Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Alterações metabólicas e declínio cognitivo na COVID longa

Metabolic alterations and cognitive decline in long COVID

Alteraciones metabólicas y deterioro cognitivo en COVID prolongado

Thiago José Carvalho Pantoja[1], Rafaela dos Santos Ribeiro[1], Adson Rafael Lima Monteiro[1], Cecília Maria Gomes dos Reis[1], Daniel Carvalho de Menezes[1,2].

RESUMO

Objetivo: Revisar criticamente a literatura científica sobre a associação entre disfunção cognitiva em pacientes com COVID longa e a presença de distúrbios metabólicos, especialmente aqueles relacionados ao perfil cardiometabólico. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura nas bases PubMed, SciELO, LILACS e Latindex, no período de janeiro de 2021 a abril de 2025. A seleção dos estudos seguiu critérios pré-definidos com base na estrutura PICO. **Resultados:** Vinte e seis estudos foram incluídos. Sintomas como névoa mental, déficits de memória e disfunção executiva foram recorrentes e frequentemente associados a hiperglicemia, resistência à insulina e índice de massa corporal elevado. Achados de PET com 18F-FDG revelaram hipometabolismo cerebral, com maior frequência nas regiões do córtex frontal (45%), lobo temporal (36%) e tálamo (27%). A presença de alterações metabólicas agravou os desfechos cognitivos, especialmente em pacientes com comorbidades prévias como diabetes tipo 2 e obesidade. **Considerações finais:** Há evidências crescentes de que disfunções metabólicas, incluindo alterações na glicemia e disfunção mitocondrial, contribuem para os déficits neurocognitivos na COVID longa. Esses achados reforçam a importância de abordagens multidisciplinares que incluam a regulação metabólica e a reabilitação cognitiva como estratégias para o manejo desses pacientes.

Palavras-chave: COVID longa, Disfunção cognitiva, Síndrome metabólica, Tomografia por emissão de pósitrons.

ABSTRACT

Objective: To critically review the scientific literature on the association between cognitive dysfunction in patients with long COVID and the presence of metabolic disorders, particularly those related to the cardiometabolic profile. **Methods:** An integrative literature review was conducted using PubMed, SciELO, LILACS, and Latindex databases, covering the period from January 2021 to April 2025. Study selection followed predefined criteria based on the PICO framework. **Results:** Twenty-six studies were included. Symptoms such as brain fog, memory deficits, and executive dysfunction were recurrent and frequently associated with hyperglycemia, insulin resistance, and elevated body mass index. Findings from 18F-FDG PET scans revealed cerebral hypometabolism, most commonly in the frontal cortex (45%), temporal lobe (36%), and thalamus (27%). The presence of metabolic alterations worsened cognitive outcomes, especially in patients with pre-existing comorbidities such as type 2 diabetes and obesity. **Final considerations:** There is growing evidence that metabolic dysfunctions, including impaired glycemic control and mitochondrial

[1] Faculdade Cosmopolita, Belém - PA.
[2] Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém - PA.

SUBMETIDO EM: 6/2025 | **ACEITO EM: 7/2025** | **PUBLICADO EM: 8/2025**

dysfunction, contribute to neurocognitive deficits in long COVID. These findings underscore the importance of multidisciplinary approaches that include metabolic regulation and cognitive rehabilitation as key strategies for patient management.

Keywords: Long COVID, Cognitive dysfunction, Metabolic syndrome, Positron emission tomography.

RESUMEN

Objetivo: Revisar críticamente la literatura científica sobre la asociación entre la disfunción cognitiva en pacientes con COVID prolongado y la presencia de trastornos metabólicos, especialmente aquellos relacionados con el perfil cardiometabólico. **Métodos:** Revisión integrativa de la literatura en las bases de datos PubMed, SciELO, LILACS y Latindex, abarcando el período de enero de 2021 a abril de 2025. La selección de estudios siguió criterios predefinidos basados en la estructura PICO. **Resultados:** Se incluyeron veintiséis estudios. Los síntomas como niebla mental, déficits de memoria y disfunción ejecutiva fueron recurrentes y frecuentemente asociados con hiperglucemia, resistencia a la insulina e índice de masa corporal elevado. Los hallazgos de PET con 18F-FDG revelaron hipometabolismo cerebral, con mayor frecuencia en la corteza frontal (45%), lóbulo temporal (36%) y tálamo (27%). La presencia de alteraciones metabólicas agravó los resultados cognitivos, especialmente en pacientes con comorbilidades previas como diabetes tipo 2 y obesidad. **Consideraciones finales:** Existen evidencias crecientes de que las disfunciones metabólicas, incluyendo alteraciones glucémicas y disfunción mitocondrial, contribuyen a los déficits neurocognitivos en el COVID prolongado. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de enfoques multidisciplinarios que incluyan la regulación metabólica y la rehabilitación cognitiva como estrategias clave para el manejo clínico.

Palabras clave: COVID persistente, Disfunción cognitiva, Síndrome metabólico, Tomografía por emisión de positrones.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi identificado, na cidade de Wuhan, na China, um surto de uma nova doença respiratória causada por um coronavírus até então desconhecido. O agente etiológico, posteriormente denominado Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), rapidamente se espalhou por diversos países e representou um desafio inédito para os sistemas de saúde ao redor do mundo. Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde reconheceu oficialmente a situação como uma pandemia, nomeando a doença causada pelo vírus como Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Com uma taxa de transmissibilidade elevada e um amplo espectro de apresentações clínicas, a COVID-19 exigiu esforços emergenciais em diversas frentes — desde o desenvolvimento de vacinas até a reorganização de estruturas hospitalares (RAVEENDRAN AV, 2021; PASINI E, et al., 2021).

