

HIPÓTESES SOBRE A INIBIÇÃO DA NEUROGÊNESE HIPOCAMPAL NO DESENVOLVIMENTO DE *BRAIN FOG* EM PACIENTES COM COVID-19: REVISÃO DE ESCOPO

Jamile Tófolo Lobo¹
João Paulo Salvaterra Pasquini²
Kethllen Stephanie Beranger³
Paula Juliana Ferreira Albero⁴

RESUMO

A pandemia de Covid-19 tem sido frequentemente associada a complicações clínicas persistentes, incluindo a “névoa cerebral” (*brain fog*). O presente estudo investigou a relação entre o *brain fog* em pacientes com Covid longa e a possível redução da neurogênese hipocampal, por meio de uma revisão de escopo estruturada conforme as diretrizes PRISMA-ScR. Foram realizadas buscas nas bases PubMed, SciELO e LILACS (2020–2025), organizada em duas abordagens principais: (I) a relação entre a Covid-19 e a neurogênese hipocampal, com foco na investigação de mecanismos possivelmente associados aos sintomas de *brain fog*; e (II) a delimitação temporal da associação entre manifestações cognitivas compatíveis com *brain fog* e a Covid longa. Os estudos analisados apontam para disfunções gliais, apoptose neuronal e redução da neurogênese hipocampal, hipoteticamente associadas a déficits persistentes de memória, atenção e processamento cognitivo. O conjunto de fatores metabólicos e comórbidos pode influenciar o desenvolvimento de sintomas cognitivos. Conclui-se a necessidade de investigar alterações cognitivas em infecções virais e outras condições patológicas, destacando a importância da identificação de fatores multifatoriais envolvidos em alterações com elevado impacto social.

Palavras-chave: Covid-19 longa. Pós-Covid-19. Neurogênese hipocampal. Confusão mental.

ABSTRACT

The Covid-19 pandemic has frequently been associated with persistent clinical complications, including “brain fog.” This study investigated the relationship between brain fog in patients with long Covid and a possible reduction in hippocampal neurogenesis through a scoping review structured according to the PRISMA-ScR guidelines. Searches were conducted in the PubMed, SciELO, and LILACS databases (2020–2025), organized into two main approaches: (I) the relationship between Covid-19 and hippocampal neurogenesis, focusing on the investigation of mechanisms possibly associated with brain fog symptoms; and (II) the temporal delimitation of the association between cognitive manifestations consistent with brain fog and long Covid. The analyzed studies point to glial dysfunction, neuronal apoptosis, and reduced hippocampal neurogenesis, hypothetically associated with persistent deficits in memory, attention, and cognitive processing. The combination of metabolic and comorbid factors may influence the development of cognitive symptoms. It is concluded that there is a need to investigate cognitive changes in viral infections and other pathological conditions, highlighting the importance of identifying multifactorial factors involved in changes with high social impact.

Keywords: Long Covid. Post-Covid-19. Hippocampal neurogenesis. Mental confusion.

¹ Discente do curso de Biomedicina da Unicive, Email: jamile.82774-2022@unicv.edu.br

² Biomédico Docente da Unicive, Email: prof_joaopaulo@unicv.edu.br

³ Biomédica Docente da Unicive, Email: prof_kethllenberanger@unicv.edu.br

⁴ Bióloga Docente da Unicive, Email: prof_paula@unicv.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A pandemia de Covid-19 começou a se delinear em 2019, com o registro do primeiro caso confirmado no Brasil em 26 de fevereiro de 2020. A rápida progressão da crise sanitária foi evidenciada pelo elevado número de casos, alcançando, até 10 de outubro de 2020, uma taxa de 2.419 novos casos por 100 mil habitantes no país (Ministério da Saúde, 2020).

Embora a fase crítica inicial da pandemia tenha sido superada, a Covid-19 permanece como um desafio para a saúde pública, com registros contínuos de infecção ainda em 2025 (Ministério da Saúde, 2025). Além das manifestações agudas, a persistência de sintomas após a infecção tem despertado crescente interesse científico devido ao seu impacto clínico e social. Nesse contexto, diferentes estudos buscam compreender a fisiopatologia da doença e os mecanismos relacionados às manifestações persistentes. Clinicamente, a Covid-19 pode ser classificada em três fases: (I) fase aguda, caracterizada por sintomas com duração de até quatro semanas; (II) fase sintomática contínua, com sintomas persistentes entre quatro e doze semanas; e (III) síndrome pós-Covid-19, também denominada Covid longa, caracterizada pela persistência dos sintomas por mais de doze semanas sem outra explicação diagnóstica (Nice, 2024).

Entre as manifestações persistentes associadas à Covid longa, destaca-se a “névoa cerebral” (*brain fog*), termo utilizado para descrever um conjunto de alterações cognitivas que podem comprometer atenção, concentração, memória, velocidade de processamento das informações, comunicação e desempenho nas atividades diárias (Callan et al., 2022).

Embora os sintomas respiratórios da Covid-19 sejam amplamente reconhecidos, as manifestações neurológicas e seus mecanismos fisiopatológicos permanecem parcialmente esclarecidos. Entre essas manifestações destacam-se *brain fog*, cefaleia persistente, alterações do olfato e paladar, fadiga incapacitante e distúrbios do sono (Niklison-Chirou et al., 2022).

A *brain fog* não constitui uma condição exclusiva da Covid-19, podendo também estar presente em outras situações clínicas, como o *chemobrain* — comprometimento cognitivo associado ao tratamento do câncer —, além de infecções

por herpesvírus e Influenza A (H1N1) (Gibson e Monje, 2021; Castañeda et al., 2022; Monje et al., 2022). Evidências sugerem que essas condições compartilham mecanismos fisiopatológicos semelhantes, incluindo neuroinflamação, alterações na homeostase glial e desorganização dos circuitos neurais (Castañeda et al., 2022; Monje et al., 2022).

