular e endotelial [82].

Uma revisão sistemática conduzida por Jenner *et al.* [83] encontrou que em um grupo de 2928 pacientes com quadros graves de COVID-19 tratados em unidade de terapia intensiva (UTI), 34% desenvolveram complicações associadas à trombose, 16,1% deles apresentando trombose venosa profunda (TVP) e 12,6% tromboembolismo pulmonar. Nessa mesma revisão, se forem levados em consideração apenas os estudos que realizaram rastreamento sistemático para TVP ao invés de se basear apenas em suspeita clínica, a incidência encontrada foi de 56,3% [83]. Indo além dos eventos trombóticos sistêmicos, foram documentadas desde o começo da pandemia evidências histológicas da presença de microtrombos na vasculatura também do SNC, em diversas autópsias de pacientes com diagnóstico de COVID-19 [84-86].

O estado pró-trombótico associado à infecção pelo SARS-CoV-2 é causado por diversos mecanismos, incluindo dano viral direto às células endoteliais, resposta inflamatória sistêmica desregulada e tempestade de citocinas, oxigenação arterial reduzida, disfunção do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), entre outras alterações metabólicas [87-89]. É possível também que a resposta inflamatória sistêmica inicie quadros trombóticos ao instabilizar placas ateroscleróticas pré-existentes em pacientes com doença aterosclerótica prévia [90].

Concordando com o estado de hipercoagulabilidade causado pelo SARS-CoV-2, dados epidemiológicos mostraram que a COVID-19 é um fator de risco independente para a ocorrência de AVE isquêmico em pacientes hospitalizados, representando um risco ainda maior do que o de comorbidades clássicas como obesidade e doença cardiovascular [91-93]. Não se limitando às síndromes evidentemente agudas, episódios inicialmente subclínicos de oclusão

vascular no SNC, causadas por microtrombos, também podem desencadear perda cognitiva progressiva pela hipoperfusão e isquemia cerebrais, hipoteticamente contribuindo também para o desenvolvimento de demências [54]. Essas patologias serão discutidas em mais detalhes em seções posteriores.

### 3.2.8 Outros mecanismos

Outros mecanismos hipotéticos de dano neurológico pelo SARS-CoV-2 discutidos na literatura incluem a atuação das células imunes como "cavalos de Tróia". Nesse mecanismo uma variedade de células imunes, especialmente macrófagos, positivos para ECA-2 em ensaios imuno-histoquímicos [46], seriam infectados pelo vírus ainda em tecidos linfoides. Partindo do baço e de linfonodos, as células imunes ganhariam a circulação sanguínea e passariam a ser atraídas quimiotaticamente até sítios de inflamação, incluindo sítios neurológicos em quadros de neuroinflamação desencadeados pela tempestade de citocinas, assim transportando o vírus em seu interior até o SNC [69].

Há também a hipótese da via de neuroinvasão pelas junções comunicantes nas células endoteliais da vasculatura do SNC, que seriam danificadas pelo SARS-CoV-2, permitindo sua entrada no SNC. Entretanto, estudos que encontraram invasão cerebral pelo vírus não encontraram junções comunicantes disfuncionais ou estruturalmente danificadas [94], o que fala contra essa hipótese [46].

Há também descrita na literatura a hipótese de dano neurológico resultante de disfunção mitocondrial no SNC após infecção dos neurônios pelo SARS-CoV-2. Os efeitos do SARS-CoV-2 no metabolismo das mitocôndrias já foram descritos na literatura, e acarretam no aumento de espécies reativas de oxigênio e da expressão de genes de enzimas responsáveis pela regulação da glicólise [95]. Esses efeitos levam a uma reorganização dos processos metabólicos da célula infectada, que permite ao vírus utilizar a maquinaria da célula para elevar a produção de seus nucleotídeos para a replicação viral em detrimento da capacidade de produção energética para os processos fisiológicos da célula, o que em última análise resulta em lesão celular difusa. Essas alterações difusas poderiam causar sintomas inespecíficos, em especial o de névoa cerebral [95,96]. Não se sabe se o SARS-CoV-2 tem a capacidade de causar as mesmas alterações metabólicas em neurônios.

### 3.3 Principais patologias e complicações agudas

Através dos mecanismos apresentados nas seções anteriores é possível que a COVID-19 se manifeste no sistema nervoso na forma de síndromes agudas já conhecidas ou precipitando o desenvolvimento de novas condições crônicas neurodegenerativas. Apesar de esta revisão tratar dos efeitos a longo prazo da infecção pelo SARS-CoV-2 no sistema nervoso, essas síndromes agudas têm relevância clínica e epidemiológica pois são capazes de deixar sequelas neurológicas significativas, com grande carga de morbimortalidade global, sendo amplamente discutidas na literatura e tendo consequências crônicas capazes de justificar alguns dos sinais e sintomas observados nos quadros pós-COVID. Essas síndromes agudas e condições crônicas neurodegenerativas serão apresentadas a seguir.

#### 3.3.1 Acidente vascular encefálico isquêmico

A incidência de AVE isquêmico em pacientes hospitalizados de COVID-19 encontrada em grandes estudos multicêntricos varia de 1% a 3% [97-100]. Inicialmente se acreditava que o AVE isquêmico associado à COVID-19 poderia afetar desproporcionalmente mais pacientes jovens, e estudos nas fases iniciais da pandemia encontraram uma média de idade na incidência de AVE menor do que dos AVEs pré-pandemia (63 anos vs. 70 anos) [101]. Entretanto, as evidências são conflitantes e ainda é incerto se a infecção pelo SARS-CoV-2 representa fator de risco para AVE na população jovem ou naqueles que tiveram apenas um quadro leve da doença [102]. Um estudo multicêntrico que avaliou a apresentação de AVEs em diversos departamentos de emergência na Espanha não encontrou diferença significativa na incidência entre pacientes positivos e negativos para SARS-CoV-2 [103].

Por outro lado, não há dúvidas de que pacientes com quadros graves de COVID-19 que necessitam de cuidados intensivos ou de ventilação mecânica têm risco elevado para AVE [98,104]. Como comentado anteriormente, encontrou-se que em pacientes hospitalizados a COVID-19 é um fator de risco isolado para AVE ainda maior do que comorbidades tradicionais, como doença cardiovascular e obesidade [91-93]. O prognóstico de pacientes hospitalizados com COVID-19 e AVE é ruim, com taxas de mortalidade reportadas de até 50% [105] e risco de morte intra-hospitalar cerca de 5x maior em relação aos que não tiveram AVE [106]. Além

disso, os sobreviventes de COVID-19 que tiveram AVEs isquêmicos durante a hospitalização têm níveis de incapacitação significativamente maiores do que os sobreviventes de AVEs isquêmicos não relacionados à COVID-19 [107].

Estudos de neuroimagem encontraram diferenças significativas entre os AVEs isquêmicos associados à COVID-19 e os não associados. Essas diferenças incluem (1) envolvimento multiterritorial: a distribuição multivascular é uma característica comum, sendo observada em até 40% dos casos, contra 10,7% dos casos pré-pandemia [93]; (2) envolvimento de vasos atípicos: foram observados casos de trombose da artéria subclávia [108] e da artéria pericalosa [109]; e (3) oclusão de grandes vasos: observadas em até 60% dos AVEs no contexto da COVID-19 [110,111], contra até 46% historicamente observados antes da emergência do SARS-CoV-2 [93,112].

Presume-se que a etiologia dos AVEs isquêmicos associados à COVID-19 seja multifatorial, estando associada à interação entre o SARS-CoV-2 e os receptores ECA-2 e também ao estado pró-inflamatório e à disfunção endotelial, que potencializam a ocorrência eventos trombóticos de forma difusa [113]. Esses mecanismos foram explicados em mais detalhes nas seções anteriores.

### *3.3.2 Acidente vascular encefálico hemorrágico e microsangramentos*

Além dos AVEs isquêmicos, a COVID-19 está associada também a micro-hemorragias e AVEs hemorrágicos, embora com uma incidência muito menos significativa. A incidência de hemorragia intracraniana documentada é de aproximadamente 0,2% dos casos de COVID-19 [114], e foi observada em até 42% dos pacientes com achados neurorradiológicos anormais [115]. Já as micro-hemorragias representam cerca de 11,1% desses achados radiológicos [93,116].

Apesar de os principais efeitos da COVID-19 na hemostasia serem no sentido pró-trombótico, supõe-se que possam ocorrer eventos hemorrágicos por meio da infrarregulação e destruição de receptores ECA-2 causada pelo SARS-CoV-2, que pode resultar em desregulação do controle da pressão arterial local na microvasculatura, ocasionando picos de pressão capazes de causar ruptura de pequenos vasos e hemorragias no SNC [9,117]. Além disso, a disfunção e/ou destruição da BHE, explicada anteriormente, facilita o desenvolvimento de

micro-hemorragias, reportadas frequentemente no contexto da COVID-19 [118], que eventualmente podem coalescer em hematomas intraparenquimatosos.

Embora o SARS-CoV-2 possa ter um papel nesses eventos hemorrágicos, importante ressalva é o fato de terapias de anticoagulação terem sido determinadas como causa de parte significativa das hemorragias intracranianas em pacientes de COVID-19 [46]. Um estudo encontrou que 60% das hemorragias parenquimatosas no contexto da COVID-19 foram atribuídas ao uso de terapia anticoagulante, enquanto que apenas 30% dos casos foram atribuídos a mecanismos desconhecidos [118]. Outro fator de ressalva é o fato de que, em pacientes críticos recebendo suporte ventilatório invasivo, pressões intratorácicas elevadas podem reduzir o retorno venoso cerebral, o que poderia explicar melhor o desenvolvimento de micro-hemorragias melhor do que a própria infecção pelo SARS-CoV-2 [118].

### *3.3.3 Encefalopatia não inflamatória*

Encefalopatia é definida como um estado de doença caracterizado pelo comprometimento das funções cerebrais levando a redução da capacidade de atividade mental ou a quadros de delirium [9]. No contexto da COVID-19, a encefalopatia acontece na maioria das vezes em doentes críticos, particularmente em quadros de acometimento pulmonar grave, chegando a afetar até um terço dos pacientes hospitalizados [119,120]. A etiologia nesses casos provavelmente se dá pelas diversas complicações sistêmicas típicas da doença crítica, como hipóxia, falência renal, distúrbios eletrolíticos, medicações sedativas e comorbidades [23].

Entretanto, relatos de encefalopatia em pacientes de COVID-19 sem doença pulmonar severa sugerem a existência de outros mecanismos, incluindo disfunção vascular e desregulação bioenergética [121], já que a encefalopatia não associada à infecção pelo SARS-CoV-2 é sabidamente relacionada à disfunção mitocondrial e a lesões isquêmicas [122]. Os achados neurorradiológicos da encefalopatia por COVID-19 incluem hipometabolismo do córtex cerebral à PET [40], com casos documentados de persistência dessas alterações em exames de controle até 7 meses depois do episódio agudo [53], o que denota a possibilidade de acometimento neurológico a longo prazo capaz de justificar ao menos parcialmente os sintomas da COVID longa.

### 3.3.4 Encefalite e outras encefalopatias inflamatórias

A encefalite é definida como encefalopatia com evidências bioquímicas de inflamação cerebral no LCR [123], e a encefalite por SARS-CoV-2 é definida quando esses critérios são atendidos na presença concomitante de confirmação do vírus no LCR ou de anticorpos intratecais contra ele [124]. Na maior parte dos casos de encefalite em pacientes com COVID-19 o LCR é negativo para o SARS-CoV-2 à PCR, sugerindo um mecanismo imunomediado de neuroinflamação [125,126]. A encefalite como manifestação da COVID-19 é uma complicação rara, com incidência estimada entre 0,05% e 0,2% dos casos [9,127,128], e tipicamente ocorre em média após 14 dias do começo dos sintomas respiratórios. A principal forma de apresentação se caracteriza por alteração do nível de consciência e convulsões [128].

Alguns relatos de caso reportaram também a ocorrência de encefalopatias inflamatórias no contexto de síndromes desmielinizantes em pacientes com COVID-19, sendo possivelmente causadas pelo SARS-CoV-2. Essas formas de apresentação são raras, havendo descrições de quadros como EM, ADEM, ATM, e neuromielite óptica associadas à COVID-19 [46,129-131].

### 3.3.5 Doenças neurodegenerativas

A COVID-19 causa diversas implicações fisiopatológicas sabidamente associadas ao risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, em especial as demências. São elas: (1) estado pró-trombótico, capaz de precipitar oclusão vascular no SNC; (2) lesão endotelial, incluindo disfunções da BHE; (3) resposta inflamatória sistêmica e neuroinflamação; (4) hipóxia e hipoperfusão cerebral secundária a doença sistêmica; (5) disfunção mitocondrial, com aumento de espécies reativas de oxigênio; e (6) desregulação do SRAA. Acredita-se que devido a isso o SARS-CoV-2 possa ser capaz de causar perda neurológica e cognitiva progressiva, ou pelo menos acelerar a progressão dessas doenças neurodegenerativas em pacientes predispostos, ao ocasionar episódios de hipoperfusão e isquemia cerebrais além de morte neuronal pelo estado oxidativo resultante da soma desses mecanismos fisiopatológicos [54,95,132].

Apesar de a COVID-19 ser um fenômeno bastante novo, o que dificulta a análise desses desfechos de longo prazo, um corpo considerável de evidências emergentes sugerem de fato uma associação significativa entre a infecção pelo

SARS-CoV-2 e um aumento no risco de doenças neurodegenerativas. Um grande estudo recente avaliou o risco de complicações neurológicas da COVID-19 em uma coorte de 154.068 pacientes acometidos, comparados a 5.638.795 controles contemporâneos e 5.859.621 controles históricos, e encontrou um aumento de 103% no risco de desenvolver doença de Alzheimer após 12 meses da infecção pelo SARS-CoV-2. A razão de risco (OR) encontrada foi de 2,03, ou seja, os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 apresentaram mais que o dobro do risco de desenvolver Alzheimer em relação aos controles [133]. Outro estudo documentou a capacidade do SARS-CoV-2 de interagir com o metabolismo da alfa-sinucleína, proteína diretamente relacionada à fisiopatologia da doença de Parkinson. Os autores demonstraram que o vírus pode induzir patologia "*Lewy-like*" *in vitro*, sugerindo que a infecção pode potencialmente contribuir para a neurodegeneração associada também ao Parkinson [134]. Há relatos também da capacidade da proteína S do SARS-CoV-2 de aumentar a agregação e o acúmulo da proteína tau, típica da doença de Alzheimer [135], e Reiken *et al.* [136] encontraram em autópsias cerebrais quantidades anormais de proteína tau e placas beta-amiloide após casos graves de COVID-19 [136]. Em um estudo que acompanhou 2 portadores de esclerose lateral amiotrófica (ELA), observou-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 acelerou consideravelmente a progressão da doença de base, sugerindo uma associação entre a COVID-19 e os processos neurodegenerativos [137]. O mesmo parece acontecer em pacientes com diagnóstico prévio de doença de Alzheimer, o que explicaria ao menos parcialmente a mortalidade mais alta da COVID-19 encontrada na população com esse diagnóstico prévio [138].

