Neurologia
Edição VII
Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Capítulo 9

IMPACTO NEUROLÓGICO DA COVID-19: DO ESPECTRO CLÍNICO ÀS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

VICTORIO SOUZA BOFF[1]
AMANDA TONDELLO[1]
ANA CAROLINA BORLINI[1]
FELIPE PEREIRA LIZOT[1]
FERNANDO MONARETTO POZZOBON[1]
GUILHERMA AUGUSTO RITTER[1]
HYORRANA HAMID ZARDA RIBEIRO RODRIGUES[1]
VICTORIA RUFATTO SOZO[1]
VITÓRIA BORGES GONÇALVES[1]
MARINA CORSO TONIETTO[1]
ANDRIELLE OLIVEIRA DE ALMEIDA[1]
ANA VITÓRIA CIOATO[1]
GISELI OSTROSKI[1]
LUCAS ROSSETTI DE ALMEIDA[2]

[1]Discente - Medicina da Universidade de Caxias do Sul
[2]Orientador – Médico pela Universidade de Caxias do Sul

Palavras-chave: *Covid-19; Manifestações Neurológicas; Tratamento*

DOI 10.59290/978-65-6029-205-5.9

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A pandemia do coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo vírus SARS-CoV-2, emergiu como um desafio global de saúde sem precedentes, impactando drasticamente sistemas de saúde e sociedades em todo o mundo (JAFARI *et al*., 2022). Inicialmente reconhecida por seus efeitos primários no sistema respiratório, com manifestações que variam de sintomas leves do trato respiratório superior a pneumonia grave e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), rapidamente se tornou evidente que a COVID-19 excede em muito o trato respiratório, afetando múltiplos órgãos e sistemas (LAS CASAS LIMA *et al*., 2021; JAFARI *et al*., 2022).

Nesse contexto, evidências crescentes têm demonstrado o impacto significativo da infecção pelo SARS-CoV-2 no sistema nervoso, resultando em um amplo espectro de efeitos neurológicos (TAVARES-JÚNIOR *et al*., 2022; DENG *et al*., 2020). Estudos têm relatado uma variedade de manifestações neurológicas, desde sintomas comuns e relativamente leves, como anosmia (perda do olfato) e cefaleia (dor de cabeça), até complicações neurológicas graves e complexas, como acidente vascular cerebral (AVC), encefalite, síndrome de Guillain-Barré (SGB) e comprometimento cognitivo (LAS CASAS LIMA *et al*., 2021; TAVARES-JÚNIOR *et al*., 2022).

Além das manifestações agudas, a investigação aborda os complexos mecanismos patogênicos envolvidos nos sintomas e nas sequelas neurológicas a longo prazo, conhecidas como "COVID Longa" ou síndrome pós-COVID (PREMRAJ *et al*., 2022). A persistência de sintomas neurológicos após a fase aguda da infecção, incluindo fadiga, névoa mental (dificuldades cognitivas), distúrbios do sono, ansiedade e depressão, tem se tornado uma preocupação crescente para a saúde pública (DENG *et al*., 2020; e TAVARES-JÚNIOR *et al*., 2022). A compreensão desses mecanismos é crucial para o desenvolvimento de estratégias de intervenção eficazes.

Dessa forma, como objetivo, esta pesquisa se propõe a analisar as diversas manifestações neurológicas associadas à COVID-19, desde os sintomas relacionados à COVID aguda, até os sintomas relacionados à COVID Longa. Serão explorados os complexos mecanismos patogênicos envolvidos nessas manifestações, e serão discutidas estratégias de reabilitação e perspectivas futuras no tratamento dessas complicações.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada em dezembro de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Embase e BVS. Foram utilizados os descritores: descritores *Mesh/Decs* e operadores booleanos, “AND” e “OR” para os seguintes termos: “*Neurological Manifestation”,* “COVID-19”, “*Post-Acute COVID-19 Syndrome*”. Desta busca foram encontrados 21.609 artigos em todas as bases, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2020 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática e, meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 566 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fisiopatologia,

sintomas neurológicos da COVID aguda, sintomas neurológicos da COVID longa e tratamento. Foram utilizados efetivamente 17 artigos após a análise e coleta de dados relevantes para a pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia das Manifestações Neurológicas