Diversos estudos têm investigado os mecanismos neuroinflamatórios envolvidos no comprometimento cognitivo e as regiões cerebrais potencialmente afetadas. Evidências experimentais obtidas em modelos animais infectados pelo SARS-CoV-2 demonstraram associação entre a infecção e redução da neurogênese hipocampal (Castañeda et al., 2022; e Bayat et al., 2022). Esse achado possui relevância devido ao papel da neurogênese na formação de novos neurônios por meio da diferenciação de células-tronco neurais (*neural stem cells*, NSCs) (Niklison-Chirou et al., 2020).

Durante décadas, acreditava-se que o sistema nervoso adulto apresentava capacidade limitada de regeneração neuronal. Entretanto, avanços metodológicos demonstraram a ocorrência de neurogênese em diferentes espécies de mamíferos durante a vida adulta, ampliando a compreensão sobre sua possível participação em processos cognitivos humanos (Kempermann, Song e Gage, 2020). Nesse processo, as NSCs originam novos neurônios granulares dentados por meio de etapas sucessivas de proliferação, diferenciação, migração, crescimento axonal e dendrítico e integração funcional aos circuitos neurais existentes (Chen et al., 2025).

A escolha deste tema justifica-se pela relevância científica e social das manifestações neurológicas persistentes observadas no cenário pós-pandêmico, bem como pela limitada compreensão dos mecanismos envolvidos em sua fisiopatologia. Nesse sentido, esta revisão tem como objetivo investigar a relação entre *brain fog* em pacientes com Covid longa e hipóteses relacionadas à redução da neurogênese hipocampal, buscando compreender possíveis mecanismos subjacentes associados às alterações neurais descritas na literatura e seus potenciais efeitos sobre a função cognitiva

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo consiste em uma Revisão de Escopo (Scoping Review), elaborada conforme as recomendações do framework PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews), com o objetivo de mapear e sintetizar as evidências científicas relacionadas à Covid-19 longa, neurogênese hipocampal e sintomas de *brain fog*.

A construção inicial deste trabalho originou-se de um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), envolvendo a triagem de 159 artigos e a inclusão preliminar de 16 estudos. Posteriormente, após recomendações da banca examinadora e refinamento metodológico, a versão final da revisão foi composta por 12 estudos, selecionados conforme os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

A escolha metodológica fundamenta-se na escassez de estudos que relacionem diretamente Covid-19 longa, neurogênese hipocampal e alterações cognitivas persistentes, evidenciando a necessidade de investigações que integrem diferentes abordagens no campo das neurociências.

2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, incluindo estudos publicados entre 2020 e 2025. Considerando a natureza emergente do tema e a escassez de estudos que relacionassem diretamente Covid-19 longa, neurogênese hipocampal e *brain fog*, a estratégia de busca foi estruturada em dois eixos complementares.

A Pesquisa 1 concentrou-se em estudos que abordassem a relação entre Covid-19 e neurogênese hipocampal, visando identificar possíveis associações com sintomas cognitivos descritos como *brain fog*. Já a Pesquisa 2 buscou estudos relacionados à Covid-19 longa e aos sintomas cognitivos persistentes, considerando fatores associados, como comorbidades, condições pré-existentes e características clínicas observadas a longo prazo.

As buscas foram realizadas em julho de 2025, utilizando descritores em português e inglês, combinados por operadores booleanos “AND” e “OR”, conforme os vocabulários Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Na Pesquisa 1, foram utilizados os seguintes descritores:

- ("hippocampal neurogenesis" OR "neurogenesis") AND ("COVID-19" OR "post-COVID-19" OR "post-COVID syndrome" OR "long COVID")
- ("neurogênese hipocampal" OR "neurogênese") AND ("COVID-19" OR "síndrome pós-COVID-19")

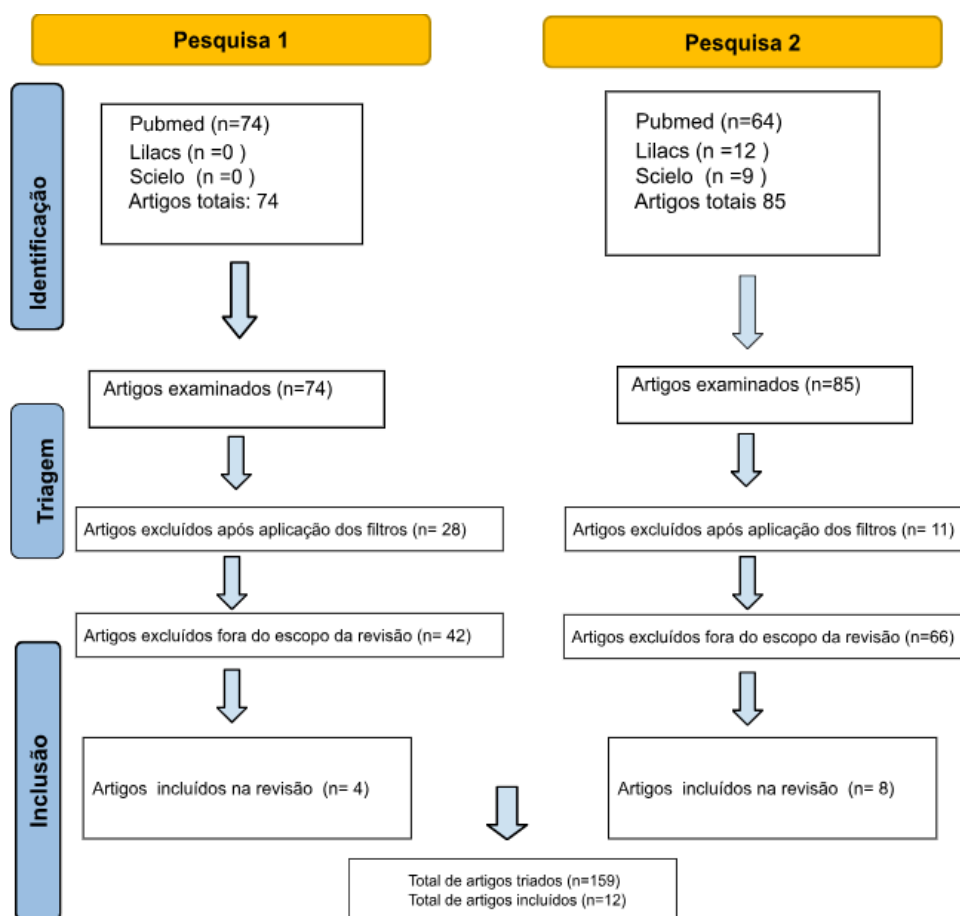
Inicialmente, aplicou-se o filtro “*review*” para exclusão de revisões de literatura, considerando a heterogeneidade metodológica e a limitação de padronização dos estudos encontrados. Após essa etapa, os artigos restantes foram analisados conforme os critérios de identificação, triagem e elegibilidade.