Superada a fase inicial da emergência sanitária, com controle parcial da transmissão em algumas regiões e o avanço da vacinação em massa, emergiu um novo desafio clínico: a persistência de sintomas em pacientes que já haviam superado a infecção aguda. Relatos crescentes apontaram para manifestações clínicas, funcionais e metabólicas que se prolongavam por semanas ou meses, mesmo após a negativação viral. Essa condição passou a ser reconhecida como COVID longa ou síndrome pós-COVID, um fenômeno que rapidamente ganhou atenção da comunidade científica devido à sua alta prevalência e impacto funcional significativo (RAVEENDRAN AV, 2021; THEOHARIDES T, 2021; PASINI E, et al., 2021).

A definição formal da COVID longa ainda está em construção, variando entre diretrizes clínicas e estudos epidemiológicos. Apesar disso, já há consenso sobre a existência de sintomas persistentes e multifatoriais. A fisiopatologia subjacente permanece, em grande parte, indefinida, o que dificulta a proposição de estratégias terapêuticas específicas. No entanto, evidências consistentes apontam para a existência de disfunções metabólicas e alterações neurocognitivas em pacientes afetados, sugerindo uma relação complexa entre os sistemas imunológico, endócrino e nervoso (RAVEENDRAN AV, 2021; MARTINI A, et al., 2025).

Entre os sintomas mais frequentemente relatados estão a fadiga crônica, dispneia, dor musculoesquelética, e alterações do sono. Contudo, chama atenção a alta prevalência de queixas cognitivas, como dificuldades de memória, atenção e concentração, além de um estado generalizado de lentidão mental, popularmente descrito como “névoa cerebral” (brain fog). Esses sintomas impactam profundamente a qualidade de vida dos pacientes, e diferentemente de manifestações físicas mais evidentes, ainda não contam com protocolos terapêuticos bem estabelecidos e amplamente validados (THEOHARIDES T, 2021; SCHERER P, et al., 2022; CEBAN F, et al., 2022).

A chamada névoa cerebral representa um estado de disfunção mental subjetiva, marcado pela perda da clareza de pensamento, redução da fluência verbal, prejuízo na memória de curto prazo e na capacidade de concentração. Estudos com técnicas de imagem funcional do cérebro têm revelado padrões de hipometabolismo em regiões como o córtex pré-frontal e temporal, sugerindo um substrato neurobiológico para esses sintomas (LAM G, et al., 2023). Tais alterações impactam negativamente o retorno às atividades cotidianas, incluindo a reintegração ao ambiente de trabalho e o desempenho em funções sociais, contribuindo para um ciclo de limitações funcionais que se perpetuam mesmo meses após a infecção inicial (ROZEMBLUM L, et al., 2024; CULL O, et al., 2023).

Além das alterações neurofuncionais, diversas pesquisas têm apontado para a presença de alterações metabólicas relevantes nos pacientes com COVID longa. Dentre essas alterações, destacam-se a resistência à insulina, o desequilíbrio do metabolismo lipídico e um estado inflamatório crônico de baixo grau. Essas condições são particularmente prevalentes em indivíduos com comorbidades metabólicas prévias, como obesidade, hipertensão arterial, diabetes tipo 2 e dislipidemias, o que pode explicar a maior susceptibilidade desses grupos à persistência dos sintomas (MENEZES D, et al., 2023; GALUCIO V, et al., 2024; BARRETO A, et al., 2022).

O envolvimento do sistema nervoso central por meio de processos como disfunção endotelial, neuroinflamação e alterações na sinalização insulínica cerebral vem sendo proposto como um possível elo entre as disfunções metabólicas e as manifestações cognitivas observadas na COVID longa (FRERE J e TENOEVER B, 2022; MADDALONI E, et al., 2020; MENEZES D, et al., 2023; DRESSING A, et al., 2022). Esses mecanismos podem comprometer a função neuronal, a plasticidade sináptica e o transporte de glicose cerebral, prejudicando diretamente as capacidades cognitivas dos indivíduos afetados.

Diante desse cenário multifatorial e ainda pouco compreendido, o presente trabalho teve como objetivo investigar criticamente a literatura científica disponível sobre a associação entre distúrbios metabólicos e disfunção cognitiva persistente em pacientes com COVID longa. Foram examinadas as evidências relacionadas à prevalência dos sintomas neurocognitivos, os achados laboratoriais e clínicos correlacionados e os principais mecanismos fisiopatológicos propostos na literatura. A escolha desse enfoque justifica-se pela relevância clínica da névoa cerebral entre os sobreviventes da COVID-19, associada à já conhecida prevalência global de condições metabólicas crônicas. Ao aprofundar a compreensão dessas conexões, espera-se contribuir para a identificação de grupos populacionais de maior risco, bem como para o desenvolvimento de estratégias clínicas mais direcionadas à prevenção, ao monitoramento e à reabilitação cognitiva de indivíduos acometidos pela síndrome pós-COVID.

MÉTODOS

Tipo de Estudo

Esta revisão integrativa da literatura foi conduzida entre agosto de 2024 e março de 2025, com o objetivo de analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a associação entre disfunção cognitiva persistente em pacientes com COVID longa e a presença de distúrbios metabólicos, em especial aqueles relacionados a saúde cardiometabólica, como alterações no perfil glicêmico e lipídico, obesidade e hipertensão.

