UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CAMPUS JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

Graziele Moura de Andrade

Avaliação de marcadores inflamatórios periféricos em pacientes com sintomas cognitivos pós-COVID-19

Juiz de Fora
2026

Graziele Moura de Andrade

Avaliação de marcadores inflamatórios periféricos em pacientes com sintomas cognitivos pós-COVID-19

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Eliana Cristina de Brito Toscano

Coorientadora: Profa. Dra. Nadia Shigaeff

Juiz de Fora

2026

Andrade, Graziele Moura de.
Avaliação de marcadores inflamatórios periféricos em pacientes com sintomas cognitivos pós-COVID-19 / Graziele Moura de Andrade. -- 2026.
80 f. : il.

Orientadora: Eliana Cristina de Brito Toscano
Coorientadora: Nadia Shigaeff
Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde, 2026.

1. COVID longa. 2. NeuroCOVID longa. 3. Comprometimento cognitivo. 4. Biomarcadores inflamatórios. 5. IL-18. I. Toscano, Eliana Cristina de Brito, orient. II. Shigaeff, Nadia, coorient. III. Título.

Graziele Moura de Andrade

Avaliação de marcadores inflamatórios periféricos em pacientes com sintomas cognitivos pós-COVID-19

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde.

Aprovada em 17 de julho de 2026

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado eletronicamente por **Eliana Cristina de Brito Toscano**, **Professor(a)**, em 21/07/2026, às 15:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Profa. Dra. Eliana Cristina de Brito Toscano – Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Campus Juiz de Fora

Documento assinado eletronicamente por **Nadia Shigaeff**, **Professor(a)**, em 23/07/2026, às 10:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Profa. Dra. Nadia Shigaeff – Coorientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Campus Juiz de Fora

Documento assinado eletronicamente por **Aripuana Sakurada Aranha Watanabe**, **Professor(a)**, em 22/07/2026, às 19:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Prof. Dr. Aripuana Sakurada Aranha Watanabe

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Campus Juiz de Fora

Documento assinado eletronicamente por **Fabrícia Lima Fontes-Dantas**, **Usuário Externo**, em 23/07/2026, às 07:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Profa. Dra. Fabrícia Lima Fontes-Dantas

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Dedico este trabalho a todos que caminharam ao meu lado durante esta jornada, oferecendo apoio, compreensão e incentivo nos momentos de maior desafio.

Dedico-o, também, às pessoas que convivem diariamente com os desafios da COVID Longa. Que esta pesquisa represente uma pequena contribuição para ampliar o conhecimento sobre essa condição e para o cuidado daqueles que ainda buscam respostas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por ter sido meu refúgio e minha força ao longo desta jornada, renovando minha esperança nos momentos de maior incerteza.

À minha orientadora, Profa. Dra. Eliana, pela confiança, orientação e pelos valiosos ensinamentos ao longo desta pesquisa.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Nádia, pelas contribuições para a realização deste trabalho.

Aos professores da Universidade Federal de Juiz de Fora, pelos conhecimentos compartilhados e por contribuírem para minha formação acadêmica.

Aos participantes desta pesquisa, por aceitarem compartilhar seu tempo e sua confiança, tornando este estudo possível.

À Universidade Federal de Juiz de Fora, à Faculdade de Medicina e ao Instituto de Ciências Biológicas, por proporcionarem a estrutura e o apoio necessários para o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro que contribuiu para a realização desta pesquisa.

Aos meus colegas de mestrado, por compartilharem aprendizados, desafios e momentos que tornaram essa caminhada mais leve.

Aos meus pais, Marilene e Samuel, por serem meus maiores exemplos de dedicação, honestidade e perseverança. Obrigada por acreditarem em mim, incentivarem meus sonhos e fazerem parte de cada conquista da minha vida.

Ao meu marido, Leonardo, por estar ao meu lado em todos os momentos. Obrigada pela paciência, pelo incentivo e por me lembrar, tantas vezes quanto foi necessário, que "vai passar". Com o tempo, essa frase deixou de ser apenas um conforto e se tornou um lembrete de que nenhum desafio dura para sempre. Hoje, posso dizer: passou.

À minha família, pelo amor, pela presença e pelo apoio constante. Mesmo sem acompanharem cada etapa desta jornada, vocês sempre foram parte fundamental dela.

Aos meus amigos, pelo incentivo e pela compreensão diante das minhas ausências ao longo deste período. Saber que eu podia contar com vocês fez toda a diferença nesta caminhada.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, fizeram parte desta trajetória. Cada gesto de incentivo, apoio e confiança contribuiu para que este trabalho se tornasse realidade.

"Nothing in life is to be feared, it is only to be understood. Now is the time to understand more, so that we may fear less."

(Marie Curie)

RESUMO

A COVID longa está frequentemente associada à persistência de sintomas cognitivos, porém os mecanismos biológicos envolvidos ainda não estão completamente esclarecidos. Este estudo teve como objetivo investigar a associação entre citocinas plasmáticas periféricas e o desempenho cognitivo em indivíduos com neuroCOVID longa, além de avaliar o potencial discriminativo desses biomarcadores. Trata-se de um estudo observacional transversal, composto por 46 participantes: 22 indivíduos com histórico de infecção por SARS-CoV-2 confirmado por PCR e sintomas cognitivos persistentes no período pós-COVID-19, e 24 controles sem histórico de COVID-19. Os participantes foram recrutados por meio de divulgação pública do projeto e submetidos a avaliação neuropsicológica abrangente para investigação e confirmação objetiva dos prejuízos cognitivos, incluindo testes de atenção, memória, velocidade de processamento, funções executivas, linguagem e funcionalidade, além da dosagem plasmática das citocinas IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18 e TNF por ELISA. As comparações entre grupos, análises de correlação, regressão linear e curvas ROC foram utilizadas para investigar a relação entre as moléculas e o desempenho cognitivo. Os resultados evidenciaram maior comprometimento em funções executivas, processos atencionais e na evocação da memória episódica verbal de longo prazo, enquanto a linguagem, o raciocínio abstrato e a funcionalidade global permaneceram preservados. Os níveis plasmáticos de TNF, IL-10 e IL-18 encontraram-se significativamente reduzidos no grupo com neuroCOVID longa, ao passo que IL-4 e IL-6 não diferiram entre os grupos e a IL-1β não foi detectada. A IL-18 apresentou alteração marcante na organização da rede de correlações entre citocinas e, após ajuste para tempo pós-infecção e sintomas depressivos, associou-se positivamente ao desempenho em memória verbal imediata. Além disso, apresentou capacidade discriminativa excepcional para diferenciar indivíduos com neuroCOVID longa dos controles (AUC = 0,94). Conclui-se que o comprometimento cognitivo na neuroCOVID longa está associado a alterações no perfil de citocinas plasmáticas. Nesse contexto, os achados reforçam o potencial da IL-18 como um biomarcador promissor da neuroCOVID longa, por apresentar alterações na organização da rede inflamatória, associação com o desempenho cognitivo e excelente capacidade discriminativa entre os grupos, contribuindo para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e para futuras investigações sobre sua aplicação clínica, embora estudos longitudinais e com maior tamanho amostral sejam necessários.

Palavras-chave: COVID longa; neuroCOVID longa; comprometimento cognitivo; biomarcadores inflamatórios; IL-18.

ABSTRACT

Long COVID is frequently associated with the persistence of cognitive symptoms; however, the biological mechanisms involved have not yet been fully elucidated. This study aimed to investigate the association between peripheral plasma cytokines and cognitive performance in individuals with long neuroCOVID, as well as to assess the discriminatory potential of these biomarkers. This was a cross-sectional observational study comprising 46 participants: 22 individuals with a history of SARS-CoV-2 infection confirmed by PCR and persistent cognitive symptoms in the post-COVID-19 period, and 24 controls without a history of COVID-19. Participants were recruited through public dissemination of the study and underwent a comprehensive neuropsychological assessment to investigate and objectively confirm cognitive impairments, including tests of attention, memory, processing speed, executive functions, language, and functionality, in addition to plasma measurement of the cytokines IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, and TNF by ELISA. Between-group comparisons, correlation analyses, linear regression, and ROC curves were used to investigate the relationship between the molecules and cognitive performance. The results showed greater impairment in executive functions, attentional processes, and the retrieval of long-term verbal episodic memory, whereas language, abstract reasoning, and global functionality remained preserved. Plasma levels of TNF, IL-10, and IL-18 were significantly reduced in the long neuroCOVID group, whereas IL-4 and IL-6 did not differ between groups, and IL-1β was not detected. IL-18 showed a marked alteration in the organization of the cytokine correlation network and, after adjustment for time since infection and depressive symptoms, was positively associated with immediate verbal memory performance. In addition, IL-18 showed exceptional discriminatory capacity for distinguishing individuals with long neuroCOVID from controls (AUC = 0.94). It is concluded that cognitive impairment in long neuroCOVID is associated with alterations in the plasma cytokine profile. In this context, the findings reinforce the potential of IL-18 as a promising biomarker of long neuroCOVID, given its alterations in the organization of the inflammatory network, its association with cognitive performance, and its excellent discriminatory capacity between groups, contributing to the understanding of the underlying pathophysiological mechanisms and to future investigations into its clinical application, although longitudinal studies with larger sample sizes are needed.

Keywords: Long COVID; neuro-long COVID; cognitive impairment; inflammatory biomarkers; IL-18.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Modelo proposto dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na neuroCOVID longa..... 14

Figura 2 - Exemplos de paradigmas experimentais utilizados na investigação do processamento cognitivo..... 20

Figura 3 - Mecanismos propostos para o desenvolvimento da COVID longa..... 27

Figura 4 - Mecanismos neuroinflamatórios e vasculares associados ao comprometimento neurológico na COVID longa..... 30

Figura 5 - Distribuição do desempenho cognitivo dos participantes no grupo CL por teste neuropsicológico..... 43

Figura 6 - Comparação dos níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios e neuroquímicos entre os grupos CL e controle..... 47

Figura 7 - Correlação entre citocinas inflamatórias nos grupos controle e CL..... 48

Figura 8 - Curvas ROC dos biomarcadores com maior capacidade discriminativa entre os grupos controle e CL..... 53

Figura 9 - Biomarcadores candidatos associados às diferentes manifestações clínicas da COVID longa..... 56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação dos principais mecanismos neuroinflamatórios e neurovasculares descritos na COVID longa, Doença de Alzheimer e ME/CFS..... 32

Tabela 2 - Dados sociodemográficos dos voluntários envolvidos no estudo (n=46)..... 41

Tabela 3 - Frequência de sintomas autorrelatados no grupo CL (n=22)..... 42

Tabela 4 - Regressão linear simples entre os testes cognitivos e os mediadores inflamatórios (n=22)..... 50

Tabela 5 - Associação entre mediadores inflamatórios e desempenho cognitivo em indivíduos com neuroCOVID longa (n = 22)..... 51

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 12

2 REVISÃO DA LITERATURA..... 17

2.1 NEUROCOVID LONGA E COMPROMETIMENTO COGNITIVO..... 17

2.2 EVIDÊNCIAS NEUROPSICOLÓGICAS NA NEUROCOVID LONGA..... 19

2.2.1 Instrumentos neuropsicológicos..... 19

2.2.2 Principais achados cognitivos..... 21

2.3 NEUROINFLAMAÇÃO E MECANISMOS BIOLÓGICOS DA COVID LONGA..... 26

2.3.1 Resposta inflamatória persistente pós-COVID..... 26

2.3.2 Neuroinflamação e COVID longa..... 28

2.3.3 Neuroinflamação em outras condições neurológicas com desfechos cognitivos..... 30

2.4 SÍNTESE CRÍTICA DA LITERATURA E LACUNAS DE PESQUISA..... 33

3 OBJETIVOS..... 35

3.1 OBJETIVO ESPECÍFICO..... 35

4 MATERIAL E MÉTODOS..... 36

4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO..... 36

4.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E COLETA DE SANGUE..... 37

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... 39

5 RESULTADOS..... 41

5.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E CLÍNICA..... 41

5.2 NÍVEIS PLASMÁTICOS DOS MEDIADORES INFLAMATÓRIOS..... 46

5.3 PADRÃO DE CORRELAÇÃO ENTRE AS MOLÉCULAS..... 47

5.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS PERIFÉRICOS DOS MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E O PREJUÍZO COGNITIVO NA NEUROCOVID LONGA..... 49

5.5 CAPACIDADE DISCRIMINATIVA DOS BIOMARCADORES..... 52

6 DISCUSSÃO..... 54

6.1 CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E MECANISMOS ASSOCIADOS AO COMPROMETIMENTO COGNITIVO..... 54

6.2 EVIDÊNCIAS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES E DESEMPENHO COGNITIVO..... 58
6.3 COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA NEUROCOVID LONGA..... 61
6.4 CONTRIBUIÇÕES, LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS..... 67
7 CONCLUSÃO..... 69
REFERÊNCIAS..... 71
ANEXO A – Dados da aprovação pelo comitê de ética em pesquisa..... 76
ANEXO B – Checklist projeto covid..... 77

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo SARS-CoV-2, inicialmente descrita como uma síndrome respiratória aguda grave, tem sido progressivamente reconhecida como uma condição sistêmica complexa, com repercussões que se estendem além da fase aguda da doença (Nalbandian et al., 2021; Tay et al., 2020). Nesse contexto, as condições pós-COVID, também referida como COVID longa ou síndrome pós-COVID, caracterizam-se por sinais, sintomas ou condições funcionais que continuam ou se desenvolvem quatro semanas ou mais após a infecção inicial pelo SARS-CoV-2 e que não podem ser explicados por diagnósticos alternativos (BRASIL, 2026). Tais manifestações podem apresentar caráter persistente, flutuante ou progressivo ao longo do tempo, acometendo indivíduos independentemente da gravidade clínica da fase aguda da doença (BRASIL, 2026).

Atualmente, a COVID longa representa um importante problema de saúde pública, devido ao impacto funcional e à heterogeneidade de manifestações clínicas (OMS, 2023; Soriano et al., 2022). Dados epidemiológicos de coortes populacionais em larga escala confirmam que sobreviventes da infecção apresentam um risco significativamente aumentado de desenvolver sequelas neuropsiquiátricas e neurológicas nos primeiros 90 dias pós-infecção, com incidência de diagnósticos psiquiátricos atingindo 18,1%, além de evidenciar uma relação bidirecional entre antecedentes psiquiátricos e maior suscetibilidade à COVID-19 (Taquet et al., 2021).

Dentre essas manifestações, destacam-se sintomas respiratórios, cardiovasculares, musculoesqueléticos e neuropsiquiátricos, com impacto significativo na funcionalidade dos indivíduos (Su et al., 2023). Nesse sentido, sintomas neurológicos e cognitivos têm recebido atenção, sendo frequentemente descritos déficits de memória, atenção, velocidade de processamento e funções executivas, além de queixas subjetivas persistentes, como o denominado “brain fog” ou “névoa mental” (Monje; Iwasaki, 2022). O termo “neuroCOVID longa” tem sido utilizado para descrever a persistência de manifestações neurológicas e cognitivas após a infecção por SARS-CoV-2, embora ainda não exista uma definição clínica padronizada para essa condição (Panagea et al., 2025; Tsilingiris et al., 2023).

Evidências indicam que tais queixas não se restringem à percepção subjetiva, sendo corroboradas por alterações objetivas em avaliações cognitivas padronizadas (Douaud et al., 2022; Hampshire et al., 2021). Estudos comparando indivíduos previamente infectados por SARS-CoV-2 e indivíduos sem histórico de infecção demonstram que os déficits cognitivos associados à COVID-19 não ocorrem de maneira homogênea, afetando de forma mais intensa

funções cognitivas complexas, como raciocínio, planejamento e resolução de problemas, enquanto funções mais básicas tendem a ser relativamente preservadas (Ceban et al., 2022). É importante destacar que a trajetória temporal dessas manifestações difere substancialmente entre as dimensões afetiva e cognitiva: enquanto o risco de transtornos de humor e ansiedade apresenta um caráter transitório, retornando aos níveis basais em cerca de um a dois meses após a infecção, o risco de déficits cognitivos, demência e epilepsia permanece continuamente elevado ao longo de pelo menos dois anos de acompanhamento (Taquet et al., 2022). Esses achados sustentam a existência de um comprometimento cognitivo mensurável associado à COVID longa, com potencial impacto na autonomia e funcionalidade (Ceban et al., 2022).

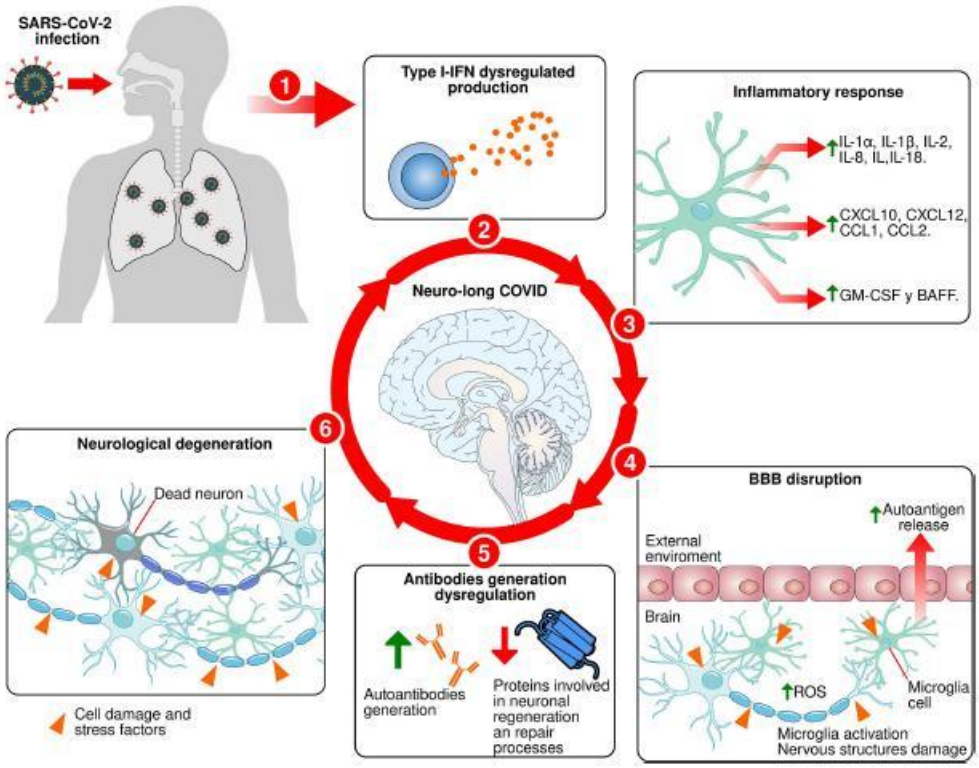
O avanço das pesquisas tem direcionado a atenção para os mecanismos biológicos envolvidos nas manifestações persistentes da COVID longa, com destaque para a inflamação sistêmica e para a neuroinflamação. A resposta imune desencadeada pela infecção pelo SARS-CoV-2 pode se prolongar para além da fase aguda, resultando em um estado inflamatório persistente (Peluso et al., 2021; Tay et al., 2020). A divergência entre a resolução rápida dos sintomas afetivos e a cronicidade do "brain fog" reforça a hipótese de que a persistência dos déficits cognitivos reflete mecanismos patogenéticos biológicos contínuos, tais como endoteliopatia, disfunção da barreira hematoencefálica e neuroinflamação sustentada no sistema nervoso central (Taquet et al., 2022). Nesse contexto, mediadores inflamatórios, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF), têm sido envolvidos em alterações na neurotransmissão e na função sináptica, podendo contribuir para efeitos neurotóxicos (Boldrini; Canoll; Klein et al., 2021; Tay et al., 2020). Além disso, citocinas como a interleucina-1 beta (IL-1β) e a interleucina-18 (IL-18) estão relacionadas à ativação microglial e à amplificação da resposta inflamatória no sistema nervoso central, contribuindo para a manutenção de um estado neuroinflamatório (Boldrini; Canoll; Klein et al., 2021). Por outro lado, citocinas com perfil regulatório, como a interleucina-10 (IL-10) e a interleucina-4 (IL-4), parecem atuar na modulação dessa resposta, sugerindo a presença de mecanismos compensatórios frente à inflamação persistente (Tavares-Júnior et al., 2024).

Esses mecanismos inflamatórios podem refletir no sistema nervoso central (SNC) por diferentes vias, incluindo alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica e ativação de células da glia, principalmente a micróglia, favorecendo um ambiente neuroinflamatório persistente (Boldrini; Canoll; Klein et al., 2021; Tay et al., 2020). Como consequência, podem ocorrer alterações na organização e no funcionamento de redes neurais relacionadas à cognição, favorecendo o surgimento e a manutenção prolongada de déficits cognitivos ao longo do tempo (Taquet et al., 2021, 2022). Estudos de neuroimagem têm demonstrado que a infecção pelo

SARS-CoV-2 está associada a mudanças estruturais cerebrais, acompanhadas de pior desempenho em tarefas cognitivas, sobretudo aquelas que envolvem velocidade de processamento e funções executivas (Douaud et al., 2022). A partir disso, a manutenção de um estado inflamatório persistente tem sido apontada como um possível fator contribuinte para essas alterações, ainda que os mecanismos envolvidos não estejam completamente elucidados (Peluso et al., 2021).

A integração desses processos imunopatológicos, que conectam a resposta inflamatória inicial ao dano neurodegenerativo persistente observado na NeuroCOVID longa, pode ser sintetizada no modelo conceitual proposto por Elizalde-Díaz et al. (2022), apresentado na Figura 1. Este modelo sistematiza a cascata de eventos biológicos que culmina no comprometimento da integridade neuronal e na manutenção dos sintomas cognitivos crônicos (Elizalde-Díaz et al., 2022).

Figura 1 - Modelo proposto dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na neuroCOVID longa



Representação esquemática dos principais mecanismos fisiopatológicos associados à NeuroCOVID longa. (1) A infecção pelo SARS-CoV-2 acomete inicialmente o epitélio olfatório e os pulmões. (2) Durante a resposta imune primária, ocorre desregulação da produção de interferons do tipo I (IFN-I). (3) Essa alteração favorece a exacerbação da resposta inflamatória sistêmica, com aumento da liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias na circulação periférica. (4) A inflamação persistente promove comprometimento da barreira hematoencefálica (BHE), infiltração de células imunológicas no

sistema nervoso central, ativação microglial, estresse oxidativo e liberação de autoantígenos. (5) A desregulação da resposta imune humoral favorece a produção de autoanticorpos e reduz proteínas envolvidas na regeneração e no reparo neuronal. (6) Em conjunto, esses processos contribuem para dano neuronal, neurodegeneração e manutenção dos sintomas neurológicos e cognitivos observados na NeuroCOVID longa.
Fonte: Extraído de Elizalde-Díaz et al. (2022).