Os mecanismos das manifestações neurológicas em pacientes com COVID são diversos, e em muitos casos, multifatoriais. Faz-se importante notar que as complicações agudas se relacionam com a resposta sistêmica à infecção ou disfunção imunológica, enquanto as crônicas cursam sobre uma resposta imunológica persistente ou susceptibilidades genéticas. Além disso, os mecanismos podem confluir, bem como outros ainda não totalmente explicados podem contribuir para a variedade de manifestações observadas.

A lesão neurológica devido à disfunção sistêmica compõe um dos mecanismos distintos, notado em paciente com COVID grave, e cursa com sintomas neurológicos devido à hipoxemia (THAKUR *et al*., 2021). Nesse sentido, o dano isquêmico hipóxico figura como principal condição relacionada, mas não exclusiva desse tipo de vírus, causado por um distúrbio secundário à troca gasosa alveolar.

Outro fator importante que se relaciona é a disfunção imunológica, em que estado pró-inflamatório, autoimunidade e invasão direta do vírus ao sistema nervoso compõem a fisiopatologia. Em primeiro ponto, pacientes graves com COVID podem apresentar uma forma parecida com a síndrome de liberação de citocina, em que há presença de febre, marcadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias elevadas (COLLANTES, 2021). Ao relacionar esse estado pró-inflamatório com as manifestações agudas, os altos níveis podem cursar com confusão mental e alteração do nível de consciência, bem como promover uma ativação microglial e uma resposta inflamatória sistêmica. Ademais, associa-se também a ligação do vírus à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), promovendo uma lesão microvascular trombótica (LEI *et al*., 2021), o que pode contribuir para fisiopatologia dos casos observados de AVC.

Por fim, há outras teorias, como a desregulação do complemento, disfunção de sinalização neurológica, e a invasão viral direta ao sistema nervoso central, que buscam explicar certos achados. Todavia, são baseados em estudos observacionais que as implicam como mecanismos, mas sem ainda uma comprovação causal forte.

Sintomas Neurológicos da COVID Aguda

Os sintomas da COVID-19 aguda, não se limitam a manifestações respiratórias, mas também pode envolver o sistema nervoso, resultando em sintomas neurológicos agudos (PREMRAJ *et al*., 2022). Esse acometimento pode ser dividido em três categorias principais: manifestações relacionadas ao sistema nervoso central: cefaleia, tontura, alterações da consciência, encefalite, encefalopatia, doença cerebrovascular e convulsões; alterações do sistema nervoso periférico: anosmia, ageusia, distúrbios visuais e neuralgias; e lesões musculares esqueléticas. Essas manifestações podem surgir desde os estágios iniciais da infecção até os casos mais graves, destacando a complexidade da interação do vírus com o organismo humano (HE *et al*., 2021).

No entanto, muitos desses sintomas não indicam necessariamente uma infecção direta do sistema nervoso, podendo ser explicados por processos indiretos, como hipóxia decorrente

de insuficiência respiratória, desidratação, febre, hipotonia ou alterações metabólicas associadas à sepse. Em quadros graves, especialmente em pacientes idosos, o comprometimento da consciência pode resultar de fatores multifatoriais, dificultando a distinção entre os efeitos diretos e os indiretos do vírus (CHEN *et al*., 2020).