Delineamento da Pergunta Norteadora

A estratégia metodológica adotada para a formulação da pergunta norteadora da pesquisa baseou-se na estrutura PICO, a qual considera quatro elementos principais: o P (Paciente ou Problema), que define a

população-alvo ou condição de interesse; o I (Intervenção), referente à conduta ou exposição analisada; o C (Comparação), que envolve uma alternativa à intervenção; e o O (Desfecho), que corresponde aos resultados esperados. Assim, a pergunta norteadora definida foi: Existe associação entre distúrbios metabólicos e disfunções cognitivas persistentes em indivíduos com COVID longa? (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Estratégia PICO para formulação de pergunta norteadora.

Elemento	Definição
P (População)	Pacientes adultos (> 18 anos) com sintomas persistentes pós-infecção confirmada por SARS-CoV-2, não atribuíveis a outras causas.
I (Exposição)	Presença de distúrbios metabólicos, especialmente resistência à insulina, além de obesidade, hiperglicemia, dislipidemia ou síndrome metabólica, bem como distúrbios inflamatórios associados.
C (Comparador)	Pacientes com COVID longa sem distúrbios metabólicos ou populações sem COVID longa, quando aplicável.
O (Desfechos)	Disfunção cognitiva ("brain fog"), alterações de memória, atenção, fluência verbal, velocidade de processamento; biomarcadores associados e mecanismos fisiopatológicos relacionados.

Fonte: Pantoja TJC, et al., 2025.

Estratégia de Busca

Para responder à questão norteadora, foram realizados levantamentos bibliográficos nas bases de dados Medical Literature and Retrivial System Online (MEDLINE/PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (Latindex) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), abrangendo o período entre janeiro de 2020 e abril de 2025. Foi utilizada uma associação dos seguintes descritores em português e inglês, disponíveis no tesauro multilíngue DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde / Medical Subject Headings), combinados por operadores booleanos: “Síndrome de Pós-COVID-19 Aguda”; “manifestações neurológicas”; “cefaleia”; “transtornos cognitivos”; “anosmia”; “transtornos de memória”; “doenças metabólicas”; “resistência à insulina”; “obesidade”; “dislipidemias”; “Síndrome Metabólica”; “intolerância à glicose”; “Tomografia por Emissão de Pósitrons”. Além disso, termos livres (para Título/Resumo – Title/Abstract) foram usados em busca manual complementar, visando identificar outros estudos relevantes não capturados pela estratégia inicial.

Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos na revisão estudos originais, sem restrições de idioma, publicados a partir de 2021, e que tratavam dos seguintes pontos:

> **I**: Pacientes adultos diagnosticados com COVID longa e que apresentassem sintomas cognitivos persistentes avaliados de forma clínica, autorrelatada ou por testes neurocognitivos padronizados;
> **II**: Alterações metabólicas com base em critérios clínicos ou laboratoriais, como resistência à insulina, níveis elevados de HbA1c, hipertrigliceridemia, obesidade ou outros parâmetros relacionados com a síndrome metabólica.

Foram excluídos os estudos do tipo revisão, cartas ao editor, editoriais e publicações não disponíveis para acesso completo nas bases consultadas. Também foram desconsiderados os trabalhos cuja abordagem não contemplava integralmente os elementos da estratégia PICO, como aqueles que tratavam exclusivamente de alterações metabólicas sem mencionar sintomas ou avaliações cognitivas, ou, inversamente, estudos focados em disfunções cognitivas que não estabeleciam relação com distúrbios metabólicos. Além disso, foram excluídos estudos com metodologia incompatível com os objetivos da revisão, como ausência de instrumentos válidos para avaliação da cognição ou critérios diagnósticos imprecisos para COVID longa.