Nessa perspectiva, alguns estudos têm buscado compreender como alterações inflamatórias podem estar relacionadas às manifestações cognitivas pós-COVID-19. Peluso et al. (2022) observaram elevações persistentes nos níveis plasmáticos de IL-6 e TNF durante os primeiros meses de recuperação, com associações mais pronunciadas entre marcadores de inflamação sistêmica e a presença de sintomas neurológicos persistentes do sistema nervoso central, incluindo queixas autorrelatadas de memória e concentração (Peluso et al., 2022). Esses achados sugerem a participação de vias inflamatórias na persistência das manifestações neurológicas e cognitivas, ressaltando-se que a IL-6 também tem sido identificada de forma elevada no líquido cefalorraquidiano (líquor) de pacientes com prejuízos neurológicos (Tavares-Júnior et al., 2024). Entretanto, a resposta imunológica associada à COVID longa parece envolver perfis distintos de ativação e regulação inflamatória, incluindo alterações em mediadores com propriedades imunorregulatórias no plasma, como IL-10 e IL-4 (Kovarik et al., 2023; Tavares-Júnior et al., 2024). Embora esses achados sugiram uma relação entre inflamação e cognição, os estudos disponíveis são bastante variados em termos de métodos, principalmente quanto aos instrumentos neuropsicológicos utilizados e à forma de mensuração dos marcadores inflamatórios, o que pode dificultar a comparação entre os resultados e uma compreensão mais clara dos mecanismos envolvidos (Peluso et al., 2022; Tavares-Júnior et al., 2024).

Apesar do avanço das pesquisas nos últimos anos, ainda existem lacunas importantes na compreensão do comprometimento cognitivo associado à neuroCOVID longa. Parte dos estudos existentes utiliza medidas cognitivas breves, autorrelatadas ou registros de saúde, o que pode limitar a caracterização mais detalhada dos domínios afetados (Ceban et al., 2022; Taquet et al., 2021, 2022). Além disso, embora já se reconheça a presença de um estado inflamatório persistente após a infecção, a relação entre diferentes perfis inflamatórios e padrões distintos de desempenho cognitivo ainda permanece pouco explorada (Peluso et al., 2021). Essa limitação dificulta uma compreensão mais precisa da natureza dos déficits observados e, consequentemente, a identificação de possíveis biomarcadores com potencial preditivo (Tavares-Júnior et al., 2024).

Diante desse cenário, torna-se relevante o desenvolvimento de estudos que integrem a avaliação neuropsicológica com a análise de marcadores inflamatórios, permitindo uma compreensão mais ampla da relação entre processos biológicos e desempenho cognitivo. A utilização de instrumentos padronizados pode contribuir para a identificação de padrões específicos de comprometimento, enquanto a mensuração de citocinas plasmáticas possibilita explorar os possíveis mecanismos envolvidos e potenciais biomarcadores periféricos nessas alterações (Hampshire et al., 2021; Tay et al., 2020).

O presente estudo teve como principal objetivo investigar os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios e sua possível associação com o desempenho cognitivo em indivíduos com neuroCOVID longa. Especificamente, buscou-se caracterizar o padrão e a gravidade do comprometimento cognitivo por meio de uma avaliação neuropsicológica abrangente, comparar os níveis de mediadores inflamatórios entre indivíduos com alterações cognitivas após a infecção e sem histórico de COVID-19, além de explorar o potencial desses marcadores como preditores do desempenho cognitivo observado.

Para isso, foi conduzido um estudo com indivíduos com histórico de infecção por SARS-CoV-2 e presença de sintomas cognitivos autorrelatados, comparados a um grupo controle pareado por idade e sexo. A avaliação incluiu instrumentos padronizados para investigação de diferentes domínios cognitivos, assim como a quantificação dos níveis plasmáticos de citocinas inflamatórias, incluindo IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10 e IL-18 e TNF. Por meio dessa abordagem, espera-se contribuir para uma compreensão mais integrada dos mecanismos envolvidos na neuroCOVID longa, bem como para o avanço de estratégias diagnósticas e prognósticas mais precisas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 NEUROCOVID LONGA E COMPROMETIMENTO COGNITIVO

A cognição pode ser compreendida como o conjunto de processos mentais responsáveis pela aquisição, armazenamento, transformação e utilização das informações provenientes do ambiente, englobando funções como atenção, memória, percepção, linguagem, raciocínio e funções executivas (Eysenck; Keane, 2017). Esses processos são fundamentais para a adaptação do indivíduo às demandas cotidianas e para a manutenção da autonomia funcional (Panagea et al., 2025; Popa et al., 2025). No contexto da COVID-19, evidências acumuladas desde o início da pandemia têm demonstrado que tais funções podem ser afetadas mesmo após a resolução da fase aguda da infecção (Becker et al., 2025; Monje; Iwasaki, 2022; Premraj et al., 2022).

Estudos observacionais, revisões sistemáticas e metanálises convergem ao indicar que as alterações cognitivas estão entre as manifestações mais frequentes da COVID longa. De modo geral, os déficits concentram-se principalmente em funções executivas, memória, atenção e velocidade de processamento, enquanto domínios como linguagem e habilidades visuoespaciais permanecem menos investigados (Panagea et al., 2025). Em metanálise envolvendo mais de 10 mil participantes, Premraj et al. (2022) identificaram fadiga (37%), “brain fog” (32%), problemas de memória (28%) e alterações atencionais (22%) entre os sintomas persistentes mais prevalentes após a infecção por SARS-CoV-2.

Em conjunto, esses achados sugerem que o comprometimento cognitivo associado à COVID longa não ocorre de forma homogênea entre os diferentes domínios cognitivos. Observa-se maior vulnerabilidade de processos relacionados ao controle executivo, à memória e à eficiência do processamento de informações, indicando um perfil neuropsicológico relativamente consistente entre os estudos disponíveis. Tal padrão tem sido descrito tanto em pacientes previamente hospitalizados quanto em indivíduos que apresentaram formas leves ou moderadas da doença, sugerindo que a ocorrência de sintomas cognitivos não depende exclusivamente da gravidade clínica inicial da infecção (Chollet; Leger, 2023). As repercussões dessas alterações ultrapassam o desempenho em testes cognitivos, afetando diretamente a qualidade de vida, a capacidade funcional e o desempenho ocupacional dos indivíduos acometidos (Damiano et al., 2023; Panagea et al., 2025). Dificuldades para manter a concentração, organizar atividades, recordar informações recentes e executar múltiplas tarefas simultaneamente são frequentemente relatadas pelos pacientes, comprometendo atividades acadêmicas, profissionais e sociais (Popa et al., 2025).

Embora parte dos indivíduos apresente melhora gradual ao longo do tempo, estudos longitudinais indicam que a recuperação cognitiva não ocorre de forma uniforme entre os diferentes domínios. Becker et al. (2025) observaram melhora progressiva em memória e linguagem durante um período de acompanhamento de até 42 meses. Porém, déficits relacionados às funções executivas e à velocidade de processamento permaneceram abaixo dos valores normativos esperados. Esses achados sugerem que determinados sistemas cognitivos podem apresentar maior vulnerabilidade aos efeitos prolongados da infecção.

Outro aspecto relevante refere-se à heterogeneidade clínica observada entre os pacientes. Enquanto alguns indivíduos apresentam alterações discretas e transitórias, outros desenvolvem déficits persistentes com impacto significativo em sua funcionalidade diária. Essa variabilidade pode estar associada a fatores como idade, nível educacional, presença de comorbidades, gravidade do quadro inicial e tempo transcorrido desde a infecção (Panagea et al., 2025). Além disso, sintomas frequentemente associados à COVID longa, como fadiga, distúrbios do sono e alterações emocionais, podem influenciar o desempenho cognitivo e ampliar a percepção subjetiva de prejuízo funcional (Premraj et al., 2022).

Apesar do crescente volume de evidências, permanecem importantes lacunas na literatura. Observa-se escassez de estudos voltados para domínios específicos, como linguagem e habilidades visuoespaciais, além de considerável heterogeneidade metodológica entre as pesquisas disponíveis (Panagea et al., 2025). Também não existe consenso quanto aos critérios utilizados para definir comprometimento cognitivo, dificultando comparações entre estudos e a consolidação de estimativas mais precisas de prevalência. Ademais, ainda não está completamente esclarecida a trajetória temporal dos déficits cognitivos, uma vez que alguns pacientes apresentam recuperação parcial dos sintomas enquanto outros mantêm alterações persistentes por períodos prolongados (Becker et al., 2025; Chollet; Leger, 2023).

Dessa forma, o perfil cognitivo da neuroCOVID longa caracteriza-se por heterogeneidade clínica e persistência dos sintomas, com predomínio de alterações em funções executivas, memória, atenção e velocidade de processamento. Embora os avanços recentes tenham contribuído para a compreensão desse fenômeno, a ausência de padronização metodológica e a diversidade dos achados ainda representam desafios importantes para o estabelecimento de conclusões mais robustas sobre a natureza e a evolução do comprometimento cognitivo associado à COVID longa.

2.2 EVIDÊNCIAS NEUROPSICOLÓGICAS NA NEUROCOVID LONGA

2.2.1 Instrumentos neuropsicológicos

A caracterização do comprometimento cognitivo associado à COVID longa depende diretamente dos instrumentos utilizados para sua avaliação. De modo geral, os estudos têm recorrido a dois grandes grupos de ferramentas: instrumentos de rastreio cognitivo breve e baterias neuropsicológicas abrangentes. Essa distinção é particularmente relevante, pois a sensibilidade dos instrumentos influencia a identificação dos déficits e contribui para parte da variabilidade observada na literatura (Panagea et al., 2025; Tavares-Júnior et al., 2024; Tozkir et al., 2024).

Durante a pandemia, a necessidade de avaliações rápidas, de baixo custo e facilmente aplicáveis favoreceu a ampla utilização de instrumentos de rastreio, especialmente o Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e o Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Esses instrumentos possibilitam uma avaliação global do funcionamento cognitivo e desempenham papel importante na identificação inicial de alterações cognitivas. Entretanto, sua natureza generalista limita a detecção de déficits sutis, sobretudo em domínios como memória de trabalho, atenção complexa e funções executivas, frequentemente relatados por indivíduos com COVID longa (Chollet; Leger, 2023; Panagea et al., 2025).

Por outro lado, baterias neuropsicológicas mais extensas permitem uma investigação detalhada de domínios cognitivos específicos. Entre os instrumentos mais utilizados destacam-se o Trail Making Test, que avalia a velocidade de processamento (TMT-A) e flexibilidade cognitiva (TMT-B) (Barros-Aragão et al., 2025; Becker et al., 2025); o Digit Span direto e reverso, voltado à mensuração da atenção e da memória operacional (Becker et al., 2025; Panagea et al., 2025); o Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R), para avaliação da aprendizagem verbal e da memória de evocação e reconhecimento (Becker et al., 2025; Panagea et al., 2025); o Stroop Test, que mede o controle inibitório e a resistência à interferência (Barros-Aragão et al., 2025; Panagea et al., 2025); e, por fim, tarefas de fluência verbal, utilizadas para avaliar a linguagem e a capacidade de iniciação e fluidez de pensamento (Becker et al., 2025; Panagea et al., 2025). Estudos que empregaram esse tipo de avaliação tendem a identificar maior frequência de déficits cognitivos, particularmente em atenção sustentada, velocidade de processamento, memória operacional e funções executivas (Becker et al., 2025).

A diferença entre os resultados obtidos por rastreios breves e avaliações extensas sugere que parte das alterações cognitivas associadas à COVID longa pode permanecer subdetectada

quando apenas medidas globais são utilizadas. Esse aspecto ajuda a compreender a frequente discrepância observada entre queixas subjetivas de "brain fog" e resultados aparentemente normais em testes de rastreio. Assim, a ausência de déficits detectáveis em instrumentos breves não necessariamente implica preservação do funcionamento cognitivo, principalmente em indivíduos com elevado desempenho pré-mórbido (Gazzaniga et al., 2019).

Essa interpretação encontra respaldo nos fundamentos da neurociência cognitiva. Segundo Gazzaniga et al (2019), o processamento da informação envolve múltiplos sistemas cognitivos que operam de forma simultânea e interdependente, sendo que tarefas aparentemente simples podem recrutar diferentes níveis de processamento. Paradigmas experimentais clássicos, como o Word Superiority Effect e o Stroop Task, ilustram como processos relacionados à atenção, controle inibitório e integração de informações dependem da interação entre diferentes sistemas cognitivos.

Figura 2 - Exemplos de paradigmas experimentais utilizados na investigação do processamento cognitivo

A

Does the stimulus contain an *A* or an *E*?

Condition	Stimulus	Accuracy
Word	RACK	90%
Nonsense string	KARC	80%
Xs	XAXX	80%

B

Color matches word	Color without word	Color doesn't match word
RED	XXXXX	GREEN
GREEN	XXXXX	BLUE
RED	XXXXX	RED
BLUE	XXXXX	BLUE
BLUE	XXXXX	GREEN
GREEN	XXXXX	RED
BLUE	XXXXX	GREEN
RED	XXXXX	BLUE

(A) *Word Superiority Effect* (efeito de superioridade da palavra), paradigma experimental que demonstra maior precisão no reconhecimento de letras quando estas estão inseridas em palavras reais, em comparação com sequências aleatórias de letras. Esse efeito sugere que o processamento de letras e palavras ocorre de forma paralela e integrada.
(B) *Stroop Task* (Teste de Stroop), experimento utilizado para avaliação da atenção seletiva, controle inibitório e funções executivas. Nessa tarefa, o participante deve nomear a cor da tinta apresentada, inibindo a tendência automática de ler o conteúdo escrito, sobretudo em situações de incongruência entre a palavra e a cor exibida.
Fonte: Extraído de Gazzaniga et al (2019).

Embora esses paradigmas não tenham sido desenvolvidos especificamente para investigar a COVID longa, eles ilustram processos frequentemente comprometidos nessa condição, como atenção seletiva, controle inibitório, velocidade de processamento e gerenciamento de informações concorrentes (Arbula et al., 2024; Becker et al., 2025; Tozkir et

al., 2024). Dessa forma, fornecem um referencial teórico útil para compreender por que déficits cognitivos sutis podem não ser detectados por instrumentos de rastreio global, mas tornam-se evidentes quando avaliados por tarefas mais específicas e sensíveis (Arbula et al., 2024; Tavares-Júnior et al., 2024; Tozkir et al., 2024).

Portanto, a literatura indica que a escolha dos instrumentos influencia diretamente os resultados observados. Estudos que se limitam a rastreios breves tendem a subestimar a magnitude dos déficits cognitivos, enquanto avaliações neuropsicológicas abrangentes revelam comprometimentos mais consistentes em diferentes domínios cognitivos. Além disso, a ausência de padronização na seleção dos instrumentos dificulta a comparação entre estudos e representa um dos principais desafios para a consolidação do conhecimento sobre o perfil neuropsicológico da COVID longa (Natarajan et al., 2023).

2.2.2 Principais achados cognitivos

Os estudos neuropsicológicos conduzidos em indivíduos com COVID longa demonstram que o comprometimento cognitivo constitui uma das manifestações mais frequentes e incapacitantes da síndrome. Embora exista heterogeneidade metodológica entre as pesquisas, observa-se relativa convergência quanto aos domínios mais afetados, destacando-se funções executivas, atenção, memória e velocidade de processamento (Becker et al., 2025; Panagea et al., 2025). Na América do Sul, revisões sistemáticas confirmam uma elevada prevalência de distúrbios neurocognitivos e neuropsiquiátricos persistentes após a fase aguda, reforçando o impacto funcional da condição no cenário epidemiológico regional (Gomes et al., 2024). Esses déficits têm sido descritos tanto em pacientes previamente hospitalizados quanto em indivíduos que apresentaram formas leves da doença, sugerindo que as alterações cognitivas não dependem exclusivamente da gravidade clínica inicial (Chollet; Leger, 2023). Essa independência em relação à gravidade aguda foi corroborada em coortes brasileiras de acompanhamento pós-alta, nas quais a morbidade neurocognitiva de longo prazo não apresentou associação significativa com marcadores de severidade clínica inicial, como o tempo de internação ou a necessidade de suporte em unidade de terapia intensiva (Damiano et al., 2022).

Entre os domínios mais frequentemente comprometidos encontram-se as funções executivas, responsáveis pelo planejamento, monitoramento comportamental, controle inibitório, flexibilidade cognitiva e resolução de problemas (Gazzaniga et al., 2019; Panagea et al., 2025). Estudos que utilizaram instrumentos sensíveis a esse domínio, como o Trail Making

Test, o Stroop Test e o Digit Symbol Substitution Test (DSST), identificaram desempenho inferior em pacientes com COVID longa quando comparados a grupos controle, indicando dificuldades na alternância entre tarefas, no gerenciamento simultâneo de informações e na inibição de respostas automáticas (Barros-Aragão et al., 2025; Becker et al., 2025; Chollet; Leger, 2023; Damiano et al., 2022). Tais achados são particularmente relevantes, uma vez que as funções executivas desempenham papel central na adaptação comportamental e na realização de atividades complexas da vida diária (Panagea et al., 2025; Popa et al., 2025).

As alterações atencionais também figuram entre os achados mais consistentes da literatura. Déficits em atenção sustentada, atenção seletiva e capacidade de concentração têm sido frequentemente relatados tanto em avaliações objetivas quanto por meio de autorrelato dos pacientes (Klein et al., 2023; Premraj et al., 2022). Essas dificuldades estão intimamente relacionadas ao fenômeno conhecido como “brain fog”, caracterizado por sensação subjetiva de lentidão mental, dificuldade de concentração, esquecimento e aumento do esforço necessário para executar tarefas cognitivas previamente consideradas simples (Monje; Iwasaki, 2022; Popa et al., 2025). A elevada prevalência desse sintoma, afetando cerca de 25% dos sobreviventes mesmo após infecções leves, reforça sua relevância clínica e sua associação com a redução da capacidade funcional e da qualidade de vida dos indivíduos afetados (Monje; Iwasaki, 2022).

Outro domínio amplamente investigado é a memória. Estudos neuropsicológicos apontam comprometimento da memória de longo prazo episódica verbal e da memória de curto prazo de trabalho, sugerindo dificuldades tanto na aquisição de novas informações quanto em sua manipulação temporária durante atividades cognitivas (Becker et al., 2025; Chollet; Leger, 2023). Contudo, a prevalência dos déficits varia entre as pesquisas. Enquanto metanálises internacionais reportam taxas médias de 32% para "brain fog" e 28% para problemas de memória (Premraj et al., 2022), estudos em coortes clínicas específicas relatam frequências superiores. No Brasil, Damiano et al. (2022) observaram que 51,1% dos pacientes hospitalizados relatavam queixas subjetivas de memória entre 6 e 9 meses pós-alta. De forma ainda mais acentuada, em uma coorte de adultos socioeconomicamente vulneráveis e com idade entre 50 e 85 anos avaliada entre 12 e 18 meses pós-hospitalização, Sousa et al. (2026) identificaram comprometimento cognitivo objetivo em 70,8% da amostra, afetando a memória (53,8%), a linguagem (33,8%), as funções executivas (27,7%) e a atenção (26,2%).

Os achados da neurociência cognitiva contribuem para a compreensão desses resultados. Segundo Gazzaniga et al (2019), a memória de curto prazo operacional constitui um sistema de capacidade limitada responsável pela manutenção e manipulação temporária de informações necessárias para a execução de tarefas cognitivas complexas. Estudos experimentais clássicos

demonstram que o aumento da carga de informação está associado ao aumento progressivo do tempo de processamento e à maior suscetibilidade a erros. Essa perspectiva fornece um referencial teórico importante para interpretar o desempenho de pacientes com COVID longa, os quais frequentemente apresentam desempenho aparentemente preservado em tarefas simples, mas demonstram dificuldades quando submetidos a demandas cognitivas mais elevadas ou concorrentes (Arbula et al., 2024; Panagea et al., 2025; Tavares-Júnior et al., 2024).

A velocidade de processamento também se destaca como um dos domínios mais consistentemente afetados. Diversos estudos relatam aumento do tempo necessário para execução de tarefas cognitivas, mesmo na ausência de prejuízo significativo na acurácia das respostas. Esse padrão sugere que parte do comprometimento observado pode estar relacionada à redução da eficiência dos mecanismos responsáveis pela integração, manipulação e recuperação de informações (Becker et al., 2025; Panagea et al., 2025). Em amostras brasileiras, observou-se lentificação significativa na velocidade de processamento e atenção em todas as faixas etárias quando comparadas aos dados normativos populacionais (Damiano et al., 2022; Gomes et al., 2024).

Outro aspecto relevante refere-se à trajetória temporal e à gravidade desses déficits, que são fortemente modulados por fatores sociodemográficos e de reserva cognitiva (Damiano et al., 2023; Panagea et al., 2025). Embora estudos longitudinais indiquem tendência de recuperação progressiva em domínios como memória e linguagem ao longo de até 42 meses, déficits em funções executivas e velocidade de processamento tendem a persistir por períodos mais prolongados (Becker et al., 2025). Essa persistência afeta de modo mais acentuado indivíduos com menor nível educacional, idade avançada, sexo feminino e maior vulnerabilidade social, que dispõem de menor capacidade de compensação neural frente ao insulto neuroinflamatório provocado pelo SARS-CoV-2 (Damiano et al., 2023; Sousa et al., 2026; Tavares-Júnior et al., 2024).

Em suma, as evidências disponíveis indicam que o comprometimento cognitivo associado à COVID longa não representa uma disfunção global inespecífica, mas um perfil neuropsicológico relativamente consistente, caracterizado por alterações predominantes em funções executivas, atenção, memória e velocidade de processamento (Monje; Iwasaki, 2022; Panagea et al., 2025; Tavares-Júnior et al., 2024). A identificação desse padrão possui implicações importantes para a avaliação clínica, interpretação dos sintomas subjetivos relatados pelos pacientes e desenvolvimento de estratégias de reabilitação cognitiva direcionadas aos domínios mais frequentemente comprometidos (Arbula et al., 2024; Becker et al., 2025; Panagea et al., 2025). Diante da frequência, heterogeneidade e persistência desses

déficits, cresce o interesse pela identificação de biomarcadores capazes de explicar os mecanismos biológicos subjacentes ao comprometimento cognitivo observado na COVID longa (Lai et al., 2023; Popa et al., 2025; Tozkir et al., 2024).