Na Pesquisa 2, foram empregados os seguintes descritores:

- ("Post-Acute COVID-19 Syndrome" OR "post-COVID" OR "Post-COVID condition" OR "Long COVID" OR "PASC") AND ("Brain Fog" OR "Cognitive Dysfunction" OR "Confusion" OR "Mental Fatigue")
- ("Síndrome pós-aguda da COVID-19" OR "pós-COVID" OR "Condição pós-COVID" OR "COVID longa" OR "PASC") AND ("Névoa cerebral" OR "Disfunção cognitiva" OR "Confusão" OR "Fadiga mental").

Complementarmente, foram aplicados filtros metodológicos como “Clinical Study”, “Clinical Trial”, “Observational Study” e “Health Sciences”, resultando em 85 estudos. Posteriormente, 11 artigos de revisão foram excluídos durante o refinamento da busca. Na etapa de triagem, 66 estudos foram excluídos por não atenderem ao escopo da pesquisa. Ao final, 8 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na síntese qualitativa.

FIGURA 1. Ilustração busca de artigos e critérios de exclusão



Fluxograma Prisma

3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Na Pesquisa 1, foram incluídos artigos originais e estudos experimentais realizados em humanos e roedores que apresentassem associação entre Covid-19 e neurogênese hipocampal.

Na Pesquisa 2, foram incluídos estudos observacionais, de coorte e longitudinais que abordassem sintomas cognitivos persistentes relacionados à Covid-19 longa, especialmente brain fog, além de estudos que apresentassem informações sobre comorbidades, condições pré-existent e possíveis fatores associados à evolução

clínica da condição. Também foram considerados estudos com delimitação temporal dos sintomas apresentados.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Em ambas as pesquisas, foram excluídos teses, artigos de pré-impressão, revisões de literatura, estudos com foco exclusivo em vacinação, terapias ou tratamentos, além de trabalhos direcionados apenas à saúde mental sem associação com sintomas cognitivos relacionados à Covid-19, brain fog ou neurogênese hipocampal.

Especificamente na Pesquisa 2, também foram excluídos estudos que não apresentassem delimitação temporal dos sintomas ou ausência de informações sobre condições pré-existentes, doenças associadas e comorbidades relevantes para a análise do quadro clínico investigado.

4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores independentes e dividido em três etapas: identificação, triagem e inclusão, conforme as recomendações do PRISMA-ScR. Inicialmente, os artigos encontrados nas bases de dados foram organizados e analisados de acordo com os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Em seguida, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para a etapa de triagem. Posteriormente, os estudos considerados potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura completa do texto para definição da inclusão na síntese qualitativa final. Nos casos de divergência entre os revisores, os estudos foram discutidos até a obtenção de consenso. A triagem inicial identificou 159 artigos, dos quais 12 atenderam aos critérios de elegibilidade e compuseram a amostra final da revisão.

5. EXTRAÇÃO E ORGANIZAÇÃO DE DADOS

A extração dos dados foi realizada por meio de planilhas elaboradas pelos pesquisadores, permitindo a categorização e organização das informações de acordo com os objetivos e enfoque da revisão. Os dados foram analisados de forma descritiva e

sintetizados conforme as características metodológicas e os principais achados dos estudos incluídos.

No Quadro 1, foram extraídas as seguintes informações: autores, país de origem, ano de publicação, título do artigo, periódico, local de publicação, tipo de estudo (metodologia), região estudada e principais resultados apresentados.

No Quadro 2, foram organizados os dados referentes aos autores, país, ano de publicação, título do artigo, periódico, local de publicação, tipo de estudo, número de amostras analisadas, sintomas cognitivos identificados, prevalência dos sintomas e principais comorbidades ou fatores associados relatados nos estudos.

A síntese dos dados permitiu identificar padrões relacionados à associação entre Covid-19 longa, sintomas de brain fog e possíveis alterações relacionadas à neurogênese hipocampal, além de evidenciar lacunas científicas existentes acerca do tema.

6. RESULTADOS

Na primeira parte da pesquisa, os achados enfatizam disfunções gliais, apoptose neuronal e redução da neurogênese hipocampal, associando-se a alterações persistentes de memória, atenção e processamento cognitivo, devido ao estado inflamatório. Entretanto, na segunda parte da pesquisa, fica evidente que essas alterações podem prevalecer por meses ou anos e relacionar-se com comorbidades existentes, pré-existentes, sequelas pós-Covid-19 e até mesmo fatores psíquicos, contribuindo para o estado inflamatório retratado no quadro 1