Apesar dessas correlações, esses achados preliminares devem ser interpretados com cautela. É importante ressaltar que não há dados de longo prazo suficientes para confirmar uma relação de causalidade entre a COVID-19 e as doenças neurodegenerativas, e é possível que a aceleração da progressão de doenças como Alzheimer, Parkinson e ELA aconteça no contexto de qualquer doença moderada ou severa, não necessariamente sendo uma característica da patologia do SARS-CoV-2. Dada a grande carga potencial de morbidade global e o grande prejuízo crônico que as doenças neurodegenerativas trazem individual e socialmente, o desenvolvimento de pesquisas que continuem investigando essa associação é crucial para fundamentar o entendimento e desenvolver estratégias preventivas e terapêuticas eficazes para os sobreviventes da COVID-19.

### 3.3.6 Síndromes do sistema nervoso periférico e disautonomia

A relação entre COVID-19 e síndromes do SNP, como a SGB, é conflitante e controversa na literatura. São numerosos os relatos de casos de SGB associados à infecção pelo SARS-CoV-2, mas não há dados suficientes para afirmar uma relação de causalidade [9,23,46]. Epidemiologicamente, apesar de alguns estudos nas fases iniciais do período da pandemia, realizados especialmente na região norte da Itália, terem relatado um aumento expressivo na incidência de SGB, múltiplos estudos em outros países não encontraram dados concordantes e diversos encontraram inclusive quedas no número de diagnósticos da síndrome [139-141]. Esses achados incongruentes falam contra a possibilidade de o SARS-CoV-2 ser o deflagrador direto da síndrome, entretanto não têm escala suficiente para serem confirmatórios. Há também outros fatores de confusão na avaliação desse desfecho, como o fato de as medidas de saúde pública tomadas por diversos países para controle da transmissão do SARS-CoV-2 terem também reduzido significativamente a circulação e a transmissão de agentes sabidamente causadores da SGB, incluindo o *Campylobacter jejuni* [142-144]. Mais estudos epidemiológicos de grande porte são necessários para elucidar a relação entre a COVID-19 e síndromes do SNP.

Quanto à disautonomia, casos têm sido relatados em pacientes com COVID-19, embora dados sobre sua incidência sejam limitados. Em um grande estudo que avaliou as manifestações neurológicas de 841 pacientes hospitalizados com COVID-19, a disautonomia foi identificada em 21 (2,5%) pacientes [145]. Em relatos de caso, como o de Goodman *et al* [146], os sintomas mais comuns relatados incluem tontura postural e pré-síncope, fadiga e intolerância à atividade física. Em testes autonômicos, foram observadas taquicardia postural excessiva, resposta hipertensiva à inclinação da cabeça, hipotensão ortostática e comprometimento sudomotor em um paciente com taquicardia postural excessiva [146,147]. A fisiopatologia da disautonomia associada à COVID-19 ainda não está completamente elucidada, mas é possível que envolva mecanismos imunes para- ou pós-infecciosos, capazes de se manter em atividade mesmo meses após a recuperação da fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2. Sabe-se que outras infecções podem precipitar disautonomia, como observado em casos de síndrome de taquicardia ortostática postural associadas a infecções por *Mycoplasma pneumoniae*, vírus Epstein-Barr, *Trypanosoma cruzi* e *Borrelia burgdorferi*, o que

reforça a possibilidade de processos imunomediados [146]. No contexto da COVID-19, ainda não se sabe se a disautonomia resulta diretamente dos efeitos do vírus nas vias autonômicas ou através de mecanismos imunes.

### *3.3.7 Doenças neuropsiquiátricas*

As principais manifestações neuropsiquiátricas da COVID-19 são ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático e depressão, podendo incluir ou não delírium, psicose, e alterações da percepção da dor [148], como síndromes similares à fibromialgia [149]. Um estudo de coorte retrospectivo que avaliou 236.379 pacientes de COVID-19 encontrou que 17,4% foram diagnosticados com transtorno de ansiedade e 13,7% com transtorno do humor nos 6 meses seguintes ao diagnóstico de COVID-19 [100]. A gravidade das manifestações psiquiátricas foi associada à gravidade do quadro agudo da COVID-19, e ao sexo feminino [148].

É difícil avaliar qual a proporção de quadros neuropsiquiátricos que é diretamente causada pela infecção pelo SARS-CoV-2, dada a presença de inúmeros fatores de confusão naturalmente impostos pelo contexto da pandemia, como isolamento social, períodos prolongados de quarentena, instabilidade econômica e estresse, sabidamente associados ao desenvolvimento de sintomas psiquiátricos [150-152]. Entretanto, acredita-se que algumas alterações metabólicas crônicas associadas à COVID longa tenham um papel, ao menos parcial, no desenvolvimento de condições neuropsiquiátricas. Essas alterações incluem o aumento de citocinas pró-inflamatórias [153,154], o aumento da permeabilidade da BHE e as consequências neuroinflamatórias da invasão viral direta ao SNC [155].

## **3.4 Sinais e sintomas**

Os sintomas persistentes mais frequentemente relatados após 3 meses da infecção incluem fadiga persistente, dificuldade respiratória, queda de cabelo e perda de olfato, juntamente com a manifestação de distúrbios neuropsiquiátricos, como problemas de memória, confusão mental e quadros depressivos [152].

Nesta seção, discutiremos os sinais e sintomas neurológicos mais notadamente associados à COVID-19 longa. Estudos indicam que até 25% dos pacientes que se recuperam da infecção por SARS-CoV-2 desenvolvem sintomas

persistentes, incluindo "*brain fog*", problemas de memória, fadiga, distúrbios do sono e dores de cabeça [148].

### 3.4.1 Fadiga

A fadiga tem sido consistentemente reportada como o sintoma mais prevalente da COVID-19 longa em diversas revisões sistemáticas [17,156], com uma ampla variação em sua prevalência relatada. Na revisão sistemática conduzida por Teodoro *et al.* [157] foi encontrada uma proporção de pacientes relatando fadiga de 35% a 98%, destacando sua natureza variável e impacto significativo [157].

Dentre os 36 estudos incluídos na meta-análise conduzida por Natarajan *et al.*, 21 mostraram sintomas de fadiga, com uma prevalência agregada de 29,2% [158]. Além disso, outra meta-análise envolvendo 18 estudos e 10.530 pacientes indicou que a fadiga era o sintoma neurológico mais comum na COVID longa, afetando 37% dos pacientes [159,160].

Nos estudos que pesquisaram fadiga enquanto desfecho de interesse para análise em pós-COVID, a sua definição e caracterização variaram. Alguns utilizaram métodos padronizados, com uso de questionários específicos de fadiga, como o *Chalder Fatigue Scale* [161], a *Fatigue Assessment Scale* [162] e a *Fatigue Severity Scale* [163], enquanto que outros utilizaram critérios clínicos baseados em sintomas relatados pelos pacientes para definir a presença e intensidade da fadiga, incluindo: cansaço extremo, falta de energia, dificuldade em realizar atividades cotidianas, persistência de sintomas mesmo após o repouso, e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes [102,148,161].

A falta de uniformidade na definição e avaliação da fadiga é uma das complexidades enfrentadas na pesquisa sobre a fadiga pós-COVID. Além disso, é importante interpretar a fadiga na COVID-19 de longa duração com cautela, pois ela ainda suscita debates sobre sua natureza predominante, seja neurológica ou sistêmica.

Estudos sugerem que alterações no SNC, como neuroinflamação, disfunção colinérgica e comprometimento de neurotransmissores, podem contribuir para o desenvolvimento de fadiga em pacientes pós-COVID [102,148,164]. Além disso, a disautonomia, que afeta o sistema nervoso autônomo, também tem sido associada à fadiga e pode ter uma base neurológica [147,165]. Por outro lado, a fadiga também pode ser considerada um sintoma sistêmico da condição, não apenas relacionada a

alterações no SNC, mas também a desequilíbrios metabólicos, inflamação sistêmica, disfunção cardiovascular e muscular, entre outros fatores [148,166,167].

A compreensão da fadiga na COVID-19 de longa duração ainda enfrenta lacunas significativas, incluindo a heterogeneidade nos resultados dos estudos, bem como nas análises e nos instrumentos adotados. A relação entre fadiga e outros sintomas neurológicos, como disfunção cognitiva, também requer investigação adicional [102,161,163].

### 3.4.2 Anosmia e ageusia

Em uma metanálise [168] revisada por Reiss *et al.* [148] verificou-se que 12,2% dos pacientes experimentaram perda completa do olfato (anosmia) e 11,7% perderam totalmente o paladar (ageusia) que persistiram além de 12 semanas após a infecção por COVID-19 [148]. A anosmia e a disgeusia foram mais frequentes em pacientes com PASC, não hospitalizados, indicando diferentes perfis de sintomas entre os grupos [164,169].

Os estudos que investigaram a anosmia em pacientes pós-COVID utilizaram uma variedade de métodos para defini-la e avaliá-la. Foram empregados testes de quimiossensibilidade, incluindo exposição a essências ou óleos e identificação de odores, tanto de forma autoadministrada quanto por profissionais de saúde, bem como, realizada a avaliação clínica e aplicação de questionários [148,170].

Um estudo avaliou a recuperação em 102 pacientes com disfunção olfativa relacionada à COVID-19. A recuperação foi lenta, com apenas 23,5% recuperando o olfato normal após uma média de 216 dias do início dos sintomas. No entanto, a maioria dos pacientes teve a função neuronal olfativa parcialmente restaurada, com hiposmia, enquanto apenas 4% apresentavam anosmia ao decorrer de 3 a 15 meses após a infecção [171].

Danos nos receptores olfativos e gustativos, associados à inflamação e persistência de antígenos virais [102,148], podem desempenhar um papel significativo. Além disso, diferenças genéticas ou de atividade de ligação do ECA-2 para o SARS-CoV-2 podem explicar a variabilidade na incidência de anosmia em COVID longa [148,171,172]. Também estão envolvidos os distúrbios na BHE causados pela infecção e processos neuroinflamatórios nos quais a tempestade de citocinas poderia criar um ciclo vicioso com a ferroptose [173,174].

### 3.4.3 Cefaleia

A cefaleia pós-COVID é um sintoma comum entre pacientes que se recuperam da infecção pelo SARS-CoV-2, apresentando uma ampla variação na prevalência, com números relatados entre 8% e 91% em diferentes estudos. A persistência de cefaleia pôde impactar significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados e, apesar de apresentar-se de formas variáveis, foi mais frequentemente relatada com características de dor latejante, acompanhada de fotofobia e fonofobia [102,157,175].

Um dos mecanismos propostos é a ativação do sistema trigeminovascular, que desempenha um papel importante em dores de cabeça como a enxaqueca [164,175]. Além disso, a inflamação crônica do SNC e o dano hipóxico-isquêmico têm sido implicados como contribuintes para a persistência e intensidade da cefaleia pós-COVID [175]. Outros mecanismos possíveis incluem alterações neuroquímicas, disfunção vascular e respostas imunológicas anormais, todos interagindo de maneira complexa para gerar e perpetuar os sintomas de cefaleia nesse contexto específico [161,164,175].

Essas dores de cabeça podem ser gerenciadas seguindo diretrizes para enxaquecas episódicas, incluindo antiepilépticos, como o topiramato; antidepressivos, como a amitriptilina; e bloqueadores beta-adrenérgicos [176]. Outras manifestações neurológicas frequentemente associadas à cefaleia pós-COVID incluem tontura, alterações cognitivas, e neuropatia periférica, ampliando o espectro de sintomas neurológicos nesse contexto [161,169].

### 3.4.4 Névoa mental e perda cognitiva

O "*brain fog*" ou névoa mental, juntamente com a disfunção cognitiva, é uma preocupação crescente em pacientes pós-COVID-19. Esse fenômeno, embora não tenha uma definição universalmente aceita, é tido como uma constelação de sintomas que incluem diminuição da memória de curto prazo, dificuldade de concentração, fadiga mental e confusão mental, frequentemente relatados por pacientes [166].

Estudos de coorte analisados por Quan *et al.* verificaram a prevalência de sintomas cognitivos persistentes após COVID-19, variando de 7,2% a 59,2% em diferentes populações e períodos de acompanhamento. Por outro lado, os estudos de meta-análise incluídos no mesmo estudo indicam que entre 19,7% e 22% dos

indivíduos diagnosticados com COVID-19 desenvolvem comprometimento cognitivo após três meses ou mais, afetando a função executiva, memória e atenção [177].

Com resultados similares, considerando 70 estudos dentre os 102 incluídos no trabalho de Teodoro *et al.* [157], foi identificado uma frequência variável de 4% a 85% [157]. Já, as 22 revisões sistemáticas incluídas na revisão de Lewthwaite *et al.* [17] revelam que o "*brain fog*" e distúrbios cognitivos representam 15% dos sintomas/complicações mais prevalentes da COVID longa [17]. Adicionalmente, o estudo de Reiss *et al.* [148] verificou que 20 a 35% dos pacientes apresentaram déficits em áreas como concentração, atenção e função executiva após a COVID-19 aguda [148].

Padrões de hipometabolismo em algumas regiões do SNC, como tálamo, tronco encefálico, córtex frontotemporal, córtex cingulado posterior e giro pré-cuneus foram detectados em scans FDG PET/CT em diferentes estudos [9,23,53] e parecem ser dependentes do tempo decorrido após a infecção confirmada por SARS-CoV-2. Por exemplo, as áreas mais profundas e posteriores do SNC parecem exibir hipometabolismo mais tarde após a infecção por COVID-19, enquanto as áreas periféricas e superficiais parecem tender a mostrar hipometabolismo mais cedo [178].