Um dos aspectos mais discutidos na literatura sobre COVID longa refere-se à discrepância entre as queixas cognitivas relatadas pelos pacientes e os resultados obtidos em avaliações neuropsicológicas objetivas. Muitos indivíduos descrevem sintomas frequentemente agrupados sob o termo “brain fog”, expressão utilizada para caracterizar experiências subjetivas de lentidão mental, dificuldade de concentração, esquecimentos frequentes e redução da eficiência cognitiva (Arbula et al., 2024; Monje; Iwasaki, 2022). Contudo, em parcela expressiva dos casos, essas queixas não são acompanhadas por déficits mensuráveis em testes neuropsicológicos padronizados, nos quais o desempenho médio dos pacientes costuma se situar na faixa média-inferior ou limítrofe, sem evidenciar lesões focais ou perfil deficitário clássico (Chollet; Leger, 2023; Damiano et al., 2022).

Essa divergência entre a percepção subjetiva e a mensuração objetiva pode ser explicada por múltiplos fatores. Um dos principais refere-se à influência de sintomas emocionais e físicos frequentemente associados à COVID longa. Quadros de ansiedade, depressão, fadiga e alterações do sono apresentam associação consistente com pior desempenho cognitivo e podem amplificar a percepção subjetiva de comprometimento funcional (Arbula et al., 2024; Brown et al., 2022; Damiano et al., 2022; Premraj et al., 2022). Contudo, a influência dessas variáveis não invalida a existência de alterações cognitivas objetivamente mensuráveis, as quais podem persistir mesmo em pacientes com quadros clínicos iniciais leves e após o controle de fatores psicoafetivos (Becker et al., 2025; Su et al., 2024).

Aspectos sociodemográficos e o conceito de reserva cognitiva também devem ser considerados na explicação dessa discrepância, uma vez que variáveis como idade, nível educacional e contexto sociocultural podem influenciar tanto a percepção subjetiva dos sintomas quanto o desempenho obtido em testes neuropsicológicos (Chollet; Leger, 2023; Damiano et al., 2023; Sousa et al., 2026). Além disso, indivíduos com elevada escolaridade e alto funcionamento pré-mórbido podem vivenciar um declínio cognitivo subjetivo e funcional significativo em suas atividades profissionais complexas, mesmo mantendo escores brutos dentro da média populacional normativa, o que pode gerar resultados falso-negativos em triagens breves. Por outro lado, populações com menor escolaridade e alta vulnerabilidade socioeconômica dispõem de menor reserva cognitiva, apresentando maior frequência de déficits objetivos mensuráveis em múltiplos domínios (Damiano et al., 2023; Sousa et al., 2026).

Estudos longitudinais acrescentam complexidade a essa discussão ao demonstrar que a evolução das queixas subjetivas nem sempre acompanha as mudanças observadas nos testes objetivos. Becker et al. (2025) verificaram que alguns pacientes relataram melhora espontânea dos sintomas cognitivos ao longo do acompanhamento, embora os resultados neuropsicológicos demonstrassem que a velocidade de processamento e as funções executivas não evidenciaram recuperação equivalente aos demais domínios, permanecendo abaixo dos níveis normais após 42 meses. Esse fenômeno sugere que parte da melhora percebida pode estar relacionada ao desenvolvimento de estratégias compensatórias, à adaptação psicológica ou à reorganização das demandas cotidianas, e não necessariamente à completa reversão das alterações cognitivas.

Portanto, a compreensão do comprometimento cognitivo na COVID longa exige uma abordagem integrada que considere simultaneamente os relatos subjetivos dos pacientes, os resultados obtidos em avaliações neuropsicológicas e os fatores emocionais, físicos e contextuais que podem influenciar ambas as medidas. Essa integração é reforçada por Su et al. (2024) que, ao compararem o desempenho de indivíduos antes e depois da pandemia, observaram que aproximadamente metade daqueles que desenvolveram novos prejuízos após a COVID-19 não tinha consciência clara dessas alterações. Esse fenômeno, que sugere uma forma de anosognosia, foi associado a pacientes com idade mais avançada e àqueles que possuíam poucas condições crônicas de saúde antes da infecção, evidenciando que a percepção subjetiva pode ser um indicador insuficiente do real impacto da doença nesses grupos (Su et al., 2024). Essa maior vulnerabilidade em idosos é corroborada por Sousa et al. (2026), que observaram que idades mais avançadas, sexo feminino e a presença de hiposmia na fase aguda foram os principais preditores de comprometimento cognitivo objetivo persistente após 12 a 18 meses de hospitalização em adultos mais velhos. Tal perspectiva permite uma interpretação mais abrangente e evita conclusões simplistas acerca da natureza das alterações cognitivas observadas nessa população. A precisão nesse diagnóstico é fundamental, visto que o funcionamento cognitivo é um determinante chave da qualidade de vida e da capacidade de vida independente dos sobreviventes da COVID-19 (Panagea et al., 2025).

Em conclusão, a complexidade clínica e a heterogeneidade das trajetórias cognitivas na COVID longa sugerem que esses déficits não são meramente funcionais ou subjetivos, mas estão ancorados em processos fisiopatológicos persistentes (Monje; Iwasaki, 2022; Popa et al., 2025). Revisões e estudos de coorte conduzidos na América do Sul e no Brasil reforçam que esses distúrbios neurocognitivos possuem elevada prevalência e geram impacto funcional duradouro, afastando a hipótese de sintomas temporários (Damiano et al., 2022; Gomes et al., 2024; Sousa et al., 2026). Dentre os mecanismos propostos, a neuroinflamação sustentada e a

desregulação imunológica emergem como os principais elos entre a infecção sistêmica inicial e o prejuízo cognitivo de longo prazo (Barros-Aragão et al., 2025; Greene et al., 2024). Nesse contexto, a investigação de marcadores inflamatórios torna-se fundamental para compreender como a imunidade periférica interage com o sistema nervoso central e afeta a integridade neural, fornecendo referencial biológico para a análise dos biomarcadores circulantes (Nuber-Champier et al., 2024; Popa et al., 2025).

2.3 NEUROINFLAMAÇÃO E MECANISMOS BIOLÓGICOS DA COVID LONGA

2.3.1 Resposta inflamatória persistente pós-COVID

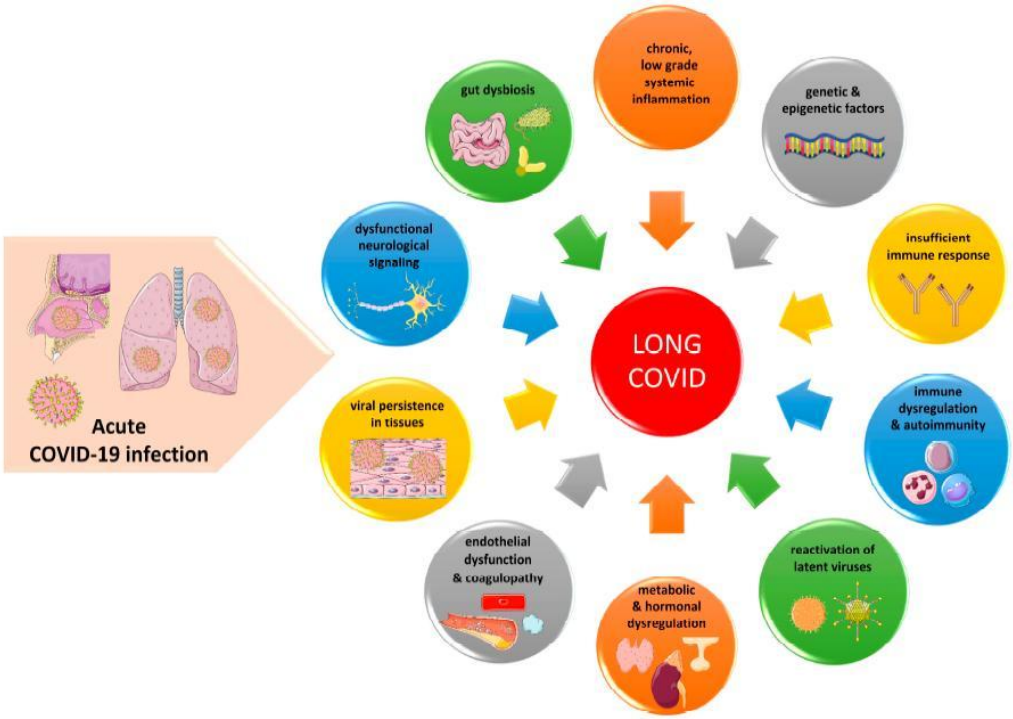
A evolução da infecção aguda pelo SARS-CoV-2 para a condição persistente conhecida como COVID longa tem sido amplamente investigada, sobretudo em função da variedade de sintomas e da complexidade dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos (Klein et al., 2023; Merad et al., 2022). Enquanto a fase aguda é definida por uma resposta imune abundante voltada para o controle da replicação viral, a COVID longa emerge como uma falha na restauração da homeostase biológica, caracterizada por uma assinatura inflamatória persistente que excede a eliminação do patógeno (Low; Low; Akrami, 2023; Merad et al., 2022; Peluso et al., 2021). A importância estratégica de mapear os mecanismos subjacentes a essa cronicidade é fundamental, visto que para a prática clínica representa a transição do diagnóstico empírico para a identificação de biomarcadores objetivos, enquanto para a academia, oferece um modelo sem precedentes de como um insulto viral agudo pode desencadear alterações biológicas persistentes (Peluso et al., 2022; Tsilingiris et al., 2023).

De acordo com Tsilingiris et al (2023), o que os pacientes descrevem como “brain fog” tem sido associado a mecanismos como inflamação sistêmica persistente, disfunção vascular, alterações imunológicas e neuroinflamação, capazes de comprometer processos relacionados à atenção, memória e velocidade de processamento cognitivo (Greene et al., 2024; Monje; Iwasaki, 2022; Tsilingiris et al., 2023). A persistência inflamatória periférica atua como motor sistêmico para as disfunções do Sistema Nervoso Central (SNC) (Elizalde-Díaz et al., 2022; Greene et al., 2024; Low; Low; Akrami, 2023). Diferente da “tempestade de citocinas” da fase aguda, a COVID longa parece ser sustentada por uma resposta inflamatória persistente de baixo grau, mesmo na ausência de infecção ativa (Low; Low; Akrami, 2023; Peluso et al., 2021; Tsilingiris et al., 2023). Este estado é alimentado pela existência de “reservatórios crípticos”, que são tecidos de difícil acesso para o sistema imune, como trato gastrointestinal, sistema

linfático e tecido adiposo, onde o RNA viral, proteínas virais ou outros antígenos do SARS-CoV-2 podem persistir por meses após a infecção inicial (Monje; Iwasaki, 2022; Popa et al., 2025; Tsilingiris et al., 2023).

A detecção de RNA viral em amostras de fezes até sete meses após a infecção inicial sugere que a mucosa intestinal pode atuar como um reservatório para a persistência de antígenos virais, desencadeando ativação desordenada de mastócitos e liberação contínua de mediadores como histamina e proteases (Swank et al., 2023; Tsilingiris et al., 2023). Além disso, fragmentos da proteína Spike circulam em exossomos, atuando como gatilhos contínuos para receptores de reconhecimento de padrões (PRRs). A semelhança estrutural entre epítopos virais e proteínas do hospedeiro tem sido apontada como um possível mecanismo para o surgimento de autoanticorpos após a infecção por SARS-CoV-2, contribuindo para a manutenção da ativação imune em alguns indivíduos (Sfera et al., 2021). Paralelamente, a disbiose intestinal, com aumento de zonulina plasmática e translocação de lipopolissacarídeos (LPS), retroalimenta a inflamação sistêmica (Tsilingiris et al., 2023; Yonker et al., 2021). Em conjunto, esses mecanismos contribuem para a complexidade e a natureza multifatorial da COVID longa, conforme ilustrado na Figura 3.

Figura 3 - Mecanismos propostos para o desenvolvimento da COVID longa



A figura ilustra os principais mecanismos potencialmente envolvidos no desenvolvimento e manutenção da COVID longa após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2, incluindo persistência viral nos tecidos (viral persistence in tissues), inflamação sistêmica crônica de baixo grau (chronic, low-grade systemic inflammation), disfunção imunológica e autoimunidade (immune dysregulation & autoimmunity),

resposta imune insuficiente (insufficient immune response), fatores genéticos e epigenéticos (genetic & epigenetic factors), reativação de vírus latentes (reactivation of latent viruses), disbiose intestinal (gut dysbiosis), disfunção endotelial e coagulopatia (endothelial dysfunction & coagulopathy), desregulação metabólica e hormonal (metabolic & hormonal dysregulation) e sinalização neurológica disfuncional (dysfunctional neurological signaling), decorrentes da infecção aguda por COVID-19 (acute COVID-19 infection).
Fonte: Extraído de Tsilingiris et al. (2023).

Esse estado inflamatório periférico crônico, embora de menor magnitude que o agudo, exerce pressão constante sobre barreiras biológicas. O estado de hipercoagulabilidade, evidenciado por microcoágulos de fibrina amiloide resistentes à fibrinólise, gera hipoperfusão capilar. No SNC, esse processo pode comprometer a integridade da barreira hematoencefálica, favorecendo a propagação da resposta inflamatória para o parênquima cerebral (Peluso et al., 2022). Além disso, alterações persistentes da função endotelial e da perfusão tecidual têm sido apontadas como possíveis contribuintes para os sintomas neurológicos observados na COVID longa (Peluso et al., 2022; Tsilingiris et al., 2023).

2.3.2 Neuroinflamação e COVID longa

O SNC, historicamente considerado relativamente protegido das respostas inflamatórias sistêmicas, demonstra vulnerabilidade na COVID longa frente à infiltração de citocinas periféricas, autoanticorpos e células mieloides ativadas. A neuroinflamação nesta síndrome não depende necessariamente da presença física do vírus no parênquima cerebral, mas pode resultar da disfunção da barreira hematoencefálica (BHE), da ativação neuroimune persistente e da ação de proteínas virais circulantes (Fontes-Dantas et al., 2023; Greene et al., 2024; Monje; Iwasaki, 2022).

A integridade da BHE desempenha papel central na manutenção da homeostase cerebral. Evidências experimentais demonstram que a subunidade S1 da proteína Spike é capaz de atravessar a BHE por transcitose e acumular-se no parênquima cerebral e em regiões cruciais para a memória, como o hipocampo (Rhea et al., 2021). Paralelamente, indivíduos com COVID longa e queixas cognitivas apresentam aumento da permeabilidade dessa barreira associado à persistência de marcadores inflamatórios sistêmicos e fragmentos virais circulantes, o que favorece a exposição contínua do tecido nervoso a mediadores periféricos (Greene et al., 2024; Rhea et al., 2021).

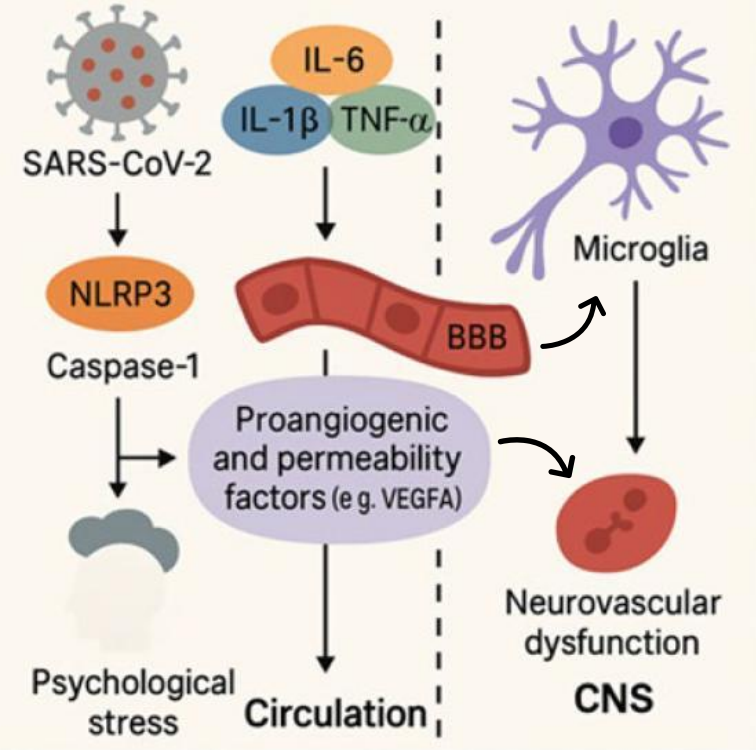
Conforme discutido por Popa et al (2025), um dos mecanismos propostos para essa vulnerabilidade envolve a desestabilização da BHE mediada pela via fator de crescimento

endotelial vascular A (VEGF-A)/Neuropilina-1 (NRP1). Evidências sugerem que a proteína Spike do SARS-CoV-2 pode interferir na sinalização mediada pela NRP1, comprometendo mecanismos envolvidos na manutenção da integridade neurovascular. Esse processo tem sido associado ao aumento da permeabilidade da BHE e à maior exposição do SNC a mediadores inflamatórios periféricos (Popa et al., 2025).

O aumento da permeabilidade da BHE favorece a entrada de citocinas pró-inflamatórias, autoanticorpos e outros mediadores circulantes no parênquima cerebral, criando um ambiente propício à ativação persistente das células gliais (Greene et al., 2024; Popa et al., 2025). Além disso, a própria proteína Spike, independentemente da presença do vírus íntegro ou de replicação viral ativa, é captada no hipocampo e desencadeia neuroinflamação e microgliose mediadas pela ativação do receptor Toll-like 4 (TLR4), culminando em eliminação sináptica dependente de complemento (C1q) e disfunção de memória prolongada (Fontes-Dantas et al., 2023). A perda da integridade da BHE desencadeia reatividade glial, e as micróglias passam a produzir mais espécies reativas de oxigênio e citocinas inflamatórias, contribuindo para alterações da comunicação neuronal e da plasticidade sináptica (Fontes-Dantas et al., 2023; Monje; Iwasaki, 2022; Popa et al., 2025). Os astrócitos, por sua vez, secretam Galectina-3 (LGALS3), amplificando a neurotoxicidade e favorecendo a manutenção do ambiente neuroinflamatório (Popa et al., 2025). A infiltração de células T e a liberação de TNF podem contribuir para lesão axonal difusa e alterações no processamento de informações. Em conjunto, esses mecanismos têm sido associados a alterações funcionais e estruturais do SNC, com repercussões sobre processos cognitivos como atenção, memória e funções executivas (Fontes-Dantas et al., 2023; Greene et al., 2024; Monje; Iwasaki, 2022; Popa et al., 2025).

A Figura 4 apresenta uma síntese dos principais mecanismos neuroinflamatórios e vasculares propostos para explicar o comprometimento neurológico observado na COVID longa.

Figura 4 - Mecanismos neuroinflamatórios e vasculares associados ao comprometimento neurológico na COVID longa



A figura representa as principais vias inflamatórias e vasculares envolvidas na fisiopatologia da COVID longa. A ativação do inflamassoma NLRP3 e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1β e TNF-α, estão associadas ao aumento da permeabilidade vascular e à disfunção da barreira hematoencefálica (BHE). Esses processos podem favorecer a ativação microglial, a neuroinflamação persistente e a disfunção neurovascular, mecanismos potencialmente relacionados aos sintomas neurológicos e cognitivos observados em indivíduos com COVID longa.
Fonte: Adaptado de Popa et al (2025).

2.3.3 Neuroinflamação em outras condições neurológicas com desfechos cognitivos

A COVID longa apresenta mecanismos fisiopatológicos parcialmente sobrepostos aos observados em outras condições caracterizadas por comprometimento cognitivo e alterações neuroimunes, incluindo a Encefalomielite Miálgica/Síndrome da Fadiga Crônica (ME/CFS) e a Doença de Alzheimer (DA). Entre os principais pontos de convergência descritos na literatura destacam-se a disfunção endotelial, o estresse oxidativo, a neuroinflamação, alterações metabólicas e a perda progressiva da capacidade adaptativa dos sistemas de defesa celular (Monje; Iwasaki, 2022; Popa et al., 2025).

A infecção pelo SARS-CoV-2 tem sido apontada como um potencial desencadeador de processos relacionados à inflamação crônica de baixo grau associada ao envelhecimento, caracterizados por alterações persistentes da regulação imune, do metabolismo celular e da resposta inflamatória. Embora a inflamação sustentada tenha sido inicialmente considerada um

dos principais mecanismos da COVID longa, evidências mais recentes indicam que a evolução imunológica da síndrome é mais complexa. Estudos longitudinais demonstraram que alguns indivíduos apresentam redução progressiva de citocinas inflamatórias e imunorregulatórias, sugerindo que parte dos pacientes pode evoluir para um estado de desregulação ou exaustão imunológica. Esses achados indicam que a persistência dos sintomas não depende necessariamente da manutenção de níveis elevados de inflamação, mas pode refletir consequências biológicas duradouras desencadeadas pela resposta imune inicial (Kallaste et al., 2025).

A análise comparativa entre COVID longa e outras condições neuroinflamatórias revela semelhanças particularmente relevantes na ativação da via da quinurenina. Em condições inflamatórias, o metabolismo do triptofano é desviado da síntese de serotonina para a produção de metabólitos como a quinurenina e o ácido quinolínico. Este último atua como agonista de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) e possui propriedades neurotóxicas, sendo associado a mecanismos de excitotoxicidade, alterações do humor e comprometimento cognitivo (Popa et al., 2025; Tsilingiris et al., 2023). A ativação sustentada dessa via tem sido descrita tanto na COVID longa quanto em doenças neurodegenerativas, sugerindo a existência de mecanismos fisiopatológicos compartilhados (Popa et al., 2025). Entre os mecanismos envolvidos na manutenção da resiliência neuronal destacam-se as vias reguladas pelo Fator Nuclear Eritroide 2 (NRF2) e Receptor Gama Ativado por Proliferador de Peroxissomo (PPAR-γ), ambos reconhecidos por sua participação na modulação do estresse oxidativo e da inflamação. Evidências apresentadas por Popa et al (2025) sugerem que alterações nessas vias podem contribuir para a vulnerabilidade neuronal observada na COVID longa. O NRF2 desempenha papel fundamental na coordenação da resposta antioxidante celular, promovendo a expressão de genes envolvidos na neutralização de espécies reativas de oxigênio (ROS). Sua redução pode favorecer maior vulnerabilidade neuronal ao estresse oxidativo e ampliar os efeitos deletérios da neuroinflamação. O PPAR-γ, por sua vez, participa da regulação do metabolismo lipídico, da função mitocondrial e da resposta inflamatória, sendo considerado um importante modulador da homeostase neuronal. A diminuição de sua atividade tem sido associada à amplificação de processos inflamatórios e ao comprometimento da capacidade adaptativa do tecido nervoso (Popa et al., 2025).

Os mecanismos descritos anteriormente não são exclusivos da COVID longa. A Tabela 1 apresenta uma síntese das principais vias fisiopatológicas compartilhadas entre a COVID longa e outras condições neuroinflamatórias associadas ao comprometimento cognitivo.

