

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 03

DOI

10.59290/1115922540

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS NA COVID-19: UMA REVISÃO DA LITERATURA

AMANDA CAMPOS PIVA¹
LUCAS DOS SANTOS MELO¹
VINÍCIUS ZUIN DE ABREU¹
JOÃO PEDRO MATOS UCHÔA²

¹Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

²Médico Orientador - Plantonista do Hospital Júlia Kubitschek, Belo Horizonte.

Palavras-chave: Covid-19; Alterações Neurológicas; Sistema Nervoso.

INTRODUÇÃO

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, foi inicialmente reconhecida por suas manifestações respiratórias (ELLUL *et al.*, 2020).

Contudo, a literatura científica revelou que o SARS-CoV-2 pode afetar amplamente o sistema nervoso, incluindo o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso periférico (SNP) e o sistema muscular (SACHDEV *et al.*, 2020).

Aproximadamente um terço dos pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentam manifestações neurológicas (DUNAI *et al.*, 2022).

Essas manifestações variam de sintomas sensoriais leves a complicações graves como encefalite e acidente vascular cerebral (AVC) (DUNAI *et al.*, 2022).

O principal objetivo deste capítulo é analisar, com base na literatura científica atual, as complicações neurológicas observadas em pacientes acometidos pela COVID-19 desde o início da pandemia.

A investigação buscou identificar os principais déficits neurológicos descritos, como encefalopatias, acidentes vasculares cerebrais, alterações sensoriais e distúrbios neuromusculares, entre outros, bem como compreender sua frequência, gravidade e fatores associados à sua ocorrência.

Além disso, pretendeu-se discutir os possíveis mecanismos fisiopatológicos que explicam essas manifestações, considerando tanto os efeitos diretos do SARS-CoV-2 sobre o sistema nervoso quanto os processos inflamatórios e imunomediados desencadeados pela infecção.

Ao reunir essas informações, o estudo visa contribuir para o reconhecimento precoce dessas complicações, subsidiar condutas clínicas mais adequadas e fomentar futuras investigações sobre os impactos neurológicos da COVID-19 a curto e longo prazo.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de janeiro de 2025 a junho de 2025, por meio de pesquisas sistematizadas nas bases de dados PubMed, Elsevier, Cochrane e UpToDate, com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre as manifestações neurológicas associadas à infecção por COVID-19.

Foram utilizados como descritores os termos COVID-19, nervous system e neurological deficits, combinados de forma estratégica para abranger a maior quantidade possível de estudos relevantes.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas inglês, português ou espanhol, que estivessem disponíveis na íntegra e abordassem diretamente a interação entre o sistema nervoso e a infecção viral.

Foram excluídos os trabalhos que não atendiam a esses critérios ou que se afastavam do foco central da investigação, como estudos restritos a outras complicações sistêmicas da COVID-19.

A seleção final visou garantir uma amostra representativa e atualizada da produção científica recente, sendo os artigos selecionados submetidos a uma leitura minuciosa para extração e análise dos dados.

O presente capítulo, portanto, baseia-se em evidências consistentes e atualizadas, buscando oferecer ao leitor uma compreensão abrangente e fundamentada sobre os principais déficits neurológicos observados no contexto da pandemia, suas possíveis causas, mecanismos fisiopatológicos e implicações clínicas.

Manifestações neurológicas da Covid-19

As alterações neurológicas associadas à COVID-19 são variadas e podem surgir tanto na fase aguda quanto como sequelas a longo

prazo (ELLUL *et al.*, 2020; SACHDEV *et al.*, 2020).

Manifestações do sistema nervoso central

Sintomas gerais como cefaleia (13,1%) e tontura (16,8%) foram reportados em um estudo retrospectivo com 214 pacientes (SACHDEV *et al.*, 2020).

Alterações do estado de consciência são comuns em pacientes graves, com confusão (65%) e agitação (69%) observadas em pacientes em UTI após o desmame da sedação (SACHDEV *et al.*, 2020).