Em pacientes que não passaram por internação hospitalar, foram notados déficits leves, mas estatisticamente significativos, mesmo na ausência de sintomas cognitivos reportados. Na revisão de Teodoro *et al.* [157] a frequência de deficiências cognitivas variou de 59% a 66% para pacientes que passaram por internação e de 31% a 44% para aqueles que não foram hospitalizados [157]. Em um estudo que dividiu os pacientes entre aqueles hospitalizados e os não hospitalizados após a infecção por COVID-19, ambos os grupos relataram uma redução na qualidade de vida em várias áreas [169]. Observou-se também que os pacientes hospitalizados, que eram mais idosos e com mais comorbidades, apresentaram um desempenho cognitivo pior do que os não hospitalizados, sendo o "*brain fog*" o sintoma mais comum (81,2%) [169].

Embora os resultados desses estudos variem, eles apresentam uma semelhança notável em suas conclusões. Fatores como gravidade da doença, necessidade de cuidados intensivos e hipóxia estão entre os mais fortemente associados à pobre função cognitiva nos primeiros seis meses a dois anos após a infecção por SARS-CoV-2 [102,179].

A causa presumida do "*brain fog*" está ligada à ação das citocinas durante a resposta imune prolongada da COVID-19, resultando em neuroinflamação [148,180]. Estudos relacionaram níveis elevados de TNF- $\alpha$  durante a fase aguda da infecção a problemas de memória a longo prazo, a infecção direta de células cerebrais também é considerada um fator [157]. Um estudo longitudinal prospectivo em pacientes com COVID-19 grave após alta da UTI conduzido por Duindam *et al.* [180] sugere que níveis elevados de neurofilamento durante a internação na UTI podem prever o risco de comprometimento cognitivo a longo prazo [180]. Uma associação entre níveis mais baixos de fator neurotrófico derivado do cérebro sérico e declínio cognitivo em pacientes com COVID-19 também foi encontrada, no trabalho de Demir *et al* [181].

A diversidade de resultados nos estudos sobre cognição em pacientes pós-infecção pelo SARS-CoV-2 decorre das diferentes definições de cognição anormal, dos testes neuropsicológicos utilizados e do potencial efeito confundidor de fatores como fadiga, mudanças de humor e ansiedade na realização dos testes. Além disso, os estudos não possuem tempos de acompanhamento equivalentes devido, entre outros fatores, à adoção de nomenclaturas e definições diversas; alguns estudaram a PASC, enquanto outros consideraram a COVID longa, resultando em diferenças nos períodos de avaliação desde a infecção.

## 4 CONCLUSÃO

A evolução da terminologia para descrever a COVID-19 de longa duração começou com o termo "COVID longa", que se tornou popular em meados de 2020, principalmente através das redes sociais. Em dezembro de 2020, instituições médicas emitiram diretrizes sobre o tratamento e acompanhamento desses pacientes. A OMS adotou a definição de "Condição Pós-COVID" para sintomas persistentes até três meses após a infecção. Outros termos, como PASC, também são utilizados, com definições variáveis entre os estudos. Diferentes países e organizações médicas têm suas próprias definições e termos para descrever a COVID-19 de longa duração, refletindo a complexidade da condição.

A variação nas definições da síndrome pós-COVID-19 introduz uma inconsistência nos critérios de inclusão e, conseqüentemente, uma heterogeneidade na população de estudo, potencialmente resultando em viés de seleção. Isso dificulta a comparação entre estudos ao longo do tempo e, como resultado, a agregação de dados em meta-análises e a generalização dos resultados são prejudicadas, reduzindo a confiabilidade das inferências científicas.

Em relação aos mecanismos neuropatogênicos potenciais, a hipótese de neuroinvasão direta pelo nervo olfatório é apoiada pela presença de anosmia/hiposmia e pela detecção de partículas virais na mucosa olfatória. Outros nervos cranianos, como o vago e o glossofaríngeo, também são sugeridos como possíveis rotas de neuroinvasão, especialmente devido aos seus receptores de infecção e aos sintomas como disgeusia e disfagia em pacientes de COVID-19. A neuroinvasão pelo LCR é outra possibilidade.

Somado a isso, a infecção viral pode levar a danos na microvasculatura e disfunções da BHE, permitindo o acesso direto do vírus ao SNC ou desencadeando uma resposta inflamatória sistêmica que compromete a integridade da BHE.

A hipoxemia e a hipóxia cerebral são fenômenos observados em pacientes com COVID-19 e podem resultar em danos diretos ao SNC, além de contribuir para a perpetuação da inflamação e da disfunção da BHE.

Além disso, as coagulopatias induzidas pela infecção também são uma preocupação, com evidências de hipercoagulabilidade sistêmica e formação de microtrombos tanto a nível sistêmico quanto cerebral, aumentando o risco de eventos trombóticos e complicações vasculares.

Estudos mostram diferenças nos AVEs associados à COVID-19, como envolvimento multiterritorial e de grandes vasos. A doença também pode causar hemorragias e micro-hemorragias, embora em menor escala. Além disso, há ocorrência de encefalopatia, tanto inflamatórias quanto não inflamatórias, principalmente em casos graves, podendo levar a comprometimento neurológico a longo prazo. A encefalite é uma complicação rara, mas tem sido documentada.

A COVID-19 também está associada a um maior risco de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, embora mais estudos sejam necessários para confirmar essa relação. Outras complicações incluem síndromes do sistema nervoso periférico e disautonomia, além de manifestações neuropsiquiátricas como ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático.

Dentre os vários sintomas reportados na condição pós-COVID, a fadiga é um dos mais prevalentes, variando de 35% a 98% dos pacientes, mas sua definição e avaliação são complexas devido à falta de uniformidade nos critérios utilizados nos estudos. Ainda que seja multissistêmica, possíveis causas incluem alterações no SNC, disautonomia e desequilíbrios metabólicos.

A anosmia/hiposmia e ageusia persistem em cerca de 12% dos pacientes após 12 semanas da infecção, sendo associadas a danos nos receptores olfativos e gustativos, inflamação e distúrbios na barreira hematoencefálica.

Por sua vez, a cefaleia também é comum após a COVID-19, variando de 8% a 91% dos casos, e pode ser gerenciada com medicamentos específicos para enxaqueca, sugerindo a ativação do sistema trigeminovascular como um dos mecanismos envolvidos.

O "*brain fog*" ou névoa mental é, dentre os sintomas neurológicos, um dos mais prevalentes e estudados. Trata-se de uma preocupação crescente, afetando entre 7,2% a 59,2% dos pacientes, com déficits cognitivos que afetam a memória, atenção e função executiva. Mecanismos propostos incluem neuroinflamação, resposta imune prolongada e danos neuronais diretos.

A COVID-19 continuará a ser um desafio no futuro próximo. Muitas respostas pendentes sobre ela e suas sequelas permanecem, com novas perguntas sendo constantemente formuladas. Resumimos as evidências disponíveis para Posto isto, propomos a criação de um registro internacional para monitorar os efeitos neurológicos da COVID-19, adotando critérios uniformes para diagnosticar e tratar a

síndrome. Endossar a padronização proposta pela OMS na nomenclatura seria valioso para aprimorar a literatura médica. Propomos alcançar um consenso na definição de recuperação completa e adotar uma categorização mais rigorosa dos sintomas, o que auxiliará nos programas de tratamento e reabilitação.

## REFERÊNCIAS

- [1] ZHOU, P.; YANG, X. L.; WANG, X. G; HU, B.. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, Inglaterra, v. 579, p. 270-273, mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
- [2] CHEN, Y.; GUO, Y.; PAN, Y.; ZHAO, Z. J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. **Biochem Biophys Res Commun.**, EUA, v. 525, p. 135-140, fev. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>.
- [3] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Archived: WHO Timeline - COVID-19**. Suíça, 27 de abril de 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>. Acesso em: 6 jun. 2023.
- [4] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. Suíça, 19 de maio de 2024. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 7 jun. 2024.
- [5] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic**. Suíça, 5 de maio de 2023. Disponível em: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic). Acesso em: 6 jun. 2023.
- [6] ZENG, N.; ZHAO, YM.; YAN, W.; LI, C. *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. **Mol Psychiatry**, Inglaterra, v. 28, n. 1, p. 423-433, jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01614-7>.
- [7] GUEDES, B. F. NeuroCOVID-19: a critical review. **Arq Neuro-Psiquiatr.**, Brasil, v. 80, n. 5, p. 281-289, maio 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S136>.
- [8] DOYLE, M. F. Central nervous system outcomes of COVID-19. **Transl Res.**, EUA, v. 241, p. 41-51, mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.09.002>
- [9] AHMAD, S. J.; FEIGEN, C. M.; VAZQUEZ, J. P.; KOBETS, A. J. *et al.* Neurological Sequelae of COVID-19. **J Integr Neurosci.**, Singapura, v. 21, n. 3, p. 77-92, abr. 2022. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.jin2103077>.
- [10] LENG, A.; SHAH, M.; AHMAD, S. A.; PREMRAJ, L. *et al.* Pathogenesis Underlying Neurological Manifestations of Long COVID Syndrome and Potential Therapeutics. **Cells**, Suíça, v. 12, n. 5, p. 816-840, mar. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12050816>.

- [11] PINZON, R. T.; WIJAYA, V. O.; JODY, A. A.; NUNSIO, P. N. *et al.* Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. **J Infect Public Health.**, Inglaterra, v. 15, n. 8, p. 856-869, ago. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.06.013>.
- [12] CALLARD, F.; PEREGO, E. How and why patients made Long Covid. **Soc Sci Med.** Reino Unido, v. 268, jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426>.
- [13] RAMOS JR., A. N. Desafios da COVID longa no Brasil: uma agenda inacabada para o Sistema Único de Saúde. **Cad Saúde Pública.**, Brasil, v. 40, n. 2, p. e00008724, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT008724>.
- [14] VENKATESAN, P. NICE guideline on long COVID. **Lancet Respir Med.**, v. 9, n. 2, p. 129, jan. 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X).
- [15] SORIANO, J. B.; MURTHY, S.; MARSHALL, J. C.; RELAN, P. *et al.* A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. **Lancet Infect Dis.**, Espanha, v. 22, n. 4, p. e102-e107, abr. 2022. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9).
- [16] THAWEETHAI, T.; JOLLEY, S. E.; KARLSON, E. W.; LEVITAN, E. B. *et al.* Development of a definition of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. **JAMA.** EUA, v. 329, n. 22, p. 1934-1946, maio 2023. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8823>.
- [17] LEWTHWAITE, H.; BYRNE, A.; BREW, B.; GIBSON, P. G. *et al.* Treatable traits for long COVID. **Respirology.**, Austrália, v. 28, n. 11, p. 1005-1022, nov. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.14596>.
- [18] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Long COVID or post-COVID conditions.** EUA, mar. 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>. Acesso em: 3 abr. 2024.
- [19] TURNER, T.; ELLIOT, J.; TENDAL, B.; VOGEL, J. P. *et al.* The Australian living guidelines for the clinical care of people with COVID-19: What worked, what didn't and why, a mixed methods process evaluation. **PLoS ONE.**, Austrália, v. 17, n. 1, p. e0261479, jan 2022. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261479>.
- [20] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Post-COVID conditions: Information for healthcare providers.** EUA, feb. 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>. Acesso em: 3 abr. 2024.
- [21] MILL, J. G.; POLESE, J. Síndrome Pós-COVID ou COVID Longa: Um Novo Desafio para o Sistema de Saúde. **Arq Bras Cardiol.**, Brasil, v. 120, n. 11, 2023. DOI: <https://dx.doi.org/10.36660/abc.20230750>.

- [22] ROZEN, T. D. Daily persistent headache after a viral illness during a worldwide pandemic may not be a new occurrence: Lessons from the 1890 Russian/Asiatic flu. **Cephalalgia.**, EUA, v. 40, n 13, p. 1406-1409, nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1177/0333102420965132>.
- [23] BALCOM, E. F.; NATH, A.; POWER, C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. **Brain.**, Canadá, v. 144, n. 12, p. 3576-3588, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awab302>.
- [24] HONIGSBAUM, M.; KRISHNAN, L. Taking pandemic sequelae seriously: from the Russian influenza to COVID-19 long-haulers. **Lancet.**, Inglaterra, v. 396, n. 10260, p. 1389-1391, out. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32134-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32134-6).
- [25] AKBARIALIABAD, H.; TAGHRIR, M. H.; ABDOLLAHI, A.; GHAMRAMANI, N. *et al.* Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. **Infection.**, Irã, v. 49, n. 9, p. 1163-1186, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01666-x>.
- [26] BALCOM, E. F.; RODA, W. C.; COHEN, E. A.; LI, M. Y. *et al.* HIV-1 persistence in the central nervous system: viral and host determinants during antiretroviral therapy. **Curr Opin Virol.**, Canadá, v. 38, p. 54-62, out. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.06.004>.
- [27] BRADSHAW, J. M.; VENKATESAN, Arun. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. **Neurotherapeutics.**, EUA, v. 13, n. 3, p. 493-508, jun. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0433-7>.
- [28] HUANG, Y. H.; JIANG, D.; HUANG, J. T. SARS-CoV-2 Detected in Cerebrospinal Fluid by PCR in a Case of COVID-19 Encephalitis. **Brain Behav Immun.**, EUA, v. 87, p. 149, jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.012>.
- [29] FUMAGALLI, V.; RAVÀ, M.; MAROTTA, D.; LUCIA, P. D. *et al.* Administration of aerosolized SARS-CoV-2 to K18-hACE2 mice uncouples respiratory infection from fatal neuroinvasion. **Sci Immunol.**, Itália, v. 7, n. 67, jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl9929>.
- [30] GALEA, M.; AGIUS, M.; VASSALLO, N. Neurological manifestations and pathogenic mechanisms of COVID-19. **Neurol Res.**, Malta, v. 44, n. 7, p. 571-582, jul 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/01616412.2021.2024732>.
- [31] YACHOU, Y.; IDRISSE, A. E.; BELAPASOV, V.; BENALI, S. A. *et al.* Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. **Neurol Sci.**, Rússia, v. 41, n. 10, p. 2657-2669, out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>.
- [32] LOPEZ-LEON, S.; WEGMAN-OSTROSKY, T.; PERELMAN, C.; SEPULVEDA, R. *et al.* More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and