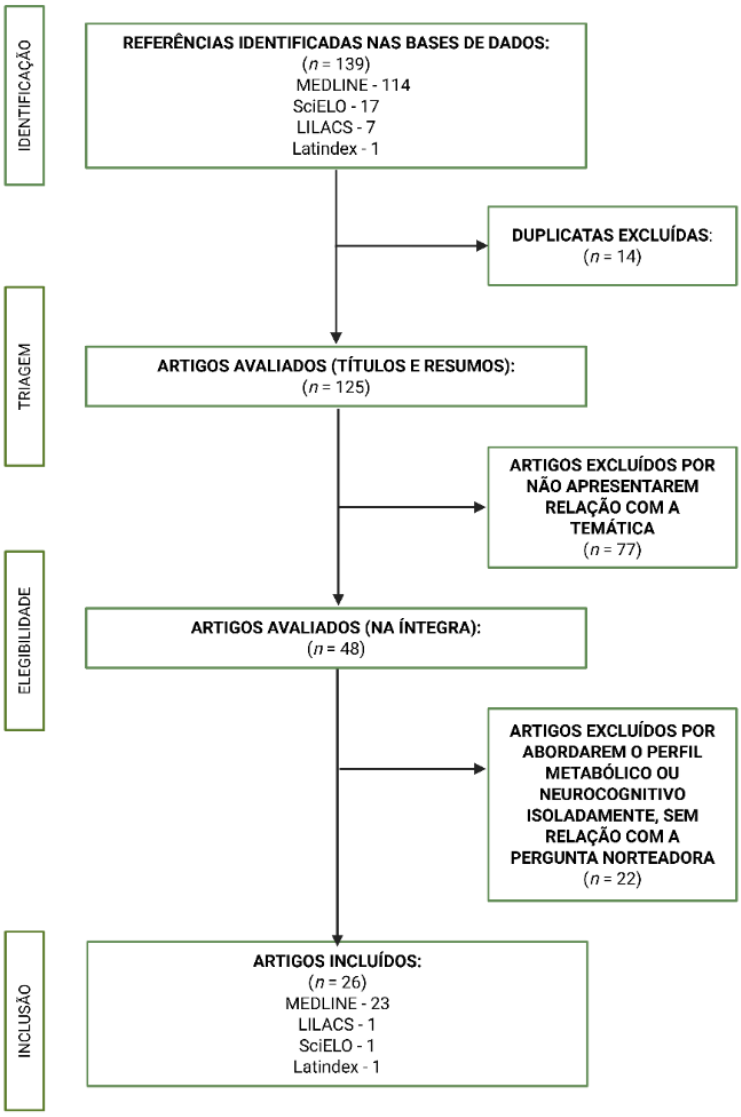
Triagem e seleção dos artigos

O processo de seleção dos estudos foi realizado de forma independente por dois revisores, e em casos de discordância, as decisões foram tomadas por um terceiro revisor. Para organização das fontes de evidência, foi utilizada a plataforma Rayyan (OUZZANI M, et al., 2016).

A busca integrativa nas bases de dados resultou, inicialmente, em 139 registros. Destes, 14 foram excluídos por serem duplicatas. A triagem inicial baseou-se na leitura dos títulos e resumos dos 125 artigos, dos quais 48 foram selecionados para leitura na íntegra. Por fim, foram selecionados para compor a revisão, 26 artigos que apresentavam pertinência à pergunta norteadora, e se alinhavam com os critérios de inclusão propostos. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi reportado segundo diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (**Figura 1**).

Para cada artigo incluído, foram extraídas informações como tipo de estudo, país e ano de publicação, características da amostra, critérios diagnósticos da COVID longa e distúrbios metabólicos, métodos de avaliação cognitiva, biomarcadores analisados, principais achados clínicos e laboratoriais e mecanismos fisiopatológicos propostos. Os resultados foram organizados e analisados de forma descritiva, com categorização temática dos achados (**Quadro 2**).

Figura 1 - Estratégia de busca e seleção dos estudos.



Fonte : Pantoja TJC, et al., 2025.

RESULTADOS

O **Quadro 2** apresenta os artigos incluídos na revisão (n = 26) e seus principais achados. Os estudos selecionados foram publicados entre 2021 e 2025, abrangendo populações de diferentes países, com prevalência para o Brasil (n = 4) e França (n = 4). Em relação às características das populações analisadas, considerando o total de participantes incluídos nos estudos analisados, 52,4% eram do sexo feminino e 47,5% do sexo masculino, com idades variando entre 18 e 70 anos. A presença de comorbidades foi avaliada por n = 10 estudos, sendo as mais reportadas nos pacientes incluídos: diabetes (23%), hipertensão (18%) e obesidade (15%). Todos os estudos incluíram exclusivamente indivíduos adultos, conforme o critério previamente estabelecido.

Quadro 2 - Artigos selecionados para revisão integrativa e seus principais achados.

Nº	Autor, data	Principais achados
1	GUEDJ E, et al. (2021)	Pacientes com COVID longa e sintomas persistentes apresentam hipometabolismo cerebral em regiões como o giro olfatório, áreas límbicas/paralímbicas, tronco encefálico e cerebelo.
2	SOLLINI M, et al. (2021)	Pacientes com COVID longa apresentaram hipometabolismo cerebral no giro para-hipocampal direito e tálamo**.** Além disso, áreas específicas de hipometabolismo cerebral estavam associadas a sintomas como anosmia/ageusia persistentes, fadiga e captação vascular.
3	MISKOWIAK K, et al, (2022)	Aumento no metabolismo cerebelar em pacientes pós-COVID, o qual se correlacionou diretamente com a gravidade dos déficits na memória de trabalho e na função executiva.
4	HUGON J, et al. (2022a)	Pacientes com confusão mental e outras queixas cognitivas relacionadas à COVID longa apresentaram hipometabolismo significativo no córtex cingulado em exames^{18}F-FDG PET**.**
5	HUGON J, et al. (2022b)	Pacientes com distúrbios cognitivos associados a COVID longa, apresentaram hipometabolismo significativo no tronco cerebral, mais especificamente na região da ponte encefálica, conforme observado em exames de ^{18}F-FDG PET.
6	DRESSING A, et al. (2022)	Pacientes com déficits cognitivos, fadiga e exaustão ocasionados por COVID longa estão associados a padrões específicos de hipometabolismo cerebral detectados por ^{18}F-FDG PET, afetando principalmente os lobos frontal e temporal.
7	MORAND A, et al. (2022)	Adultos com COVID longa frequentemente exibem um hipometabolismo cerebralem exames de ^{18}F-FDG PET. Esse padrão é particularmente visível no tronco encefálico ecerebelo, sugerindo uma fisiopatologia comum para os sintomas pós-COVID.
8	FERRUCCI R, et al. (2023)	Metabolismo estava reduzido em áreas específicas como a parte lateral esquerda do cérebro (temporal), o tronco cerebral e certas regiões da parte frontal e lateral. Além disso, o paciente com a redução metabólica mais espalhada no cérebro também apresentou sinais de acúmulo de proteínas amiloides nas áreas frontal e cingulada.
9	IVCHENKO G, et al. (2023)	Jovens com síndrome pós-COVID, com comprometimento da memória e outros distúrbios cognitivos frequentemente apresentam hiperamonemia (amônia alta no sangue) e alterações nas enzimas hepáticas.
10	DEBS P, et al. (2023)	Pacientes com COVID longa apresentam hipometabolismo significativo em várias regiões cerebrais, especialmente no lobo frontal e no córtex temporal (giro temporal superior), em comparação com controles.
11	GOEHRINGERF, et al. (2023)	Pacientes ambulatoriais com COVID longa mostram hipometabolismo cerebral difuso no ^{18}F-FDG PET, especialmente no córtex frontal e em áreas subcorticais, correlacionando-se com a gravidade dos sintomas persistentes.
12	DETERS J, et al. (2023)	Ausência de diferenças significativas no volume cerebral ou no metabolismo da glicose em pacientes pós-COVID-19 em comparação com controles, independentemente do tempo desde a infecção ou da presença de fadiga.
13	LAPA J, et al. (2023)	Condições metabólicas como hipercolesterolemia, obesidade e hipertensão estão associadas à maior prevalência da COVID longa e sintomas neurocognitivos, em particular, perda de memória.