A cefaleia e a tontura, sintomas frequentemente observados, podem ter origens multifatoriais. Uma das causas é a resposta inflamatória exacerbada, com liberação de citocinas como IL-1, IL-6 e TNFα. Além disso, a hipóxia pode levar ao acúmulo de ácido nas células cerebrais, edema intersticial e alterações no fluxo sanguíneo cerebral, como vasodilatação ou obstruções, agravando os sintomas. Em alguns casos, a dor também pode ser atribuída à invasão direta do vírus no sistema nervoso, resultando em danos neurais. Mecanismos indiretos, como febre, desidratação e alterações metabólicas, são suficientes para explicar esses sintomas em pacientes leves ou moderados (LEONARDI; PADOVANI & MCARTHUR, 2020).

As alterações de consciência em pacientes com COVID-19 podem ser atribuídas a diversos mecanismos inter-relacionados. Uma resposta imunológica exacerbada, característica de casos graves, pode desencadear disfunções neurológicas, enquanto, em situações mais raras, o SARS-CoV-2 pode invadir diretamente o sistema nervoso. Além disso, condições como hipóxia, falência orgânica e o uso de doses elevadas de sedativos contribuem significativamente para o comprometimento do estado mental. O impacto psicológico do isolamento prolongado também é um fator relevante, exacerbando quadros de confusão mental e delirium em muitos pacientes (HE *et al*., 2021).

Os fatores indiretos, como hipóxia, insuficiência de órgãos e respostas inflamatórias exacerbadas podem desencadear encefalopatia em pacientes com COVID-19. A disfunção de órgãos, como insuficiência renal, hepática ou cardiovascular, está relacionada a formas específicas de encefalopatia, incluindo a encefalopatia urêmica e hepática. Além disso, a ruptura da barreira hematoencefálica e a hipertensão intracraniana podem levar a encefalopatias hipotópicas e hipertensivas. Embora a encefalite seja menos comum, ela está ligada a uma resposta imunológica direta contra o sistema nervoso central (SNC), frequentemente mediada por tempestades de citocinas e danos vasculares, resultando em achados neuropatológicos como lesões hemorrágicas e infartos microscópicos (HANNUM *et al*., 2023).

Alguns pacientes com COVID-19, especialmente aqueles com quadros graves ou críticos, apresentam um risco aumentado de eventos cerebrovasculares agudos, como acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia intracerebral e leucoencefalopatia. Esses eventos podem ser atribuídos a múltiplos fatores, incluindo comorbidades como diabetes e hipertensão, que já são fatores de risco independentes para doenças cerebrovasculares. A infecção por SARS-CoV-2 também pode desencadear dislipidemia, coagulopatia e hiperfibrinólise, demonstrado por níveis elevados de dímero D e outros marcadores de disfunção hemostática, aumentando a suscetibilidade a complicações cerebrovasculares. Além disso, pacientes com doenças cerebrovasculares pré-existentes frequentemente apresentam desfechos clínicos mais desfavoráveis após a infecção, possivelmente devido à interação entre a plasmina, um fator-chave na fibrinólise, e a patogenicidade do vírus. Estudos de neuroimagem corroboram a prevalência de infartos isquêmicos agudos e hemorragias intracranianas em pacientes com COVID-19, reforçando a associação entre a infecção e um mau prognóstico neurológico (CHEN *et al*., 2020).

Já a replicação do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras pode comprometer a função neuronal, resultando em convulsões, ataques e perda de consciência. O aumento de mediadores pró-inflamatórios, como IL-1B e TNFα, pode desencadear crises epilépticas, agravadas pela destruição da barreira hematoencefálica, que permite a entrada de partículas virais e fatores inflamatórios no sistema nervoso central, causando danos cerebrais (HE *et al*., 2021).