- meta-analysis. **Sci Rep.**, EUA, v. 11, n. 1, p. 16144, ago. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>.
- [33] MEINHARDT, J.; RADKE, J.; DITTMAYER, C.; FRANZ, J. *et al.* Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. **Nat Neurosci.**, Alemanha, v. 24, n. 2, p. 168-175, fev. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>.
- [34] NETLAND, J.; MEYERHOLZ, D. K.; MOORE, S.; CASSELL, M. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. **J Virol.**, EUA, v. 82, n. 15, p. 7264-7275, ago. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.00737-08>.
- [35] JACKSON, C. B.; FARZAN, M.; CHEN, B.; CHOE, H. *et al.* Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nat Rev Mol Cell Biol.**, EUA, v. 23, n. 1, p. 3-20, jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>.
- [36] BRANN, D. H. TSUKAHARA, T.; WEINREB, C.; LIPOVSEK M. *et al.* Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. **Sci Adv.**, EUA, v. 6, n. 31, jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>.
- [37] KHAN, M. YOO, S.; CLIJSTERS, M.; BACKAERT, W. *et al.* Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. **Cell.**, Bélgica, v. 184, n. 24, p. 5932-5949, nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.027>.
- [38] POLITI, L. S.; SALSANO, E.; GRIMALDI, M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. **JAMA Neurol.**, Itália, v. 77, n. 8, p. 1028-1029, ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2125>.
- [39] KANDEMIRLI, S. G.; ALTUNDAG, A.; YILDIRIM, D.; SANLI, D. E. T. *et al.* Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia. **Acad Radiol.**, Alemanha, v. 28, n. 1, p. 28-35, jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.10.006>.
- [40] GUEDJ, E.; CAMPION, J. Y.; DUDOUET, P.; KAPHAN, E. *et al.* 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. **Eur J Nucl Med Mol Imaging.**, França, v. 48, n. 9, p. 2823-2833, ago. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4>.
- [41] SAUVE, F.; NAMPOOTHIRI, S.; CLARKE, S. A.; FERNANDOIS, D. *et al.* Long-COVID cognitive impairments and reproductive hormone deficits in men may stem from GnRH neuronal death. **EBioMedicine.**, França, v. 96, out. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104784>.
- [42] VITALE-CROSS, L.; SZALAYOVA, I.; SCOGGINS, A.; PALKOVITS, M. *et al.* SARS-CoV-2 entry sites are present in all structural elements of the human glossopharyngeal and vagal nerves: Clinical implications. **EBioMedicine.**, Hungria, v. 78, abr. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103981>.

- [43] AOYAGI, Y.; OHASHI, M.; FUNAHASHI, R.; OTAKA, Y. *et al.* Oropharyngeal Dysphagia and Aspiration Pneumonia Following Coronavirus Disease 2019: A Case Report. **Dysphagia.**, Japão, v. 35, n. 4, p. 545-548, ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00455-020-10140-z>.
- [44] LI, Y.; BAI, W.; HASHIKAWA, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. **J Med Virol.**, China, v. 92, n. 6, p. 552-555, jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>.
- [45] SONG, W. HUI, C. K. M.; HULL, J. H.; BIRRING, S. S. *et al.* Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. **Lancet Respir Med.**, Coreia do Sul, v. 9, n. 5, p. 533-544, maio 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00125-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00125-9).
- [46] DAI, X.; CAO, X.; JIANG, Q.; WU, B. *et al.* Neurological complications of COVID-19. **QJM.**, China, v. 116, n. 3, p. 161-180, mar. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac272>.
- [47] SHI, Y.; LI, Z.; YANG, C.; LIU, C. The role of gut-brain axis in SARS-CoV-2 neuroinvasion: Culprit or innocent bystander? **Brain Behav Immun.**, China, v. 94, p. 476-477, maio 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.024>.
- [48] MESSLINGER, K.; NEUHUBER, W.; MAY, A. Activation of the trigeminal system as a likely target of SARS-CoV-2 may contribute to anosmia in COVID-19. **Cephalalgia.**, Alemanha, v. 42, n. 2, p. 176-180, fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/03331024211036665>.
- [49] WAN, D.; DU, T.; HONG, W.; CHEN, L. *et al.* Neurological complications and infection mechanism of SARS-COV-2. **Signal Transduct Target Ther.**, China, v. 6, n. 1, p. 406, nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00818-7>.
- [50] POČIŪTĖ, A.; PIVORIŪNAS, A.; VERKHRATSKY, A. Astrocytes dynamically regulate the blood-brain barrier in the healthy brain. **Neural Regen Res.**, Lituânia, v. 19, n. 4, p. 709-710, abr. 2024. DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.382248>.
- [51] BOCCI, M.; OUDENAARDEN, C.; SÀENZ-SARDÀ, X.; SIMRÉN, J. *et al.* Infection of Brain Pericytes Underlying Neuropathology of COVID-19 Patients. **Int J Mol Sci.**, Suécia, v. 22, n. 21, out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222111622>.
- [52] YANG, Y.; ROSENBERG, G. A. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. **Stroke.**, EUA, v. 42, n. 11, p. 3323-3328, nov. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.608257>.
- [53] HUGON, J.; MSIKA, E.; QUENEAU, M.; FARID, K. *et al.* Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. **J Neurol.**, França, v. 269, n. 1, p. 44-46, jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10655-x>.

- [54] MINERS, S.; KEHOE, P. G.; LOVE, S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. **Alzheimers Res Ther.**, Reino Unido, v. 12, n. 1, p. 170, dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00744-w>.
- [55] TARIBAGIL, P.; CREER, D.; TAHIR, H. 'Long COVID' syndrome. **BMJ Case Rep.**, Reino Unido, v. 14, n. 4, abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241485>.
- [56] BUNGENBERG, J.; HUMKAMP, K.; HOHENFELD, C.; RUST, M. I. *et al.* Long COVID-19: Objectifying most self-reported neurological symptoms. **Ann Clin Transl Neurol.**, Alemanha, v. 9, n. 2, p. 141-154, fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/acn3.51496>.
- [57] VARGA, Z.; FLAMMER, A. J.; STEIGER, P.; HABERECKER, M. *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **Lancet.**, Suíça, v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, maio 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5).
- [58] DUONG, L.; XU, P.; LIU, A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. **Brain Behav Immun.**, EUA, v. 87, p. 33, jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.024>.
- [59] PELLEGRINI, L.; ALBECKA, A.; MALLERY, D. L.; KELLNER, M. J. *et al.* SARS-CoV-2 Infects the Brain Choroid Plexus and Disrupts the Blood-CSF Barrier in Human Brain Organoids. **Cell Stem Cell.**, Reino Unido, v. 27, n. 6, p. 951-961, dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.10.001>.
- [60] DEFFNER, F. SCHARR, M.; KLINGENSTEIN, S.; KLINGENSTEIN, M. *et al.* Histological Evidence for the Enteric Nervous System and the Choroid Plexus as Alternative Routes of Neuroinvasion by SARS-CoV2. **Front Neuroanat.**, Alemanha, v. 14, out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.596439>.
- [61] YE, Q.; WANG, B.; MAO, J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. **J Infect.**, China, v. 80, n. 6, p. 607-613, jun 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
- [62] REICHARD, R. R.; KASHANI, K. B.; BOIRE, N. A.; CONSTANTOPOULOS, E. *et al.* Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. **Acta Neuropathol.**, EUA, v. 140, n.1, p. 1-6, jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02166-2>.
- [63] ROMÁN, G. C.; GRACIA, F.; TORRES, A.; PALACIOS, A. *et al.* Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). **Front Immunol.**, EUA, v. 12, n. 653786, abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653786>.
- [64] PILOTTO, A.; MASCIOCCHI, S.; VOLONGHI, I.; GIULI, V. D. *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Encephalitis Is a Cytokine Release Syndrome: Evidences From Cerebrospinal Fluid Analyses.

- Clin Infect Dis.**, Itália, v. 73, n. 9, e3019-e3026, nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1933>.
- [65] BODRO, M.; COMPTA, Y.; LLANSÓ, L.; ESTELLER, D. *et al.* Increased CSF levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-associated encephalitis. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.**, Espanha, v. 7, n. 5, jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000821>.
- [66] ESPÍNDOLA, O. M.; GOMES, Y. C. P.; BRANDÃO, C. O.; TORRES, R. C. *et al.* Inflammatory Cytokine Patterns Associated with Neurological Diseases in Coronavirus Disease 2019. **Ann Neurol.**, Brasil, v. 89, n. 5, p. 1041-1045, maio 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.26041>.
- [67] ERICKSON, M. A.; BANKS, W. A. Neuroimmune Axes of the Blood-Brain Barriers and Blood-Brain Interfaces: Bases for Physiological Regulation, Disease States, and Pharmacological Interventions. **Pharmacol Rev.**, EUA, v. 70, n. 2, p. 278-314, abr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.117.014647>.
- [68] SCHWABENLAND, M.; SALIÉ, H.; TANEVSKI, J.; KILLMER, S. *et al.* Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions. **Immunity.**, Alemanha, v. 54, n. 7, p. 1594-1610, jul. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.002>.
- [69] IADECOLA, C.; ANRATHER, J.; KAMEL, H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. **Cell.**, EUA, v. 183, n. 1, p. 16-27, out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.028>.
- [70] WALKER, A. W.; HOOGEVEEN, R. C.; FOLSOM, A. R.; BALLANTYNE, C. M. *et al.* Midlife systemic inflammatory markers are associated with late-life brain volume: The ARIC study. **Neurology.**, EUA, v. 89, n. 22, p. 2262-2270, nov. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004688>.
- [71] CORLIER, F.; HAFZALLA, G.; FASKOWITZ, J.; KULLER, L. H. *et al.* Systemic inflammation as a predictor of brain aging: Contributions of physical activity, metabolic risk, and genetic risk. **Neuroimage.**, EUA, v. 172, p. 118-129, maio 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.027>.
- [72] HENEKA, M. T.; CARSON, M. J.; KHOURY, J. E.; LANDRETH, G. E. *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Lancet Neurol.**, Alemanha, v. 14, n. 4, p. 388-405, abr. 2015. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)70016-5).
- [73] DOYKOV, I.; HÄLLQVIST, J.; GILMOUR, K. C.; GRANDJEAN, L. *et al.* 'The long tail of Covid-19' - The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. **F1000Res.**, Reino Unido, v. 9, n. 1349, nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.27287.2>.
- [74] BAIG, A. M. Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. **ACS Chem Neurosci.**, Paquistão, v. 11, n. 24, p. 4017-4020, dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00725>.

- [75] ANAYA, J. M.; ROJAS, M.; SALINAS, M. L.; RODRÍGUEZ, Y. *et al.* Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. **Autoimmun Rev.**, Colômbia, v. 20, n. 11, p. 102947, nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102947>.
- [76] JAHANI, M.; DOKANEHEIFARD, S.; MANSOURI, K. Hypoxia: a key feature of COVID-19 launching activation of HIF-1 and cytokine storm. **J Inflamm (Lond)**, Irã, v. 17, n. 33, out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12950-020-00263-3>.
- [77] MAIESE, A.; MANETTI, A. C.; BOSETTI, C.; DUCA, F. D. *et al.* SARS-CoV-2 and the brain: A review of the current knowledge on neuropathology in COVID-19. **Brain Pathol.**, Itália, v. 31, n. 6, nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/bpa.13013>.
- [78] ERICKSON, M. A.; RHEA, E. M.; KNOPP, R. C.; BANKS, W. A. Interactions of SARS-CoV-2 with the Blood-Brain Barrier. **Int J Mol Sci.**, EUA, v. 22, n. 5, mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052681>.
- [79] ADINGUPU, D. D.; SOROUSH, A.; HANSEN, A.; TWOMEY, R. *et al.* Brain hypoxia, neurocognitive impairment, and quality of life in people post-COVID-19. **J Neurol.**, Canadá, v. 270, n. 7, p. 3303-3314, jul. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11767-2>.
- [80] YANG, R.; DUNN, J. F. Multiple sclerosis disease progression: Contributions from a hypoxia-inflammation cycle. **Mult Scler.**, Canadá, v. 25, n. 13, p. 1715-1718, jul. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458518791683>.
- [81] PERAMO-ÁLVAREZ, F. P.; LÓPEZ-ZÚÑIGA, M. A.; LÓPEZ-RUZ, M. Á. Secuelas médicas de la COVID-19. **Med Clin (Barc)**, Espanha, v. 157, n. 8, p. 388-394, out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.medcli.2021.04.023>.
- [82] SUO-WEN, X.; ILYAS, I.; WENG, J. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. **Acta Pharmacol Sin.**, China, v. 44, n. 4, p. 695-709, abr. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>.
- [83] JENNER, W. J.; KANJI, R.; MIRSADRAEE, S.; GUE, Y. X. *et al.* Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review. **J Thromb Thrombolysis.**, Reino Unido, v. 51, n. 3, p. 595-607, abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02394-7>.
- [84] KIRSCHENBAUM, D.; IMBACH, L. L.; ULRICH, S.; RUSHING, E. J. *et al.* Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. **Lancet.**, Suíça, v. 396, n. 10245, p. 166, jul. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31525-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31525-7).
- [85] FABBRI, V. P.; FOSCHINI, M. P.; LAZZAROTTO, T.; GABRIELLI, L. *et al.* Brain ischemic injury in COVID-19-infected patients: a series of 10 post-mortem cases. **Brain Pathol.**, Itália, v. 31, n. 1, p. 205-210, jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/bpa.12901>.