Nº	Autor, data	Principais achados
14	FERNÁNDEZ-ORTEGA M, et al. (2023)	Disfunção cognitiva é uma sequela comum da COVID-19 que pode persistir por até um ano, sendo o diabetes mellitus tipo 2 e a hipertensão arterial comorbidades significativamente associadas a essa persistência.
15	ALVES EV e BEBER BC (2023)	Indivíduos pós-COVID-19 frequentemente relatam piora da memória e atenção, seguidas por funções executivas e linguagem, sendo a obesidade um dos fatores associados a uma pior percepção das funções cognitivas.
16	HOROWITZ T, et al. (2024)	Hipometabolismoem regiões como as áreas límbicas, tronco encefálico e cerebelo.
17	RUDROFF T (2024)	^{18}F-FDG PET revelou hipometabolismo cerebral mais grave na fadiga da Esclerose Múltipla, quando comparado com a fadiga da COVID longa, onde o hipometabolismo não foi significativamente diferente dos controles.
18	AZEREDO A, et al. (2024)	Profissionais de saúde apresentaram alta prevalência de síndrome pós-COVID-19, incluindo sintomas como distúrbios de memória, sendo o sexo feminino e obesidade os principais fatores de risco identificados.
19	SAKAMOTO J, et al. (2024)	Pacientes com COVID longa de gravidade leve apresentaram hipometabolismo cerebral em regiões específicas como o córtex orbitofrontal e o cerebelo em exames ^{18}F-FDG PET, correlacionando-se com a gravidade dos sintomas cognitivos e fadiga.
20	LE G, et al. (2024)	IMC elevado em pessoas com condição pós-COVID-19 está significativamente associado a um pior funcionamento cognitivo e a maiores níveis de inflamação.
21	KATO B, et al. (2024)	Comorbidades como hipertensão arterial e diabetes mellitus são fatores de risco significativamente associados ao desenvolvimento de déficit cognitivo em pacientes pós-COVID-19.
22	VERGER A, et al. (2025)	Pacientes com COVID longa não só apresentam hipometabolismo cerebral, mas também uma reorganização distinta da conectividade metabólica, particularmente entre o cerebelo e o sistema límbico**.**
23	SZÖGI T, et al. (2025)	Identificação de novos biomarcadores que indicam disfunção mitocondrial em pacientes com COVID longa, sugerindo que problemas na produção de energia celular contribuem para a persistência sintomática, incluindo sintomas neurocognitivos.
24	Martini A, et al. (2025)	Análise univariada mostrou hipometabolismo no córtex fronto-insular na fase aguda, que reduziu na fase subaguda e desapareceu na COVID longa.
25	SOFF S, et al. (2025)	Em pacientes com diabetes tipo 2, o controle glicêmico deficiente está associado a um risco aumentado de desenvolver COVID longa. Níveis elevados de HbA1c mostraram associação significativa com maior risco de sintomas de COVID longa, particularmente manifestações neurológicas como névoa cerebral e comprometimento respiratório.
26	ROZENBLUM L, et al. (2025)	Dificuldades de concentração, comprometimento da memória imediata de trabalho e hipometabolismo cerebral em regiões como o giro fusiforme, amígdala e área para-hipocampal.

Legenda: COVID, Coronavirus–disease; IMC, Índice de Massa Corporal; ^{18}F-FDG PET, tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose.
Fonte: Pantoja TJC, et al., 2025.

Para a confirmação da infecção por SARS-CoV-2 (fase aguda da COVID-19), os estudos incluídos utilizaram critérios como a detecção do RNA viral por reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (n = 9) e sorologia (n = 5). Quanto aos métodos de avaliação da COVID longa, observou-se heterogeneidade na definição da condição, especialmente no que se refere ao tempo de persistência dos sintomas. A maior parte dos estudos adotou como critério a presença de sintomas por mais de 3 meses (n = 12). Além disso, n = 12 das investigações incluíram seguimento longitudinal com duração superior a seis meses.

A investigação das alterações neurocognitivas associadas à COVID longa foi abordada em todos os estudos analisados, demonstrando consistência na detecção de comprometimentos cognitivos. A avaliação neurocognitiva empregou uma variedade de instrumentos e testes, sendo a tomografia por emissão de

pósitrons (PET) utilizada em 59,26% dos estudos (n = 16), e o Montreal Cognitive Assessment (MoCA), em 14,81% (n = 4). Observou-se heterogeneidade na seleção e aplicação dessas ferramentas. A frequência dos sintomas neurocognitivos relatados entre indivíduos com COVID longa apresentou ampla variação. Considerando o total de participantes incluídos nos estudos analisados, sintomas como fadiga cognitiva (53%), déficits de memória (86%) e disfunção executiva (71%) foram os mais relatados.