QUADRO 1-Alterações neurais e a inibição da neurogênese hipocampal

Autores	Título do artigo	País	Metodologia experimental	Regiões do SNC	Modelo de estudo	Resultados
BAYAT et al.2022	<i>Covid-19 causes neuronal degeneration and reduces neurogenesis in human hippocampus</i>	Reino Unido	1.Imuno-histoquímica 2. Análise de sholl 3.Análises estatísticas	Hipocampo	Estudos <i>post-mortem</i> em humanos infectados por SARS-Cov-2	Observa-se a degeneração de neurônios piramidais do hipocampo, redução da neurogênese, aumento da apoptose, irregularidades na morfologia e distribuição neuronal, além da redução na fisiologia dos dendritos.
BORSINI et al.2022	<i>Neurogenesis is disrupted in human hippocampal progenitor cells upon exposure to serum samples from hospitalized Covid-19 patients with neurological symptoms</i>	Reino Unido	1. Cultura de células 2.Imunocitoquímica 3.Quantificação de imunofluorescência	Hipocampo	Cultura de células humanas expostas a soro de pacientes	Redução da proliferação celular, neurogênese, aumento da apoptose, e produção de interleucinas IL-12, IL-13. A IL-6 mostrou-se mais elevada em pacientes com delírio.
Casteñeda et al. 2022	<i>Mild respiratory Covid can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation</i>	Estados Unidos	1. Histologia 2.Imuno-histoquímica 3.Imunofluorescência 4. Análise de sholl 5. Estatística 6.Microscopia confocal e eletrônica	Substância branca e LCR de camundongos e córtex humano	Infecção intranasal em roedores e estudo <i>post mortem</i> em humanos	Aumento de citocinas/quimiocinas, reatividade microglial, redução neurogênese, depleção de oligodendrócitos e alterações em axônios. Já em humanos, reatividade microglial na substância branca subcortical e elevação de CCL11 e CD68.
SOUNG et al. 2022	<i>Covid-19 induces CNS cytokine expression and loss of hippocampal neurogenesis</i>	Reino Unido	1.Imunofluorescência 2.Imuno-histoquímica 3.Hibridização in situ.	Bulbo olfatório, medula, córtex, hipocampo	Infecção intranasal em roedores e estudo <i>post mortem</i> em humanos	Reatividade microglial no hipocampo, ausência total de neurogênese hipocampal 5 dias após a infecção com recuperação parcial em 14 dias. Já no estudo humano <i>post-mortem</i> observa-se o aumento de IL-1 β e IL-6 no hipocampo, redução de neuroblastos e ruptura da BHE.

Quadro 2 - Prevalência da névoa cerebral e Covid-19 longa

Autores	Título do artigo	País	Tipo de estudo e amostra	Sintomas cognitivos	Prevalência	Comorbidades e fatores prejudiciais mais relatados
Hellgren <i>et al.</i> 2022	<i>Seven Domains of Persisting Problems after Hospital-treated Covid-19 Indicate a Need For a Multiprofessional Rehabilitation Approach</i>	Suécia	Observacional (n=185) , (56%) homens (44%) mulheres	1.Déficits de memória (41%) 2.Expressão verbal(26%) 3.Concentração (42%) 4. Lentidão cognitiva (33%).	4 meses	Estudo excluiu pacientes com comorbidades graves, avaliação por escala OMS
Krishnan <i>et al.</i> 2022	<i>Neurocognitive Profiles in Patients With Persisting Cognitive Symptoms Associated With Covid-19</i>	Estados Unidos	Observacional Total/ (n=20), mulheres (90%)	1. Déficits de memória (95%) 2. Confusão mental (85%)	5,5 meses	Depressão (50%), ansiedade (45%), hipertensão (40%), obesidade(25%), enxaqueca (25%), e asma, entre outros.
Masserini <i>et al.</i> 2024	<i>Assessment of cognitive and psychiatric disturbances in people with post-Covid-19 condition:a cross-sectional observational study</i>	Itália	Observacional transversal/ (n=144), sendo (63,4%) mulheres	1. Déficits cognitivos (34%) , com ênfase nos processos de atenção e memória.	13 a 16 meses	Ansiedade(45%) , depressão (50%), hipertensão (45%), obesidade (25%), cefaleia (25%), hiperlipidemia (25%) entre outros.
Paredes <i>et al.</i> 2023	<i>Alteraciones cognitivas en pacientes recuperados de Covid-19 atendidos en Rehabilitación Cardiopulmonar</i>	México	Transversal Descritivo analítico/Avaliação predominantemente masculina (63,9%)	1. Concentração (47,7%) 2. Memória de curto prazo (77,3%).	4 meses	Hipertensão (50%) e diabetes (40,9%), e outras como obesidade, depressão, ansiedade, asma e gravidade da infecção, estresse, etc.
Pham <i>et al.</i> 2024	<i>Four- and sixteen-month clinical status of a cohort of patients following hospitalization for Covid-19</i>	França	Coorte/ (n=478)	1. Dificuldades de memória (24%), 2. Lentidão mental (9,94%), 3. Problemas de concentração (10,3%), 4. Outros sintomas cognitivos (68,1%).	4 a 16 meses	Obesidade (41,2%), hipertensão (43,5%), diabetes (26,2%), doença respiratória (15,8%), estresse pós-traumático, ansiedade e depressão
Somboonviboon <i>et al.</i> 2024	<i>Persistent Covid-19 symptoms and associated factors in a tertiary hospital in Thailand</i>	Tailândia	Longitudinal/ (n= 277) 58,5% sexo masculino.	1. <i>Brain fog</i> (37,8%)	2020 a 2021	Hipertensão (43,3%), diabetes mellitus (31,0%), doença pulmonar crônica (6,9%).
Knaap <i>et al.</i> 2025	<i>Post Covid microvascular dysfunction in hospitalized Covid-19 survivors is associated with acute disease severity and persistent cognitive complaints</i>	Holanda	Coorte observacional/ (n=108)	1. Queixas subjetivas	8 a 10 meses	Hipertensão, diabetes, doença cardíaca crônica e outras doenças
Luces <i>et al.</i> 2023	<i>Long-lasting brain fog is related with severity clusters of symptoms in Covid-19 patients</i>	Chile	Análise banco de dados/(n=83), sendo 35 mulheres e 48 homens	1. Perda memória a longo prazo (38,6%) 2. Concentração prejudicada (48,2%) 3. Confusão mental (61,4%)	240 dias	Hipertensão (37%), Diabetes (20,5%), doença pulmonar (3,6%), hipotireoidismo (14,5%)