Tabela 1 - Comparação dos principais mecanismos neuroinflamatórios e neurovasculares descritos na COVID longa, Doença de Alzheimer e ME/CFS

VIA/MECANISMO	COVID LONGA	DOENÇA DE ALZHEIMER	ME/CFS	POSSÍVEL REPERCUSSÃO COGNITIVA
NEUROINFLAMAÇÃO	Ativação glial e desregulação imune	Ativação microglial crônica	Ativação neuroimune persistente	Déficits de atenção, memória e funções executivas
DISFUNÇÃO DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA	Evidências de aumento de permeabilidade da BHE	Alterações neurovasculares descritas	Alterações neurovasculares relatadas	Maior exposição do SNC a mediadores inflamatórios
VIA DA QUINURENINA	Aumento da produção de quinurenina e ácido quinolínico	Associada à neurodegeneração	Relacionada à fadiga e sintomas cognitivos	Excitotoxicidade e prejuízo mnésico
ESTRESSE OXIDATIVO	Desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio e mecanismos antioxidantes	Importante mecanismo de dano neuronal	Associado à disfunção mitocondrial	Redução da resiliência neuronal
NRF2	Redução da atividade antioxidante	Neuroproteção diminuída	Alterações na resposta antioxidante	Maior vulnerabilidade ao dano oxidativo
PPAR-Y	Supressão de vias anti-inflamatórias e metabólicas	Relacionado à patologia Tau e neuroinflamação	Alterações metabólicas e inflamatórias	Disfunção metabólica cerebral
DISFUNÇÃO IMUNOLÓGICA	Inflamação persistente e/ou exaustão imunológica	Imunossenescência	Alterações imunes persistentes	Manutenção dos sintomas cognitivos
SINALIZAÇÃO DE TGF-B	Elevada no plasma e LCR de pacientes com brain fog	Associada à neuroinflamação, disfunção sináptica e progressão neurodegenerativa	Implicada na patogênese da fadiga crônica	Ruptura da BHE, neuroinflamação e comprometimento cognitivo

A tabela sintetiza os principais mecanismos biológicos associados à COVID longa e sua correspondência com vias descritas na Doença de Alzheimer (DA) e na Encefalomielite Miálgica/Síndrome da Fadiga Crônica (ME/CFS). São apresentados processos relacionados à neuroinflamação, disfunção da barreira hematoencefálica, alterações na via da quinurenina, estresse oxidativo, desregulação das vias NRF2 e PPAR-γ, alterações na sinalização de TGF-β e diferentes padrões de disfunção imunológica. A última coluna destaca as possíveis repercussões cognitivas associadas a cada mecanismo, evidenciando como alterações neuroimunes, neurovasculares e metabólicas podem contribuir para déficits persistentes de memória, atenção e funções executivas observados na COVID longa.

Fonte: Elaborado pela autora com base em Barros-Aragão et al (2025), Greene et al (2024), Kallaste et al (2025), Monje e Iwasaki (2022), Nuber-Champier et al (2024), Popa et al (2025) e Tsilingiris et al (2023).

A integração de biomarcadores inflamatórios, vasculares e de integridade neural contribui para uma compreensão mais abrangente dos mecanismos envolvidos na COVID longa (Monje; Iwasaki, 2022; Popa et al., 2025; Tsilingiris et al., 2023). Além disso, a identificação

dessas vias biológicas poderá auxiliar o desenvolvimento futuro de estratégias terapêuticas direcionadas à modulação da neuroinflamação, à preservação da função cognitiva e à restauração da homeostase do SNC (Barros-Aragão et al., 2025; Greene et al., 2024; Monje; Iwasaki, 2022; Popa et al., 2025).

2.4 SÍNTESE CRÍTICA DA LITERATURA E LACUNAS DE PESQUISA

A literatura atualmente disponível fornece evidências consistentes de que alterações imunológicas, neuroinflamatórias e neurovasculares participam da fisiopatologia da COVID longa e podem contribuir para o comprometimento cognitivo observado em parte dos pacientes. Entretanto, os resultados disponíveis indicam que essa relação é mais complexa do que inicialmente se imaginava.

Enquanto estudos iniciais enfatizavam a persistência de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como principal explicação para os déficits cognitivos, investigações mais recentes sugerem que a intensidade da resposta inflamatória aguda pode exercer papel mais relevante do que a manutenção crônica dessas alterações. Nesse contexto, os achados de Nuber-Champier et al. (2024) indicam que marcadores inflamatórios medidos durante a fase aguda da infecção são capazes de predizer o desempenho cognitivo meses após a recuperação clínica, sugerindo que a resposta imune inicial pode deixar consequências duradouras sobre a função cerebral.

Paralelamente, estudos como os de Kallaste et al. (2025) e Omdal et al. (2026) demonstram que muitos indivíduos com COVID longa não apresentam níveis persistentemente elevados de citocinas inflamatórias, observando-se inclusive redução de alguns marcadores ao longo do tempo. Esses resultados sustentam a hipótese de que processos de exaustão imunológica, desregulação neuroimune ou alterações estruturais previamente estabelecidas possam contribuir para a persistência dos sintomas mesmo após a normalização dos marcadores inflamatórios periféricos (Kallaste et al., 2025; Omdal et al., 2026; Popa et al., 2025).

Outra lacuna importante refere-se à caracterização dos domínios cognitivos afetados. Embora memória, atenção e funções executivas tenham sido amplamente investigadas, Panagea et al. (2025) destacam que áreas como linguagem permanecem relativamente negligenciadas pela literatura. Além disso, ainda são escassos os estudos que integram avaliação neuropsicológica abrangente, biomarcadores periféricos e medidas de neuroimagem em um mesmo desenho metodológico (Omdal et al., 2026; Popa et al., 2025).

Finalmente, as evidências sintetizadas por Popa et al (2025) sugerem que diversos mecanismos moleculares observados na COVID longa apresentam semelhanças com aqueles

descritos em doenças neurodegenerativas, incluindo alterações na via da quinurenina, neuroinflamação sustentada, disfunção mitocondrial e alterações associadas à proteína Tau (Barros-Aragão et al., 2025; Popa et al., 2025; Tsilingiris et al., 2023). Embora não existam evidências suficientes para afirmar que a COVID longa constitua uma condição neurodegenerativa, a sobreposição parcial desses mecanismos destaca a necessidade de estudos longitudinais capazes de esclarecer as possíveis consequências cognitivas em longo prazo (Popa et al., 2025).

Diante desse cenário, permanece necessária a realização de investigações que integrem biomarcadores inflamatórios, marcadores de dano neural e avaliação neuropsicológica abrangente, permitindo compreender de forma mais precisa os mecanismos responsáveis pela persistência dos déficits cognitivos na COVID longa. Essas lacunas justificam o desenvolvimento de pesquisas voltadas à investigação da associação entre biomarcadores inflamatórios periféricos e desempenho cognitivo, contribuindo para o avanço do conhecimento sobre a síndrome e para a identificação de potenciais marcadores clínicos de prognóstico e monitoramento.

3 OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo principal a investigação dos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios e da possível associação entre estes e o desempenho cognitivo em indivíduos com sintomas cognitivos persistentes no período pós-COVID-19.

3.1 OBJETIVO ESPECÍFICO

Caracterizar o padrão e a gravidade do comprometimento cognitivo por meio de uma compreensiva avaliação neuropsicológica.

Comparar os níveis plasmáticos de citocinas inflamatórias entre pessoas com alterações cognitivas após a infecção e indivíduos sem histórico de COVID-19.

Investigar o potencial desses marcadores como candidatos a biomarcadores do desempenho cognitivo.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Este estudo incluiu 46 participantes, distribuídos em dois grupos: 22 indivíduos com histórico de infecção por SARS-CoV-2 e sintomas cognitivos persistentes autorrelatados e 24 indivíduos sem histórico de infecção por SARS-CoV-2. As amostras plasmáticas dos participantes do grupo controle estavam disponíveis em biorrepositório institucional e haviam sido coletadas antes de 2020, portanto, antes da pandemia de COVID-19. Todos os participantes do grupo com histórico de infecção residiam em Juiz de Fora (MG) ou em municípios próximos. Os grupos foram pareados por idade e sexo, com o objetivo de reduzir possíveis interferências dessas variáveis nos resultados.

A seleção dos participantes com histórico de infecção foi realizada por meio de divulgação pública do projeto em mídias locais, redes sociais e aplicativos de mensagens, utilizando a técnica de amostragem em bola de neve. Nesse procedimento, indivíduos potencialmente elegíveis que tiveram acesso à divulgação do estudo foram convidados a compartilhar as informações sobre a pesquisa com pessoas de suas redes de contato que pudessem atender aos critérios de participação, ampliando o recrutamento por meio dessas indicações

Os interessados preencheram inicialmente um formulário eletrônico contendo informações sociodemográficas, incluindo idade, sexo e escolaridade, além de dados referentes à infecção por SARS-CoV-2, como data da infecção e tipo de teste diagnóstico realizado, e informações sobre sintomas gerais e sintomas cognitivos persistentes. Após a análise das informações fornecidas e a verificação preliminar dos critérios de elegibilidade, os indivíduos potencialmente elegíveis foram convidados para participação presencial.

Foram incluídos indivíduos adultos, com idade entre 18 e 60 anos, com histórico de infecção por SARS-CoV-2 confirmado por exame de reação em cadeia da polimerase (PCR), ocorrida entre 5 e 13 meses antes da avaliação, período estabelecido para possibilitar a investigação de sintomas cognitivos persistentes após a fase aguda da infecção, e com pelo menos quatro anos de escolaridade. Foram excluídos indivíduos com histórico de doenças neuropsiquiátricas ou inflamatórias crônicas, câncer, insuficiência renal ou hepática, uso recente de imunomoduladores, realização de cirurgias ou ocorrência traumas extensos no último mês e gestantes.

O grupo controle foi composto por indivíduos cujas amostras plasmáticas estavam disponíveis no biorrepositório institucional e que atendiam aos mesmos critérios de exclusão. Esses participantes não foram submetidos à avaliação neuropsicológica completa, mas realizaram o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), sendo considerados elegíveis aqueles que apresentaram pontuação igual ou superior a 26 pontos, conforme Brucki et al. (2003), como critério de rastreamento de comprometimento cognitivo global.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob o CAAE nº 69991923.1.0000.5147.

4.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA E COLETA DE SANGUE

A coleta de dados ocorreu em três etapas. A primeira envolveu a triagem online e verificação dos exames comprobatórios. Na segunda, os participantes elegíveis foram entrevistados presencialmente e submetidos à avaliação neuropsicológica na Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Na terceira etapa, foi aplicado um questionário sociodemográfico e realizada a coleta de sangue.

A avaliação cognitiva foi feita presencialmente, com instrumentos padronizados e validados. Foram aplicados os seguintes testes:

- **Rastreio cognitivo global:** Mini Exame do Estado Mental - Instrumento de triagem cognitiva utilizado para investigar o estado cognitivo global, abrangendo orientação temporoespacial, memória, atenção e cálculo linguagem e habilidades visuoconstrutivas. A versão de Brucki et al. (2003) estabeleceu parâmetros considerando a influência da escolaridade sobre o desempenho (Brucki et al., 2003);
- **Rastreio de sintomatologia depressiva:** Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) - Questionário breve e de autorrelato utilizado para rastrear e estimar a gravidade dos sintomas depressivos. Avalia sintomas afetivos, cognitivos e somáticos, como humor deprimido, anedonia, alterações do sono, fadiga e dificuldades de concentração (Santos et al., 2013);
- **Rastreio da funcionalidade:** Escala da Medida de Independência Funcional (MIF) - Instrumento destinado a avaliar o grau de independência do indivíduo na realização de atividades cotidianas. Abrange aspectos motores e cognitivos, incluindo autocuidado, mobilidade, comunicação e cognição social, permitindo quantificar o nível de assistência necessário (Riberto et al., 2001);

- **Memória episódica verbal de longo prazo:** Hopkins Verbal Learning Test/Revised (HVLT-R) - Instrumento destinado à avaliação da aprendizagem e da memória episódica verbal. Investiga a aquisição das informações ao longo de tentativas de aprendizagem, a evocação tardia e o reconhecimento (Brandt; Benedict, 2001);
- **Atenção sustentada e alternada:** Trail Making Test (TMT - Partes A e B) - Instrumento cronometrado que avalia diferentes aspectos atencionais e executivos. A Parte A envolve a conexão sequencial de números, enquanto a Parte B exige alternância entre números e letras, envolvendo atenção alternada, flexibilidade cognitiva e alternância de regras (Alves et al., 2010; Army Individual Test Battery, 1944);
- **Capacidade de atenção seletiva e controle inibitório:** Stroop Test/versão Victória **-** Instrumento utilizado para avaliar a capacidade de atenção seletiva e controle inibitório diante de estímulos conflitantes. É composto por três condições, sendo a última uma tarefa de interferência na qual o participante deve inibir a leitura automatizada das palavras e nomear a cor da tinta em que estão impressas (Campanholo et al., 2014);
- **Produção espontânea e seletiva de palavras:** Teste de Avaliação da Fluência Verbal Semântica (categoria animais) - Avalia a capacidade de produzir, em um intervalo de um minuto, palavras pertencentes a uma categoria semântica específica. O desempenho envolve busca e recuperação de informações da memória semântica, organização da resposta e controle de repetições (Strauss; Sherman; Spreen, 2006);
- **Capacidade de nomeação:** Boston Naming Test - Instrumento utilizado para avaliar a capacidade de nomeação por confrontação visual. O participante deve nomear uma série de figuras de objetos apresentadas em ordem crescente de dificuldade, permitindo avaliar principalmente o acesso e a recuperação de informações lexicais (Spreen; Strauss, 1998).;
- **Memória verbal de curto prazo:** Digit Span Test - Instrumento utilizado para avaliar a capacidade de atenção e retenção temporária de informações verbais. Na ordem direta, o participante repete sequências numéricas na mesma ordem apresentada, enquanto na ordem inversa deve reorganizá-las mentalmente antes de reproduzi-las, envolvendo diferentes demandas de memória de trabalho (Wechsler, 2004);
- **Velocidade no processamento de informações:** Symbol Digit Test - Instrumento que avalia a velocidade de processamento por meio da associação entre símbolos e números. O participante deve identificar e registrar rapidamente os números correspondentes aos

símbolos apresentados dentro de um período determinado (Strauss; Sherman; Spreen, 2006);

- **Abstração do pensamento:** Teste Provérbios - Avalia a capacidade de interpretar e explicar o significado de provérbios, envolvendo formação de conceitos, abstração e capacidade de transcender interpretações literais ou concretas (Strauss; Sherman; Spreen, 2006).

Os resultados foram convertidos em escores padronizados (z-scores), conforme normas ajustadas por idade e escolaridade, com exceção do Teste de Provérbios, avaliado por pontuação bruta.

Após a avaliação neuropsicológica, foi realizada a coleta de sangue venoso (15 mL), também na UFJF. As amostras foram centrifugadas a 3000 rpm e 4 °C por 10 minutos. O plasma foi separado e armazenado em ultrafreezer a –80 °C até a análise. Foram quantificados os níveis de citocinas inflamatórias TNF, IL-4, IL-6, IL-10, IL-1β e IL-18 pelo método de ELISA, utilizando o mesmo protocolo experimental, os mesmos kits e as mesmas condições analíticas para as amostras dos grupos COVID longa e controle. As análises foram conduzidas pelo mesmo operador, utilizando amostras de plasma obtidas a partir de sangue coletado em tubos contendo EDTA. As amostras do grupo controle, provenientes do biorrepositório institucional, apresentavam maior tempo de armazenamento em comparação às amostras do grupo COVID longa.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com os softwares GraphPad Prism 9.0 e Jamovi versão 2.7. O cálculo amostral teve como base estudos anteriores com populações semelhantes, considerando poder estatístico de 80% e nível de significância de 5%, indicando a necessidade de inclusão de 25 participantes por grupo (n = 50). Contudo, foi possível incluir 22 participantes no grupo COVID longa e 24 no grupo controle, totalizando 46 participantes. A distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para comparação entre os grupos (infectados com sintomas cognitivos e não infectados), foi utilizado o teste de Mann-Whitney. No grupo COVID longa, a associação entre os níveis dos biomarcadores e o desempenho cognitivo foi examinada por regressão linear, na qual os níveis plasmáticos dos biomarcadores constituíram as variáveis independentes (preditoras) e os escores dos testes neuropsicológicos representaram as variáveis dependentes (desfechos). Posteriormente, no grupo COVID longa, foram construídos modelos múltiplos ajustados para tempo pós-infecção e sintomas depressivos,

incluídos como covariáveis para controlar o potencial efeito dessas variáveis sobre as associações observadas. As correlações entre os escores dos testes e os níveis plasmáticos foram avaliadas pelo coeficiente de Spearman (r_s), e os resultados foram apresentados em mapa de calor. Variáveis contínuas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme a distribuição. Variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$ em testes bicaudais.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E CLÍNICA

A caracterização sociodemográfica revelou um perfil majoritariamente feminino em ambos os grupos (91,67% no grupo controle e 86,36% no grupo CL). A mediana de idade dos participantes foi de 41 anos (19-52) no grupo controle e 34 anos (20-59) no grupo CL, enquanto a mediana da escolaridade foi de 15 (11-20) e 20 (13-20) anos de estudo, respectivamente. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto ao sexo (p = 0,66) e à idade (p = 0,09). Embora tenha sido observada diferença estatisticamente significativa quanto à escolaridade (p = 0,002), todos os participantes atendiam ao critério mínimo de quatro anos de escolaridade estabelecido para o estudo. No grupo COVID longa, no qual foi realizada a avaliação neuropsicológica, o nível de escolaridade foi considerado na interpretação dos resultados, de acordo com os parâmetros normativos específicos de cada instrumento. O grupo controle não foi incluído nas análises de associação por regressão linear. Dessa forma, a diferença de escolaridade entre os grupos não comprometeu a análise dos resultados neuropsicológicos. No grupo CL, a mediana do tempo desde a infecção foi de 7 meses (5-13). Esses dados estão detalhados na Tabela 2.

Tabela 2 - Dados sociodemográficos dos voluntários envolvidos no estudo (n=46)

	Controles (n=24)	**COVID longa (n=22)**	**p**
Sexo (mulheres) n (%) *	22 (91.67)	19 (86.36)	0.66
Idade (anos) **	41 (19-52)	34 (20-59)	0.09
Escolaridade (anos) *	15 (11-20)	20 (13-20)	0.002
IPI (meses) ***	N/A	7 (5-13)	N/A

*Fisher's exact test; ** Mann-Whitney test; ***Mediana; IPI: Intervalo Pós-Infecção; N/A: Não se aplica.
A tabela apresenta sexo, idade, escolaridade e IPI dos participantes dos grupos controle (n=24) e neuroCOVID longa (n=22). Os dados são expressos em n (%) ou mediana (mín–máx). O valor de *p* representa a comparação entre os grupos.
Fonte: Elaborado pela autora (2025).

As informações clínicas do grupo COVID longa indicaram que um participante apresentava histórico de hipertensão e um apresentava dislipidemia. Entre as demais condições relatadas, observaram-se síndrome dos ovários policísticos e síndrome do intestino irritável. O uso de medicamentos nesse grupo englobou diferentes classes farmacológicas, como

antidepressivos, ansiolíticos, hormônios e anti-hipertensivos. Não foi possível realizar a mesma caracterização para o grupo controle, devido à indisponibilidade dessas informações nas amostras provenientes do biorrepositório institucional. Todos os participantes do grupo CL tiveram a fase aguda da COVID-19 com sintomas leves e haviam sido previamente vacinados contra o vírus SARS-CoV-2. Ainda assim, foram relatados sintomas persistentes após a infecção, os quais foram organizados em três categorias principais: clínicos, cognitivos e psiquiátricos.

De forma geral, observou-se predominância de manifestações clínicas inespecíficas no período pós-COVID-19, associadas a queixas cognitivas e sintomas emocionais autorreferidos. Em conjunto, esses achados indicam um perfil sintomatológico heterogêneo após a infecção por SARS-CoV-2, envolvendo múltiplos domínios de funcionamento. Esses dados estão detalhados na Tabela 3.

Tabela 3 - Frequência de sintomas autorrelatados no grupo CL (n=22)

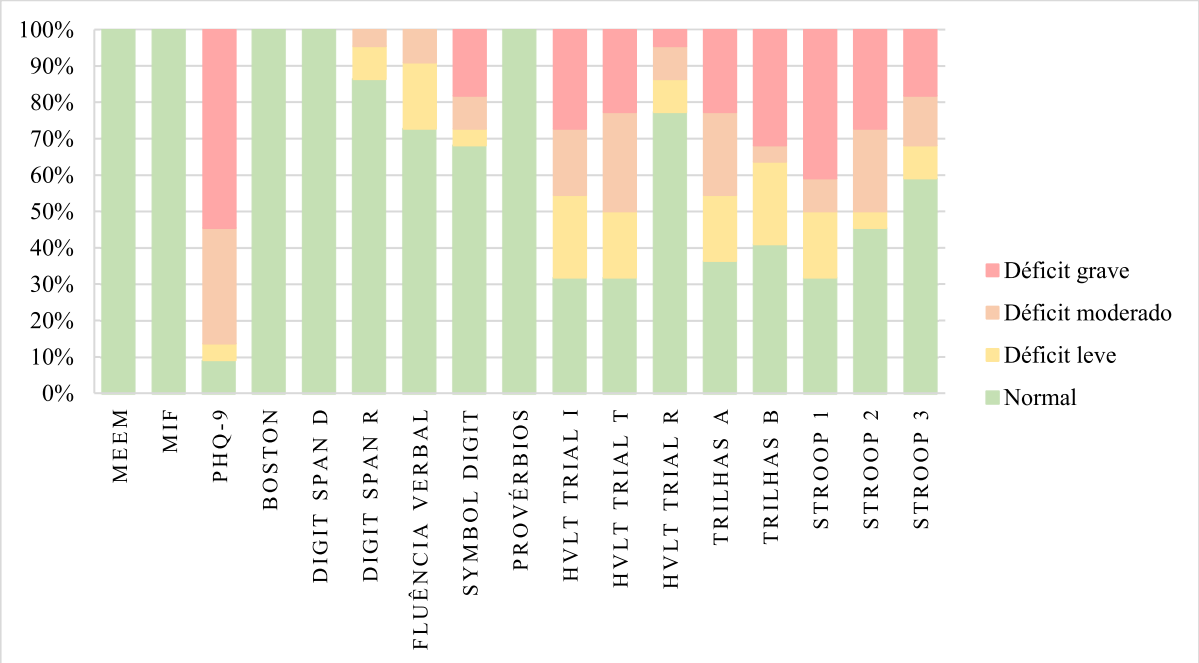
	COVID longa (n=22)
Gravidade COVID – Leve (%)	22 (100)
Vacinação (n)	**22**
1 dose (n)	1
2 doses (n)	3
3 doses (n)	5
4 doses (n)	6
Doses não informadas (n)	7
Sintomas clínicos gerais	
Sintomas gripais (%)	19 (86.36)
Cansaço (%)	14 (63.64)
Febre (%)	11 (50.00)
Sintomas cognitivos	
Memória (%)	21 (95.45)
Atenção (%)	19 (86.36)
Lentidão (%)	8 (36.36)
Confusão (%)	8 (36.36)
Sintomas psiquiátricos	
Ansiedade (%)	6 (27.27)

Depressão (%)	5 (22.73)

Frequência de sintomas clínicos, cognitivos e psiquiátricos autorreferidos pelos participantes do grupo COVID longa. Os dados são apresentados como frequência absoluta (n) e percentual (%), indicando o número de participantes que relataram cada sintoma.
Fonte: Elaborado pela autora (2026).