Encefalopatia foi notada em 13% dos pacientes em um estudo de vigilância no Reino Unido (SACHDEV *et al.*, 2020) e em 69% dos pacientes em UTI na França (ELLUL *et al.*, 2020).

Convulsões também foram documentadas em crianças com infecção por SARS-CoV-2 (ELLUL *et al.*, 2020).

Eventos cerebrovasculares são complicações significativas (ELLUL *et al.*, 2020). Acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVC-i) foram relatados em 46% dos pacientes em um estudo de vigilância no Reino Unido (SACHDEV *et al.*, 2020).

A incidência de AVC-i em pacientes hospitalizados com COVID-19 varia de 2,3% a 2,5% em estudos na China, Itália e Holanda (ELLUL *et al.*, 2020).

Um estudo na Filadélfia identificou AVC-i em 2,4% e hemorragia intracerebral (HIC) em 0,9% dos pacientes (ELLUL *et al.*, 2020). A incidência de AVC-i foi maior em pacientes com COVID-19 grave (5,7%) em comparação com pacientes não graves (0,8%) (ROTHSTEIN *et al.*, 2020).

Muitos pacientes com AVC-i tinham fatores de risco vasculares pré-existent, como hipertensão (95%) e diabetes mellitus (60%) (ELLUL *et al.*, 2020).

O tempo mediano desde o início dos sintomas de COVID-19 até o diagnóstico de AVC-i foi de aproximadamente 21 dias (ELLUL *et al.*, 2020).

Casos de encefalite foram descritos em adultos, frequentemente iniciando após os sintomas respiratórios (ELLUL *et al.*, 2020). Encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e mielite também foram relatadas (ELLUL *et al.*, 2020).

Pacientes com COVID-19 prolongada frequentemente exibem fadiga, fraqueza muscular, cefaleia, comprometimento cognitivo e "névoa cerebral" (PANG *et al.*, 2024). Déficits cognitivos significativos foram observados na atenção, função executiva e memória (PETTEMERIDOU *et al.*, 2025).

Manifestações do sistema nervoso periférico e musculares

A perda ou alteração do olfato (anosmia/hiposmia) e paladar (ageusia/hipogeusia) são sintomas altamente prevalentes (NIAZKAR *et al.*, 2020).

Em um estudo, 33,9% dos pacientes relataram alteração do olfato ou paladar, e 18,6% relataram ambos (SACHDEV *et al.*, 2020).

Outros estudos reportaram disfunção olfativa em 86% e gustativa em 82% dos pacientes (ELLUL *et al.*, 2020). Estes sintomas são mais comuns em mulheres jovens (SACHDEV *et al.*, 2020).

Mialgia, dor muscular, foi relatada em 14,9% dos pacientes (SACHDEV *et al.*, 2020). Lesão muscular com elevação da creatina quinase (CK) foi observada em 11% dos pacientes em Wuhan (ELLUL *et al.*, 2020), e em 19,3% dos pacientes graves (SACHDEV *et al.*, 2020). A rabdomiólise foi encontrada em 0,2% dos casos (SACHDEV *et al.*, 2020).

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) e suas variantes foram documentadas em 8 a 19 casos

de pacientes com COVID-19 (SACHDEV *et al.*, 2020).

Os sintomas neurológicos da SGB geralmente se iniciaram uma mediana de 7 dias após os sintomas respiratórios ou sistêmicos da COVID-19 (ELLUL *et al.*, 2020).

Mecanismos fisiopatológicos propostos

A patogênese das alterações neurológicas na COVID-19 é complexa e multifatorial (ELLUL *et al.*, 2020; DUNAI *et al.*, 2022).

Invasão viral direta do SNC

O SARS-CoV-2 utiliza o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) para entrar nas células hospedeiras, e este receptor está presente nos capilares dos sistemas respiratório e nervoso (SACHDEV *et al.*, 2020).

Mecanismos propostos para a entrada viral no SNC incluem a travessia da barreira hematoencefálica (BHE), o transporte por leucócitos infectados, ou o transporte neuronal retrógrado, possivelmente via nervo olfatório (ELLUL *et al.*, 2020).

