

## Sinais, sintomas e abordagens terapêuticas que envolvem a síndrome neurológica pós-covid-19

Maria Fernanda da Silva Simão<sup>1\*</sup>, Marina Santos Sigolo<sup>1</sup>, Vitória Gomes Pelegrino<sup>1</sup>, Paulo Roberto Rocha Junior<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil.

\*Autor correspondente: 68918@fai.com.br

### Resumo

**Objetivo:** Este artigo teve o objetivo de analisar os sinais, sintomas e abordagens terapêuticas que envolvem a síndrome neurológica pós COVID-19. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa de literatura nas bases de dados BVS e PubMed, utilizando as palavras-chave “*Neurological Syndrome*” e “Post COVID-19”. Foram incluídos artigos publicados na língua inglesa entre 2019 e fevereiro de 2022. Foram incluídos estudos prognósticos, de revisão não-sistemática da literatura, revisão sistemática da literatura, estudos observacionais e relato de caso. Por fim, foram incluídos 06 estudos que atenderam aos critérios de inclusão. **Resultados:** Elucidou-se que a infecção por Covid-19 foi determinante para as implicações patológicas multissistêmicas nos organismos acometidos. Os eventos trombóticos acarretaram consequências no sistema de coagulação, contribuindo para a manifestação neurológica sendo um risco para a capacidade funcional e vida dos pacientes. Foi possível correlacionar intercorrências neuropsiquiátricas de longo prazo associados ao SARS-COV-2, mas também associadas a repercussões do cenário de confinamento e longas internações. Para um diagnóstico adequado deve-se considerar o quadro clínico, marcadores imunológicos, e/ou biomarcadores, elevados e exames de imagem. **Conclusão:** A neuropsiquiátricos para o paciente, que variam de sintomas leves, como cefaléia, insônia, ageusia e anosmia até complicações mais graves como acidente vascular cerebral, encefalites e estado epiléptico. Devendo ser feito acompanhamento clínico com exames neurológicos e testes laboratoriais nos pacientes com envolvimento grave do sistema nervoso. Após identificação do quadro patológico do paciente há a necessidade de tratamento de acordo com a manifestação e abordagens terapêuticas para reintrodução desse paciente na sociedade com qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Abordagens terapêuticas; Síndrome neurológica; Covid-19.

### Introdução

Os coronavírus (CoVs) são vírus de RNA causadores de doenças respiratórias em humanos e animais. O mais recente deles surgiu em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, e é altamente patogênico, denominado SARS-CoV-2 ou COVID-19. Devido à sua grande capacidade de disseminação, logo se tornou uma pandemia, sendo uma grande emergência de saúde. As manifestações clínicas variam de leves a graves, onde as mais comuns são: febre, fadiga, tosse, mialgia, dispneia, expectoração, cefaléia, vômitos, náusea, distúrbios do sono, anosmia e ageusia. Sendo essas três últimas manifestações neurológicas. As mais graves ocorrem devido uma dispneia grave necessitando em alguns casos de suporte ventilatório à nível hospitalar.

Grande parte dos pacientes contaminados pelo COVID-19, antes de serem aplicadas as vacinas, necessitavam de internação, alguns em nível ambulatorial e outros a nível de unidade de terapia intensiva. Cerca de 6 milhões de pessoas foram a óbito até fevereiro de 2022, devido ao grande comprometimento dos vários sistemas do organismo por esse vírus.

Das pessoas que sobreviveram, muitas também possuem sequelas pós-COVID, estas podem ser cardíaca, respiratória, renal, dermatológica, gastrointestinal, endócrina, oftalmológica e neurológica, que é o foco dessa revisão sistemática de literatura. Entre as manifestações neurológicas pós-COVID temos anosmia e ageusia persistentes, cefaléia, acidente vascular encefálico, encefalite, síndrome de Guillain-Barré, doença de Parkinson ou síndrome de Miller Fisher.

Essa revisão de literatura tem como objetivo analisar os sinais, sintomas e abordagens terapêuticas que envolvem a síndrome neurológica pós COVID-19.

## Materiais e Métodos

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura nas bases de dados BVS e PubMed, utilizando as palavras-chave “*Neurological Syndrome*” e “*Post COVID-19*”. Foram incluídos estudos prognósticos, de revisão não-sistemática da literatura, revisão sistemática da literatura, estudos observacionais e relato de caso.

## Resultados e Discussão

Um total de 32 artigos foram encontrados nas plataformas BVS e PubMed utilizando-se as palavras chave “*Neurological Syndrome*” e “*Post COVID*”, no intervalo de 2019 a fevereiro de 2022, utilizando-se como filtro o idioma inglês restaram 18 na PubMed e 18 na BVS, todos estes eram repetidos. Dessa forma foram selecionados 6 artigos restantes (Tabela 1) que contemplavam: os efeitos da infecção aguda e efeitos a longo prazo, impacto do isolamento e longas internações, mecanismos fisiopatológicos e respostas imunológicas, critérios de rastreio para doenças associadas, exames laboratoriais de escolha, exames de imagem de escolha, manifestações clínicas de maior e menores critérios, preditores de mortalidade e também a escassez de informações e recursos, ainda presente em muitos dos países dificultando a determinação da patologia.