- [86] BRYCE, C.; GRIMES, Z.; PUJADAS, E.; AHUJA, S. *et al.* Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. **Mod Pathol.**, EUA, v. 34, n. 8, p. 1456-1467, ago. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00793-y>.
- [87] ZAKERI, A.; JADHAV, A. P.; SULLENGER, B. A.; NIMJEE, S. M. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. **J Neurointerv Surg.**, EUA, v. 13, n. 3, p. 202-206, mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-016794>.
- [88] GUPTA, N.; ZHAO, Y.; EVANS, C. E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. **Thromb Res.**, Índia, v. 181, p. 77-83, set. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>.
- [89] VERDECCHIA, P.; CAVALLINI, C.; SPANEVELLO, A.; ANGELI F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. **Eur J Intern Med.**, Itália, v. 76, p. 14-20, jun 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>.
- [90] ESENWA, C.; CHENG, N. T.; LIPSITZ, E.; HSU, K. *et al.* COVID-19-Associated Carotid Atherothrombosis and Stroke. **AJNR Am J Neuroradiol.**, EUA, v. 41, n. 11, p. 1993-1995, nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.a6752>.
- [91] BELANI, P.; SCHEFFLEIN, J.; KIHIRA, S.; RIGNEY, B. *et al.* COVID-19 Is an Independent Risk Factor for Acute Ischemic Stroke. **AJNR Am J Neuroradiol.**, EUA, v. 41, n. 8, p. 1361-1364, ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.a6650>.
- [92] KATZ, J. M.; LIBMAN, R. B.; WANG, J. J.; SANELLI, P. *et al.* Cerebrovascular Complications of COVID-19. **Stroke.**, EUA, v. 51, n. 9, e227-e231, set. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.031265>.
- [93] CHANG, S.; SCHECHT, M.; JAIN, R.; BELANI, P. Acute Neurological Complications of Coronavirus Disease. **Neuroimaging Clin N Am.**, EUA, v. 33, n. 1, p. 57-68, fev. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nic.2022.07.003>.
- [94] ZHANG, L.; ZHOU, L.; BAO, L.; LIU, J. *et al.* SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration. **Signal Transduct Target Ther.**, China, v. 6, n. 1, p. 337, set. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00719-9>.
- [95] DENARO, C. A.; HALOUSH, Y. I.; HSIAO, S. Y.; ORGERA, J. J. *et al.* COVID-19 and neurodegeneration: The mitochondrial connection. **Aging Cell.**, EUA, v. 21, n. 11, nov. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/acer.13727>.
- [96] STEFANO, G. B.; PTACEK, R.; PTACKOVA, H.; MARTIN, A. *et al.* Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce 'Brain Fog' and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. **Med Sci Monit.**, República Tcheca, v. 27, jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.12659/msm.930886>.

- [97] CHOU, S. H.; BEGHI, E.; HELBOK, R.; MORO, E. *et al.* Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. **JAMA Netw Open.**, EUA, v. 4, n. 5, maio 2021. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131>.
- [98] SLUIS, W. M.; LINSCHOTEN, M.; BUIJS, J. E.; BIESBROEK, J. M. *et al.* Risk, Clinical Course, and Outcome of Ischemic Stroke in Patients Hospitalized With COVID-19: A Multicenter Cohort Study. **Stroke.**, Holanda, v. 52, n. 12, p. 3978-3986, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.034787>.
- [99] KHANDELWAL, P.; AL-MUFTI, F.; TIWARI, A.; SINGLA, A. *et al.* Incidence, Characteristics and Outcomes of Large Vessel Stroke in COVID-19 Cohort: An International Multicenter Study. **Neurosurgery.**, EUA, v. 89, n. 1, E35-E41, jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyab111>.
- [100] TAQUET, M.; GEDDES, J. R.; HUSAIN, M.; LUCIANO, S. *et al.* 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. **Lancet Psychiatry.**, Reino Unido, v. 8, n. 5, p. 416-427, maio 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00084-5).
- [101] YAGHI, S.; ISHIDA, K.; TORRES, J.; GRORY, B. M. *et al.* SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. **Stroke.**, EUA, v. 51, n. 7, p. 2002-2011, jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.030335>.
- [102] WESSELINGH, R. Prevalence, pathogenesis and spectrum of neurological symptoms in COVID-19 and post-COVID-19 syndrome: a narrative review. **Med J Aust.**, Austrália, v. 219, n. 5, p. 230-236, set. 2023. DOI: <https://doi.org/10.5694/mja2.52063>.
- [103] GARCÍA-LAMBERECHTS, E. J.; MIRÓ, O.; FRAGIEL, M.; LLORENS, P. *et al.* A case-control analysis of stroke in COVID-19 patients: Results of unusual manifestations of COVID-19-study 11. **Acad Emerg Med.**, Espanha, v. 28, n. 11, p. 1236-1250, nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/acem.14389>.
- [104] SHAKIL, S. S.; EMMONS-BELL, S.; RUTAN, C.; WALCHOK, J. *et al.* Stroke Among Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. **Stroke.**, EUA, v. 53, n. 3, p. 800-807, mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.035270>.
- [105] JAIN, R.; YOUNG, M.; DOGRA, S.; KENNEDY, H. *et al.* COVID-19 related neuroimaging findings: A signal of thromboembolic complications and a strong prognostic marker of poor patient outcome. **J Neurol Sci.**, EUA, v. 414, jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116923>.
- [106] NANNONI, S.; GROOT, R.; BELL, S.; MARKUS, H. S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Int J Stroke.**, Reino Unido, v. 16, n. 2, p. 137-149, fev. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>.
- [107] NTAIOS, G.; MICHEL, P.; GEORGIPOULOS, G.; GUO, Y. *et al.* Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic

- Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. **Stroke.**, Grécia, v. 51, n. 9, e254-e258, set. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.031208>.
- [108] JOHN, S.; KESAV, P.; MIFSUD, V. A.; PIECHOWSKI-JOZWIAK, B. *et al.* Characteristics of Large-Vessel Occlusion Associated with COVID-19 and Ischemic Stroke. **AJNR Am J Neuroradiol.**, Emirados Arabes Unidos, v. 41, n. 12, p. 2263-2268, dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.a6799>.
- [109] MORASSI, M.; BAGATTO, D.; COBELLI, M.; D'AGOSTINI, S. *et al.* Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. **J Neurol.**, Itália, v. 267, n. 8, p. 2185-2192, ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09885-2>.
- [110] HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, F.; VALENCIA, H. S.; BARBELLA-APONTE, R. A.; COLLADO-JIMÉNEZ, R. *et al.* Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. **Brain.**, Espanha, v. 143, n. 10, p. 3089-3103, out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa239>.
- [111] KIHIRA, S.; SCHEFFLEIN, J.; MAHMOUDI, K.; RIGNEY, B. *et al.* Association of Coronavirus Disease (COVID-19) With Large Vessel Occlusion Strokes: A Case-Control Study. **AJR Am J Roentgenol.**, EUA, v. 216, n. 1, p. 150-156, jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.2214/ajr.20.23847>.
- [112] RENNERT, R. C.; WALI, A. R.; STEINBERG, J. A.; SANTIAGO-DIEPPA, D. R. *et al.* Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. **Neurosurgery.**, EUA, v. 85, jul. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz042>.
- [113] POURCIAU, P.; SMITH, B. C. Stroke Risk Related to Coronavirus Disease-2019: What Have We Learned? **Crit Care Nurs Clin North Am.**, EUA, v. 35, n. 1, p. 53-65, mar. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2022.10.001>.
- [114] SIEGLER, J. E.; CARDONA, P.; ARENILLAS, J. F.; TALAVERA, B. *et al.* Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: The SVIN COVID-19 Multinational Registry. **Int J Stroke.**, EUA, v. 16, n. 4, p. 437-447, jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/1747493020959216>.
- [115] YOON, B. C.; BUCH, K.; LANG, M.; APPLEWHITE, B. P. *et al.* Clinical and Neuroimaging Correlation in Patients with COVID-19. **AJNR Am J Neuroradiol.**, EUA, v. 41, n. 10, p. 1791-1796, out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.a6717>.
- [116] GULKO, E.; OLEKSK, M. L.; GOMES, W.; ALI, S. *et al.* MRI Brain Findings in 126 Patients with COVID-19: Initial Observations from a Descriptive Literature Review. **AJNR Am J Neuroradiol.**, EUA, v. 41, n. 12, p. 2199-2203, dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.a6805>.
- [117] RAZAVI-SHARIFI, A.; KARIMI, N.; ROUHANI, N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? **New Microbes New Infect.**, Irã, v. 35, n. 100669, mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100669>.

- [118] LIN, E.; LANTOS, J. E.; STRAUSS, S. B.; PHILLIPS, C. D. *et al.* Brain Imaging of Patients with COVID-19: Findings at an Academic Institution during the Height of the Outbreak in New York City. **AJNR Am J Neuroradiol.**, EUA, v. 41, n. 11, p. 2001-2008, nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.a6793>.
- [119] TONIOLO, S.; LORENZO, F. D.; SCARIONI, M.; FREDERIKSEN, K. S. *et al.* Is the Frontal Lobe the Primary Target of SARS-CoV-2? **J Alzheimers Dis.**, Reino Unido, v. 81, n. 1, p. 75-81, maio 2021. DOI: <https://doi.org/10.3233/jad-210008>.
- [120] LUIGETTI, M.; IORIO, R.; BENTIVOGLIO, A. R.; TRICOLI, L. *et al.* Assessment of neurological manifestations in hospitalized patients with COVID-19. **Eur J Neurol.**, Itália, v. 27, n. 11, p. 2322-2328, nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.14444>.
- [121] FARHADIAN, S.; GLICK, L. R.; VOGELS, C. B. F.; THOMAS, J. *et al.* Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19. **BMC Neurol.**, EUA, v. 20, n. 1, p. 248, jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01812-2>.
- [122] HEMING, N.; MAZERAUD, A.; VERDONK, F.; BOZZA, F. A. *et al.* Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. **Crit Care.**, França, v. 21, n. 1, p. 65, mar. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1643-z>.
- [123] VARATHARAJ, A.; THOMAS, N.; ELLUL, M. A.; DAVIES, N. W. S. *et al.* Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. **Lancet Psychiatry.**, Reino Unido, v. 7, n. 10, p. 875-882, out. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30287-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30287-x).
- [124] ELLUL, M. A.; BENJAMIN, L.; SINGH, B.; LANT, S. *et al.* Neurological associations of COVID-19. **Lancet Neurol.**, Reino Unido, v. 19, n. 9, p. 767-783, set. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30221-0).
- [125] CAO, A.; ROHAUT, B.; GUENNEC, L. L.; SAHEB, S. *et al.* Severe COVID-19-related encephalitis can respond to immunotherapy. **Brain.**, França, v. 143, n. 12, dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa337>.
- [126] GUILMOT, A.; SLOOTJES, S. M.; SELLIMI, A.; BRONCHAIN, M. *et al.* Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. **J Neurol.**, Bélgica, v. 268, n. 3, p. 751-757, mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10108-x>.
- [127] PILOTTO, A.; MASCIOCCHI, S.; VOLONGHI, I.; CRABBIO, M. *et al.* Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study. **J Infect Dis.**, Itália, v. 223, n. 1, p. 28-37, jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa609>.
- [128] SLOW, I.; LEE, K. S.; ZHANG, J. J. Y.; SAFFARI, S. E. *et al.* Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. **Eur J Neurol.**, Singapura, v. 28, n. 10, p. 3491-3502, out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.14913>.

- [129] YAVARI, F.; RAJI, S.; MORADI, F.; SAEIDI, M. Demyelinating Changes Alike to Multiple Sclerosis: A Case Report of Rare Manifestations of COVID-19. **Case Rep Neurol Med.**, Irã, v. 2020, dez 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/6682251>.
- [130] CORRÊA, D. G.; LIMA, F. C. S.; BEZERRA, D. C.; JÚNIOR, A. C. C. *et al.* COVID-19 associated with encephalomyeloradiculitis and positive anti-aquaporin-4 antibodies: Cause or coincidence? **Mult Scler.**, Brasil, v. 27, n. 6, p. 973-976, maio 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458520949988>.
- [131] PATERSON, R. W.; BROW, R. L.; BENJAMIN, L.; NORTLEY, R. *et al.* The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. **Brain.**, Reino Unido, v. 143, n. 10, p. 3104-3120, out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>.
- [132] FU, Y-W.; XU, H-S; LIU, S-J. COVID-19 and neurodegenerative diseases. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.**, China, v. 26, n. 12, p. 4535-4544. DOI: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202206\\_29093](https://doi.org/10.26355/eurrev_202206_29093).
- [133] XU, E.; XIE, Y.; AL-ALY, Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. **Nat Med.**, EUA, v. 28, n. 11, p. 2406-2415, nov. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02001-z>.
- [134] WU, Z.; ZHANG, X.; HUANG, Z.; MA, K. SARS-CoV-2 Proteins Interact with Alpha Synuclein and Induce Lewy Body-like Pathology In Vitro. **Int J Mol Sci.**, China, v. 23, n. 6, p. 3394, mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23063394>.
- [135] LIU, S.; HOSSINGER, A.; HEUMÜLLER, S.; HORNBERGER, A. *et al.* Highly efficient intercellular spreading of protein misfolding mediated by viral ligand-receptor interactions. **Nat Commun.**, Alemanha, v. 12, n. 1, p. 5739, out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25855-2>.
- [136] REIKEN, S.; SITTENFELD, L.; DRIDI, H.; LIU, Y. *et al.* Alzheimer's-like signaling in brains of COVID-19 patients. **Alzheimers Dement.**, EUA, v. 18, n. 5, p. 955-965, maio 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.12558>.
- [137] LI, X.; BEDLACK, R. COVID-19-accelerated disease progression in two patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Muscle Nerve.**, EUA, v. 64, n. 3, set. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.27351>.
- [138] CHUNG, S. J.; CHANG, Y.; JEON J.; SHIN, J. I. *et al.* Association of Alzheimer's Disease with COVID-19 Susceptibility and Severe Complications: A Nationwide Cohort Study. **J Alzheimers Dis.**, Coreia do Sul, v. 87, n. 2, p. 701-710, maio 2022. DOI: <https://doi.org/10.3233/jad-220031>.
- [139] HAFSTEINSDÓTTIR, B; DALEMO, E.; ELÍASDÓTTIR, O.; ÓLAFSSON, E. *et al.* Decreased Incidence of Guillain-Barré Syndrome during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Population-Based Study. **Neuroepidemiology.**, Suécia, v. 57, n. 1, p. 1-6, mar. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1159/000527726>.
- [140] CHOI, S. A.; HWANG, J.; LIM, B. C.; CHAE, S. A. Incidence of Guillain-Barré syndrome in South Korea during the early COVID-19 pandemic. **Front**