Achados de autópsia e estudos de proteômica do líquido cefalorraquidiano (LCR) têm fornecido evidências da presença do SARS-CoV-2 no SNC (PANG *et al.*, 2024). O vírus foi detectado em células endoteliais capilares e neurônios no lobo frontal do cérebro em autópsias (SACHDEV *et al.*, 2020).

Além disso, RNA viral foi identificado no LCR e tecido cerebral de pacientes com COVID-19 (DUNAI *et al.*, 2022).

Respostas imunomediadas e tempestade de citocinas

Mecanismos indiretos, como a resposta inflamatória e imune desregulada, incluindo a "tempestade de citocinas", são considerados cruciais (SACHDEV *et al.*, 2020).

A síndrome da tempestade de citocinas envolve uma elevação acentuada de diversas interleucinas (IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-

17A), fator estimulador de colônias de granulócitos (GM-CSF) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (SACHDEV *et al.*, 2020).

Essas citocinas podem induzir neuroinflamação, disfunção da BHE e dano tecidual colateral no SNC (DUNAI *et al.*, 2022).

A análise proteômica do LCR em pacientes com COVID-19 revela alterações significativas que refletem neuroinflamação e estresse oxidativo, mesmo na ausência de detecção viral direta (DUNAI *et al.*, 2022; RAMOS DE ANDRADE *et al.*, 2025).

A formação de autoanticorpos também pode desempenhar um papel no dano ao sistema nervoso (DUNAI *et al.*, 2022; FRAIMAN *et al.*, 2020).

Autoanticorpos contra proteínas neuronais e receptores, como o receptor NMDA, foram identificados em LCR e soro de pacientes com manifestações neurológicas (DUNAI *et al.*, 2022; RAMOS DE ANDRADE *et al.*, 2025).

Eventos cerebrovasculares e coagulopatia

A disfunção endotelial desempenha um papel central na patogênese da COVID-19, afetando a homeostase vascular e exacerbando a tromboinflamação (COELHO *et al.*, 2025). A infecção por SARS-CoV-2 pode danificar diretamente as células endoteliais, ativando vias inflamatórias e trombóticas (ELLUL *et al.*, 2020).

Essa ativação pode levar a um estado de hipercoagulabilidade, trombose microangiopática e vasculite, resultando em eventos como AVC isquêmico e HIC (ROTHSTEIN *et al.*, 2020).

Níveis elevados de D-dímero estão frequentemente associados à gravidade da doença e ao risco de eventos trombóticos (SACHDEV *et al.*, 2020).

Lesão cerebral hipóxica

Em pacientes com COVID-19 grave e SDRA, a hipóxia cerebral é uma consequência

direta da insuficiência respiratória grave. Exames microscópicos de autópsias de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 demonstraram lesão hipóxica aguda no prosencéfalo e tronco cerebral, caracterizada pela perda de neurônios no córtex cerebral, hipocampo e camada de células de Purkinje cerebelares (SACHDEV *et al.*, 2020).

Sequelas neurológicas a longo prazo

A condição pós-COVID-19 (PCC), ou “Long COVID”, é caracterizada por sintomas persistentes que afetam a saúde física, cognitiva e mental (PETTEMERIDOU *et al.*, 2025).

Déficits cognitivos são proeminentes, sendo significativos na atenção, função executiva e memória (VRETTOU & MANTELOU, 2025).

Outros sintomas neurológicos e psicológicos persistentes incluem fadiga, fraqueza muscular, cefaleia, comprometimento cognitivo e “névoa cerebral” (PANG *et al.*, 2024; PETTEMERIDOU *et al.*, 2025).

Estudos de neuroimagem em pacientes com PCC revelam evidências mistas de alterações estruturais e funcionais no cérebro, incluindo mudanças no volume da substância cinzenta e branca, alterações na espessura cortical e variações na conectividade funcional (PETTEMERIDOU *et al.*, 2025).

A disrupção da barreira hematoencefálica (BHE) tem sido proposta como um mecanismo subjacente para as síndromes neurológicas associadas à COVID-19 prolongada (COELHO *et al.*, 2025).