A avaliação da saúde metabólica ou cardiometabólica nos estudos incluídos foi realizada através de diversos instrumentos e métodos, como exames laboratoriais (n = 4), incluindo a medição de glicemia e HbA1c, para avaliar o controle glicêmico, por exemplo. Medidas e parâmetros clínicos, como o Índice de Massa Corporal (IMC) e a pressão arterial, foram avaliadas em *n* = 4 estudos. Em n = 16 dos estudos incluídos, o metabolismo cerebral foi avaliado por meio de exames de imagem, mais especificamente pela tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (^{18}F-FDG PET).

Do total de pacientes investigados nos estudos, os desfechos metabólicos mais frequentemente observados foram hipometabolismo cerebral (51%), hiperglicemia (18%) e hiperamonemia (9%). Especificamente, observou-se através do ^{18}F-FDG PET uma prevalência de alterações no córtex frontal (45%), lobo temporal (36%) e tálamo (27%). Os principais achados de neuroimagem revelaram padrões de hipometabolismo (51%) e hipermetabolismo (3%) nos participantes investigados. Tanto o hipometabolismo quanto o hipermetabolismo foram relatados em diferentes regiões cerebrais. Quando o hipometabolismo foi identificado, as regiões cerebrais mais frequentemente afetadas incluíram córtex frontal, temporal, parietal e tálamo.

DISCUSSÃO

A era pós pandemia de COVID-19 tem revelado um impacto de longa duração na saúde mental e cognitiva dos indivíduos infectados pelo vírus SARS-CoV-2, representando um dos muitos desfechos da condição de COVID longa. Estudos recentes reportam que muitos pacientes continuam a apresentar sintomas neurocognitivos, incluindo déficits de memória, fadiga cognitiva e disfunção executiva, mesmo após a fase aguda da infecção ter sido controlada. A prevalência desses sintomas varia amplamente, sendo relatada em estudos com índices que variam de 39% a 86%, o que pode indicar uma elevada incidência de sintomas neurocognitivos em indivíduos pós-COVID. A heterogeneidade nas metodologias de avaliação, como o uso do MoCA e neuroimagem com PET–scan, dificultam comparações precisas, mas os achados aqui obtidos fortalecem a hipótese de que o cérebro sofre alterações persistentes na COVID longa, as quais se relacionam com o estado metabólico dos pacientes (GOEHRINGER F, et al., 2023; SAKAMOTOJ, et al., 2024; KATO B, et al., 2024).

A avaliação neurocognitiva dos pacientes revela que os déficits mais frequentes se relacionam à memória, atenção e funções executivas. Estudos indicam que a disfunção nesta última área, incluindo dificuldades na organização e planejamento, é comum em indivíduos com COVID longa, especialmente naqueles com comorbidades como hipertensão, diabetes e transtornos psiquiátricos pré-existentes. Nesse contexto, fatores como sexo feminino, presença de depressão e obesidade parecem estar associados a uma percepção mais negativa das funções cognitivas, sugerindo que contextos biopsicossociais também desempenham papel importante na manifestação desses déficits (ALVES EV, BEBER BC, 2023; KATO B, et al., 2024).

Do ponto de vista metabólico, as alterações cerebrais decorrentes da COVID longa têm sido um foco de investigação importante. Os estudos de neuroimagem, especialmente com a técnica de ^{18}F-FDG PET, têm demonstrado padrões de hipometabolismo em regiões específicas do cérebro, como o córtex frontal, temporal, parietal e o tálamo. Essas áreas estão fortemente relacionadas aos processos cognitivos, incluindo memória, atenção e raciocínio. Notavelmente, a presença de hipometabolismo nessas regiões correlaciona-se com a gravidade dos sintomas e a duração da condição, sugerindo um vínculo direto entre alterações metabólicas e disfunções neurocognitivas (DRESSING A, et al., 2022; AZEREDO A, et al., 2024).

Entretanto, alguns estudos têm apresentado resultados contraditórios ou inconclusivos, ressaltando que nem todos os pacientes com COVID longa exibem alterações metabólicas detectáveis por FDG-PET. Por exemplo, Deters J, et al. (2023) relataram que não houve diferenças significativas no volume cerebral ou no metabolismo da glicose entre pacientes pós-COVID-19 e controles, o que desafia a ideia de que a COVID longa causa necessariamente anormalidades metabólicas cerebrais amplas. Além disso, outros trabalhos observaram um aumento no metabolismo cerebelar, que poderia estar associado à tentativa de compensação cerebral, refletindo a complexidade da resposta neurobiológica ao vírus (MISKOWIAK K, et al., 2022).

Do ponto de vista fisiopatológico, destaca-se que as alterações na conectividade metabólica entre regiões cerebrais podem servir como marcadores de COVID longa. Estudos demonstram que há uma reorganização distinta da conectividade metabólica, especialmente entre o cerebelo e o sistema límbico, regiões envolvidas na regulação emocional e funções cognitivas. Tais alterações podem explicar, parcialmente, os sintomas neurocognitivos persistentes e a sensação de fadiga, frequentemente relatada pelos pacientes. Ademais, a presença de disfunção mitocondrial, evidenciada por marcadores de disfunção energética celular, reforça a hipótese de que a produção de energia do cérebro está comprometida na COVID longa, contribuindo para os déficits cognitivos e fadiga (SZÖGI T, et al., 2025).