Adicionalmente, a perda de olfato e paladar em pacientes com COVID-19 está frequentemente desvinculada de sintomas como rinorreia ou obstrução nasal, indicando que esses distúrbios não são causados apenas por inflamações locais. Evidências sugerem que o SARS-CoV-2 pode afetar diretamente o epitélio olfatório, além de invadir o sistema nervoso central, incluindo o bulbo olfatório, por vias neurais. Esse processo pode ser exacerbado pela apoptose de células-tronco neurais, prejudicando a regeneração dos neurônios olfatórios. Em relação ao paladar, estudos sugerem que cerca de 40% dos pacientes com COVID-19 apresentam alterações gustativas, com maior prevalência em mulheres e pessoas de meia-idade. Esses distúrbios podem ser explicados por mecanismos semelhantes, incluindo o comprometimento das vias neurais do nervo trigêmeo e gustativo no início da infecção, levando à disfunção sensorial (HANNUM *et al*., 2023).

Por fim, a lesão muscular no COVID-19 pode resultar da interação direta do SARS-CoV-2 com receptores ECA2 no músculo esquelético, da resposta imune exacerbada com aumento de citocinas e de fatores como ventilação mecânica prolongada e uso de bloqueadores neuromusculares, contribuindo para miopatia crítica (HE *et al*., 2021).

Diante deste cenário, devido à importância clínica das manifestações neurológicas, a identificação precoce e o tratamento adequado dessas alterações são cruciais para melhorar o prognóstico dos pacientes e minimizar as possíveis sequelas. Isso reforça a necessidade de uma abordagem integrada e multidisciplinar para lidar com os impactos neurológicos da COVID-19.

Sintomas Neurológicos da COVID Longa

De acordo com o *National Institute for Healthcare Excellence* (NICE), a COVID longa pode ser definida como sendo o período em que o paciente apresenta sintomas relacionados à doença por um período contínuo entre 4 a 12 semanas. Durante esse período, os pacientes podem apresentar sintomas neurológicos tais como fadiga, confusão mental e problemas de memória, que podem ser reduzidos se tratamentos terapêuticos como vacinas forem realizados precocemente, estão entre as principais manifestações do ponto de vista neurológico envolvido na COVID longa (LOPEZ-LEON *et al*., 2022). Ademais, pacientes com quadros prolongados da patologia apresentaram também sintomas neuropsiquiátricos como distúrbios do sono, ansiedade e depressão, os quais aumentaram substancialmente em prevalência entre o acompanhamento em médio e longo prazo (CEBAN *et al*., 2022).

Devido a intensificação das complicações da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), sintomas graves e alta taxa de mortalidade, os pesquisadores se concentraram nessa questão significativa. Embora complicações respiratórias e cardíacas tenham sido descritas como manifestações de alto risco em pacientes com COVID-19, complicações neurológicas também podem aumentar a mortalidade (MAHDIZADE ARI *et al*., 2022).

Em revisão sistemática comparando a prevalência de sintomas de COVID longa de acordo com as variantes relevantes de SARS-

CoV-2 em sobreviventes da doença com umas das variantes Alpha, Delta ou Omicron além da variante histórica. Tal estudo mostrou que a prevalência de COVID longa foi maior naqueles com a variante histórica em comparação com as variantes Alpha, Delta ou Omicron, sendo a última apresentando a menor prevalência. Além disso, os dados da pesquisa sugeriram que a infecção com a variante Omicron resulta em menos sintomas se comparados com as demais variantes, entretanto fatores como o status vacinal e as reinfecções limitam a generalidade do estudo (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS *et al*., 2022).

Após a recuperação da COVID-19 uma proporção crescente de indivíduos relatou a persistência e/ou início de sintomas que foram identificados como síndrome pós-COVID pelo National Institute for Health and Care Excellence.A frequência de depressão clinicamente significativa e/ou sintomas depressivos graves variou de 3 a 12%. A gravidade da COVID-19 aguda não foi associada à frequência de sintomas depressivos (RENAUD-CHAREST *et al*., 2021).