- Neurol.**, Coreia do Sul, v. 14, fev. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1125455>.
- [141] KEDDIE, S.; PAKPOOR, J.; MOUSELE, C.; PIPIS, M. *et al.* Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. **Brain.**, Reino Unido, v. 144, n. 2, p. 682-693, mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa433>.
- [142] HUH, K.; JUNG, J.; HONG, J.; KIM, M. *et al.* Impact of Nonpharmaceutical Interventions on the Incidence of Respiratory Infections During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in Korea: A Nationwide Surveillance Study. **Clin Infect Dis.**, Coreia do Sul, v. 72, n. 7, p. e184-e191, abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1682>.
- [143] LEE, H.; HEO, N.; KWON, D.; HA, J. Deciphering changes in the incidence of the Guillain-Barré syndrome during the COVID-19 pandemic: a nationwide time-series correlation study. **BMJ Neurol Open.**, Coreia do Sul, v. 4, n. 2, dez. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjno-2022-000378>.
- [144] CENSI, S.; BISACCIA, G.; GALLINA, S.; TOMASSINI, V. *et al.* Guillain-Barré syndrome and SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis on a debated issue and evidence for the 'Italian factor'. **Eur J Neurol.**, Itália, v. 31, n. 2, fev. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.16094>.
- [145] ROMERO-SÁNCHEZ, C. M.; DÍAZ-MAROTO, I.; FERNÁNDEZ-DÍAZ, E.; SÁNCHEZ-LARSEN, A. *et al.* Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. **Neurology.**, Espanha, v. 95, n. 8, p. 1060-1070, ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009937>.
- [146] GOODMAN, B. P.; KHOURY, J. A.; BLAIR, J. E.; GRILL, M. F. COVID-19 Dysautonomia. **Front Neurol.**, EUA, v. 12, abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.624968>.
- [147] AZCUE, N.; PINO, R. D.; ACERA, M.; FERNÁNDEZ-VALLE, T. *et al.* Dysautonomia and small fiber neuropathy in post-COVID condition and Chronic Fatigue Syndrome. **J Transl Med.**, v. 21, n. 1, p. 814, nov 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186%2Fs12967-023-04678-3>.
- [148] REISS, A. B.; GREENE, C.; DAYARAMANI, C.; RAUCHMAN, S. H. *et al.* Long COVID, the Brain, Nerves, and Cognitive Function. **Neurol Int.**, EUA, v. 15, n. 3, p. 821-841, jul. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/neurolint15030052>.
- [149] FIALHO, M. F. P.; BRUM, E. B.; OLIVEIRA, S. M. Could the fibromyalgia syndrome be triggered or enhanced by COVID-19? **Inflammopharmacology.**, Brasil, v. 31, n. 2, p. 633-651, abr. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01160-w>.
- [150] BONATI, M.; CAMPI, R.; SEGRE, G. Psychological impact of the quarantine during the COVID-19 pandemic on the general European adult population: a

- systematic review of the evidence. **Epidemiol Psychiatr Sci.**, Itália, v. 31, abr. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1017/s2045796022000051>.
- [151] SANTOS, E. R. R.; PAULA, J. L. S.; TARDIEUX, F. M.; COSTA-E-SILVA, V. N. *et al.* Association between COVID-19 and anxiety during social isolation: A systematic review. **World J Clin Cases.**, Brasil, v. 9, n. 25, p. 7433-7444, set. 2021. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i25.7433>.
- [152] GOMES, L. P. O. Z.; MARTINS, C. M.; PACHECO, E. C.; AVAIS, L. S. *et al.* Neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 condition in South America: a systematic review of the literature. **Arg Neuro-Psiquiatr.**, v. 82, n. 1, p. 1-8, jan. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1055%2Fs-0044-1779504>.
- [153] LOPES, L. S.; SILVA, R. O.; LIMA, G. S.; COSTA, A. C. A. *et al.* Is there a common pathophysiological mechanism between COVID-19 and depression? **Acta Neurol Belg.**, Brasil, v. 121, n. 5, p. 1117-1122, out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01748-5>.
- [154] RAHMAN, M. A.; ISLAM, K.; RAHMAN, S.; ALAMIN, M. Neurobiochemical Cross-talk Between COVID-19 and Alzheimer's Disease. **Mol Neurobiol.**, Bangladesh, v. 58, n. 3, p. 1017-1023, mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02177-w>.
- [155] CROOK, H.; RAZA, S.; NOWELL, J.; YOUNG, M. *et al.* Long covid-mechanisms, risk factors, and management. **BMJ.**, Reino Unido, v. 374, jul. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>.
- [156] WRIGHT, T. J.; PYLES, R. B.; SHEFFIELD-MOORE, M.; DEER, R. R. *et al.* Low growth hormone secretion associated with post-acute sequelae SARS-CoV-2 infection (PASC) neurologic symptoms: A case-control pilot study. **Mol Cell Endocrinol.**, v. 579, n. 112071, jan. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2023.112071>.
- [157] TEODORO, T.; CHEN, J.; GELAUFF, J.; EDWARDS, K. J. *et al.* Functional neurological disorder in people with long COVID: A systematic review. **Eur J Neurol.**, Reino Unido, v. 30, n. 5, p. 1505-1514, jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.15721>.
- [158] NATARAJAN, A.; SHETTY, A.; DELANEROLLE, G.; ZENG, Y. *et al.* A systematic review and meta-analysis of long COVID symptoms. **Syst Rev.**, Reino Unido, v. 12, n. 1, p. 88, maio 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186%2Fs13643-023-02250-0>.
- [159] PREMRAJ, L.; KANNAPADI, N. V.; BRIGGS, J.; SEAL, S. M. *et al.* Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. **J Neurol Sci.**, Austrália, v. 434, n. 120162, maio 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>.
- [160] HAGIYA, H.; OTSUKA, Y.; OTSUKA, F. Call for correction: Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. **J Neurol Sci.**, Japão, v. 436, n. 120232, maio 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120232>.

- [161] SEIBERT, F. S.; STERVBO, U.; WIEMERS, L.; SKRZYPCZYK, S. *et al.* Severity of neurological Long-COVID symptoms correlates with increased level of autoantibodies targeting vasoregulatory and autonomic nervous system receptors. **Autoimmun Rev.**, Alemanha, v. 22, n. 11, nov. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103445>.
- [162] MARTIN, E. M.; RUPPRECHT, S.; SCHRENK, S.; KATTLUN, F. *et al.* A hypoarousal model of neurological post-COVID syndrome: the relation between mental fatigue, the level of central nervous activation and cognitive processing speed. **J Neurol.**, Alemanha, v. 270, n. 10, p. 4647-4660, jun. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007%2Fs00415-023-11819-7>.
- [163] SOUSA, N. M. F.; MARANHÃO, A. C. P. F.; BRAGA, L. W. Cognitive impairment and neuropsychiatric symptoms among individuals with history of symptomatic SARS-CoV-2 infection: a retrospective longitudinal study. **Dement Neuropsychol.**, Brasil, v. 18, fev. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1590%2F1980-5764-DN-2023-0053>.
- [164] JANKET, S.-J.; FRASER, D. D.; BAIRD, A. E.; TAMIMI, F. *et al.* Tachykinins and the potential causal factors for post-COVID-19 condition. **Lancet Microbe.**, EUA, v. 4, n. 8, p. e642-e650, jun. 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016%2FS2666-5247\(23\)00111-8](https://doi.org/10.1016%2FS2666-5247(23)00111-8).
- [165] HALOOT, J.; BHAVARAJU-SANKA, R.; PILLARISSETTI, J.; VERDUZCO-GUTIERREZ, M. Autonomic dysfunction related to postacute SARS-CoV-2 syndrome. **Phys Med Rehabil Clin N Am.**, EUA, v. 34, n. 3, p. 563-572, ago. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.pmr.2023.04.003>.
- [166] ABRAMS, R. M. C.; ZHOU, L.; SHIN, S. C. Persistent post-COVID-19 neuromuscular symptoms. **Muscle Nerve.**, EUA, v. 68, n. 4, p. 350-355, jul. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/mus.27940>.
- [167] MARWAHA, B. Role of Tau protein in long COVID and potential therapeutic targets. **Front Cell Infect Microbiol.**, EUA, v. 13, out. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffcimb.2023.1280600>.
- [168] TROTT, M.; DRISCOLL, R.; PARDHAN, S. The prevalence of sensory changes in post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Front Med.**, Austrália v. 9, p. 980253, ago. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.980253>.
- [169] GIRALDO, G. S. P.; ALI, S. T.; KANG, A. K.; PATEL, T. R. *et al.* Neurologic manifestations of long COVID differ based on acute COVID-19 severity. **Ann Neurol.**, EUA, v. 94, n. 1, p. 146-159, mar. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.26649>.
- [170] LÓPEZ-CORTÉS, V. A.; TORRES-ROMERO, S. B.; CIENDÚA-CHAPARRO, J. A.; PELAYO-GONZÁLEZ, H. *et al.* Cognitive, neurological, neuropsychological and neuropsychiatric alterations in post-covid-19 patients. **Actas Esp Psiquiatr.**, v. 51, n. 3, p. 88-97, maio 2023. PMID: PMC10803853 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10803853/>.

- [171] PREM, B.; LIU, D. T.; BESSER, G.; SHARMA, G. *et al.* Long-lasting olfactory dysfunction in COVID-19 patients. **Eur Arch Otorhinolaryngol.**, v. 279, n. 7, p. 3485-3492, jul. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07153-1>.
- [172] SALFI, F.; AMICUCCI, G.; CORIGLIANO, D.; VISELLI, L. *et al.* Poor sleep quality, insomnia, and short sleep duration before infection predict long-term symptoms after COVID-19. **Brain Behav Immun.**, v. 112, p. 140-151, ago. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.bbi.2023.06.010>.
- [173] WEI, Z.-Y. D.; LIANG, K.; SHETTY, A. K. Role of microglia, decreased neurogenesis and oligodendrocyte depletion in long COVID-mediated brain impairments. **Aging Dis.**, v. 14, n. 6, p. 1958-1966, dez. 2023. DOI: <https://doi.org/10.14336%2FAD.2023.10918>.
- [174] SOUSA, R. A. L.; YEHIA, A.; ABULSEOUD, O. A. Attenuation of ferroptosis as a potential therapeutic target for neuropsychiatric manifestations of post-COVID syndrome. **Front Neurosci.**, v. 17, jul 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffnins.2023.1237153>.
- [175] TANA, C.; GIAMBERARDINO, M. A.; MARTELLETTI, P. Long COVID and especially headache syndromes. **Curr Opin Neurol.**, v. 36, n. 3, p. 168-174, jun. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000001153>.
- [176] LI, C.; VERDUZCO-GUTIERREZ, M. Neurologic and neuromuscular sequelae of COVID-19. **Phys Med Rehabil Clin N Am.**, v. 34, n. 3, p. 539-549, ago 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2023.04.002>.
- [177] QUAN, M.; WANG, X.; GONG, M.; WANG, Q. *et al.* Post-COVID cognitive dysfunction: current status and research recommendations for high risk population. **Lancet Reg Health West Pac.**, v. 38, n. 100836, p. 100836, jul. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100836>.
- [178] DEBS, P.; KHALILI, N.; SOLNES, L.; AL-ZHAGAL, A. *et al.* Post-COVID-19 brain [18F] FDG-PET findings: A retrospective single-center study in the United States. **AJNR. Am J Neuroradiol.**, v. 44, n. 5, p. 517-522, maio 2023. DOI: <https://doi.org/10.3174%2Fajnr.A7863>.
- [179] LEY, H.; SKORNIEWSKA, Z.; HARRISON, P. J.; TAQUET, M. Risks of neurological and psychiatric sequelae 2 years after hospitalisation or intensive care admission with COVID-19 compared to admissions for other causes. **Brain Behav Immun.**, v. 112, p. 85-95, ago. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.bbi.2023.05.014>.
- [180] DUINDAM, H. B.; MENGEL, D.; KOX, M.; GÖPFERT, J. C. *et al.* Systemic inflammation relates to neuroaxonal damage associated with long-term cognitive dysfunction in COVID-19 patients. **Brain Behav Immun.**, v. 117, p. 510-520, mar. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.02.002>.
- [181] DEMIR, B.; BEYAZYÜZ, E.; BEYAZYÜZ, M.; ÇELIKKOL, A. *et al.* Long-lasting cognitive effects of COVID-19: is there a role of BDNF? **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.**, v. 273, n. 6, p. 1339-1347, nov. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007%2Fs00406-022-01514-5>.

## ANEXO I — Síntese dos resultados da busca

Quadro 1 - Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa

Autoria Data Referência	Delimitação / Tamanho de amostra	Resultados principais
Ahmad <i>et al.</i> abr. 2022 [9]	Revisão de literatura / 112 estudos	Há uma multiplicidade de manifestações neurológicas, como AVE, encefalopatia, alterações de consciência e sintomas neuromusculares, observadas em pacientes com COVID-19.
Lewthwaite <i>et al.</i> nov. 2023 [17]	Revisão sistemática e "Guarda-Chuva" / 40 estudos	22 revisões sistemáticas incluídas na revisão revelaram que "brain fog" e distúrbios cognitivos representam 15% dos sintomas/complicações mais prevalentes da COVID longa.
Balcom <i>et al.</i> ago. 2021 [23]	Revisão de literatura / Não informado	Há casos bem documentados de outros vírus causando efeitos neurológicos a longo prazo, similares ao da COVID-longa, com registros que datam tão cedo quanto 1892.
Akbarialiabad <i>et al.</i> jul. 2021 [25]	Revisão de escopo / 120 estudos	SARS-CoV-1 e MERS-CoV também foram associados a entidades similares à "síndrome pós-COVID", demonstrando que o fenômeno não é necessariamente algo inédito no âmbito das síndromes gripais.