A relação entre fatores sociodemográficos, comorbidades e o risco de desenvolvimento de sintomas neurocognitivos também é um ponto relevante na compreensão da COVID longa. Indivíduos com condições como hipertensão, diabetes, obesidade e transtornos psiquiátricos apresentam maior propensão a relatos de piora na memória, atenção e funções executivas. Além disso, estudos indicam que o sexo feminino é mais frequentemente afetado, o que pode estar relacionado a diferenças hormonais, sociais ou psíquicas. Esses fatores contribuem para uma maior vulnerabilidade ao impacto cognitivo do vírus, além de indicarem a necessidade de estratégias de intervenção personalizadas (LE G, et al., 2024; KATO B, et al., 2024).

A presente revisão identificou uma relação significativa entre disfunções metabólicas e comprometimento cognitivo, com o hipometabolismo cerebral atuando como mediador direto dessa relação. Parâmetros metabólicos específicos – como hiperglicemia, hiperamonemia e disfunção mitocondrial – mostraram associação com declínios cognitivos em domínios como memória, atenção e função executiva, sugerindo que a modulação do metabolismo cerebral pode ser uma estratégia terapêutica promissora para melhorar essa conexão (SZÖGI T, et al., 2025).

Os resultados reforçam a hipótese de que alterações metabólicas influenciam tanto vias metabólicas – via disfunção mitocondrial e inflamação sistêmica – quanto processos cognitivos, destacando seu potencial como alvo para intervenções. Essa dupla ação foi particularmente evidente em pacientes com COVID longa e comorbidades metabólicas prévias (como diabetes e obesidade), onde a correlação se mostrou mais pronunciada. Futuras pesquisas deverão explorar os mecanismos moleculares exatos dessa interação e seu potencial translacional para abordagens preventivas ou terapêuticas (FERNÁNDEZ-ORTEGA M, et al., 2023; LAPA J, et al., 2023; IVCHENKO G, et al., 2023).

Por fim, a integridade das funções cerebrais na COVID longa também está relacionada a manifestações clínicas abrangentes, incluindo manifestações psíquicas, alterações no humor, ansiedade e alterações no sono. Essas condições provavelmente interagem com déficits cognitivos, agravando o quadro clínico geral do paciente e dificultando a recuperação plena. Assim, é fundamental que os profissionais de saúde adotem uma abordagem multidisciplinar, que avalie tanto os aspectos cognitivos quanto metabólicos, para promover uma reabilitação efetiva dos indivíduos afetados (IVCHENKO G, et al., 2023, MISKOWIAK K,et al., 2022).

Em síntese, a evidência científica atual reforça que a COVID longa representa uma condição complexa, envolvendo disfunções neurocognitivas e metabólicas que persistem após a fase aguda da infecção. As alterações metabólicas, sobretudo no cérebro, são caracterizadas por padrões de hipometabolismo e reorganização da conectividade neural, que se correlacionam com os sintomas clínicos. Contudo, a variabilidade nos achados e a heterogeneidade metodológica indicam a necessidade de estudos mais padronizados e longitudinalmente acompanhados para compreender plenamente os mecanismos envolvidos e desenvolver intervenções eficazes. Assim, compreender a natureza dessas alterações é fundamental para melhorar o diagnóstico, a monitorização e o tratamento dos pacientes com COVID longa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A COVID longa representa uma condição complexa com impacto substancial na saúde cerebral. Os estudos revisados demonstram que alterações metabólicas, particularmente hipometabolismo cerebral em áreas como córtex frontal e tálamo, estão fortemente associadas aos sintomas neurocognitivos. Essas descobertas reforçam a necessidade de avaliação multidisciplinar e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas à restauração do metabolismo cerebral e à reabilitação cognitiva. Embora seja necessária maior investigação, os avanços atuais oferecem uma esperança de compreensão mais aprofundada e, eventualmente, de intervenções eficazes para essa condição que afetará um número crescente de pacientes no mundo.