7. DISCUSSÃO

No Irã, Bayat *et al.*, 2022 ressaltam a possibilidade de existir um certo neurotropismo viral associado à infecção, mediado pela proteína spike do vírus e os receptores ACE-2 (enzima conversora de angiotensina 2) desencadeado pela TMPRSS-2 (*Transmembrane Protease, Serine 2*), os quais estão presentes de forma variável em regiões cerebrais sensíveis para transtornos psiquiátricos como o hipocampo e córtex pré-frontal. O Sistema Nervoso Central é constituído por neurônios e as células da glia, representadas por oligodendrócitos, micróglia e astrócitos. Em condições normais, a micróglia e os astrócitos possuem uma diversidade de papéis cruciais, destacando-se a mediação das reações imune-inata. Entretanto, o estudo humano *post-mortem* da região hipocampal, descrito pelo autor demonstra a presença de reatividade e alterações morfológicas com a diminuição de processos das micróglia e astrócitos, além de apoptose na região hipocampal de pacientes com Covid-19 aguda/grave. Essa disfunção da glia aponta a existência de neuroinflamação subjacente, representando um possível fator potencial para o desenvolvimento de problemas de memória a longo prazo, uma correlação também evidenciada por Castañeda *et al.* 2022 em seus estudos com roedores e humanos juntamente a Soung *et al.* 2022, pois a reatividade de forma exacerbada por ser neurotóxica, fugindo de seu contraste natural protetivo.

Complementando os achados anteriores de Bayat *et al.* 2022, Borsini *et al.* 2022 no Reino Unido, retratam um modelo *in vitro* de células progenitoras do hipocampo humano tratadas com o soro de pacientes antes e após hospitalização, com e sem delírio, notando alterações associadas à diminuição da proliferação celular e da neurogênese, assim como a produção de interleucinas. Destaca-se que o aumento da concentração de IL-6 pode induzir a produção IL-12 e IL-13. Curiosamente, o estudo propõe o bloqueio de IL-6 por meio de anticorpos específicos, podendo prevenir sugestivamente a inibição neurogênica e aumento de apoptose (CC3) em pacientes com e sem delírio. Novamente destacam-se as vias inflamatórias e inibição da neurogênese. Alterações neurais podem estar presentes durante o Covid-19 em sua forma aguda/grave ou persistente, o SARS-CoV-2 pode, em nível transcricional atingir as células cerebrais do plexo coróide e do parênquima, podendo interferir em mecanismos associados a

neurogênese em animais e humanos hipoteticamente.

De forma complementar nos Estados Unidos (EUA), Casteñeda *et al.*, 2022 retratam a indução de um processo infeccioso leve limitado ao sistema respiratório em camundongos, 7 dias e 7 semanas após a infecção houve um aumento de citocinas/quimiocinas no LCR (líquido cefalorraquidiano), IL-6 e CCL11 e IL-10 e CCL5, entre outras. Expondo a reatividade microglial na substância branca do hipocampo, diminuição de novos neurônios, depleção de oligodendrócitos e alterações nos axônios mielinizados, novamente a inflamação, apoptose e diminuição da neurogênese, corroboram com os achados de Borsini *et al.*, 2022 e Bayat *et al.*, 2022. Enfatizando a elevação consistente de CCL11 e IL-6 em humanos e roedores, supondo um estado inflamatório, indutivo para a redução da neurogênese hipocampal, comprometendo a memória e aspectos da neuroplasticidade. Na Covid-19, a resposta inflamatória é mais duradoura que em Influenza ou H1N1, variando conforme a suscetibilidade individual e contribuindo para a “névoa cerebral”. Já em humanos com Covid-19 longa e névoa cerebral, o estudo de Casteñeda *et al.*, 2022 destaca a elevação de CD68 em alguns indivíduos, reatividade microglial e níveis maiores de macrófagos na substância branca, além do aumento de CCL11 em ambos os modelos de pesquisa, associando-se aos resultados induzidos com cultura celular humana por Borsini *et al.* 2022, contudo, destaca-se que fatores como IMC e idade não foram agregantes para a variabilidade dos níveis de CCL11, presumindo a centralização da infecção viral como foco inicial inflamatório.

Reforçando os achados de Casteñeda *et al.* (2022) e Soung *et al.* (2022), danos na região hipocampal são comumente associados a déficits de memória, decaimento de funções executivas, alterações na velocidade de processamento e integração de caminhos, processamento espacial além de plausíveis mudanças em processos dependentes da neurogênese hipocampal. Assim, alterações nessa região podem estar associadas a resposta inflamatória exacerbada, como demonstrado pelos autores em hipótese.

Complementarmente destaca Soung *et al.* (2022) em seus estudos com roedores, o hipocampo e a medula são as áreas mais afetadas, evidenciando: ruptura da barreira hematoencefálica (BHE), reatividade microglial, astrogliose e quase total ausência de

marcadores neurogênicos na (SGZ) zona subgranular cinco dias após a infecção, com restabelecimento parcial aos 14 dias, elevação de fibrinogênio no hipocampo, além do aumento de IL-1 β e IL-6 no hipocampo e medula, em seres humanos as alterações encontradas são semelhantes, ratificando os achados de Borsini *et al.* (2022) e Casteñeda *et al.* (2022) associados a interleucina IL-6. Contudo, destaca-se que em roedores a neurogênese adulta é um fenômeno estabelecido diferentemente dos seres humanos.