Pacientes que sobreviveram a doenças críticas, incluindo COVID-19 grave, podem desenvolver a Síndrome Pós-UTI (PICS), que afeta

as funções físicas, cognitivas e psicológicas, como depressão, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático (VRETTOU & MANTELOU, 2025).

CONCLUSÃO

As alterações neurológicas da COVID-19 são manifestações clínicas diversas e significativas que afetam tanto o sistema nervoso central quanto o periférico.

O espectro dessas manifestações é amplo, variando de sintomas sensoriais a eventos cerebrovasculares graves e déficits cognitivos persistentes (SACHDEV *et al.*, 2020; DUNAI *et al.*, 2022).

A patogênese subjacente é multifatorial, envolvendo invasão viral direta do SNC, respostas imunomediadas exacerbadas (tempestade de citocinas e autoanticorpos), disfunção endotelial e coagulopatia, e lesão cerebral hipóxica.

A prevalência das manifestações neurológicas apresenta variabilidade entre os estudos, refletindo diferenças nas populações de pacientes e metodologias (ELLUL *et al.*, 2020; SACHDEV *et al.*, 2020; DUNAI *et al.*, 2022).

A persistência de sintomas neurológicos e psicológicos na condição pós-COVID-19 (Long COVID) destaca uma preocupação de saúde pública de longo prazo, sublinhando a necessidade de acompanhamento contínuo e reabilitação eficazes (PETTEMERIDOU *et al.*, 2025).

A compreensão aprofundada desses mecanismos e da evolução clínica é crucial para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precisas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARRIOLA-INFANTE, J. E. TMA-93 (binding by images): cutoffs optimization based on Alzheimer's disease biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease*, [S. l.], v. 105, n. 1, p. 65–76, 2025. <https://doi.org/10.1177/13872877251325759>.
- BATEMAN, R. J. Safety and efficacy of long-term gantenerumab treatment in dominantly inherited Alzheimer's disease: an open-label extension of the phase 2/3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled platform DIAN-TU trial. *The Lancet Neurology*, [S. l.], v. 24, n. 4, p. 316–330, abr. 2025. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00039-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00039-7).
- BHATIA, V. *et al.* Advances in biomarker discovery and diagnostics for Alzheimer's disease. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, v. 46, n. 6, p. 2419–2436, 2025. <https://doi.org/10.1007/s10072-025-08023-y>.
- BURKHART, M. C. Unsupervised multimodal modeling of cognitive and brain health trajectories for early dementia prediction. *Scientific Reports*, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 10755, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60914-w>.
- CHANG, C. H.; LIN, C. H.; LANE, H. Y. Machine learning and novel biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 2761, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22052761>.
- COOMANS, E. M. A head-to-head comparison between plasma pTau181 and Tau PET along the Alzheimer's disease continuum. *Journal of Nuclear Medicine*, [S. l.], v. 64, n. 3, p. 437–443, 2023. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.264279>.
- DAS, S. The use of synaptic biomarkers in cerebrospinal fluid to differentiate behavioral variant of frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 34, 2024. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01409-8>.
- DE BRITO COLAÇO, J. A. M. Biomarcadores plasmáticos na detecção precoce da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Cognitus Interdisciplinary Journal*, v. 2, n. 2, p. 386–403, 2025.
- DONIN BERTICELLI, I.; FILTER, B. Diagnóstico precoce na doença de Alzheimer: entraves e impacto na vida e saúde do idoso. *Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano*, v. 21, 2024.
- GARCÍA, L. Inhibition of soluble epoxide hydrolase improves Alzheimer's disease pathology and cognition in animal models. *Neurobiology of Aging*, v. 126, p. 73–86, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2025.03.008>.
- GONZÁLEZ, A. C. Evaluation of cerebrospinal fluid levels of VAMP-2 and SNAP-25 in a dementia with Lewy bodies clinical cohort stratified by Alzheimer's pathophysiological biomarkers. *Alzheimer's Research & Therapy*, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 51, 2025. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01685-y>.
- GUNES, S. *et al.* Biomarkers for Alzheimer's disease in the current state: a narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 23, n. 9, p. 4962, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23094962>.
- HEMMINGHYTH, M. S. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain mediates age-associated lower learning and memory in healthy adults. *Neurobiology of Aging*, [S. l.], v. 135, p. 39–47, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2023.12.005>.
- IORI, V. C. S. S. O papel dos biomarcadores no diagnóstico precoce de Alzheimer e o impacto de métodos não invasivos. *Journal of Medical and Biosciences Research*, v. 2, n. 2, p. 494–500, 2025.
- KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, [S. l.], v. 18, n. 11, p. 1106–1125, 2020. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>.
- KWON, H. S.; YU, H. J.; KOH, S. H. Revolutionizing Alzheimer's diagnosis and management: the dawn of biomarker-based precision medicine. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, v. 23, n. 4, p. 188–201, out. 2024. <https://doi.org/10.12779/dnd.2024.23.4.188>.