Todos os participantes do grupo CL foram submetidos à avaliação neuropsicológica, com o intuito de identificar seu perfil cognitivo e possíveis relações com os biomarcadores estudados. Cada domínio foi analisado individualmente, com base nas tabelas normativas de cada instrumento ajustadas por idade. Além da análise individual, os resultados foram classificados em quatro níveis de desempenho (normalidade, déficit leve, moderado e grave) a partir dos valores de z-score, que permitiram visualizar a distribuição dos comprometimentos cognitivas na amostra (Figura 5).

Figura 5 - Distribuição do desempenho cognitivo dos participantes no grupo CL por teste neuropsicológico



O gráfico apresenta a distribuição percentual de desempenho nos diferentes testes neuropsicológicos, classificados como ‘normal’, ‘déficit leve’, ‘déficit moderado’ e ‘déficit grave’. Cada barra representa a proporção de participantes em cada categoria de desempenho para os instrumentos aplicados, permitindo visualizar a distribuição dos níveis de comprometimento em cada domínio avaliado.
Fonte: Elaborado pela autora (2025).

A análise dos resultados revelou variação nos níveis de desempenho entre os domínios cognitivos avaliados. Os maiores comprometimentos foram observados nas funções executivas, sobretudo em velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva e controle inibitório. Além

disso, verificaram-se prejuízos na atenção, na aprendizagem e na evocação espontânea da memória episódica de longo prazo verbal, enquanto o desempenho no reconhecimento permaneceu preservado. Esse padrão sugere um perfil de disfunção executiva, no qual o comprometimento recai sobre os processos de recuperação e organização da informação, em detrimento do seu armazenamento (Becker et al., 2025; Miotto; Lucia; Scaff, 2017). Por outro lado, domínios que envolvem raciocínio abstrato, linguagem e funcionalidade global apresentaram desempenho preservado (Arbula et al., 2023; Delgado-Alonso et al., 2022; Mazza et al., 2021; Panagea et al., 2025).

Entre os instrumentos com maior índice de comprometimento, destaca-se o Stroop Test – Parte 1, utilizado para avaliar a velocidade de processamento, no qual cerca de 41% dos participantes apresentaram déficit grave. Esse achado sugere lentificação no processamento das informações, o que pode comprometer a eficiência na execução de tarefas cognitivas que exigem rapidez, atenção e resposta adequada aos estímulos do ambiente (Delgado-Alonso et al., 2022; Miotto; Lucia; Scaff, 2017; Panagea et al., 2025). Na Parte 2, destinada principalmente à familiarização com a tarefa e à automatização do procedimento, observou-se redução desse percentual para 27%. Já na Parte 3, que avalia atenção seletiva e controle inibitório por meio da condição de interferência, 18% dos participantes apresentaram déficit grave (Delgado-Alonso et al., 2022; Matias-Guiu et al., 2023; Panagea et al., 2025). Embora a frequência de comprometimento tenha sido inferior à observada na Parte 1, os resultados indicam que uma parcela dos participantes apresentou dificuldades em selecionar estímulos relevantes e inibir respostas automáticas inadequadas, funções executivas essenciais para o controle do comportamento dirigido a objetivos e amplamente relacionadas à integridade dos circuitos pré-frontais (Gazzaniga, 2019; Miotto; Lucia; Scaff, 2017).

Em seguida, o Trail Making Test – Parte B, que avalia a atenção alternada e a flexibilidade cognitiva, no qual 32% dos participantes apresentaram déficit grave, sugerindo dificuldades em tarefas que exigem mudança de foco e coordenação de múltiplos estímulos (Delgado-Alonso et al., 2022; Miotto; Lucia; Scaff, 2017; Panagea et al., 2025). Na Parte A do teste, destinada à avaliação da atenção sustentada por meio da manutenção do foco atencional durante a execução sequencial da tarefa, 23% dos participantes também apresentaram déficit grave (Vannorsdall et al., 2022). Esses resultados evidenciam comprometimento tanto da capacidade de manter a atenção de forma contínua quanto, de maneira mais acentuada, dos processos executivos relacionados à alternância atencional e à flexibilidade cognitiva, sugerindo uma maior vulnerabilidade das funções executivas em comparação às habilidades atencionais mais básicas (Arbula et al., 2023; Becker et al., 2025; Panagea et al., 2025).

A memória de longo prazo episódica verbal, avaliada pelo Hopkins Verbal Learning Test (HVLT), também apresentou comprometimentos. Na fase de aprendizado (Trial I), 18% apresentaram déficit moderado e 27% déficit grave; na evocação tardia (Trial T), 27%, moderado e 23%, grave. Esses resultados sugerem prejuízos na codificação e recuperação espontânea de informações verbais (Becker et al., 2025; Miotto; Lucia; Scaff, 2017). Em contrapartida, o desempenho na etapa de reconhecimento (Trial R) foi majoritariamente satisfatório, indicando que a retenção da informação e o armazenamento mnemônico parecem preservados. A diferença entre as etapas sugere maior eficiência em tarefas com apoio externo, como o reconhecimento, em comparação à evocação espontânea, caracterizando um padrão de disfunção tipicamente associado a circuitos executivos frontais (Becker et al., 2025; Miotto; Lucia; Scaff, 2017; Panagea et al., 2025).

O Symbol Digit, que avalia velocidade de processamento, apresentou grande variabilidade: 68% dos participantes tiveram desempenho dentro da normalidade, enquanto 5% apresentaram déficit leve, 9%, moderado e 18%, grave. Esses dados sugerem que o ritmo de processamento cognitivo, essencial para responder rapidamente a demandas do ambiente, pode estar comprometido em parte da amostra, afetando a fluidez em tarefas mais complexas (Delgado-Alonso et al., 2022; Miotto; Lucia; Scaff, 2017).

Na Fluência Verbal Semântica, tarefa que exige mobilização rápida de palavras dentro de uma categoria e envolve tanto linguagem quanto funções executivas, também foram observadas dificuldades. Aproximadamente 18% dos participantes apresentaram déficit leve e 9%, moderado. Isso sugere dificuldades no acesso lexical e na organização verbal, que dependem de estratégias cognitivas eficientes, como planejamento e autocorreção, funções atribuídas ao funcionamento do lobo frontal (Miotto; Lucia; Scaff, 2017; Santos; Andrade; Bueno, 2015).

No Digit Span ordem direta (D), que avalia memória de curto prazo e evocação imediata, todos os participantes apresentaram desempenho preservado, revelando que a retenção simples de informações auditivas curtas não foi comprometida (Vannorsdall et al., 2022). Por outro lado, no Digit Span ordem reversa (R), que exige reprodução inversa de sequências numéricas e, portanto, manipulação mental da informação armazenada em curto tempo, cerca de 14% apresentaram algum nível de comprometimento, evidenciando que tarefas com maior carga cognitiva e exigência executiva são mais desafiadoras (Gazzaniga, 2019; Miotto; Lucia; Scaff, 2017; Panagea et al., 2025).

Quanto aos aspectos de humor, o Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), revelou que 55% dos participantes apresentaram sintomas depressivos graves, 32% moderados, 5% leves e

apenas 9% sem sintomas relevantes. Esses dados reforçam a importância de se considerar uma avaliação neuropsiquiátrica mais aprofundada, uma vez que sintomas depressivos podem impactar diretamente o desempenho em funções cognitivas, principalmente atenção, memória e velocidade de processamento, conforme descrito na literatura (Miotto; Lucia; Scaff, 2017; Santos; Andrade; Bueno, 2015). A avaliação da funcionalidade global (MIF) indicou que 96% dos participantes mantêm autonomia nas atividades cotidianas, mesmo diante de déficits específicos.

Apesar das dificuldades identificadas, alguns domínios mostraram-se preservados. O Teste de Provérbios, que avalia raciocínio abstrato e a capacidade de interpretar metáforas, apresentou 100% de desempenho dentro da normalidade, assim como o Boston Naming Test, que avalia linguagem expressiva e nomeação (Matias-Guiu et al., 2023; Panagea et al., 2025). O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) também indicou desempenho dentro da normalidade, sugerindo que os déficits observados não são detectados em testes de rastreio, exigindo avaliações detalhadas para identificar alterações específicas (Panagea et al., 2025).

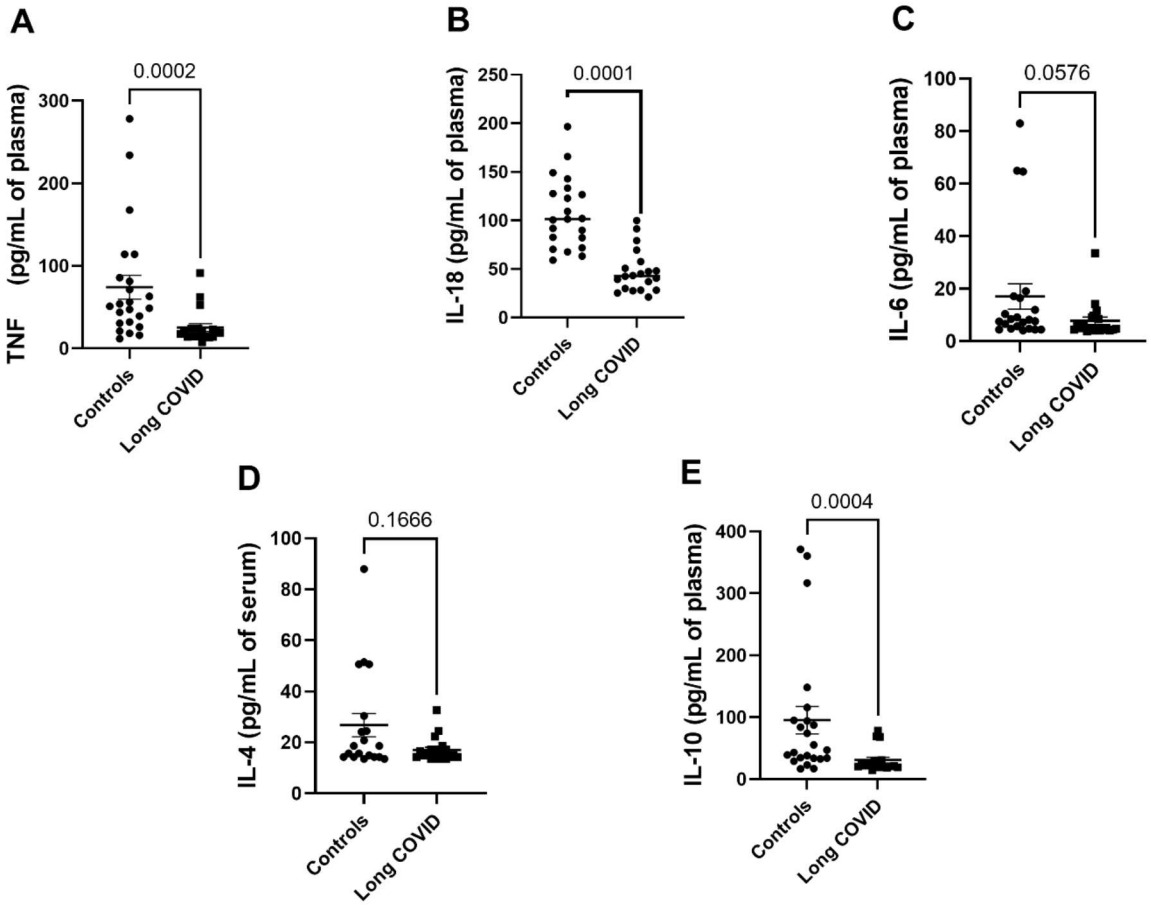
Em conjunto, os resultados indicam que os domínios mais afetados após a infecção pelo SARS-CoV-2 são as funções executivas e os processos atencionais, manifestando-se por meio de déficits em atenção seletiva, velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva e controle inibitório (Delgado-Alonso et al., 2022; Mazza et al., 2021; Panagea et al., 2025). Esses achados são compatíveis com as queixas cognitivas autorrelatadas pelos participantes, entre as quais se destacaram dificuldades relacionadas à atenção e à memória. Verificou-se também um prejuízo na evocação da memória episódica verbal de longo prazo, padrão que, acompanhado da preservação do reconhecimento, sugere uma disfunção de natureza executiva no processo de recuperação estratégica da informação, em vez de um déficit intrínseco de armazenamento (Becker et al., 2025; Miotto; Lucia; Scaff, 2017). Tais alterações estão associadas à desregulação dos circuitos pré-frontais e suas conexões cortico-subcorticais, que coordenam o controle cognitivo e o comportamento adaptativo, sendo regiões particularmente vulneráveis à cascata neuroinflamatória persistente da síndrome (Gazzaniga, 2019; Miotto; Lucia; Scaff, 2017; Popa et al., 2025).

5.2 NÍVEIS PLASMÁTICOS DOS MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

Foram analisados os níveis plasmáticos das citocinas TNF, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18 e IL-1β nos participantes do grupo CL e controle, com o objetivo de investigar possíveis alterações imunológicas associadas à presença de sintomas cognitivos persistentes. Os níveis

de TNF, IL-18 e IL-10 apresentaram redução no grupo neuroCOVID longa em comparação ao grupo controle (p=0.0002, 0.0001 e 0.0004, respectivamente). Por outro lado, os níveis de IL-4 e IL-6 foram similares entre os grupos (p>0,05). A concentração plasmática da citocina IL-1β não foi detectada por ELISA (Figura 6).

Figura 6 - Comparação dos níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios e neuroquímicos entre os grupos CL e controle



Concentrações plasmáticas de citocinas nos grupos controle e COVID longa. Os gráficos mostram as concentrações plasmáticas de (A) TNF, (B) IL-18, (C) IL-6, (D) IL-4 e (E) IL-10 nos grupos controle e CL. Diferenças estatisticamente significativas foram consideradas quando $p < 0,05$.
Fonte: Elaborado pela autora (2025).

5.3 PADRÃO DE CORRELAÇÃO ENTRE AS MOLÉCULAS

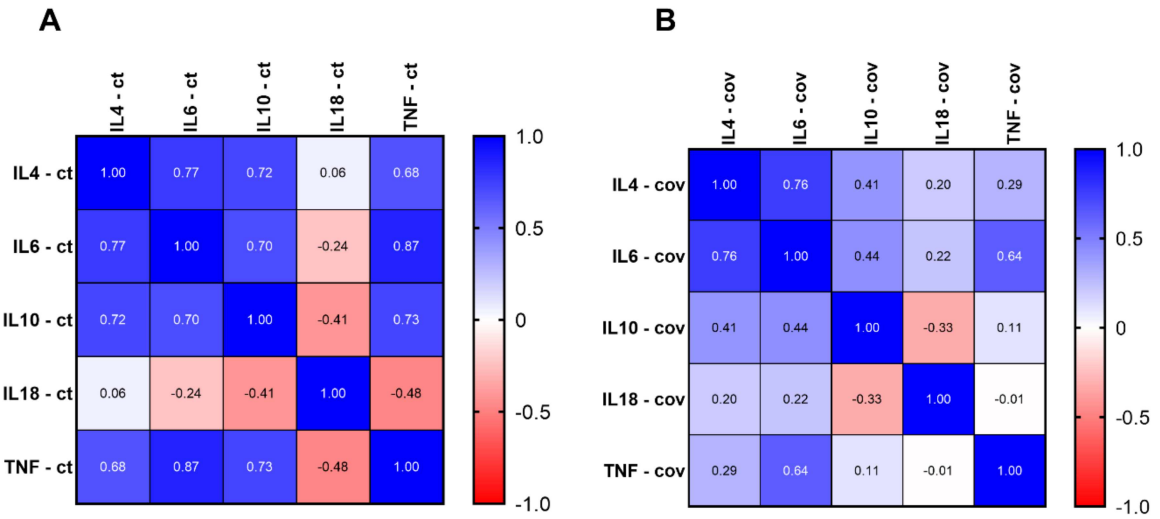
Para a interpretação da magnitude das correlações entre as moléculas, adotou-se o coeficiente de correlação de Spearman, conforme proposto por Turkman e Silva (2000, p. 39), o qual estabelece valores no intervalo de -1 a 1. De acordo com esse critério, coeficientes entre 0,01 e 0,39 indicam correlação fraca; valores entre 0,40 e 0,69 indicam correlação moderada; e

coeficientes entre 0,70 e 0,99 representam correlações fortes, considerando-se o sinal positivo ou negativo para a direção da associação.

Conforme observado na Figura 7, o grupo controle (A) apresentou uma rede inflamatória caracterizada por correlações positivas estatisticamente significativas de moderada a forte entre IL-4, IL-6, IL-10 e TNF. Nesse contexto, a IL-18 destacou-se por apresentar comportamento distinto das demais, caracterizado por ausência de correlação com a IL-4 (r = 0,06) e correlações negativas com IL-6 (r = -0,24), IL-10 (r = -0.41) e TNF (r = -0.48).

No grupo com CL (B), observou-se uma reorganização desse padrão de interação, tendo a IL-18 como a citocina que apresentou a alteração mais expressiva em sua rede de correlações. As associações negativas observadas no grupo controle foram atenuadas ou desapareceram, permanecendo apenas a correlação negativa moderada com IL-10 (r = -0,33). Em contrapartida, a IL-18 passou a apresentar correlações positivas, embora fracas, com IL-4 (r = 0,20) e IL-6 (r = 0,22), enquanto a correlação negativa com o TNF tornou-se praticamente nula (r = -0,01). Essas alterações sugerem uma modificação importante na dinâmica de interação da IL-18 com os demais mediadores inflamatórios. Ao comparar os painéis dos grupos, observa-se que as correlações com IL-18 foram as que mais apresentaram mudanças.

Figura 7 - Correlação entre citocinas inflamatórias nos grupos controle e CL



Heatmaps das correlações lineares entre os níveis plasmáticos das citocinas IL-4, IL-6, IL-10, IL-18 e TNF nos grupos controle (A) e NeuroCOVID longa (B). Os coeficientes de correlação de Pearson (r) variam entre -1 e 1, sendo representados por escala de cores, na qual tons de azul indicam correlação positiva e tons de vermelho indicam correlação negativa, sendo a intensidade da cor proporcional à magnitude da correlação. Observa-se, no grupo controle, um padrão mais homogêneo de correlações, enquanto no grupo CL sugere-se uma reorganização das interações inflamatórias, com fortalecimento seletivo de algumas associações e maior heterogeneidade da rede de citocinas.
Fonte: Elaborado pela autora (2025).

A comparação entre os heatmaps evidencia diferenças qualitativas importantes na organização da resposta inflamatória. Enquanto o grupo controle apresenta uma rede de citocinas mais homogênea e equilibrada, com correlações positivas fortes e moderadas distribuídas entre múltiplos mediadores, o grupo CL mostra um padrão mais seletivo e assimétrico, no qual algumas associações se intensificam enquanto outras se enfraquecem ou se tornam negativas, principalmente envolvendo a IL-18.

5.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS PERIFÉRICOS DOS MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E O PREJUÍZO COGNITIVO NA NEUROCOVID LONGA

Após a caracterização clínica e sociodemográfica, a análise dos dados cognitivos e dos marcadores inflamatórios, foi realizada a avaliação das associações entre o desempenho cognitivo e os níveis plasmáticos das citocinas. Abaixo, a Tabela 4 apresenta os resultados das correlações com o objetivo de identificar possíveis associações entre alterações imunológicas e o funcionamento cognitivo em indivíduos com sintomas persistentes após a infecção por COVID-19.

Os resultados da IL-4 indicaram associações negativas e estatisticamente significativas com o teste Boston ($\beta = -6.298$; $p = 0.037$) e com a evocação tardia no HVLT-T ($\beta = -2.334$; $p = 0.027$). A IL-6 mostrou associação negativa significativa com o Digit Span Direto ($\beta = -2.962$; $p = 0.0204$), indicando que níveis mais altos de IL-6 estão relacionados a pior desempenho em atenção e memória imediata. Os achados relacionados à IL-10 indicam associações negativas significativas da IL-10 com os escores do MEEM ($\beta = -12.42$; $p = 0.023$), Symbol Digits ($\beta = -7.539$; $p = 0.028$), Provérbios ($\beta = -39.76$; $p = 0.043$) e HVLT-R ($\beta = -9.875$; $p = 0.032$). Assim, no grupo COVID longa, níveis mais elevados de IL-10 estiveram associados a menores escores nas medidas avaliadas.

Por outro lado, o resultado da IL-18 apresentou associação positiva e estatisticamente significativa com o teste Fluência Verbal ($\beta = 10.90$; $p = 0.042$), indicando que, na amostra estudada, níveis relativamente mais elevados de IL-18 estiveram associados a melhor desempenho em tarefas de linguagem. Por fim, os níveis de TNF apresentaram associação positiva com os escores do PHQ-9 ($\beta = 1.354$; $p = 0.0304$), indicando que níveis mais altos dessa citocina estão relacionados a maior gravidade de sintomas depressivos. Também foi observada associação negativa com o teste Boston ($\beta = -25.22$; $p = 0.0415$), sugerindo pior desempenho em tarefas de nomeação e acesso lexical. Esses achados reforçam o papel do TNF

na mediação da resposta inflamatória crônica, com impacto tanto sobre o humor quanto sobre funções cognitivas relacionadas à linguagem.

Tabela 4 - Regressão linear simples entre os testes cognitivos e os mediadores inflamatórios (n=22)

Citocina	Teste cognitivo	β (95% CI)	p
IL-4	Boston	-6.298 (-12.16; -0.4389)	**0.0368**
	HVLT-T	-2.334 (-4.370; -0.2976)	**0.0274**
IL-6	Digit Span D	-2.962 (-5.413; -0.5111)	**0.0204**
IL-10	MEEM	-12.42 (-22.90; -1.953)	**0.0230**
	Symbol Digits	-7.539 (-14.16; -0.9166)	**0.0283**
	Provérbios	-39.76 (-78.02; -1.496)	**0.0426**
	HVLT-R	-9.875 (-18.81; -0.9417)	**0.0324**
IL-18	Fluência Verbal	10.90 (0.4188; 21.38)	**0.0424**
TNF	PHQ-9	1.354 (0.1446; 2.564)	**0.0304**
	Boston	-25.22 (-49.35; -1.095)	**0.0415**

A tabela apresenta os resultados das regressões lineares simples entre cada citocina (IL-4, IL-6, IL-10, IL-18 e TNF) e os respectivos testes cognitivos que mostraram associação significativa. São exibidos os coeficientes β, seus intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e os valores de *p*. Análises realizadas com n = 22.
Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Nenhuma outra associação significativa foi observada entre as moléculas e os demais testes cognitivos. Esse padrão de associações sugere que a relação entre os níveis de citocinas e o desempenho cognitivo na CL é complexa, não sendo explicada exclusivamente pela presença de níveis elevados de mediadores inflamatórios.