Esses resultados sugerem que a persistência de sintomas cognitivos por meses ou anos após a infecção podem supostamente estar relacionados a disfunções nos processos de neurogênese, podendo existir variáveis que desencadeiam o estado de *brain fog*

A fim de delimitar sintomas cognitivos sua duração e variáveis, observamos estudos realizados em humanos com os de Hellgren *et al.* (2022) da Suécia destacando resultados obtidos aos pacientes previamente hospitalizados, avaliados quatro meses após a infecção por Covid-19. O estudo incluiu 433 sobreviventes, sendo 57% homens e 43% mulheres. Dentre esses, 185 indivíduos necessitaram de reabilitação. A análise abrangeu sete domínios funcionais, incluindo aspectos cognitivos e sensorio-motores, nos quais se observou a prevalência das alterações. Destacando a dificuldade de leitura (28%), sensibilidade ao movimento visual (25%), déficits de memória (41%) e dificuldade em encontrar palavras (33%), problemas de concentração (42%), lentidão no raciocínio (33%), desafios ao expressar pensamentos verbalmente (26%), tontura e redução da capacidade de compreender falas (13%), além de dificuldade em realizar múltiplas tarefas. Esses achados evidenciam os efeitos persistentes da névoa cerebral (*brain fog*) pós-Covid, corroborando com Soung *et al.*, (2022) e Casteñeda *et al.* (2022). Nos EUA, Krishnan *et al.* (2023) acompanharam indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 por 5,5 meses, observando que 40% necessitaram de hospitalização, 15% foram encaminhados à UTI, 10% utilizaram ventilação mecânica e 10% apresentaram sinais de delírio. A coorte foi majoritariamente feminina (90%), contrastando com Hellgren *et al.* (2022), que registraram maior proporção de homens. Ambos os estudos aplicaram critérios metodológicos semelhantes, excluindo indivíduos com doenças neurológicas ou comorbidades graves pré-existentes, padronizando a amostra para a avaliação das sequelas pós-Covid-19. Os mesmos autores citados anteriormente

destacaram que 30% dos participantes não apresentavam declínio prévio da saúde mental, evidenciando que sintomas psicológicos são comuns após a infecção. Os déficits mais frequentes incluíram comprometimento de memória (95%) e confusão mental (85%), seguidos de sintomas como fadiga e dispneia. Apesar de a gravidade da infecção não se correlacionar diretamente com déficits cognitivos, comorbidades como depressão, ansiedade, asma, hipertensão, diabetes, obesidade e doença renal podem ter contribuído para o comprometimento observado.

Utilizando o teste MoCA (Montreal Cognitive Assessment), Masserini *et al.* (2024), na Itália, avaliaram o desempenho cognitivo de pacientes entre 13 e 16 meses após infecção por Covid-19. Dos 144 participantes, 101 completaram a avaliação (63,4% mulheres), sendo que 30 apresentaram pontuações abaixo do ponto de corte e 54 tiveram desempenho inferior em memória, atenção e funções executivas. Cerca de 42,6% foram hospitalizados e 35,6% necessitaram de oxigenoterapia. O sexo masculino e idade avançada se associaram a piores desfechos cognitivos. Apenas 30% não apresentaram sintomas de depressão ou ansiedade, achado semelhante aos estudos de Krishnan *et al.* (2022) e Hellgren *et al.* (2022). Os resultados reforçam que o declínio cognitivo pós-Covid-19 é influenciado não apenas pela gravidade da infecção, mas também por fadiga persistente (92%), distúrbios do sono, alterações de humor, comorbidades e fatores ambientais e emocionais, corroborando com evidências observadas nos estudos realizados nos EUA.

No México, Paredes *et al.* (2023) avaliaram o desempenho cognitivo de 44 pacientes quatro meses após a infecção por Covid-19, utilizando a escala Neuropsi e testes estatísticos, incluindo Shapiro-Wilk e qui-quadrado. A amostra era majoritariamente masculina (63,6%). As funções cognitivas mais afetadas foram concentração (47,7%) e memória de curto prazo (77,3%). Não houve associação significativa entre sexo e gravidade da doença, em contraste com Masserini *et al.* (2024), que observaram maior suscetibilidade do sexo masculino a casos graves. O comprometimento leve das funções executivas foi relacionado a diagnósticos psicológicos, como ansiedade, transtorno ansioso-depressivo e depressão, além de fatores como sobrepeso, sedentarismo e estresse elevado. Alterações sistêmicas pós-infecção, incluindo hipertensão, diabetes, dislipidemia, doença cardíaca e asma,

evidenciam a influência de respostas inflamatórias e metabólicas na recuperação cognitiva. Os autores também destacam que sobreviventes da síndrome do desconforto respiratório agudo apresentaram hipóxia, inflamação persistente, delírio, hipoperfusão e alterações na barreira hematoencefálica.

Na França, Pham *et al.* (2024) acompanharam 478 pacientes pós-Covid-19, incluindo 124 ambulatoriais e 317 por telefone. Entre eles, 216 relataram novos sintomas, destacando fadiga (53%), dispneia (37%) e déficits de memória (24%). A persistência do comprometimento cognitivo foi de 45% aos 4 meses e 40% aos 16 meses, com sintomas psicológicos estáveis e discreto aumento da ansiedade. Do total, 142 não necessitaram de UTI e 58 precisaram de ventilação mecânica, similar a Krishnan *et al.* (2023) e Paredes *et al.* (2023). Estudos adicionais de Somboonviboon *et al.*, (2024); Knaap *et al.*, (2025); Soung *et al.*, (2022) indicam que hipóxia e fatores respiratórios podem induzir alterações neurológicas, com persistência de sintomas modulados por comorbidades prévias ou adquiridas, como obesidade, hipertensão, diabetes e doenças cardíacas, renais e respiratórias.