<p>Dai <i>et al.</i> mar. 2023 [46]</p>	<p>Revisão de literatura / Não informado</p>	<p>Além dos nervos olfatório, vago e glossofaríngeo, teoriza-se a possibilidade de neuroinvasão central pelo SARS-CoV-2 também pelos ramos aferentes do nervo trigêmeo na mucosa da nasofaringe.</p>
<p>Hugon <i>et al.</i> jun. 2021 [53]</p>	<p>Relato de caso / 2 pacientes</p>	<p>Achados neurorradiológicos da encefalopatia por COVID-19, como hipometabolismo do córtex cerebral à PET, foram documentados com até 7 meses depois do episódio agudo.</p>
<p>Miners <i>et al.</i> dez. 2020 [54]</p>	<p>Revisão de literatura / Não informado</p>	<p>Episódios inicialmente subclínicos de oclusão vascular no SNC, causadas por microtrombos, podem desencadear perda cognitiva progressiva pela hipoperfusão e isquemia cerebrais, hipoteticamente contribuindo também para o desenvolvimento de demências no contexto da COVID-19.</p>
<p>Taribagil <i>et al.</i> mar. 2021 [55]</p>	<p>Relato de caso / 1 paciente</p>	<p>A disfunção difusa da BHE pela resposta inflamatória sistêmica e pelo estado pró-trombótico resultante permite o acesso do vírus ao SNC, o que pode se manifestar na forma de queixas generalizadas.</p>
<p>Bungenberg <i>et al.</i> fev. 2022 [56]</p>	<p>Análise transversal / 50 pacientes</p>	<p>O acesso do vírus ao parênquima cerebral, seria capaz de explicar manifestações neurológicas generalizadas, como névoa cerebral ("brain-fog") e perda de memória, frequentemente relatadas por pacientes de COVID-19.</p>

<p>Anaya <i>et al.</i> jun. 2021 [75]</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise / 40 estudos</p>	<p>Uma resposta imune incompleta à infecção, com eliminação apenas parcial dos fragmentos virais, pode permitir que antígenos residuais perpetuassem o quadro crônico e sutil de inflamação</p>
<p>Adingupu <i>et al.</i> jul. 2023 [79]</p>	<p>Caso controle observacional / 51 participantes</p>	<p>24% (n = 8) de um grupo de 34 pacientes que tiveram COVID-19 e não foram hospitalizados tinham, apesar de SatO<sub>2</sub> normal, hipóxia microvascular no tecido do córtex cerebral, em média 7 meses após a fase aguda da doença.</p>
<p>Peramo-Álvarez <i>et al.</i> out. 2021 [81]</p>	<p>Revisão Integrativa / Não informado</p>	<p>Há evidências crescentes de que o SARS-CoV-2 é capaz de causar disfunção endotelial difusa, acarretando em estados de hipercoagulabilidade sistêmica e risco elevado de eventos trombóticos.</p>
<p>Chang <i>et al.</i> fev. 2023 [93]</p>	<p>Revisão de literatura / Não informado</p>	<p>No AVE isquêmico associado à COVID-19 a distribuição multivascular é uma característica comum, sendo observada em até 40% dos casos, contra 10,7% dos casos pré-pandemia.</p>
<p>Denaro <i>et al.</i> set. 2022 [95]</p>	<p>Revisão de literatura / Não informado</p>	<p>Os efeitos do SARS-CoV-2 no metabolismo das mitocôndrias já foram descritos na literatura, e acarretam no aumento de espécies reativas de oxigênio e da expressão de genes de enzimas responsáveis pela regulação da glicólise.</p>

<p>Wesselingh <i>et al.</i> set. 2023 [102]</p>	<p>Revisão narrativa / Não informado</p>	<p>Ainda é incerto se a infecção pelo SARS-CoV-2 representa fator de risco para AVE na população jovem ou naqueles que tiveram apenas um quadro leve da doença, já que as evidências são conflitantes.</p>
<p>Pourciau <i>et al.</i> mar. 2023 [113]</p>	<p>Revisão de literatura compreensiva / Não informado</p>	<p>A etiologia dos AVEs isquêmicos associados à COVID-19 parece ser multifatorial, estando associada à interação entre o SARS-CoV-2 e os receptores ECA-2 e também ao estado pró-inflamatório e à disfunção endotelial, que potencializam a ocorrência eventos trombóticos de forma difusa.</p>
<p>Fu <i>et al.</i> jun. 2022 [132]</p>	<p>Revisão de literatura / Não informado</p>	<p>O SARS-CoV-2 pode causar perda neurológica e cognitiva progressiva, ou pelo menos acelerar a progressão de doenças neurodegenerativas em pacientes predispostos, ao ocasionar episódios de hipoperfusão e isquemia cerebrais além de morte neuronal pelo estado oxidativo resultante da resposta inflamatória sistêmica.</p>
<p>Xu <i>et al.</i> nov. 2022 [133]</p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo / 11.652.484 indivíduos</p>	<p>Os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 apresentaram mais que o dobro do risco de desenvolver Alzheimer (OR = 2,03) em relação aos controles.</p>
<p>Azcue <i>et al.</i> nov. 2023 [147]</p>	<p>Caso-controle observacional analítico / 187 pacientes</p>	<p>Em pacientes com COVID-19 e disautonomia, foram observadas taquicardia postural excessiva, resposta hipertensiva à inclinação da cabeça, hipotensão ortostática e comprometimento sudomotor em um paciente com taquicardia postural excessiva.</p>

<p>Reiss <i>et al.</i> jul. 2023 [148]</p>	<p>Revisão de literatura / Não informado</p>	<p>As principais manifestações neuropsiquiátricas da COVID-19 são ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático e depressão, podendo incluir ou não delírium, psicose, e alterações da percepção da dor. A gravidade das manifestações psiquiátricas foi associada à gravidade do quadro agudo da COVID-19, e ao sexo feminino.</p>
<p>Fialho <i>et al.</i> fev. 2023 [149]</p>	<p>Revisão narrativa / Não informado</p>	<p>Os mecanismos associados à resposta inflamatória sistêmica da infecção pelo SARS-CoV-2 compartilham similaridades com a fisiopatologia da fibromialgia, sugerindo que talvez a COVID-19 possa causar ou exacerbar quadros da doença.</p>
<p>Gomes <i>et al.</i> jan. 2024 [152]</p>	<p>Revisão sistemática / 6 estudos</p>	<p>Os sintomas persistentes mais frequentemente relatados após 3 meses da infecção pelo SARS-CoV-2 incluem fadiga persistente, dificuldade respiratória, queda de cabelo e perda de olfato, juntamente com a manifestação de distúrbios neuropsiquiátricos, como problemas de memória, confusão mental e quadros depressivos.</p>
<p>Rahman <i>et al.</i> out. 2020 [154]</p>	<p>Revisão de literatura / Não informado</p>	<p>O aumento de citocinas pró-inflamatórias associado à COVID-longa parece ter um papel, ao menos parcial, no desenvolvimento de condições neuropsiquiátricas.</p>
<p>Wright <i>et al.</i> jan. 2024 [156]</p>	<p>Caso-controle observacional / 23 pacientes</p>	<p>A fadiga foi reportada como o sintoma mais prevalente da COVID-19 longa.</p>

<p>Teodoro <i>et al.</i> jan. 2023 [157]</p>	<p>Revisão sistemática / 102 estudos</p>	<p>Na COVID-19, a frequência de deficiências cognitivas variou de 59% a 66% para pacientes que passaram por internação e de 31% a 44% para aqueles que não foram hospitalizados</p>
<p>Natarajan <i>et al.</i> maio 2023 [158]</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise / 36 estudos</p>	<p>Dentre os 36 estudos incluídos na meta-análise, 21 mostraram sintomas de fadiga, com uma prevalência agregada de 29,2%.</p>
<p>Seibert <i>et al.</i> nov. 2023 [161]</p>	<p>Transversal / 200 pacientes</p>	<p>Manifestações neurológicas frequentemente associadas à cefaleia pós-COVID incluem tontura, alterações cognitivas, e neuropatia periférica, ampliando o espectro de sintomas neurológicos nesse contexto.</p>
<p>Martin <i>et al.</i> jun. 2023 [162]</p>	<p>Caso-controle observacional analítico / 80 pacientes</p>	<p>Pacientes pós-COVID com disfunção cognitiva subjetiva apresentam uma redução na velocidade de processamento visual, influenciada pela inquietação pupilar e pela fadiga mental, que são indicadores de hipoativação cerebral.</p>
<p>Sousa <i>et al.</i> fev. 2024 [163]</p>	<p>Longitudinal retrospectivo / 49 pacientes</p>	<p>A relação entre fadiga e outros sintomas neurológicos, como disfunção cognitiva, também requer investigação adicional.</p>

<p>Janket <i>et al.</i> jun. 2023 [164]</p>	<p>Revisão de literatura / Não informado</p>	<p>Alterações no SNC, como neuroinflamação, disfunção colinérgica e comprometimento de neurotransmissores, podem contribuir para o desenvolvimento de fadiga em pacientes pós-COVID.</p>
<p>Haloot <i>et al.</i> ago. 2023 [165]</p>	<p>Revisão narrativa / Não informado</p>	<p>A disautonomia, que afeta o sistema nervoso autônomo, tem sido associada à fadiga na síndrome pós-COVID e pode ter uma base neurológica.</p>
<p>Abrams <i>et al.</i> jul. 2023 [166]</p>	<p>Revisão de literatura / Não informado</p>	<p>O "<i>brain fog</i>", juntamente com a disfunção cognitiva, é uma preocupação crescente em pacientes pós-COVID-19. Esse fenômeno é tido como uma constelação de sintomas que incluem diminuição da memória de curto prazo, dificuldade de concentração, fadiga e confusão mental, frequentemente relatados.</p>
<p>Marwaha <i>et al.</i> out. 2023 [167]</p>	<p>Revisão de literatura / Não informado</p>	<p>No contexto da síndrome pós-COVID, a fadiga pode ser considerada um sintoma sistêmico da condição, não apenas relacionada a alterações no SNC, mas também a desequilíbrios metabólicos, inflamação sistêmica, disfunção cardiovascular e muscular, entre outros fatores.</p>
<p>Giraldo <i>et al.</i> mar. 2023 [169]</p>	<p>Prospectivo / 600 pacientes</p>	<p>Observou-se que os pacientes hospitalizados pela COVID-19, que eram mais idosos e com mais comorbidades, apresentaram um desempenho cognitivo pior do que os não hospitalizados, sendo o "<i>brain fog</i>" o sintoma mais comum (81,2%).</p>

<p>López-Cortés <i>et al.</i> maio 2023 [170]</p>	<p>Revisão sistemática / 16 estudos</p>	<p>A evidência científica é forte sobre alterações que abrangem desde o comprometimento da cognição e habilidades visuoespaciais até dores de cabeça constantes, com a idade sendo um fator que predispõe ao aparecimento de sequelas</p>
<p>Salfi <i>et al.</i> ago. 2023 [172]</p>	<p>Prospectivo / 1046 pacientes</p>	<p>Diferenças genéticas ou de atividade de ligação do ECA-2 para o SARS-CoV-2 podem explicar a variabilidade na incidência de anosmia em COVID longa.</p>
<p>Wei <i>et al.</i> dez. 2023 [173]</p>	<p>Revisão narrativa / Não informado</p>	<p>Na fisiopatologia da anosmia por COVID-19, os distúrbios na BHE causados pela infecção e processos neuroinflamatórios parecem estar associados, já que a tempestade de citocinas poderia criar um ciclo vicioso com a ferroptose.</p>
<p>Sousa <i>et al.</i> jul. 2023 [174]</p>	<p>Revisão de literatura / Não informado</p>	<p>A desregulação do ferro, os altos níveis de biomarcadores de peroxidação lipídica e a inativação da GPX4 em pacientes com COVID-19 constituem um forte indício de que a ferroptose pode ser um mecanismo potencial por trás dos déficits neuropsiquiátricos pós-COVID.</p>
<p>Li, C <i>et al.</i> ago. 2023 [176]</p>	<p>Revisão de literatura / Não informado</p>	<p>A cefaleia persistente associada à COVID-longa pode ser gerenciada seguindo diretrizes para enxaquecas episódicas, incluindo antiepilépticos, como o topiramato; antidepressivos, como a amitriptilina; e bloqueadores beta-adrenérgicos.</p>

<p>Quan <i>et al.</i> jul. 2023 [177]</p>	<p>Revisão narrativa</p>	<p>Meta-análises incluídos na revisão indicam que entre 19,7% e 22% dos indivíduos diagnosticados com COVID-19 desenvolvem comprometimento cognitivo após três meses ou mais, afetando a função executiva, memória e atenção.</p>
<p>Debs <i>et al.</i> maio 2023 [178]</p>	<p>Retrospectivo / 45 pacientes</p>	<p>Em scans FDG PET/CT, as áreas mais profundas e posteriores do SNC parecem exibir hipometabolismo mais tarde após a infecção por COVID-19, enquanto as áreas periféricas e superficiais parecem tender a mostram hipometabolismo mais cedo.</p>
<p>Ley <i>et al.</i> ago. 2023 [179]</p>	<p>Coorte-retrospe ctivo / 560.346 pacientes</p>	<p>Fatores como gravidade da doença aguda, necessidade de cuidados intensivos e hipóxia estão entre os mais fortemente associados à pobre função cognitiva nos primeiros seis meses a dois anos após a infecção por SARS-CoV-2.</p>
<p>Duindam <i>et al.</i> mar. 2024 [180]</p>	<p>Coorte Prospectiva / 96 pacientes</p>	<p>Níveis elevados de neurofilamento durante a internação na UTI podem prever o risco de comprometimento cognitivo a longo prazo</p>
<p>Demir <i>et al.</i> nov. 2023 [181]</p>	<p>Caso-controle / 90 participantes</p>	<p>Foi encontrada uma associação entre níveis mais baixos de fator neurotrófico derivado do cérebro sérico e declínio cognitivo em pacientes com COVID-19.</p>

Fonte: elaborado pelos autores.

## APÊNDICE I — Descritores da busca

("COVID-19"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms] OR "coronavirus infections"[MeSH Terms] OR coronavirus OR coronaviruses OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "Coronavirus disease 2019") AND (neuropathy OR "cerebrovascular disease" OR "peripheral neuropathy" OR "fiber neuropathy" OR "central neuropathy" OR neurological OR "neurological manifestations" OR "neurological complications" OR "peripheral nervous system" OR neurotrophic) AND ("long term" OR long OR "prognostic" OR "long term prognostic" OR "post-COVID" OR "post-COVID syndrome" OR "long COVID" OR "sequelae") NOT (vaccine OR vaccines OR children OR adolescents)

# NORMAS DA REVISTA NEUROLOGY INTERNATIONAL



[Journals](#)
[Topics](#)
[Information](#)
[Author Services](#)
[Initiatives](#)
[About](#)

[Sign In / Sign Up](#)
[Submit](#)

---

**Search for Articles:**

[Advanced](#)

---

Journals / Neurology International / Instructions For Authors

IMPACT  
FACTOR  
3.0

Indexed in:  
PubMed

CITESCORE  
3.7

---



Submit to Neurology International

Review for Neurology International

### Journal Menu

- [Neurology International Home](#)
- [Aims & Scope](#)
- [Editorial Board](#)
- [Topical Advisory Panel](#)
- [Instructions for Authors](#)
- [Special Issues](#)
- [Topics](#)
- [Topical Collections](#)
- [Article Processing Charge](#)
- [Indexing & Archiving](#)
- [Editor's Choice Articles](#)
- [Most Cited & Viewed](#)
- [Journal Statistics](#)

## Instructions for Authors

Shortcuts

- [Manuscript Submission Overview](#)
- [Manuscript Preparation](#)
- [Preparing Figures, Schemes and Tables](#)
- [Original Images Requirements](#)
- [Supplementary Materials, Data Deposit and Software Source Code](#)
- [Research and Publication Ethics](#)
- [Reviewer Suggestions](#)
- [Extensive English Editing](#)
- [Preprints and Conference Papers](#)
- [Authorship](#)
- [Editorial Independence](#)
- [Conflicts of Interest](#)
- [Editorial Procedures and Peer Review](#)
- [Transfer Service](#)
- [Promoting Equity, Diversity and Inclusiveness within MDPI Journals](#)

## Free Format Submission

*Neurology International* now accepts free format submission:

- We do not have strict formatting requirements, but all manuscripts must contain the required sections: Author Information, Abstract, Keywords, Introduction, Materials & Methods, Results, Conclusions, Figures and Tables with Captions, Funding Information, Author Contributions, Conflict of Interest and other Ethics Statements. Check the [Journal \*Instructions for Authors\*](#) for more details.
- Your references may be in any style, provided that you use the consistent formatting throughout. It is essential to include author(s) name(s), journal or book title, article or chapter title (where required), year of publication, volume and issue (where appropriate) and pagination. DOI numbers (Digital Object Identifier) are not mandatory but highly encouraged. The bibliography software package *EndNote*, *Zotero*, *Mendeley*, *Reference Manager* are recommended.
- When your manuscript reaches the revision stage, you will be requested to format the manuscript according to the journal guidelines.