De forma geral, os resultados da regressão indicam que a relação entre citocinas e cognição é variada. As citocinas não apresentam associações exclusivamente negativas com o desempenho cognitivo, mas podem refletir a interação entre processos inflamatórios e mecanismos de regulação imune. Esses achados apontam para um modelo integrado, no qual alterações na resposta imune podem estar relacionadas, de forma complexa e seletiva, ao funcionamento cognitivo após a infecção por SARS-CoV-2.

Com o objetivo de investigar se a associação entre os biomarcadores inflamatórios e o desempenho cognitivo ocorria de forma independente dos sintomas depressivos e tempo pós-infecção, foram realizadas análises de regressão linear multivariada, incluindo o PHQ-9 como

variável de ajuste. Considerando que sintomas depressivos podem impactar tanto os níveis inflamatórios quanto o desempenho cognitivo (Miotto; Lucia; Scaff et al., 2017), essa estratégia permite avaliar se os achados refletem uma relação direta entre inflamação e cognição, ou se são parcialmente explicados por esse fator de confusão.

Inicialmente, foram analisados modelos não ajustados (coluna da esquerda) e, em seguida, ajustados para tempo pós-infecção e sintomas depressivos (coluna da direita), sendo considerados significativos valores de $p < 0,05$ e, dessa forma, permitindo avaliar a estabilidade das associações observadas. Conforme apresentado na Tabela 5, verificou-se que a IL-6 apresentou associação significativa com o desempenho no Digit Span D (B = -0.085; p = 0.020) quando avaliada sem variável de controle. Após ajuste para tempo pós-infecção e sintomas depressivos, essa associação permaneceu significativa (B = -0.086; p = 0.031). Esses achados sugerem que níveis mais elevados de IL-6 estão associados a pior desempenho em memória de curto prazo de forma independente das variáveis de controle. Para a IL-10, verificou-se associação significativa com o desempenho no HVLT-R já na análise inicial (B = -0.026; p = 0.032), a qual se manteve após o ajuste (B = -0.024; p = 0.042). Esses achados sugerem que níveis mais elevados de IL-10 estão associados a pior desempenho em memória verbal de reconhecimento, independentemente das variáveis consideradas. Observou-se também associação entre os níveis de IL-18 e o desempenho no HVLT I após o ajuste para tempo pós-infecção e sintomas depressivos, essa associação tornou-se significativa (B = 0.029; p = 0.041). Esse resultado indica que, após controle de possíveis fatores de confusão, níveis mais elevados de IL-18 associaram-se a melhor desempenho em memória verbal imediata.

Tabela 5 - Associação entre mediadores inflamatórios e desempenho cognitivo em indivíduos com neuroCOVID longa (n = 22)

Teste neuropsicológico	**Molécula**	**Modelo 1**		**Modelo 2**	
		B	***p***	**B**	***p***
Digit Span D	IL-6	-0.085	0.020	-0.086	0.031
HVLT R	IL-10	-0.026	0.032	-0.024	0.042
HVLT I	IL-18	0.025	0.071	0.029	0.041

Modelos de regressão linear. Modelo 1: não ajustado. Modelo 2: ajustado para tempo pós-infecção e sintomas depressivos (PHQ-9). B: coeficiente de regressão não padronizado; p: valor de significância estatística. Foram consideradas estatisticamente significativas as associações com $p < 0,05$. Os modelos de regressão foram estimados utilizando o software Jamovi (versão 2.7).
Fonte: Elaborado pela autora (2026).

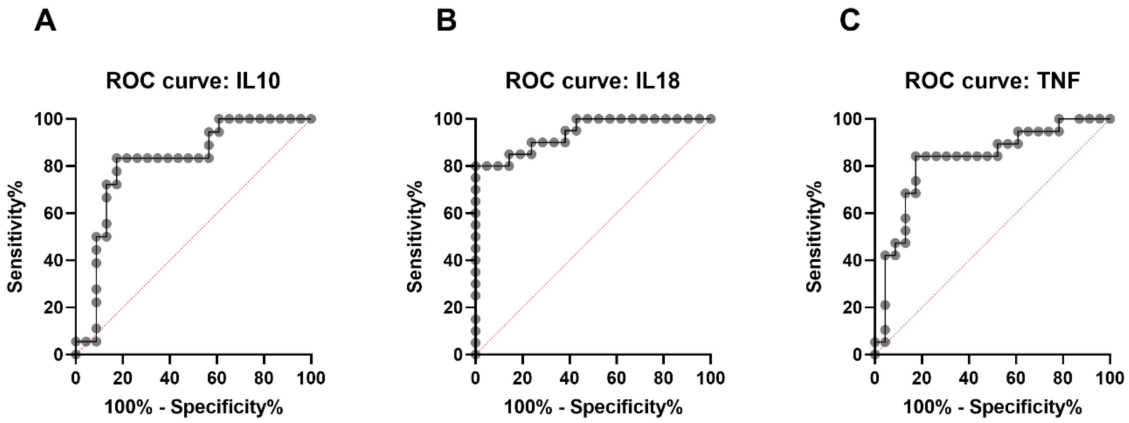
Por fim, ressalta-se que as demais moléculas analisadas não apresentaram associações estatisticamente significativas com os desfechos cognitivos, tanto nas análises iniciais quanto após o ajuste pelo PHQ-9 e tempo pós-infecção ($p > 0,05$), não havendo evidência de associação independente entre esses mediadores inflamatórios e o desempenho cognitivo.

5.5 CAPACIDADE DISCRIMINATIVA DOS BIOMARCADORES

A capacidade discriminativa dos mediadores inflamatórios periféricos em diferenciar indivíduos com neuroCOVID longa de controles foi avaliada por meio de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), as quais permitem analisar o desempenho dos biomarcadores ao longo de diferentes pontos de corte, considerando a relação entre sensibilidade e especificidade. A área sob a curva (AUC) foi utilizada como principal medida de acurácia. Para interpretação dos valores de AUC, adotou-se a classificação proposta por Hosmer e Lemeshow (2000), segundo a qual valores entre 0,7 e 0,8 indicam discriminação aceitável, entre 0,8 e 0,9 indicam discriminação excelente e valores iguais ou superiores a 0,9 refletem discriminação excepcional. Os resultados evidenciaram perfil variado da capacidade discriminativa dos biomarcadores analisados, conforme observado na Figura 8. A IL-10 apresentou AUC de 0,82 ($p = 0,0006$), sendo classificada como de discriminação excelente. Resultado semelhante foi observado para o TNF (AUC = 0,82; $p = 0,0003$), também enquadrado na categoria de discriminação excelente. Esses resultados indicam elevada capacidade desses biomarcadores em distinguir corretamente indivíduos com CL de acordo com sua condição clínica. Além disso, a IL-18 apresentou AUC de 0,94 ($p < 0,0001$), sendo classificada como de discriminação excepcional. Esse valor indica elevada acurácia e forte capacidade de classificação, sugerindo que esse biomarcador apresenta um desempenho superior aos demais na diferenciação entre indivíduos com CL e controles.

Em contraste, a IL-6 apresentou AUC de 0,67 ($p = 0,058$), abaixo do ponto de corte para discriminação aceitável. Embora o valor se aproxime do ponto de corte para discriminação aceitável e apresente tendência à significância, o resultado não atinge o critério estatístico estabelecido, indicando que sua capacidade de classificação, de forma isolada, ainda é insuficiente para diferenciar de maneira confiável os grupos analisados. Já a IL-4 apresentou AUC de 0,63 ($p = 0,165$), resultado inferior ao limiar considerado aceitável, indicando baixa capacidade discriminativa e ausência de significância estatística, sugerindo utilidade reduzida desse marcador para fins discriminativos nesse contexto.

Figura 8 - Curvas ROC dos biomarcadores com maior capacidade discriminativa entre os grupos controle e CL



Curvas ROC dos mediadores inflamatórios com melhor desempenho na diferenciação entre indivíduos com COVID longa e controles: (A) IL-10, (B) IL-18 e (C) TNF. O eixo Y representa a sensibilidade, enquanto o eixo X corresponde a especificidade. A linha diagonal indica desempenho equivalente ao acaso. Observa-se maior afastamento da curva em relação à linha de referência, indicando maior capacidade discriminativa desses biomarcadores em comparação aos demais.
Fonte: Elaborado pela autora (2026).

6 DISCUSSÃO

6.1 CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E MECANISMOS ASSOCIADOS AO COMPROMETIMENTO COGNITIVO

A literatura tem demonstrado associação entre alterações nos níveis de citocinas inflamatórias e a presença de sintomas cognitivos na COVID longa, sugerindo que processos imunológicos persistentes desempenham papel relevante no comprometimento neurocognitivo observado nesses pacientes. Evidências indicam que a presença de “brain fog” está relacionada a mecanismos neuroinflamatórios que envolvem citocinas como IL-6, TNF e IL-1β, cujos efeitos podem ultrapassar a fase aguda da infecção e interferir em processos fundamentais para a homeostase neural, incluindo plasticidade sináptica, mielinização e manutenção da integridade das redes neurais (Greene et al., 2024; Monje; Iwasaki, 2022; Popa et al., 2025).

Entre os mediadores inflamatórios envolvidos, destaca-se a Eotaxina-1 (CCL11), que atua, principalmente, no recrutamento e migração de eosinófilos para tecidos inflamados. Estudos experimentais discutidos por Monje e Iwasaki (2022) sugerem que níveis elevados dessa quimiocina estão associados à redução da neurogênese hipocampal e ao comprometimento da função dos oligodendrócitos, podendo contribuir para alterações de memória, aprendizagem e manutenção da substância branca. A redução da maturação oligodendroglial pode comprometer processos de remielinização e afetar a eficiência da comunicação neuronal, constituindo um possível mecanismo para explicar parte dos déficits cognitivos persistentes observados após a infecção por SARS-CoV-2 (Monje; Iwasaki, 2022). As citocinas TNF e IL-1β também têm sido associadas à disfunção da plasticidade sináptica. Evidências sugerem que a elevação persistente desses mediadores pode comprometer ou inibir mecanismos relacionados à Potenciação de Longa Duração (Long-Term Potentiation - LTP), processo considerado essencial para a formação e consolidação da memória. Alterações nesses mecanismos podem favorecer prejuízos em funções cognitivas dependentes da integridade das redes corticais e hipocampais, incluindo memória episódica, aprendizagem e velocidade de processamento (Monje; Iwasaki, 2022; Popa et al., 2025).

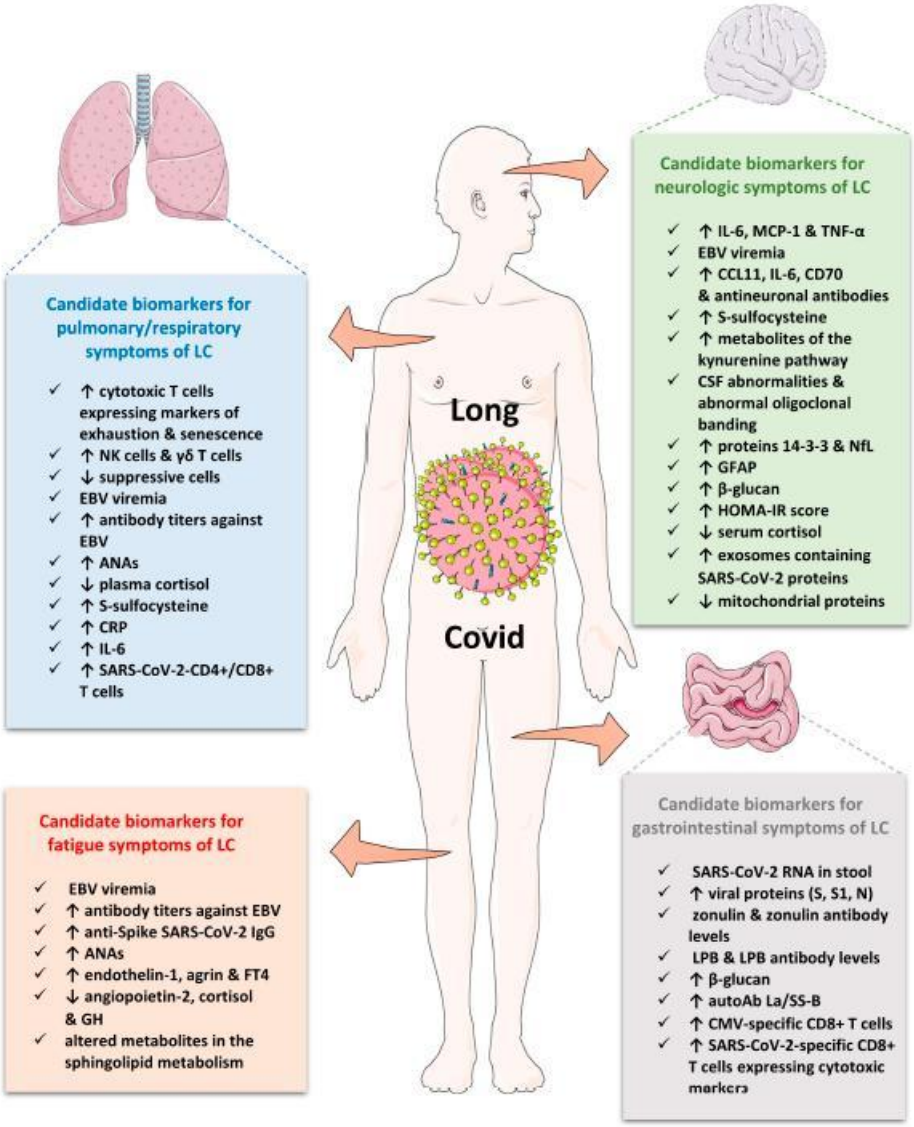
Além da inflamação, mecanismos vasculares parecem contribuir para o comprometimento cognitivo na COVID longa. Tsilingiris et al. (2023) destacam que níveis elevados de D-dímero e lactato desidrogenase (LDH) podem refletir alterações trombóticas persistentes e disfunção endotelial. A formação de microcoágulos de fibrina amiloide tem sido apontada como um fator capaz de comprometer a microcirculação tecidual, favorecer condições

de hipóxia e contribuir para alterações neurovasculares associadas aos sintomas persistentes (Monje; Iwasaki, 2022; Tsilingiris et al., 2023). Dessa forma, a interação entre inflamação sistêmica, dano endotelial e hipoperfusão cerebral constitui uma via potencialmente relevante para a compreensão dos déficits cognitivos observados após a COVID-19 (Popa et al., 2025; Tsilingiris et al., 2023).

Para o monitoramento do comprometimento neurológico, diferentes biomarcadores têm sido investigados. A proteína glial fibrilar ácida (GFAP) tem sido utilizada como marcador de lesão astrocitária e reatividade glial, sendo frequentemente associada à ativação neuroinflamatória persistente. A cadeia leve de neurofilamento (NFL) é considerada um marcador de dano axonal e tem sido relacionada à integridade estrutural neuronal. Já a proteína S100B tem sido associada ao comprometimento da barreira hematoencefálica e ao sofrimento vascular cerebral (Barros-Aragão et al., 2025; Lai et al., 2023). Mais recentemente, a Galectina-3 (LGALS3) tem sido apontada como um potencial mediador da interação entre inflamação, ativação glial e neurotoxicidade, sendo considerada um biomarcador promissor para investigação da neuroinflamação associada à COVID longa (Popa et al., 2025).

A diversidade de manifestações clínicas observadas na COVID longa têm motivado a investigação de diferentes biomarcadores associados aos sistemas neurológico, respiratório, gastrointestinal e imunológico. A Figura 9 apresenta uma síntese dos principais candidatos a biomarcadores descritos na literatura e sua relação com diferentes apresentações clínicas da síndrome.

Figura 9 - Biomarcadores candidatos associados às diferentes manifestações clínicas da COVID longa



A figura apresenta os principais biomarcadores investigados em pacientes com COVID longa, agrupados de acordo com manifestações neurológicas, respiratórias, gastrointestinais e sintomas de fadiga. Entre os marcadores relacionados aos sintomas neurológicos destacam-se citocinas inflamatórias (IL-6, MCP-1 e TNF), proteínas associadas à lesão neural (GFAP e NfL), metabólitos da via da quinurenina, autoanticorpos e marcadores de persistência viral. Em conjunto, esses biomarcadores ilustram a natureza multissistêmica da COVID longa e reforçam a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na persistência dos sintomas.
Fonte: Extraído de Tsilingiris et al. (2023).

Embora a persistência da inflamação seja frequentemente apontada como um dos mecanismos centrais da COVID longa, estudos recentes sugerem que a relação entre citocinas e comprometimento cognitivo é mais complexa do que a simples manutenção de níveis elevados desses mediadores no estágio crônico (Monje; Iwasaki, 2022; Omdal et al., 2026). Evidências longitudinais indicam que a intensidade da resposta inflamatória desencadeada

durante a fase aguda pode exercer influência duradoura sobre o funcionamento cerebral, atuando como um preditor de trajetórias cognitivas negativas (Barros-Aragão et al., 2025; Nuber-Champier et al., 2024). Nuber-Champier et al. (2024) demonstraram que níveis plasmáticos de IL-1β durante a fase aguda foram capazes de predizer o desempenho em memória episódica verbal entre 6 e 9 meses após a infecção, enquanto níveis de IL-6 apresentaram capacidade preditiva para o mesmo desempenho cognitivo observado entre 12 e 15 meses. Esses achados sugerem que a desregulação imune inicial pode produzir efeitos prolongados sobre processos cognitivos, mesmo após a resolução do quadro infeccioso agudo.

Corroborando essa hipótese, estudos prévios identificaram que concentrações elevadas de TNF durante a fase aguda também estão associadas a pior desempenho cognitivo em avaliações subsequentes. Em conjunto, essas evidências sugerem que a resposta inflamatória inicial não constitui apenas um marcador de gravidade clínica, mas também um potencial preditor de alterações cognitivas persistentes (Nuber-Champier et al., 2024).

Entretanto, evidências recentes sugerem que a relação entre inflamação e comprometimento cognitivo na COVID longa é mais complexa do que a simples persistência de níveis elevados de citocinas. Embora diversos estudos tenham demonstrado associação entre alterações cognitivas e mediadores inflamatórios como IL-1β, IL-6 e TNF (Nuber-Champier et al., 2024; Popa et al., 2025), investigações mais recentes indicam que parte dos pacientes evolui para um perfil caracterizado pela redução de biomarcadores inflamatórios meses após a infecção (Kallaste et al., 2025). Além disso, revisões recentes apontam que alterações envolvendo IL-4, IL-10 e IL-18 também têm sido observadas em indivíduos com COVID longa, evidenciando a heterogeneidade dos perfis imunológicos associados à síndrome (Tsilingiris et al., 2023). Esse padrão tem sido interpretado como possível expressão de desregulação ou exaustão imunológica, sugerindo que a COVID longa pode envolver diferentes fenótipos imunológicos ao longo de sua evolução (Kallaste et al., 2025).

A redução de citocinas inflamatórias e imunorregulatórias observada em alguns estudos não necessariamente indica recuperação completa da homeostase imunológica (Kallaste et al., 2025; Omdal et al., 2026). Pelo contrário, a persistência dos sintomas clínicos, particularmente das queixas cognitivas, sugere que alterações neurobiológicas desencadeadas durante a fase aguda podem permanecer ativas mesmo após a diminuição da atividade inflamatória periférica (Nuber-Champier et al., 2024). Nesse contexto, os achados de Greene et al. (2024) demonstraram que indivíduos com COVID longa e comprometimento cognitivo apresentam evidências de disfunção persistente da BHE e inflamação sistêmica associada ao “brain fog”,

sugerindo que alterações centrais podem persistir mesmo quando determinados biomarcadores periféricos já não se encontram elevados.

6.2 EVIDÊNCIAS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES E DESEMPENHO COGNITIVO

O crescente interesse pelos mecanismos biológicos subjacentes ao comprometimento cognitivo observado na COVID longa tem impulsionado a investigação de biomarcadores inflamatórios, neurodegenerativos e neurovasculares potencialmente associados ao desempenho cognitivo (Lai et al., 2023; Popa et al., 2025). Embora os resultados não sejam completamente uniformes, conforme descrevem Damiano et al. (2023) e Omdal et al. (2026), um conjunto consistente de evidências sugere que alterações imunológicas desencadeadas pela infecção por SARS-CoV-2 podem contribuir para déficits persistentes em memória, atenção, funções executivas e velocidade de processamento (Monje; Iwasaki, 2022; Premraj et al., 2022).

Entre os estudos que sustentam essa associação, destaca-se o trabalho de Nuber-Champier et al. (2024), que investigou a relação entre citocinas medidas durante a fase aguda da COVID-19 e o desempenho cognitivo meses após a infecção. Os autores observaram que concentrações elevadas de IL-1β e IL-6 durante a fase inicial da doença prediziam pior desempenho em tarefas de memória episódica verbal entre 6 e 15 meses após a infecção. Esses achados sugerem que a intensidade da resposta inflamatória aguda pode exercer efeitos duradouros sobre circuitos neurais envolvidos nos processos mnésicos, mesmo após a resolução da infecção (Monje; Iwasaki, 2022; Nuber-Champier et al., 2024).

Evidências adicionais são fornecidas por Greene et al. (2024), que demonstraram associação entre comprometimento cognitivo persistente e alterações na integridade da barreira hematoencefálica. Através de ressonância magnética dinâmica, os autores identificaram aumento de marcadores relacionados ao vazamento vascular e destacaram o fator de crescimento transformador beta (TGF-β) como um dos principais indicadores biológicos associados ao “brain fog”. Esses resultados reforçam a hipótese de que alterações neurovasculares, mediadas pela inflamação sistêmica persistente, desempenham um papel relevante na manutenção dos sintomas cognitivos observados na COVID longa (Greene et al., 2024; Popa et al., 2025).