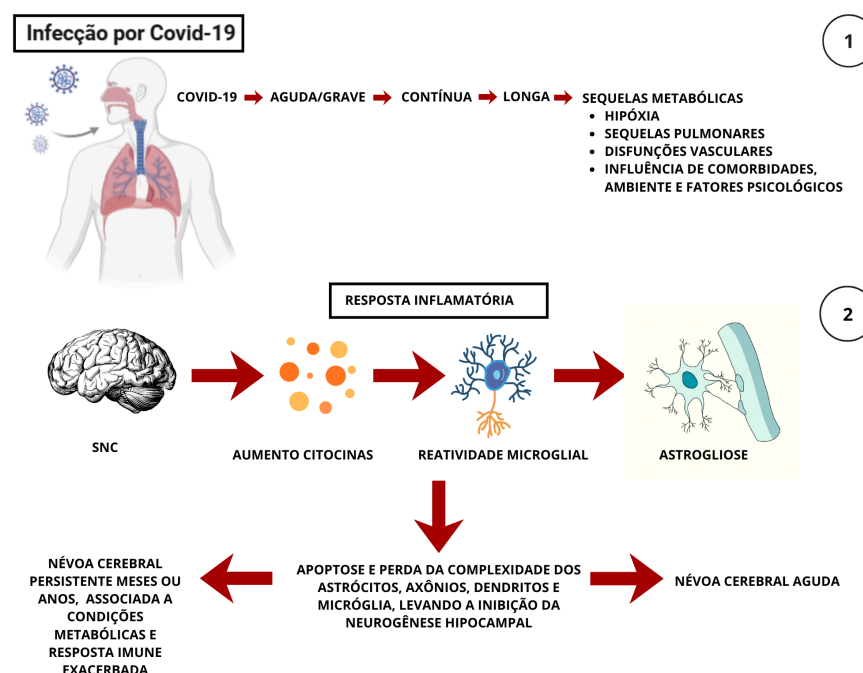
Na Tailândia, Somboonviboon *et al.* (2024) acompanharam 277 pacientes pós-Covid-19 entre setembro de 2021 e janeiro de 2022, sendo 58,5% do sexo masculino. Os sintomas mais frequentes foram dispneia, insônia e mialgia. Nas mulheres, o uso de oxigenoterapia apresentou-se como fator de risco independente para sintomas neurológicos persistentes, incluindo confusão mental, corroborando os achados de Soung *et al.* (2022) e Pham *et al.* (2024). As comorbidades mais comuns incluem hipertensão e diabetes, enquanto alterações laboratoriais sugerem hipóxia alinhando-se com Knaap *et al.* (2025), além de quadros inflamatórios. Idosos possuíam maior frequência de hipertensão, diabetes e necessidade de oxigenoterapia, além de redução na atividade de neurotransmissores e excitabilidade neuronal, possíveis fatores contribuintes para fadiga e mialgia pós-Covid-19. Diferentemente de estudos anteriores, condições psicológicas e histórico vacinal não foram avaliadas, mas os resultados reforçam que variações temporais e susceptibilidade individual influenciam a resposta imunológica, em consonância com Borsini *et al.* (2022).

Contudo, o estudo holandês de Knaap *et al.* (2025) avaliou 108 sobreviventes de Covid-19 entre 8 e 10 meses após a infecção, sendo 53 internados em enfermaria geral e

55 em UTI. A correlação entre ressonância magnética cerebral e marcadores biológicos indicou que a disfunção microvascular pós-Covid nas regiões corticais da substância branca foi mais evidente nos pacientes da UTI, associada a quadros de hipóxia grave durante a infecção. Essas alterações podem explicar queixas cognitivas subjetivas persistentes, mesmo sem evidência de déficit cognitivo real pós-infecção. A disfunção microvascular observada pode ser consequência de eventos prolongados de hipóxia, levando a disfunção endotelial e inflamação neural, conforme descrito em modelos experimentais em roedores por Soung *et al.* (2022) e Casteñeda *et al.*, (2022).

No Chile, Luces *et al.* (2022) avaliaram 85 indivíduos (35 mulheres e 48 homens), com idade média entre 47 e 48 anos. Os sintomas cognitivos mais relatados foram perda de memória a longo prazo (38,6%), dificuldade de concentração (48,2%) e confusão mental (61,4%). Entre as comorbidades existentes destacam-se hipertensão, diabetes, doenças pulmonares e hipotireoidismo, obesidade, entre outros. Ao analisar sintomas cognitivos e fatores psíquicos, observou-se maior predisposição em indivíduos idosos. Os autores descrevem, indivíduos com a “névoa cerebral” podem apresentar níveis mais elevados de ansiedade e depressão, embora a magnitude dessa relação varie conforme a população estudada, em consonância com observações de outros autores mencionados anteriormente.

FIGURA 2. Hipóteses sobre a inibição da neurogênese hipocampal no desenvolvimento de *brain fog* em pacientes com Covid-19.



A Covid-19 apresenta diferentes estágios, podendo evoluir de uma condição aguda para contínua e longa. Nesse contexto, a névoa cerebral pode manifestar-se tanto na fase aguda de curta duração quanto na crônica, persistindo por meses ou anos, ambas associadas à infecção por Covid-19 e a alterações multifatoriais ou metabólicas. Enfatiza-se que a neurotoxicidade pode estar presente nessas condições, desencadeando respostas neuroinflamatórias, promovendo, hipoteticamente, a inibição da neurogênese e o desenvolvimento de sintomas cognitivos. Assim, devido às variações temporais que podem perdurar por dias, meses ou anos, a névoa cerebral poderia ser categorizada, hipoteticamente, em fases aguda e crônica.

Apesar de reunir dados de múltiplos países e métodos de avaliação cognitiva, este estudo apresenta algumas limitações. A heterogeneidade das amostras, em termos de idade, sexo, gravidade da infecção, hospitalização e comorbidades, pode influenciar a comparabilidade dos resultados. Além disso, diferenças nos instrumentos utilizados para avaliação cognitiva e psicológica (MoCA, Neuropsi, TorcCA, SF-36, entre outros) dificultam a padronização das análises. A presença de fatores externos não controlados, como histórico vacinal, condições ambientais, hábitos de vida e apoio psicológico, também pode ter impactado os desfechos. Por fim, muitos estudos dependem de dados autorrelatados e coortes relativamente pequenas, limitando a generalização dos achados para toda a população de pacientes pós-Covid-19.

8. CONCLUSÃO

Os dados obtidos na primeira pesquisa sugerem a existência de alterações cognitivas associadas à Covid-19, principalmente relacionadas a mecanismos neuroinflamatórios e possíveis alterações em processos ligados à neurogênese hipocampal. Entretanto, destaca-se que apenas um dos estudos analisados abordou especificamente pacientes com Covid-19 longa em humanos, enquanto a maior parte das evidências experimentais refere-se à Covid-19 aguda/grave, incluindo modelos animais e análises *post-mortem*.