LEE, K. W. Feasibility and usefulness of cognitive monitoring using a new home-based cognitive test in mild cognitive impairment: a prospective single arm study. *BMC Geriatrics*, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 241, 2024. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-04850-4>.

LEVENTHAL, M. J. An integrative systems-biology approach defines mechanisms of Alzheimer's disease neurodegeneration. *Nature Communications*, v. 16, n. 1, art. 4441, p. 1–16, 20 maio 2025. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-59654-w>.

LIPTON, S. A. Carnosic acid prodrug mitigates Alzheimer's pathology through redox-activated targeting of inflammatory microenvironments. *Redox Biology*, v. 65, art. 102787, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.102787>.

LIU, S. Predicting amyloid beta accumulation in cognitively unimpaired older adults: cognitive assessments provide no additional utility beyond demographic and genetic factors. *Alzheimer's & Dementia*, [S. l.], v. 21, n. 3, p. e70036, 2025. <https://doi.org/10.1002/alz.70036>.

MARTÍNEZ-DUBARBIER, F. Diagnostic performance of plasma p-tau217 in a memory clinic cohort using the Lumipulse automated platform. *ResearchGate*, 2025. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/390238744>. Acesso em: 20 jun. 2025.

MORINAGA, A. *et al.* A comparison of the diagnostic sensitivity of MRI, CBF-SPECT, FDG-PET and cerebrospinal fluid biomarkers for detecting Alzheimer's disease in a memory clinic. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, Basel, v. 30, n. 4, p. 285–292, 1 out. 2010. <https://doi.org/10.1159/000320265>.

PALMQVIST, S. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. *Nature Medicine*, [S. l.], v. 27, n. 6, p. 1034–1042, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01348-z>.

PRESS, D.; BUSS, S. S. Treatment of Alzheimer disease. In: *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, c2025. Literature review current through: May 2025. Topic last updated: Jan 14, 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-alzheimer-disease>. Acesso em: 20 jun. 2025.

PRINS, S.; DE KAM, M. L.; TEUNISSEN, C. E. Inflammatory plasma biomarkers in subjects with preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, [S. l.], v. 14, n. 106, 2022. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01051-2>.

QUISPIALAYA, K. M. Plasma phosphorylated tau181 outperforms [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the identification of early Alzheimer disease. *European Journal of Neurology*, [S. l.], v. 31, n. 12, p. e16255, 2024. <https://doi.org/10.1111/ene.16255>.

SCHELTS, P. Alzheimer's disease. *The Lancet*, v. 397, n. 10284, p. 1577–1590, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4).

SCHILLING, L. P. *et al.* Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, São Paulo, v. 16, n. 3 Supl. 1, p. 21–35, set. 2022. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S102EN>.

WANG, Q. Baseline microglial activation correlates with brain amyloidosis and longitudinal cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, [S. l.], v. 9, n. 3, p. e1152, 2022. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001152>.

WHITTAKER, K. Circadian modulation by time-restricted feeding rescues brain pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Cell Metabolism*, v. 35, n. 8, p. 1491–1505, ago. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.07.012>.