A associação entre biomarcadores e comprometimento cognitivo também tem sido observada por meio de marcadores de dano neural. Barros-Aragão et al. (2025), ao compararem biomarcadores liquóricos de pacientes com manifestações neurológicas graves da COVID-19 e

indivíduos com Doença de Alzheimer (DA), identificaram níveis elevados de proteína Tau total (t-Tau) em pacientes pós-COVID, em níveis comparáveis aos observados na DA, sugerindo a ocorrência de alterações neurodegenerativas potencialmente relacionadas aos déficits cognitivos observados clinicamente. Embora os mecanismos exatos permaneçam em investigação, esses resultados reforçam a possibilidade de que processos desencadeados pela infecção possam produzir alterações duradouras na integridade neuronal (Barros-Aragão et al., 2025; Popa et al., 2025). De forma semelhante, Gutman et al. (2024) demonstraram que níveis elevados de cadeia leve de neurofilamento (NfL) estavam associados à presença de sintomas neurocognitivos persistentes, incluindo fadiga e comprometimento cognitivo, mesmo em indivíduos que apresentaram formas leves da doença. Além disso, os autores identificaram correlação entre níveis aumentados de NfL e pior desempenho em tarefas relacionadas à velocidade de processamento e atenção, sugerindo que esse marcador pode refletir lesão axonal persistente em uma parcela dos pacientes com COVID longa.

Outro biomarcador amplamente discutido é a quimiocina CCL11. Monje e Iwasaki (2022) destacam evidências experimentais indicando que níveis elevados dessa molécula estão associados à redução da neurogênese hipocampal e ao comprometimento da plasticidade neuronal. Embora grande parte dessas evidências derive de modelos experimentais, os autores propõem que mecanismos semelhantes possam contribuir para a persistência de déficits cognitivos observados na COVID longa, principalmente em domínios relacionados à memória e à aprendizagem.

Em suma, esses estudos apontam para a existência de múltiplas vias biológicas potencialmente envolvidas no comprometimento cognitivo pós-COVID. Citocinas pró-inflamatórias, marcadores de dano neuronal, alterações neurovasculares e moléculas relacionadas à plasticidade cerebral parecem atuar de forma integrada (Monje; Iwasaki, 2022; Popa et al., 2025), sugerindo que o comprometimento cognitivo da COVID longa resulta da interação entre diferentes mecanismos fisiopatológicos e não de um único processo isolado (Greene et al., 2024; Popa et al., 2025).

Apesar das evidências favoráveis à associação entre biomarcadores inflamatórios e comprometimento cognitivo, a literatura apresenta resultados heterogêneos e, por vezes, contraditórios (Lai et al., 2023; Tozkir, 2024). Enquanto alguns estudos, como os de Mazza et al. (2021) e Nuber-Champier et al. (2024), identificam associações robustas entre marcadores inflamatórios e desempenho cognitivo, outros não observam diferenças significativas entre indivíduos com COVID longa e controles recuperados ou questionam o papel central da

inflamação sistêmica na explicação dos déficits observados (Damiano et al., 2023; Omdal et al., 2026).

Um exemplo dessa divergência é fornecido por Damiano et al. (2023), que avaliaram um amplo painel de citocinas inflamatórias em indivíduos com COVID longa. Embora algumas associações tenham sido observadas em análises iniciais, os resultados perderam significância após ajustes estatísticos mais rigorosos, levando os autores a concluir que a inflamação periférica persistente, isoladamente, não explicaria a totalidade dos déficits cognitivos observados.

Resultados semelhantes foram relatados por Omdal et al. (2026), que não identificaram diferenças significativas em marcadores de neuroinflamação, dano neuronal ou inflamação sistêmica entre pacientes com COVID longa e controles recuperados. Esses achados sugerem que os sintomas cognitivos persistentes podem ocorrer mesmo na ausência de alterações detectáveis em biomarcadores tradicionalmente associados à inflamação e neurodegeneração.

Parte dessa heterogeneidade pode ser explicada por diferenças metodológicas entre os estudos, sendo que um dos fatores mais frequentemente apontados refere-se aos instrumentos utilizados para avaliação cognitiva. Tozkir et al. (2024) e Panagea et al. (2025) destacam que instrumentos de rastreio cognitivo apresentam sensibilidade limitada para detectar déficits sutis, particularmente em indivíduos com elevada reserva cognitiva. Consequentemente, estudos que utilizam exclusivamente medidas globais podem subestimar a magnitude do comprometimento cognitivo.

Outro desafio refere-se à discrepância frequentemente observada entre sintomas subjetivos e desempenho objetivo. Conforme discutido por Chollet e Leger (2023), muitos pacientes relatam dificuldades cognitivas significativas mesmo quando exames de neuroimagem convencional e avaliações neuropsicológicas não identificam alterações expressivas. Esse fenômeno sugere que os mecanismos subjacentes ao “brain fog” podem envolver alterações funcionais ainda não completamente capturadas pelos métodos atualmente disponíveis. Além disso, Su et al. (2024) introduzem uma perspectiva adicional ao sugerirem que parte dos pacientes pode apresentar comprometimento na percepção dos próprios déficits cognitivos. Esse fenômeno, conhecido como “*unawareness”*, pode contribuir para discrepâncias entre avaliações subjetivas e objetivas, acrescentando complexidade à interpretação dos resultados.

Por fim, fatores como gravidade da infecção inicial, tempo transcorrido desde a infecção, presença de comorbidades, diferenças nos painéis de biomarcadores avaliados e heterogeneidade clínica da COVID longa constituem variáveis capazes de influenciar

substancialmente os resultados encontrados (Damiano et al., 2023; Lai et al., 2023; Tozkir, 2024). Dessa forma, a ausência de consenso na literatura não necessariamente invalida a hipótese de associação entre inflamação e cognição, mas evidencia a complexidade biológica da síndrome e a necessidade de abordagens metodológicas mais padronizadas (Damiano et al., 2023; Panagea et al., 2024; Popa et al., 2025; Tsilingiris et al., 2023).

6.3 COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA NEUROCOVID LONGA

Os resultados neuropsicológicos obtidos neste estudo corroboram a literatura recente ao demonstrar que alterações cognitivas constituem uma das manifestações mais frequentes da COVID longa (Chollet; Leger, 2023; Panagea et al., 2025; Premraj et al., 2022). As maiores taxas de comprometimento foram observadas em tarefas relacionadas à atenção e às funções executivas, especialmente flexibilidade cognitiva e controle inibitório (Arbula et al., 2023; Delgado-Alonso et al., 2022; Mazza et al., 2021). Verificaram-se também prejuízos nos processos de aprendizagem e evocação espontânea da memória episódica de longo prazo verbal, enquanto linguagem, raciocínio abstrato e funcionalidade global permaneceram relativamente preservados. Esse perfil é compatível com revisões sistemáticas e estudos longitudinais que identificam funções executivas, atenção e memória como os domínios mais vulneráveis após a infecção por SARS-CoV-2 (Chollet; Leger, 2023; Panagea et al., 2025; Premraj et al., 2022).

Um aspecto particularmente relevante refere-se à discrepância observada entre instrumentos de rastreio cognitivo e testes neuropsicológicos mais específicos. Embora a maior parte dos participantes tenha apresentado desempenho dentro da normalidade no MEEM, déficits importantes foram identificados em instrumentos que demandam maior complexidade cognitiva, como Trail Making Test, Stroop Test e HVLT. Esse resultado reforça as críticas apresentadas por Tozkir et al. (2024) e Panagea et al. (2025), que destacam a baixa sensibilidade de instrumentos de rastreio para detectar alterações sutis presentes na COVID longa, principalmente em indivíduos com elevada reserva cognitiva.

Além disso, a distribuição dos déficits sugere que o comprometimento cognitivo observado não corresponde a uma disfunção global do funcionamento cerebral. A preservação de habilidades relacionadas à linguagem expressiva, raciocínio abstrato e funcionalidade cotidiana indica que os déficits se concentram em sistemas cognitivos específicos, particularmente aqueles dependentes da integridade dos circuitos frontais e de suas conexões com regiões temporais e subcorticais. Essa interpretação é consistente com evidências que apontam alterações funcionais em redes frontoparietais e fronto-hipocampais como possíveis

substratos neurais do comprometimento cognitivo observado na COVID longa (Monje; Iwasaki, 2022; Popa et al., 2025).

Outro resultado relevante refere-se à elevada frequência de sintomas depressivos observada na amostra, visto que mais da metade dos participantes apresentou escores compatíveis com sintomatologia depressiva grave. Considerando que sintomas depressivos podem influenciar negativamente processos cognitivos, em especial atenção, memória e velocidade de processamento (Brown et al., 2022), seria esperado que parte dos déficits observados pudesse ser atribuída a esse fator. Entretanto, as análises ajustadas pelo PHQ-9 demonstraram que algumas associações entre potenciais biomarcadores inflamatórios no plasma e desempenho cognitivo permaneceram significativas mesmo após o controle dos sintomas depressivos.

Historicamente, os primeiros modelos explicativos da COVID longa atribuíram papel central à persistência de um estado inflamatório sistêmico crônico (Tsilingiris et al., 2023). Nesse contexto, esperava-se que indivíduos com sintomas persistentes apresentassem níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, refletindo a continuidade dos mecanismos imunológicos iniciados durante a fase aguda da infecção (Lai et al., 2023; Peluso et al., 2021). Contudo, os resultados do presente estudo apontam para um cenário mais complexo.

No presente estudo, observou-se redução significativa dos níveis plasmáticos de TNF, IL-18 e IL-10 no grupo NeuroCOVID longa comparado a indivíduos que nunca tiveram COVID. Além disso, não foram identificadas diferenças significativas para IL-4 e IL-6 nas amostras analisadas. Esses achados divergem parcialmente dos primeiros modelos de inflamação persistente, mas encontram respaldo em investigações mais recentes que descrevem trajetórias imunológicas heterogêneas após a infecção por SARS-CoV-2 (Damiano et al., 2023; Kallaste et al., 2025; Omdal et al., 2026).

Kallaste et al. (2025) observaram que diversos biomarcadores inflamatórios tendem a diminuir progressivamente ao longo dos meses subsequentes à infecção, sugerindo que parte dos pacientes evolui para um estado de desregulação ou exaustão imunológica. De forma semelhante, Omdal et al. (2026) não identificaram evidências consistentes de neuroinflamação sistêmica persistente em pacientes com COVID longa. Esses resultados sugerem que a manutenção dos sintomas não depende necessariamente da presença contínua de inflamação periférica elevada. Nesse sentido, a persistência de sintomas cognitivos na ausência de biomarcadores detectáveis pode refletir alterações na conectividade de redes funcionais que não dependem de lesão neuronal estrutural contínua (Omdal et al., 2026).

Entretanto, é importante reconhecer que os resultados encontrados diferem parcialmente de estudos que identificaram níveis persistentemente elevados de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos com COVID longa (Greene et al., 2024; Tsilingiris et al., 2023). Uma possível explicação para essa divergência refere-se ao momento da coleta biológica. Enquanto alguns estudos avaliaram participantes em fases relativamente precoces após a infecção, a presente amostra foi composta por indivíduos avaliados em períodos mais tardios, quando alterações inflamatórias iniciais podem já ter sido substituídas por padrões de exaustão ou supressão imune (Kallaste et al., 2025; Omdal et al., 2026).

Sob essa ótica, a redução de certos mediadores não deve ser interpretada simplesmente como normalização, mas como uma possível manifestação de desregulação da resposta imune. As citocinas desempenham papéis fundamentais na fisiologia do SNC, sendo essenciais para a neuroplasticidade, a regulação da excitabilidade neuronal e a escultura das conexões sinápticas (Monje; Iwasaki, 2022; Salvador et al., 2021). A IL-6, por exemplo, possui propriedades neurotróficas importantes, enquanto o TNF atua no escalonamento sináptico mediado pela glia, processos vitais para o aprendizado e a memória (Stellwagen; Malenka, 2006; Trapero; Cauli, 2014). Portanto, a redução crônica desses sinalizadores pode comprometer a comunicação imunoneural e a integridade dos circuitos neurais, contribuindo para o declínio cognitivo de forma tão significativa quanto o excesso inflamatório (Mc Afoose; Baune, 2009; Salvador et al., 2021).

Além das diferenças observadas nas concentrações individuais, os resultados do presente estudo evidenciaram uma reorganização das relações entre os mediadores inflamatórios (Klein et al., 2023; Kovarik et al., 2023). No grupo COVID longa, observou-se um enfraquecimento geral das correlações entre as citocinas, indicando uma menor integração entre os componentes avaliados da rede imunológica (Low; Low; Akrami, 2023). Esse padrão sugere que a desregulação imunológica não se manifesta apenas por alterações quantitativas nos níveis de determinadas citocinas, mas também por mudanças na interação e no controle entre esses mediadores (Klein et al., 2023; Low; Low; Akrami, 2023; Peluso et al., 2021). Dessa forma, mesmo diante da redução de alguns marcadores em relação ao grupo controle, a resposta imune pode permanecer funcionalmente alterada, refletindo uma possível alteração na coordenação da resposta imune, com perda de padrões coordenados de comunicação entre seus componentes (Kallaste et al., 2025; Kovarik et al., 2023).

Nesse contexto, a IL-18 merece destaque por apresentar uma alteração particularmente evidente em seu padrão de correlações no grupo COVID longa. Entretanto, seu comportamento deve ser interpretado como parte dessa reorganização mais ampla da rede imunológica, e não

como um fenômeno isolado. Além disso, diferenças relacionadas à gravidade da infecção inicial, características clínicas da amostra e painéis de biomarcadores investigados podem contribuir para a heterogeneidade observada na literatura. Esses fatores reforçam a necessidade de interpretar os biomarcadores inflamatórios dentro de uma perspectiva temporal e dinâmica, em vez de considerá-los marcadores estáticos da síndrome (Kallaste et al., 2025; Lai et al., 2023; Omdal et al., 2026; Swank et al., 2022).

A ausência de detecção de IL-1β nas amostras analisadas também merece consideração. Embora essa citocina seja frequentemente apontada como um importante mediador da resposta inflamatória associada à COVID-19 e tenha sido relacionada ao desempenho cognitivo em estudos longitudinais (Nuber-Champier et al., 2024), sua não detecção pode refletir níveis circulantes muito baixos no momento da coleta ou limitações relacionadas à sensibilidade analítica do método empregado. Esse resultado reforça a possibilidade de que alterações imunológicas relevantes na COVID longa nem sempre sejam capturadas por medidas periféricas isoladas, especialmente em fases mais tardias da síndrome (Kallaste et al., 2025; Omdal et al., 2026; Tsilingiris et al., 2023).

No presente estudo, embora não tenham sido observados níveis elevados de citocinas no momento da avaliação, os participantes apresentaram comprometimento cognitivo persistente. Uma possível explicação para esse aparente paradoxo pode ser encontrada nos estudos que investigam a influência da resposta inflamatória aguda sobre o funcionamento cognitivo em longo prazo (Damiano et al., 2023; Omdal et al., 2026). Nuber-Champier et al. (2024) demonstraram que níveis elevados de IL-1β e IL-6 durante a fase aguda da COVID-19 foram capazes de predizer o desempenho em tarefas de memória meses após a recuperação clínica. Esses resultados sugerem que a intensidade da resposta imunológica inicial pode exercer efeitos duradouros sobre circuitos neurais relacionados à memória e à cognição (Monje; Iwasaki, 2022; Nuber-Champier et al., 2024). Essa hipótese é reforçada pelos resultados de Greene et al. (2024), que identificaram evidências de comprometimento persistente da barreira hematoencefálica em indivíduos com COVID longa e sintomas cognitivos. Segundo os autores, alterações neurovasculares podem permanecer ativas mesmo após a diminuição da inflamação sistêmica, favorecendo a manutenção de processos neuroinflamatórios locais e contribuindo para a persistência do comprometimento cognitivo. Sob essa perspectiva, os déficits cognitivos observados na NeuroCOVID longa podem ser interpretados como uma espécie de “cicatriz neuroimune”, resultante da interação entre inflamação sistêmica, disfunção endotelial, alterações da barreira hematoencefálica e ativação glial desencadeadas durante a infecção aguda (Elizalde-Díaz et al., 2022; Monje; Iwasaki, 2022; Popa et al., 2025).

As análises de associação realizadas neste estudo indicaram relações específicas entre níveis plasmáticos de citocinas e o desempenho cognitivo. A IL-6 apresentou associação negativa com o desempenho no Digit Span Direto, resultado que permaneceu significativo mesmo após o ajuste para sintomas depressivos e tempo pós-infecção. Esse achado é consistente com evidências que apontam a IL-6 como uma das principais citocinas associadas ao comprometimento cognitivo pós-COVID (Nuber-Champier et al., 2024). As associações observadas entre a IL-10 e os domínios de reconhecimento verbal, velocidade de processamento e raciocínio abstrato revelaram um padrão de correlação inversa, no qual maiores concentrações plasmáticas da citocina acompanham escores cognitivos mais baixos (Damiano et al., 2023; Mazza et al., 2021) A redução concomitante de TNF e IL-10 observada no grupo CL merece atenção, uma vez que essas citocinas desempenham funções distintas, porém relacionadas, na regulação da resposta imune. A redução simultânea desses mediadores pode indicar não apenas uma menor atividade inflamatória periférica, mas uma alteração mais ampla na regulação da resposta imune (Kallaste et al., 2025; Kovarik et al., 2023). Nesse contexto, níveis reduzidos de IL-10 podem refletir uma menor ativação imunológica no momento da avaliação, sobretudo quando acompanhados pela redução de TNF, em vez de serem interpretados isoladamente como evidência de um mecanismo compensatório (Kallaste et al., 2025). Esse achado ganha maior relevância quando considerado em conjunto com a reorganização das correlações entre as citocinas observada no grupo CL, sugerindo que as alterações imunológicas não se restringem à concentração individual dos mediadores, mas envolvem também a coordenação entre diferentes componentes da resposta imune (Klein et al., 2023; Low; Low; Akrami, 2023). Portanto, as associações observadas entre IL-10 e desempenho cognitivo não devem ser interpretadas como evidência de efeito deletério direto dessa citocina sobre a cognição, mas possivelmente como um marcador indireto de processos regulatórios mais complexos (Damiano et al., 2023; Kallaste et al., 2025).

A IL-18 apresentou um padrão particularmente interessante. Apesar de seus níveis plasmáticos estarem reduzidos no grupo NeuroCOVID longa, observou-se associação positiva com desempenho em memória verbal imediata e fluência verbal (Elizalde-Díaz et al., 2022; Popa et al., 2025). Embora a interpretação desse resultado exija cautela, sobretudo devido ao tamanho amostral reduzido, ele sugere que a relação entre citocinas e cognição pode não ser linear, indicando que níveis extremamente reduzidos de determinados mediadores podem refletir estados de desregulação ou exaustão imunológica associados a piores desfechos funcionais (Kallaste et al., 2025). Essa perspectiva de não linearidade é reforçada por Omdal et al. (2026), que observaram a perda de significância estatística de diversos biomarcadores

inflamatórios circulantes em fases muito tardias da síndrome (mediana de 69 semanas). Tais achados reiteram que a assinatura imunológica da COVID longa é dinâmica e depende criticamente do contexto temporal, sugerindo que o que inicialmente se manifesta como uma 'tempestade' inflamatória pode evoluir para sequelas mantidas por mecanismos funcionais ou metabólicos que não dependem da manutenção de níveis elevados de citocinas periféricas (Kallaste et al., 2025; Nuber-Champier et al., 2024; Omdal et al., 2026).

No presente estudo, a IL-18 foi a citocina que apresentou a alteração mais expressiva na rede de correlações entre os mediadores inflamatórios. Esse rearranjo da rede inflamatória sugere que a COVID longa está associada não apenas a alterações nas concentrações isoladas de citocinas, mas também à modificação da dinâmica de interação entre esses mediadores, destacando a IL-18 como um possível elemento central desse processo (Elizalde-Díaz et al., 2022; Kallaste et al., 2025; Klein et al., 2023).

Nesse contexto, os achados do presente estudo sugerem que a influência da IL-18 sobre a cognição pode não depender exclusivamente de sua concentração plasmática, mas também da forma como essa citocina se integra à rede inflamatória (Elizalde-Díaz et al., 2022; Kallaste et al., 2025). O padrão observado no mapa de calor, associado à relação entre IL-18 e o desempenho na aprendizagem da memória episódica verbal, reforça a hipótese de que alterações na comunicação entre mediadores pró-inflamatórios e regulatórios possam contribuir para o comprometimento cognitivo observado na COVID longa (Elizalde-Díaz et al., 2022; Popa et al., 2025). Dessa forma, a IL-18 emerge não apenas como um potencial biomarcador da neuroinflamação, mas como um relevante indicador de alterações imunoneurais relacionadas aos processos de aprendizagem e evocação da memória (Mc Afoose; Baune, 2009; Salvador et al., 2021). Além disso, na análise ROC, a IL-18 apresentou AUC de 0,94, classificada como discriminação excepcional, enquanto IL-10 e TNF apresentaram AUC de 0,82, compatíveis com discriminação excelente. Embora esses resultados não permitam aplicação clínica imediata, eles sugerem que essas moléculas podem representar candidatos promissores para futuras estratégias diagnósticas da NeuroCOVID longa.

Particularmente, o desempenho observado para a IL-18 merece destaque, uma vez que a elevada capacidade discriminativa identificada sugere que alterações nesse mediador podem refletir mecanismos biológicos específicos da síndrome, justificando sua investigação em estudos prospectivos com amostras maiores (Popa et al., 2025; Tsilingiris et al., 2023). Diferente de biomarcadores de inflamação periférica inespecíficos, a IL-18 é um mediador central da via do inflamassoma NLRP3, estando diretamente implicada em processos de dano neural e neurodegeneração (Elizalde-Díaz et al., 2022; Popa et al., 2025).

A relevância da IL-18 na cognição é corroborada por sua atuação em outras condições neurológicas e psiquiátricas. Em modelos de Doença de Alzheimer (DA) e comprometimento cognitivo leve, processos neuroinflamatórios mimetizam as fases iniciais da neurodegeneração clássica, onde a ativação persistente da glia e a liberação de citocinas como a IL-18 correlacionam-se com a progressão da patologia e a perda sináptica, assemelhando-se ao padrão de disfunção executiva e de memória observado na COVID longa (Elizalde-Díaz et al., 2022; Popa et al., 2025). Evidências neuropatológicas em humanos corroboram essa relação, demonstrando que a IL-18 encontra-se significativamente hiperexpressa em todas as sub-regiões hipocampais de indivíduos com alterações neuropatológicas de DA (Toscano et al., 2025). Notavelmente, a ativação dessa via do inflamassoma NLRP3 no hipocampo apresenta uma correlação positiva e robusta com a gravidade do comprometimento cognitivo, mensurado pela escala *Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes* (CDR-SB), e com a carga de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares, sugerindo que a neuroinflamação mediada pela IL-18 contribui para a vulnerabilidade seletiva regional e para os desfechos clínicos funcionais (Toscano et al., 2025). Além disso, níveis aumentados desta citocina são encontrados em transtornos mentais graves, como a esquizofrenia, indicando ativação sistêmica do inflamassoma, e em casos de acidente vascular cerebral (AVC), onde polimorfismos da IL-18 predizem o risco de lesão isquêmica (Elizalde-Díaz et al., 2022).