Tratamentos

Os sintomas neurológicos e psicológicos associados à COVID-19, especialmente no contexto da Síndrome Pós-COVID-19 (PCS), representam um desafio clínico significativo, uma vez que não existem tratamentos estabelecidos e eficazes para condições como fadiga pós-viral, comprometimento cognitivo e encefalomielite miálgica/síndrome de fadiga crônica (ME/SFC). Teorias sobre abordagens farmacológicas citam a utilidade de anti-inflamatórios em pacientes selecionados, além de psicotrópicos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) potencialmente modulando citocinas pró-inflamatórias e melhorando humor e cognição. Além disso, tratamentos psicossociais, como remediação cognitiva, podem oferecer benefícios no manejo da Síndrome Pós-Covid. O tratamento de suporte permanece o principal recurso para sintomas neurológicos e psicológicos da COVID-19. Isso inclui monitoramento rigoroso, alívio de sintomas e cuidados intensivos, quando necessário. Uma abordagem multidisciplinar é essencial para atender às complexas necessidades dos pacientes (CEBAN *et al*., 2022).

Estudos indicam que a vacinação antes da infecção reduz o risco de COVID longa, embora a influência de doses de reforço, reinfecções e variantes do vírus ainda exija maior investigação. Fatores como comorbidades médicas e psiquiátricas, determinantes sociais e econômicos, e status inflamatório são determinantes importantes no desenvolvimento e persistência dos sintomas da PCS (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS *et al*., 2022).

Pacientes com COVID-19 frequentemente enfrentam depressão, ansiedade e distúrbios do sono, muitas vezes exacerbados por isolamento social, estigma e medo da doença. Esses transtornos psiquiátricos podem prolongar o tempo de recuperação e aumentar a duração da internação, sendo necessário um adequado diagnóstico para evitar problemas de saúde mental de longo prazo. Com isso, destaca-se a importância da intervenção para problemas de saúde mental em pacientes pós covid, como o uso da telemedicina e o uso da tecnologia para permitir a comunicação dos doentes em quarentena com amigos e familiares (DENG *et al*., 2020).

CONCLUSÃO

Diante disso, o impacto neurológico da COVID-19, explorado nesse estudo, revela a complexidade de manifestações que variam desde sintomas leves, como a anosmia, até complicações mais graves, como encefalopatia, AVC e convulsão. As manifestações agudas frequente-

mente decorrem de respostas inflamatórias exacerbadas, hipóxia ou lesões diretas ao sistema nervoso, enquanto os sintomas crônicos, característicos da COVID longa, destacam-se por fadiga, névoa mental, problemas de memória, ansiedade, depressão e distúrbios do sono. Esses achados ressaltam o papel da inflamação sistêmica, da ruptura da barreira hematoencefálica e da disfunção microvascular na patogênese neurológica.

Além disso, as evidências apontam para diferenças significativas entre as variantes do SARS-CoV-2 em termos de prevalência de sintomas prolongados, com menor impacto associado à variante Ômicron. A vacinação prévia mostrou-se eficaz na redução da incidência de COVID longa, embora fatores como comorbidades e reinfecções continuem a influenciar os desfechos. Apesar de avanços na compreensão dessas manifestações, o tratamento permanece focado no suporte sintomático e em estratégias multidisciplinares, evidenciando a necessidade urgente de intervenções direcionadas.

Portanto, conclui-se que esse trabalho reforça a importância de esforços coordenados para o desenvolvimento de terapias mais eficazes, incluindo abordagens farmacológicas, psicossociais e preventivas. Pesquisas futuras devem priorizar a identificação de biomarcadores para diagnóstico precoce, a avaliação de terapias personalizadas e o impacto de medidas reabilitadoras. Assim, será possível atenuar os efeitos neurológicos de curto e longo prazo, promovendo a recuperação e melhorando a qualidade de vida dos pacientes afetados pela pandemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CEBAN, F. *et al*. Fatigue and Cognitive Impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Brain, Behavior, and Immunity, v. 101, 29 dez. 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159121006516#s0040. Acesso em 04 jan. 2025.

CHEN, X. *et al*. A Systematic Review of Neurological Symptoms and Complications of COVID-19. Journal of Neurology, v. 268, n. 2, p. 392–402, 2020. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00415-020-10067-3. Acesso em: 6 jan. 2025.