- **References:** References must be numbered in order of appearance in the text (including table captions and figure legends) and listed individually at the end of the manuscript. We recommend preparing the references with a bibliography software package, such as EndNote, ReferenceManager or Zotero to avoid typing mistakes and duplicated references. We encourage citations to data, computer code and other citable research material. If available online, you may use reference style 9. below.
- Citations and References in Supplementary files are permitted provided that they also appear in the main text and in the reference list.

In the text, reference numbers should be placed in square brackets [ ], and placed before the punctuation; for example [1], [1–3] or [1,3]. For embedded citations in the text with pagination, use both parentheses and brackets to indicate the reference number and page numbers; for example [5] (p. 10). or [6] (pp. 101–105).

The reference list should include the full title, as recommended by the ACS style guide. Style files for Endnote and Zotero are available.

### **Author Affiliation**

All authors should list their current affiliation and the affiliation where most research was carried out for the preparation of their manuscript. We recommend adding as primary the affiliation where most of the research was conducted or supported, but please check with your institution for any contractual agreement requirements.

It is very important that author names and affiliations are correct. Incorrect information can mean a lack of proper attribution or incorrect citation and can even lead to problems with promotion or funding. After the publication of an article, updates or corrections to the author's address or affiliation may not be permitted.

## Submission Checklist

Please:

1. Read the Aims & Scope to gain an overview and assess if your manuscript is suitable for this journal;
2. Use the Microsoft Word template or LaTeX template to prepare your manuscript;
3. Make sure that issues about publication ethics, research ethics, copyright, authorship, figure formats, data and references format have been appropriately considered;
4. Ensure that all authors have approved the content of the submitted manuscript and confirm that they read the Instructions for Authors.
5. Authors are encouraged to add a biography (optional) to the submission and post it to SciProfiles.

## Manuscript Submission Overview

### Types of Publications

*Neurology International* has no restrictions on the maximum length of manuscripts, provided that the text is concise and comprehensive. Full experimental details must be provided so that the results can be reproduced. *Neurology International* requires that authors publish all experimental controls and make full datasets available where possible (see the guidelines on [Supplementary Materials](#) and references to unpublished data).

Manuscripts submitted to *Neurology International* should neither be published previously nor be under consideration for publication in another journal. The main article types are listed below and a comprehensive list of article types can be found [here](#)—please note that not all article types are available for all disciplines.

- *Article*: Original research manuscripts. The journal considers all original research manuscripts provided that the work reports scientifically sound experiments and provides a substantial amount of new information. Authors should not unnecessarily divide their work into several related manuscripts, although short *Communications* of preliminary, but significant, results will be considered. The quality and impact of the study will be considered during peer review.
- *Review*: These provide concise and precise updates on the latest progress made in a given area of research. Systematic reviews should follow the PRISMA guidelines.
- *Interesting Images*: *Neurology International* encourages the submission of Interesting Images. The number of images are at the discretion of the author. No regular manuscript text (introduction/methods/results/discussion) should be included. Instead, images should be accompanied by detailed legends with no restriction in length. Reference citations should appear in the legends. Also, an unstructured abstract of no more than 200 words should be included as well as list of 3 to 10 keywords. Image files can be included either in the template or uploaded separately in high resolution. There are no restrictions on use of color or image size, however features should be sharp and not blurred. For readability, we recommend that any text in figures is at least 12 pt in size. Submitted images will be peer-reviewed under the same process as a regular research article.

## Front Matter

These sections should appear in all manuscript types

- **Title:** The title of your manuscript should be concise, specific and relevant. It should identify if the study reports (human or animal) trial data, or is a systematic review, meta-analysis or replication study. When gene or protein names are included, the abbreviated name rather than full name should be used. Please do not include abbreviated or short forms of the title, such as a running title or head. These will be removed by our Editorial Office.
- **Author List and Affiliations:** Authors' full first and last names must be provided. The initials of any middle names can be added. The PubMed/MEDLINE standard format is used for affiliations: complete address information including city, zip code, state/province, and country. At least one author should be designated as the corresponding author. The email addresses of all authors will be displayed on published papers. It is the responsibility of the corresponding author to ensure that consent for the display of email addresses is obtained from all authors. If an author (other than the corresponding author) does not wish to have their email addresses displayed in this way, the corresponding author must indicate as such during proofreading. After acceptance, updates to author names or affiliations may not be permitted. Equal Contributions: authors who have contributed equally should be marked with a superscript symbol (†). The symbol must be included below the affiliations, and the following statement added: "These authors contributed equally to this work". The equal roles of authors should also be adequately disclosed in the author contributions statement. Please read the criteria to qualify for authorship.
- **Abstract:** The abstract should be a total of about 200 words maximum. The abstract should be a single paragraph and should follow the style of structured abstracts, but without headings: 1) Background: Place the question addressed in a broad context and highlight the purpose of the study; 2) Methods: Describe briefly the main methods or treatments applied. Include any relevant preregistration numbers, and species and strains of any animals used; 3) Results: Summarize the article's main findings; and 4) Conclusion: Indicate the main conclusions or interpretations. The abstract should be an objective representation of the article: it must not contain results which are not presented and substantiated in the main text and should not exaggerate the main conclusions.
- **Keywords:** Three to ten pertinent keywords need to be added after the abstract. We recommend that the keywords are specific to the article, yet reasonably common within the subject discipline.

## Research Manuscript Sections

- **Introduction:** The introduction should briefly place the study in a broad context and highlight why it is important. It should define the purpose of the work and its significance, including specific hypotheses being tested. The current state of the research field should be reviewed carefully and key publications cited. Please highlight controversial and diverging hypotheses when necessary. Finally, briefly mention the main aim of the work and highlight the main conclusions. Keep the introduction comprehensible to scientists working outside the topic of the paper.
- **Materials and Methods:** They should be described with sufficient detail to allow others to replicate and build on published results. New methods and protocols should be described in detail while well-established methods can be briefly described and appropriately cited. Give the name and version of any software used and make clear whether computer code used is available. Include any pre-registration codes.
- **Results:** Provide a concise and precise description of the experimental results, their interpretation as well as the experimental conclusions that can be drawn.
- **Discussion:** Authors should discuss the results and how they can be interpreted in perspective of previous studies and of the working hypotheses. The findings and their implications should be discussed in the broadest context possible and limitations of the work highlighted. Future research directions may also be mentioned. This section may be combined with Results.
- **Conclusions:** This section is not mandatory but can be added to the manuscript if the discussion is unusually long or complex.
- **Patents:** This section is not mandatory but may be added if there are patents resulting from the work reported in this manuscript.

## Back Matter

- Supplementary Materials:** Describe any supplementary material published online alongside the manuscript (figure, tables, video, spreadsheets, etc.). Please indicate the name and title of each element as follows Figure S1: title, Table S1: title, etc.
- Author Contributions:** Each author is expected to have made substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data; or the creation of new software used in the work; or have drafted the work or substantively revised it; AND has approved the submitted version (and version substantially edited by journal staff that involves the author's contribution to the study); AND agrees to be personally accountable for the author's own contributions and for ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work, even ones in which the author was not personally involved, are appropriately investigated, resolved, and documented in the literature.

For research articles with several authors, a short paragraph specifying their individual contributions must be provided. The following statements should be used "Conceptualization, X.X. and Y.Y.; Methodology, X.X.; Software, X.X.; Validation, X.X., Y.Y. and Z.Z.; Formal Analysis, X.X.; Investigation, X.X.; Resources, X.X.; Data Curation, X.X.; Writing – Original Draft Preparation, X.X.; Writing – Review & Editing, X.X.; Visualization, X.X.; Supervision, X.X.; Project Administration, X.X.; Funding Acquisition, Y.Y.", please turn to the CRediT taxonomy for the term explanation. For more background on CRediT, see here. **"Authorship must include and be limited to those who have contributed substantially to the work. Please read the section concerning the criteria to qualify for authorship carefully"**.
- Funding:** All sources of funding of the study should be disclosed. Clearly indicate grants that you have received in support of your research work and if you received funds to cover publication costs. Note that some funders will not refund article processing charges (APC) if the funder and grant number are not clearly and correctly identified in the paper. Funding information can be entered separately into the submission system by the authors during submission of their manuscript. Such funding information, if available, will be deposited to FundRef if the manuscript is finally published.

Please add: "This research received no external funding" or "This research was funded by [name of funder] grant number [xxx]" and "The APC was funded by [XXX]" in this section. Check carefully that the details given are accurate and use the standard spelling of funding agency names at <https://search.crossref.org/funding>, any errors may affect your future funding.

- **Institutional Review Board Statement:** In this section, please add the Institutional Review Board Statement and approval number for studies involving humans or animals. Please note that the Editorial Office might ask you for further information. Please add "The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of NAME OF INSTITUTE (protocol code XXX and date of approval)." OR "Ethical review and approval were waived for this study, due to REASON (please provide a detailed justification)." OR "Not applicable" for studies not involving humans or animals. You might also choose to exclude this statement if the study did not involve humans or animals.
- **Informed Consent Statement:** Any research article describing a study involving humans should contain this statement. Please add "Informed consent was obtained from all subjects involved in the study." OR "Patient consent was waived due to REASON (please provide a detailed justification)." OR "Not applicable." for studies not involving humans. You might also choose to exclude this statement if the study did not involve humans. Written informed consent for publication must be obtained from participating patients who can be identified (including by the patients themselves). Please state "Written informed consent has been obtained from the patient(s) to publish this paper" if applicable.
- **Data Availability Statement:** In this section, please provide details regarding where data supporting reported results can be found, including links to publicly archived datasets analyzed or generated during the study. Please refer to suggested Data Availability Statements in section "MDPI Research Data Policies". You might choose to exclude this statement if the study did not report any data.
- **Acknowledgments:** In this section you can acknowledge any support given which is not covered by the author contribution or funding sections. This may include administrative and technical support, or donations in kind (e.g., materials used for experiments).
- **Conflicts of Interest:** Authors must identify and declare any personal circumstances or interest that may be perceived as influencing the representation or interpretation of reported research results. If there is no conflict of interest, please state "The authors declare no conflict of interest." Any role of the funding sponsors in the choice of research project; design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results must be declared in this section. *Neurology International* does not publish studies funded partially or fully by the tobacco industry. Any projects funded by industry must pay special attention to the full declaration of funder involvement. If there is no role, please state "The sponsors had no role in the design, execution, interpretation, or writing of the study". For more details please see Conflict of Interest.

## Conflicts of Interest

According to The International Committee of Medical Journal Editors, "Authors should avoid entering into agreements with study sponsors, both for-profit and non-profit, that interfere with authors' access to all of the study's data or that interfere with their ability to analyze and interpret the data and to prepare and publish manuscripts independently when and where they choose."

All authors must disclose all relationships or interests that could inappropriately influence or bias their work. Examples of potential conflicts of interest include but are not limited to financial interests (such as membership, employment, consultancies, stocks/shares ownership, honoraria, grants or other funding, paid expert testimonies and patent-licensing arrangements) and non-financial interests (such as personal or professional relationships, affiliations, personal beliefs).

Authors can disclose potential conflicts of interest via the online submission system during the submission process. Declarations regarding conflicts of interest can also be collected via the MDPI disclosure form. The corresponding author must include a summary statement in the manuscript in a separate section "Conflicts of Interest" placed just before the reference list. The statement should reflect all the collected potential conflicts of interest disclosures in the form.

See below for examples of disclosures:

Conflicts of Interest: Author A has received research grants from Company A. Author B has received a speaker honorarium from Company X and owns stocks in Company Y. Author C has been involved as a consultant and expert witness in Company Z. Author D is the inventor of patent X.

If no conflicts exist, the authors should state:

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

## Preparing Figures, Schemes and Tables

- *Neurology International* can publish multimedia files in articles or as supplementary materials. Please contact the editorial office for further information.
- All Figures, Schemes and Tables should be inserted into the main text close to their first citation and must be numbered following their number of appearance (Figure 1, Scheme 1, Figure 2, Scheme 2, Table 1, etc.).
- All Figures, Schemes and Tables should have a short explanatory title and caption.
- All table columns should have an explanatory heading. To facilitate the copy-editing of larger tables, smaller fonts may be used, but no less than 8 pt. in size. Authors should use the Table option of Microsoft Word to create tables.
- Authors are encouraged to prepare figures and schemes in color (RGB at 8-bit per channel). There is no additional cost for publishing full color graphics.

## Authorship

MDPI follows the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines which state that, in order to qualify for authorship of a manuscript, the following criteria should be observed:

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- Drafting the work or reviewing it critically for important intellectual content; AND
- Final approval of the version to be published; AND
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Those who contributed to the work but do not qualify for authorship should be listed in the acknowledgments. More detailed guidance on authorship is given by the [International Committee of Medical Journal Editors \(ICMJE\)](#).

Any change to the author list should be approved by all authors including any who have been removed from the list. The corresponding author should act as a point of contact between the editor and the other authors and should keep co-authors informed and involve them in major decisions about the publication. We reserve the right to request confirmation that all authors meet the authorship conditions.

For more details about authorship please check [MDPI ethics website](#).