A segunda pesquisa complementa esses achados ao demonstrar que sintomas

cognitivos, como déficits de memória, dificuldade de concentração, fadiga mental e confusão, podem persistir por meses ou anos após a infecção pelo SARS-CoV-2. Alguns estudos incluídos apontam persistência sintomatológica por períodos prolongados, chegando a aproximadamente três anos e meio após a infecção.

Até o presente momento, a neuroinflamação persistente apresenta-se como uma das principais hipóteses fisiopatológicas relacionadas ao desenvolvimento da *brain fog* pós-Covid-19. Contudo, fatores como hipóxia, disfunção microvascular, comorbidades pré-existentes, condições psicológicas e susceptibilidade individual também podem contribuir para a persistência dos sintomas cognitivos. Ressalta-se, entretanto, que a neurogênese adulta ainda não é completamente compreendida pela literatura científica atual, especialmente no contexto da Covid-19 longa.

Dessa forma, os achados desta revisão não permitem estabelecer relação causal definitiva entre alterações da neurogênese hipocampal e os sintomas de *brain fog*, mas evidenciam possíveis associações que necessitam de maior investigação científica. Assim, reforça-se a necessidade de estudos clínicos, longitudinais e experimentais mais robustos, capazes de ampliar a compreensão dos mecanismos neurobiológicos envolvidos nas manifestações cognitivas persistentes pós-Covid-19.

REFERÊNCIAS

BAYAT, Amir-Hossein et al. *Covid-19 causes neuronal degeneration and reduces neurogenesis in human hippocampus*. Apoptosis, v. 27, p. 852–868, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10495-022-01754-9>.

BORSINI, Alessandra et al. *Neurogenesis is disrupted in human hippocampal progenitor cells upon exposure to serum samples from hospitalized Covid-19 patients with neurological symptoms*. Molecular Psychiatry, Londres, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01741-1>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Covid-19**. Brasília: Ministério da Saúde, 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Informe semanal de atualização de casos de Covid-19: Informe SE 7 de 2025**. Brasília: Ministério da Saúde, 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial nº 35: Doença pelo coronavírus Covid-19 – Semana Epidemiológica 41**. Brasília: Ministério da Saúde, 14 out. 2020.

CALLAN, C. et al. ***“I can't cope with multiple inputs”: a qualitative study of the lived experience of ‘brain fog’ after Covid-19.*** BMJ Open, Londres, v. 12, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056366>

CHEN, L. et al. ***Adult hippocampal neurogenesis: new avenues for treatment of brain disorders.*** Stem Cell Reports, China, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2025.102600>.

DOMÍNGUEZ-PAREDES, J. et al. ***Alteraciones cognitivas en pacientes recuperados de Covid-19 atendidos en rehabilitación cardiopulmonar.*** Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, México, 2023. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10064351>.

FERNÁNDEZ-CASTAÑEDA, Anthony et al. ***Mild respiratory Covid can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation.*** Cell, EUA, v. 185, n. 14, p. 2452–2468.e16, 7 jul. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.008>.

GIBSON, E. M.; MONJE, M. ***Microglia in cancer therapy-related cognitive impairment.*** Trends in Neurosciences, Amsterdã, v. 44, n. 6, p. 441–451, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.02.003>.

HELLGREN, Lovisa et al. ***Seven domains of persistent problems after hospital treatment for Covid-19 indicate the need for multiprofessional rehabilitation.*** Journal of Rehabilitation Medicine, Suécia, v. 54, 2022. DOI: <https://doi.org/10.2340/jrm.v54.2434>.

KEMPERMANN, G.; SONG, H.; GAGE, F. H. ***Neurogenesis in the adult hippocampus.*** Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, v. 7, n. 9, 1 sep. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018812>.

KRISHNAN, Kamini et al. ***Neurocognitive profiles in patients with persisting cognitive symptoms associated with Covid-19.*** Archives of Clinical Neuropsychology, EUA, v. 37, p. 729–737, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/arclin/acac069>.

LUCES, J. R. et al. ***Long-lasting brain fog is related with severity clusters of symptoms in Covid-19 patients.*** Revista Médica de Chile, v. 150, n. 11, p. 1484–1492, 2022. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872022001101484>.

MASSERINI, Federico et al. ***Assessment of cognitive and psychiatric disorders.*** CNS Spectrums, Cambridge University Press, 25 nov. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852924002153>.

NICE. ***Covid-19 rapid guideline: managing the long-term effects of Covid-19.*** London: National Institute for Health and Care Excellence, 2024.

NIKLISON-CHIROU, M. V. et al. ***Regulation of adult neurogenesis in the mammalian brain.*** International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 14, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21144869>.

PHAM, Tai et al. ***Clinical status at four and sixteen months of a cohort of patients after hospitalization for Covid-19.*** Revue des Maladies Respiratoires, Paris, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2024.101099>.

RAHMAN, M. A.; ISLAM, K.; RAHMAN, S.; ALAMIN, M. ***Neurobiochemical cross-talk between Covid-19 and Alzheimer's disease.*** Molecular Neurobiology, v. 58, p. 1017–1023, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02177-w>.

SOMBOONVIBOON, Dujrath et al. ***Persistent Covid-19 symptoms and associated factors in a tertiary hospital in Thailand.*** Journal of Infection in Developing Countries, Bangkok, v. 18, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3855/jidc.19332>.

SOUNG, Allison L. et al. ***Covid-19 induces CNS cytokine expression and loss of hippocampal neurogenesis.*** Brain, EUA, 19 dec. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awac270>.

STALLMACH, Andreas et al. ***Mobile primary healthcare for post-Covid patients in rural areas: a proof-of-concept study.*** Infection, v. 51, p. 567–576, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01881-0>.

VAN DER KNAAP, Noa et al. ***Post-Covid microvascular dysfunction in hospitalized Covid-19 survivors is associated with acute disease severity and persistent cognitive complaints.*** Journal of the Neurological Sciences, Holanda, v. 472, maio 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2025.123464>.

ZHANG, C. L. et al. ***A role for adult TLX-positive neural stem cells in learning and behaviour.*** Nature, EUA, v. 451, p. 1004–1007, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature06562>.