COLLANTES, MEV *et al*. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Canadian Journal of Neurological Sciences, v. 48, n. 1, p. 66-76, 2021. DOI: 10.1017/cjn.2020.146. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7492583/. Acesso em: 05 jan. 2025.

DENG, J *et al*. The Prevalence of Depression, Anxiety, and Sleep Disturbances in COVID-19 Patients: A Meta-analysis. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1486, n. 1, p. 90–111, 2 out. 2020. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7675607/. Acesso em: 28 dez. 2024.

HANNUM, ME. *et al*. Taste Loss as a Distinct Symptom of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Chemical Senses, v. 48, p. bjad043, 2023. DOI: 10.1093/chemse/bjad043. Disponível em: https://doi.org/10.1093/chemse/bjad043. Acesso em: 6 jan. 2025.

HE, Y. *et al*. What Can the Neurological Manifestations of COVID-19 Tell us: A Meta-analysis. Journal of Translational Medicine, v. 19, p. 363, 2021. DOI: 10.1186/s12967-021-03039-2. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12967-021-03039-2. Acesso em: 6 jan. 2025.

JAFARI, Z; KOLB, BE.; MOHAJERANI, MH. Hearing Loss, Tinnitus, and Dizziness in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Canadian Journal of Neurological Sciences, v. 48, 12 abr. 2021. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8267343/. Acesso em: 28 dez. 2024.

LAS CASAS LIMA, MH. *et al*. Pathophysiological Relationship Between COVID-19 and Olfactory Dysfunction: A Systematic Review. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, v. 88, n. 5, p. 794–802, 25 abr. 2021. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8068782/. Acesso em: 28 dez. 2024.

LEONARDI, M; PADOVANI, A.; MCARTHUR, JC. Neurological Manifestations Associated with COVID-19: A Review and a Call for Action. Journal of Neurology, v. 267, n. 6, p. 1573–1576, 2020. DOI: 10.1007/s00415-020-09896-z. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00415-020-09896-z. Acesso em: 6 jan. 2025.

LEI, Y. *et al*. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. Circulation Research, v. 128, n. 9, p. 1323-1326, 2021. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8091897/. Acesso em: 5 jan. 2025.

LOPEZ-LEON, S. *et al*. Long-COVID in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analyses. Scientific Reports, v. 12, p. 9950, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-13495-5. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5. Acesso em: 6 jan. 2025.

MAHDIZADE ARI, M *et al*. Neurological Manifestations in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Clinical Laboratory Analysis, v. 36, n. 5, e24403, mai. 2022. DOI: 10.1002/jcla.24403. Epub 2022 abr. 6. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jcla.24403. Acesso em: 6 jan. 2025.

PREMRAJ, L. *et al*. Mid and Long-Term Neurological and Neuropsychiatric Manifestations of Post-COVID-19 Syndrome: A Meta-analysis. Journal of the Neurological Sciences, v. 434, 29 jan. 2022. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8798975/. Acesso em: 28 dez. 2024.

RENAUD-CHAREST, O. *et al*. Onset and Frequency of Depression in Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. Journal of Psychiatric Research, v. 144, p. 129-137, dez. 2021. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.054. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.054. Acesso em: 6 jan. 2025.

TAVARES-JÚNIOR, JW L. *et al*. COVID-19 Associated Cognitive Impairment: A Systematic Review. Cortex, v. 152, p. 77–97, 18 abr. 2022. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9014565/. Acesso em: 28 dez. 2024.

THAKUR, K. *et al*. COVID-19 Neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. Brain, v. 144, n. 9, p. 2696-2708, 2021. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8083258/. Acesso em: 5 jan. 2025.

YONG, SJ. *et al*. Inflammatory and Vascular Biomarkers in Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of over 20 Biomarkers. Reviews in Medical Virology, v. 33, n. 2, e2424, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36708022/. Acesso em: 5 jan. 2025.