REFERÊNCIAS

1. ALVESEV, BEBER BC. Self-perception of cognitive sequels in post-COVID-19 individuals. Dementia &Neuropsychologia, 2023; 17: e20220080.
2. AZEREDO A, et al. Prevalence and associated risk factors of post-COVID-19 syndrome in healthcare workers. Journal of Occupational and Environmental Hygiene, 2024; 21(12): 843–846.
3. BARRETO A, et al. Metabolic disorders and post-acute hospitalization in black/mixed-race patients with long COVID in Brazil: A cross-sectional analysis. PloS One, 2022; 17(10): e0276771.
4. CEBAN F, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. Brain, Behavior, and Immunity, 2022; 101: 93–135.
5. CULL O, et al. Radiological markers of neurological manifestations of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a mini-review. Frontiers in Neurology, 2023; 14: 1233079.
6. DEBSP, et al. Post-COVID-19 Brain [18F]FDG-PET Findings: A Retrospective Single-Center Study in the United States. AJNR. American Journal of Neuroradiology, 2023; 44(5): 517–522.
7. DETERS J, et al. Effect of Post-COVID-19 on Brain Volume and Glucose Metabolism: Influence of Time Since Infection and Fatigue Status. Brain Sciences, 2023; 13(4): 675.
8. DRESSING A, et al. Neuropsychologic Profiles and Cerebral Glucose Metabolism in Neurocognitive Long COVID Syndrome. Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine, 2022; 63(7): 1058–1063.
9. FERNÁNDEZ-ORTEGA M, et al. Cognitive dysfunction, diabetes mellitus 2 and arterial hypertension: Sequelae up to one year of COVID-19. Travel Medicine and Infectious Disease, 2023; 52: 102553.
10. FERRUCCI R, et al. Brain positron emission tomography (PET) and cognitive abnormalities one year after COVID-19. Journal of Neurology, 2023; 270(4): 1823–1834.
11. FREREJJ, TENOEVER BR. Cardiometabolic syndrome - an emergent feature of Long COVID? Nature Reviews. Immunology, 2022; 22(7): 399–400.
12. GALÚCIO V, et al. Evaluation of the Hematological Patterns from Up to 985 Days of Long COVID: A Cross-Sectional Study. Viruses, 2023; 15(4): 879.
13. GOEHRINGER F, et al. Brain {18}F-FDG PET imaging in outpatients with post-COVID-19 conditions: findings and associations with clinical characteristics. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2023; 50(4): 1084–1089.
14. GUEDJE, et al. {18}F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2021; 48(9): 2823–2833.
15. HOROWITZ T, et al. Persistent brain metabolic impairment in long COVID patients with persistent clinical symptoms: a nine-month follow-up [18F]FDG-PET study. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2024; 51(11): 3215–3222.
16. HUGON J, et al. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. Journal of Neurology, 2022a; 269(1): 44–46.
17. HUGONJ, et al. Cognitive decline and brainstem hypometabolism in long COVID: A case series. Brain and Behavior, 2022b; 12(4): e2513.
18. IVCHENKO G, et al. Mild post-COVID syndrome in young patients. Terapevticheskiiarkhiv, 2023; 95(8): 674–678.

19. KATO B, et al. Avaliação dos fatores de risco para o desenvolvimento do deficit cognitivo pós-COVID-19. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2024; 24(8): e15620.
20. LAM G, et al. Characterizing long-COVID brain fog: a retrospective cohort study. Journal of Neurology, 2023; 270(10): 4640–4646.
21. LAPAJ, et al. Prevalence and Associated Factors of Post-COVID-19 Syndrome in a Brazilian Cohort after 3 and 6 Months of Hospital Discharge. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2023; 20(1): 848.
22. LEG, et al. Impact of elevated body mass index (BMI) on cognitive functioning and inflammation in persons with post-COVID-19 condition: a secondary analysis. Acta Neuropsychiatrica, 2024; 36(4): 211–217.
23. MADDALONI E, et al. Cardiometabolic multimorbidity is associated with a worse Covid-19 prognosis than individual cardiometabolic risk factors: a multicentre retrospective study (CoViDiab II). Cardiovascular Diabetology, 2020; 19(1).
24. MARTINI A, et al. Persistent dysfunctions of brain metabolic connectivity in long-covid with cognitive symptoms. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2025; 52(3): 810–822.
25. MENEZES D, et al. Metabolic Profile of Patients with Long COVID: A Cross-Sectional Study. Nutrients, 2023; 15(5): 1197.
26. MEYER M, et al. Long-term neuropsychological consequences of severe COVID-19 infection: the NEUROCOG-COVID study. Journal of Neurology, 2025; 272(5): 363.
27. MISKOWIAK K, et al. Cerebral Metabolic Rate of Glucose and Cognitive Tests in Long COVID Patients. Brain Sciences, 2022; 13(1): 23.
28. MORANDA, et al. Similar patterns of [18F]-FDG brain PET hypometabolism in paediatric and adult patients with long COVID: a paediatric case series. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2022; 49(3): 913–920.
29. OUZZANI M, et al. Rayyan — um aplicativo web e móvel para revisões sistemáticas. Syst Rev, 2016; 5: 210.
30. PASINI E, et al. Serum Metabolic Profile in Patients With Long-Covid (PASC) Syndrome: Clinical Implications. Frontiers in Medicine, 2021; 8: 714426.
31. RAVEENDRAN AV. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. Diabetes Metab Syndr, 2021; 15(1): 145-146.
32. ROZENBLUML, et al. Cognitive Impairment and Brain Metabolic Changes in Post-Acute Sequelae of COVID-19: Insights From an [18F]FDG PET/CT Cohort Study. Clinical Nuclear Medicine, 2025; 50(3): e146–e153.
33. RUDROFF T. Frontal-striatal glucose metabolism and fatigue in patients with multiple sclerosis, long COVID, and COVID-19 recovered controls. Experimental Brain Research, 2024; 242(9): 2125–2136.
34. SAKAMOTO J, et al. Changes in cerebral glucose metabolism among mild long COVID patients: an [18F]FDG PET/CT study. Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas, 2024; 57: e14228.
35. SCHERERP, et al. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. eLife, 2022; 11.
36. SOFF S, et al. Association of glycemic control with Long COVID in patients with type 2 diabetes: findings from the National COVID Cohort Collaborative (N3C). BMJ Open Diabetes Research & Care, 2025; 13(1): e004536.
37. SOLLINI M, et al. Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2021; 48(10): 3187–3197.
38. SZÖGI T, et al. Novel biomarkers of mitochondrial dysfunction in Long COVID patients. GeroScience, 2025; 47(2): 2245–2261.
39. THEOHARIDES T, et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. BioFactors (Oxford, England), 2021; 47(2): 232–241.
40. VERGER A, et al. Reorganization of brain connectivity in post-COVID condition: a {18}$F-FDG PET study. EJNMMI Research, 2025; 15(1): 28.