O fato de este biomarcador apresentar um potencial discriminativo excepcional, considerando a presente amostra no grupo CL, posiciona a IL-18 como um candidato promissor para futuras estratégias de estratificação diagnóstica e monitoramento da evolução neurodegenerativa na síndrome (Elizalde-Díaz et al., 2022; Tsilingiris et al., 2023). Sua detecção em fases tardias, associada às alterações observadas em seu padrão de correlações com os demais mediadores, reforça a possibilidade de que alterações imunológicas persistam após a fase aguda da infecção, ainda que não necessariamente caracterizadas por níveis elevados de citocinas. Nesse contexto, a hipótese de uma “cicatriz neuroimune” pode contribuir para compreender como alterações decorrentes da resposta inflamatória inicial poderiam permanecer relacionadas aos sintomas cognitivos após a resolução da fase aguda (Kallaste et al., 2025; Popa et al., 2025).

6.4 CONTRIBUIÇÕES, LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente estudo contribui para a literatura ao integrar avaliação neuropsicológica detalhada, análise de biomarcadores inflamatórios, regressões ajustadas para sintomas

depressivos, análise ROC e avaliação da organização da rede inflamatória em indivíduos com NeuroCOVID longa. Além disso, fornece evidências provenientes de uma amostra brasileira, contexto ainda relativamente sub-representado na literatura internacional (Barros-Aragão et al., 2025).

Entre as principais contribuições destaca-se a observação de que o comprometimento cognitivo persistente pode coexistir com redução de importantes citocinas inflamatórias, favorecendo modelos explicativos baseados em desregulação imunológica e consequências duradouras da resposta inflamatória inicial (Kallaste et al., 2025; Nuber-Champier et al., 2024). Os resultados também sugerem potencial utilidade de biomarcadores como IL-18, IL-10 e TNF para futuras investigações voltadas à identificação de marcadores biológicos da síndrome.

Entretanto, algumas limitações devem ser consideradas. O tamanho amostral reduzido limita a generalização dos resultados e reduz o poder estatístico das análises. Além disso, a predominância de participantes do sexo feminino e o delineamento transversal impedem inferências causais sobre a relação entre inflamação e comprometimento cognitivo. Outra limitação importante refere-se à utilização exclusiva de biomarcadores periféricos, que podem não refletir integralmente os processos neuroinflamatórios centrais (Greene et al., 2024; Omdal et al., 2026).

Em futuras pesquisas seria fundamental priorizar delineamentos longitudinais, amostras maiores e integração entre biomarcadores periféricos, neuroimagem e marcadores de dano neural. Também seria importante investigar diferentes fenótipos imunológicos da COVID longa, bem como compreender se as alterações observadas atualmente representam apenas consequências transitórias da infecção ou potenciais fatores de risco para comprometimento cognitivo persistente ao longo do envelhecimento (Barros-Aragão et al., 2025; Popa et al., 2025). Dessa forma, o aprofundamento do conhecimento sobre os mecanismos neuroimunes envolvidos na NeuroCOVID longa poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais direcionadas aos indivíduos afetados por essa condição.

7 CONCLUSÃO

Os achados demonstraram que indivíduos com NeuroCOVID longa apresentaram comprometimento cognitivo objetivo, particularmente em domínios relacionados à memória, atenção e funções executivas, além de alterações em marcadores inflamatórios específicos. Os resultados também contribuem para ampliar a compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos na NeuroCOVID longa. Diferentemente dos modelos iniciais que enfatizavam a manutenção de um estado inflamatório crônico como principal explicação para os sintomas persistentes, este estudo identificou redução significativa de TNF, IL-18 e IL-10 em indivíduos com comprometimento cognitivo, além de associações específicas entre determinadas moléculas e medidas neuropsicológicas. Esses achados sugerem que a persistência dos déficits cognitivos pode não depender exclusivamente da presença contínua de inflamação sistêmica elevada, mas possivelmente de alterações neuroimunes e neurovasculares desencadeadas durante a fase aguda da infecção. Nesse sentido, os resultados oferecem suporte à hipótese de que a NeuroCOVID longa envolve processos de desregulação imunológica capazes de produzir consequências duradouras sobre o funcionamento cognitivo, mesmo após a redução dos marcadores inflamatórios periféricos.

Além disso, os resultados apontaram a IL-18 como um potencial candidato a biomarcador, apresentando elevada capacidade discriminativa entre indivíduos com CL e participantes do grupo controle na presente amostra. Embora esses achados ainda não permitam aplicação clínica imediata, eles representam um passo importante na busca por marcadores biológicos capazes de auxiliar na identificação objetiva do comprometimento cognitivo associado à COVID longa. Em longo prazo, a consolidação dessas evidências poderá contribuir para o desenvolvimento de painéis laboratoriais semelhantes àqueles utilizados rotineiramente em outras condições clínicas, como o hemograma para investigação de anemia ou os perfis metabólicos para monitoramento de doenças crônicas. Nesse contexto, a combinação de biomarcadores inflamatórios, marcadores de dano neural e indicadores neurovasculares poderá futuramente auxiliar na identificação precoce de indivíduos com maior risco de comprometimento cognitivo persistente.

Por fim, os resultados desta investigação reforçam a necessidade de estudos futuros com amostras maiores, delineamentos longitudinais e integração entre biomarcadores periféricos, neuroimagem, marcadores de dano neural e avaliação neuropsicológica abrangente. Também se mostra relevante investigar a existência de diferentes fenótipos biológicos dentro da COVID

longa, bem como compreender a evolução temporal das alterações imunológicas e cognitivas observadas.

Além disso, permanecem em aberto questões relacionadas à natureza das alterações imunológicas observadas após a fase aguda da infecção. Embora os resultados sugiram que a persistência dos déficits cognitivos possa ocorrer mesmo diante da redução de importantes mediadores inflamatórios, ainda não está completamente esclarecido se esse padrão reflete processos de exaustão imunológica, adaptações compensatórias do sistema imune ou consequências neurobiológicas duradouras desencadeadas pela resposta inflamatória inicial. O esclarecimento dessas questões poderá contribuir para uma compreensão mais precisa da fisiopatologia da NeuroCOVID longa e de seus desfechos cognitivos em longo prazo.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K. et al. **Imunologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

ALVES, F. O. et al. Avaliação da atenção sustentada e alternada em uma amostra de adultos saudáveis com alta escolaridade. **Psicologia Hospitalar**, v. 8, n. 2, p. 89–105, 2010.

ARBULA, S. et al. Insights into attention and memory difficulties in post-COVID syndrome using standardized neuropsychological tests and experimental cognitive tasks. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, art. 5461, 2024.

ARMY, U. S. **Army individual test battery: manual of directions and scoring**. 1944.

BARROS-ARAGÃO, F. G. et al. Comparison of cerebrospinal fluid biomarkers in patients with severe COVID-19 neurological outcomes and Alzheimer's disease. **Brain, Behavior, & Immunity – Health**, v. 46, art. 101007, 2025.

BECKER, J. H. et al. Neurocognitive trajectories in long COVID: evidence from longitudinal analyses. **Brain, Behavior, & Immunity – Health**, v. 48, art. 101093, 2025.

BOLDRINI, M.; CANOLL, P. D.; KLEIN, R. S. How COVID-19 affects the brain. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 6, p. 682–683, 2021.

BRANDT, J.; BENEDICT, R. H. B. **Hopkins verbal learning test-revised: professional manual**. [S. l.]: Psychological Assessment Resources, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Diretoria de Programa do Ministro de Estado da Saúde. **Guia nacional de manejo das condições pós-covid no âmbito do SUS**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2026.

BROWN, L. A. et al. The unique contribution of depression to cognitive impairment in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. **Brain, Behavior, & Immunity – Health**, v. 22, art. 100460, 2022.

BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, p. 777–781, 2003.

CAMPANHOLO, K. R. et al. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 8, p. 26–31, 2014.

CEBAN, F. et al. Cognitive impairment in COVID-19 survivors: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 6, p. 2739–2750, 2022.

CHOLLET, F.; LEGER, J.-M. Long COVID and cognition. **European Journal of Neurology**, v. 30, n. 12, p. 3640–3641, 2023.

DAMIANO, R. F. et al. Post-COVID-19 psychiatric and cognitive morbidity: preliminary findings from a Brazilian cohort study. **General Hospital Psychiatry**, [S. l.], v. 75, p. 38-45, 2022.

DAMIANO, R. F. et al. Cognitive impairment in long-COVID and its association with persistent dysregulation in inflammatory markers. **Frontiers in Immunology**, v. 14, art. 1174020, 2023.

DELGADO-ALONSO, C. et al. Cognitive dysfunction associated with COVID-19: a comprehensive neuropsychological study. **Journal of Psychiatric Research**, v. 150, p. 40–46, 2022.

DOUAUD, G. et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. **Nature**, v. 604, p. 697–707, 2022.

ELIZALDE-DÍAZ, J. P. et al. The relationship between chronic immune response and neurodegenerative damage in long COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 13, art. 1039427, 2022.

EYSENCK, M. W.; KEANE, M. T. **Manual de psicologia cognitiva**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

FONTES-DANTAS, F. L. et al. SARS-CoV-2 Spike protein induces TLR4-mediated long-term cognitive dysfunction recapitulating post-COVID-19 syndrome in mice. **Cell Reports**, v. 42, n. 3, p. 112189, 2023.

GAZZANIGA, M. S. et al. **Cognitive neuroscience: the biology of the mind**. 5. ed. New York: W. W. Norton & Company, 2019.

GOMES, L. P. O. Z. et al. Neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 condition in South America: a systematic review of the literature. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 82, n. 1, s00441779504, 2024.

GREENE, C. et al. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment. **Nature Neuroscience**, v. 27, p. 421–432, 2024.

GUTMAN, E. G. et al. Long COVID: plasma levels of neurofilament light chain in mild COVID-19 patients with neurocognitive symptoms. **Molecular Psychiatry**, v. 29, n. 10, p. 3106–3116, 2024.

HAMPSHIRE, A. et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. **The Lancet Psychiatry**, v. 8, n. 10, p. 868–878, 2021.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. **Applied logistic regression**. 2. ed. New York: John Wiley & Sons, 2000.

KALLASTE, A. et al. Long COVID and biomarker dysregulation—a shift toward immune exhaustion? **Medicina**, v. 61, n. 6, art. 996, 2025.

KLEIN, J. et al. Características distintivas da COVID longa identificadas por meio do perfil imunológico. **Nature**, 2023.

KOVARIK, J. J. et al. A multi-omics based anti-inflammatory immune signature characterizes long COVID-19 syndrome. **iScience**, v. 26, n. 1, art. 105717, 2023.

LAI, Y.-J. et al. Biomarkers in long COVID-19: a systematic review. **Frontiers in Medicine**, v. 10, 2023.

LOW, R. N.; LOW, R. J.; AKRAMI, A. A review of cytokine-based pathophysiology of Long COVID symptoms. **Frontiers in Medicine**, [S. l.], v. 10, p. 1011936, 2023.

MATIAS-GUIU, J. A. et al. Development of criteria for cognitive dysfunction in post-COVID syndrome: the IC-CoDi-COVID approach. **Psychiatry Research**, v. 319, art. 115006, 2023.

MAZZA, M. G. et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 94, p. 138–147, 2021.

MC AFOOSE, J.; BAUNE, B. T. Evidence for a cytokine model of cognitive function. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 33, p. 355–366, 2009.

MERAD, M. et al. The immunology and immunopathology of COVID-19. **Science**, [S. l.], v. 375, n. 6585, p. 1122-1127, 2022.

MIOTTO, E. C.; LUCIA, M. C. S. de; SCAFF, M. **Neuropsicologia clínica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017.

MONJE, M.; IWASAKI, A. A neurobiology of long COVID. **Neuron**, v. 110, n. 21, p. 3488–3492, 2022.

NALBANDIAN, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, v. 27, p. 601–615, 2021.

NATARAJAN, A. et al. A systematic review and meta-analysis of long COVID symptoms. **Systematic Reviews**, v. 12, n. 88, 2023.

NUBER-CHAMPIER, A. et al. Systemic cytokines related to memory function 6–9 months and 12–15 months after SARS-CoV-2 infection. **Scientific Reports**, v. 14, art. 22660, 2024.

OMDAL, R. et al. Long-COVID: assessment of circulating markers suggests no cerebral neuronal damage, neuroinflammation or systemic inflammation—a controlled study. **Scientific Reports**, v. 16, art. 11856, 2026.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Post COVID-19 condition (long COVID)**. Genebra: World Health Organization, 2023.

PANAGEA, E. et al. Neurocognitive impairment in long COVID: a systematic review. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 40, n. 1, p. 125–149, 2025.

PELUSO, M. J. et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 224, n. 11, p. 1839–1848, 2021.

PELUSO, M. J. et al. Plasma markers of neurologic injury and inflammation in people with self-reported neurologic postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. **Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation**, v. 9, n. 6, art. e200003, 2022.

POPA, E. et al. The molecular mechanisms of cognitive dysfunction in long COVID: a narrative review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 15, art. 5102, 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, art. 120162, 2022.

RHEA, E. M. et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood–brain barrier in mice. **Nature Neuroscience**, v. 24, n. 3, p. 368-378, 2021.

RIBERTO, M. et al. Reprodutibilidade da versão brasileira da Medida de Independência Funcional. **Acta Fisiátrica**, v. 8, n. 1, p. 45–52, 2001.

SALVADOR, A. F. et al. Neuromodulation by the immune system: a focus on cytokines. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, p. 526–541, 2021.

SANTOS, F. H. dos; ANDRADE, V. M.; BUENO, O. F. A. (org.). **Neuropsicologia hoje**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

SANTOS, I. S. et al. Sensibilidade e especificidade do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) entre adultos da população geral. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, p. 1533–1543, 2013.

SFERA, A. et al. Ferrosenescence and COVID-19: iron dyshomeostasis, ferroptosis, and senescence. **Cells**, v. 10, n. 9, art. 2433, 2021.

SORIANO, J. B. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 4, p. e102–e107, 2022.

SOUSA, D. C. et al. Post-COVID cognitive dysfunction in socioeconomically-vulnerable older adults: findings from a Brazilian cohort. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 84, n. 2, s00461816035, 2026.

SPREEN, O.; STRAUSS, E. **A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary**. 2. ed. [S. l.: s. n.], 1998.

STELLWAGEN, D.; MALENKA, R. C. Synaptic scaling mediated by glial TNF-alpha. **Nature**, v. 440, p. 1054–1059, 2006.

STRAUSS, E.; SHERMAN, E. M. S.; SPREEN, O. **A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary**. 3. ed. [S. l.: s. n.], 2006.

SU, H. et al. Cognition, function, and mood post-COVID-19: comparative analysis using the Health and Retirement Study. **PLoS ONE**, v. 19, n. 12, art. e0315425, 2024.

SU, S. et al. Epidemiology, clinical presentation, pathophysiology, and management of long COVID: an update. **Molecular Psychiatry**, 2023.

SWANK, Z. et al. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae. **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 3, p. e487–e490, 2023.

TAQUET, M. et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. **The Lancet Psychiatry**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 130-140, 2021.

TAQUET, M. et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. **The Lancet Psychiatry**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. 815-827, 2022.

TAVARES-JÚNIOR, J. W. L. et al. Long COVID: neurological manifestations—an updated narrative review. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 18, art. e20230076, 2024.

TAY, M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, p. 363–374, 2020.

TOSCANO, E. C. B. et al. Upregulation of NLRP3 inflammasome in specific hippocampal regions: strengthening the link between neuroinflammation and selective vulnerability in Alzheimer's disease. **Molecular Neurobiology**, v. 62, n. 9, p. 11348–11361, 2025.

TOZKIR, J. et al. Cognitive impairment in long-COVID. **Ideggyógyászati Szemle (Clinical Neuroscience)**, v. 77, n. 5–6, p. 151–159, 2024.

TRAPERO, I.; CAULI, O. Interleukin 6 and cognitive dysfunction. **Metabolic Brain Disease**, v. 29, p. 593–608, 2014.

TSILINGIRIS, D. et al. Laboratory findings and biomarkers in long COVID: what do we know so far? Insights into epidemiology, pathogenesis, therapeutic perspectives and challenges. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, art. 10458, 2023.

TURKMAN, M. A. A.; SILVA, G. L. **Modelos lineares generalizados: da teoria à prática**. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Estatística, 2000.

VANNORSDALL, T. D. et al. Cognitive dysfunction, psychiatric distress, and functional decline after COVID-19. **Journal of the Academy of Consultation-Liaison Psychiatry**, v. 63, n. 2, p. 133–143, 2022.

WECHSLER, D. **WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos: manual para administração e avaliação**. Adaptação e padronização de uma amostra brasileira por Elizabeth do Nascimento. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

YONKER, L. M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 14, art. e149633, 2021.

ANEXO A – Dados da aprovação pelo comitê de ética em pesquisa

Título da Pesquisa: Avaliação de marcadores inflamatórios e neurotróficos periféricos em pacientes com comprometimento cognitivo decorrente da Covid-19 longa
Pesquisador Responsável: Eliana Cristina De Brito Toscano

Área Temática:
Versão: 3
CAAE: 69991923.1.0000.5147
Submetido em: 05/05/2025
Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora
Situação da Versão do Projeto: Aprovado

ANEXO B – Checklist projeto covid

CHECK LIST PROJETO COVID - COLETA DE SANGUE

ESTUDO SOBRE OS BIOARCADORES NEUROINFLAMATÓRIOS DA COVID LONGA
GPNIT – UFJF

1. Data entrevista: ____/____/____

2. Hora de início da coleta: _____ **3.** Hora de término da coleta: _____

4. Nome do entrevistador:_____

5. Código do participante: [ ]

6. Nome: _____

7. Telefone:_____

8. Data de nascimento:_____/_____/_____ **9.** Idade: _____

10. Gênero: (1) masc. (2) fem.

11. Assinatura do TCLE: (1) sim (2) não [ ]

12. Obs.:_____

I - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

13. Qual é o seu estado civil? [ ]
(1) Casado (a) ou vive com companheiro (a)
(2) Solteiro (a)
(3) Divorciado (a) / Separado (a)
(4) Viúvo (a)
(97) NS
(98) NA
(99) NR

14. Qual sua cor ou raça? [ ]
(1) Branca
(2) Preta
(3) Mulata/cabocla/parda
(4) Indígena
(5) Amarela/oriental
(97) NS
(98) NA
(99) NR

15. Trabalha atualmente? (se não, vá para questão 16). [ ]
(1) Sim
(2) Não
(97) NS
(98) NA
(99) NR

15.a. O que o (a) senhor (a) faz?
(*perguntar informações precisas sobre o tipo de ocupação*)

_____

16. O (a) senhor (a) é aposentado (a)?
(1) Sim
(2) Não
(97) NS
(98) NA
(99) NR

17. O (a) senhor (a) é pensionista?
(1) Sim
(2) Não
(97) NS
(98) NA
(99) NR

18. Até que ano da escola o (a) senhor (a) estudou?
(1) Nunca foi à escola (nunca chegou a concluir a 1ª série primária ou o curso de alfabetização de adultos)
(2) Curso de alfabetização de adultos
(3) Primário (atual nível fundamental, 1ª a 4ª série)
(4) Ginásio (atual nível fundamental, 5ª a 8ª série)
(5) Científico clássico (atuais curso colegial ou normal, curso de magistério, curso técnico)
(6) Curso superior
(7) Pós-graduação, com obtenção do título de Mestre ou Doutor
(97) NS
(98) NA
(99) NR

19. Total de anos de escolaridade:

20. Quantos filhos o (a) senhor/senhora tem?

21. O senhor (a) mora só?
(Para os que não moram sozinhos, fazer a pergunta 22).

(1) Sim
(2) Não
(99) NR

22. Com quem o (a) senhor (a) mora?

	Sim	Não
22.a. Cuidador profissional/empregado	1	2
22.b Marido/mulher / companheiro/a	1	2
22.c. Outros de sua geração	1	2
22.d. Filho (a) ou genro/nora	1	2
22.e. Neto/s	1	2
22.f. Outro/s arranjos	1	2

II – SAÚDE FÍSICA PERCEBIDA

Doenças crônicas autorrelatadas diagnosticadas por médico no último ano.

No último ano, algum médico já disse que o (a) senhor (a) tem os seguintes problemas de saúde?

PATOLOGIA	SIM (1) / NÃO (2)	OBS
23. Doença do coração, como angina, infarto do miocárdio ou ataque cardíaco	☐	
24. Pressão alta – hipertensão	☐	
25. Derrame/ AVC/ Isquemia Cerebral	☐	
26. Diabetes Mellitus	☐	
27. Dislipidemia	☐	
28. Tumor maligno/ câncer	☐	
29. Artrite ou reumatismo	☐	
30. Doença autoimune	☐	
31. Doença hepática	☐	
32. Doença do pulmão (bronquite e enfisema)	☐	
33. Doença psiquiátrica	☐	
34. Alguma outra doença? Qual?		
35. Fez alguma cirurgia nas últimas 06 semanas? Qual?		
36. Está grávida?	☐	

III - USO DE MEDICAMENTOS

37. Fez uso de algum medicamento de forma regular no último mês, receitados pelo médico ou por conta própria?

(1) Sim
(2) Não
(99) NR ☐

36.a. Se sim, qual?

37. Utilizou algum anti-inflamatório, antibiótico ou imunossupressor nas <u>últimas seis semanas</u>?

(1) Sim
(2) Não
(99) NR

37.a. Se sim, qual?

IV - HÁBITOS DE VIDA: TABAGISMO E ALCOOLISMO

(Agora eu gostaria de saber sobre alguns de seus hábitos de vida).

38. O (a) senhor (a) fuma atualmente? *(Se não, vá para 38.b.)*
(1) Sim
(2) Não
(97) NS
(98) NA
(99) NR

38.a. Para aqueles que responderam SIM, perguntar: "Há quanto tempo o (a) senhor (a) é fumante"?

38.b. Para aqueles que responderam NÃO, perguntar:
(1) Nunca fumou
(2) Já fumou e largou
(97) NS
(98) NA
(99) NR

39. Com que frequência o (a) senhor (a) consome bebidas alcoólicas?
(0) Nunca
(1) Uma vez por mês ou menos
(2) 2-4 vezes por mês
(3) 2-3 vezes por semana
(4) 4 ou mais vezes por semana

40. Com que frequência o (a) senhor (a) consome cinco ou mais doses em uma única ocasião?
(0) Nunca
(1) Menos que uma vez por mês
(2) Uma vez por mês
(3) Uma vez por semana
(4) Quase todos os dias