**Tabela 1.** Artigos selecionados para a revisão de literatura

<b>Autores e data</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Conclusão</b>
Wijeratne et al., 2020	Elucidar possíveis mecanismos fisiopatológicos que predispõem pacientes com COVID-19 a um risco maior de eventos neurovasculares.	Estudo prognóstico/ fatores de risco/ revisão sistemática.	A infecção grave por COVID-19 tem o potencial de levar à ruptura da maioria dos sistemas fisiológicos e resulta em vários fenômenos trombóticos multissistêmicos, incluindo acidente

			vascular cerebral isquêmico agudo. Enquanto a inflamação orquestra sua patogênese, a perturbação adicional do sistema de coagulação, resultando no desligamento fibrinolítico, também contribui para a manifestação neurológica.
Martínez et al., 2021	Descrever as implicações da síndrome pós-COVID por sequelas neurológicas incluindo o tratamento e as diferenças que podem existir entre esse grupo de pacientes e aqueles que apresentam esses eventos não associados à COVID-19.	Revisão da literatura	As complicações neurológicas causadas pela COVID-19 são frequentes e representam um risco que compromete a capacidade funcional e a vida dos pacientes. A suspeita dessas condições, o controle rigoroso das alterações metabólicas e fatores de risco cardiovasculares, o tratamento eficaz e seguro dessas entidades, são um desafio atual ao longo da pandemia. O processo de reabilitação nesses pacientes é um desafio. Isso se deve às limitações geradas pelo dano multiorgânico, bem como ao risco de morte encefálica.

Wijeratne; Crewther, 2021	Descrever as consequências clínicas neurológicas prolongadas relacionadas ao COVID-19.	Estudo observacional.	O conhecimento em rápida evolução sobre o vírus, os efeitos da infecção aguda e os efeitos a longo prazo resultantes da inflamação crônica exigirão educação contínua e acesso a quaisquer ensaios clínicos de intervenção potenciais destinados a melhorar os problemas neuropsiquiátricos de longo prazo associados ao SARS-CoV-2 infecção.
Nuzzo et al., 2021	Descrever as consequências clínicas neurológicas prolongadas relacionadas ao COVID-19.	Relato de caso.	No manejo clínico-instrumental de pacientes pós-COVID, um controle de ressonância magnética do cérebro deve ser fornecido mesmo em condições básicas (exame de ampla acessibilidade), a fim de documentar quaisquer alterações do parênquima cerebral para melhor definir o quadro neurológico pós-COVID-19. Em pacientes após uma condição clínica grave de COVID-19, é necessário um aprofundamento dos sinais

			neurólógicos persistentes.
Beghi et al., 2021	Resumir a literatura atual sobre eventos neurológicos após a infecção por SARS-CoV-2, discutir limitações na literatura existente e sugerir direções futuras que fortaleceriam nossa compreensão das sequelas neurológicas do COVID-19.	Revisão da literatura	A robustez da associação entre infecção por COVID-19 e manifestações neurológicas é apoiada pela força e consistência dos achados e por um gradiente biológico (dose-resposta) (ou seja, uma doença mais grave geralmente deve levar a uma maior incidência de achados neurológicos).
Premraj et al., 2022	Determinar a prevalência de sintomas neurológicos e neuropsiquiátricos relatados em 12 semanas (3 meses) ou mais após o início agudo de COVID-19 em adultos.	Ensaio clínico controlado	Sintomas neurológicos e neuropsiquiátricos são componentes comuns da síndrome pós-COVID-19. Fadiga e disfunção cognitiva (névoa cerebral, problemas de memória, distúrbio de atenção) foram as principais características neurológicas.

Fontes: Wijeratne et al., 2020; Martínez et al., 2021; Wijeratne; Crewther, 2021; Nuzzo et al., 2021; Beghi et al., 2021; Premraj et al., 2022.

Sintomas neurológicos e neuropsicológicos são comuns na doença do COVID-19, tanto em sua fase aguda, quanto no pós-infecção. Na fase aguda observa-se fadiga, anosmia, ageusia, cefaleia e distúrbio do sono. Estes podem permanecer ou podem surgir novos sinais e sintomas. A sedação, a ventilação mecânica e internação podem acabar influenciando negativamente nessas manifestações.

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode causar danos diretamente ou indiretamente, sendo através da ação do próprio vírus no organismo do hospedeiro ou a resposta imunológica contra esse microrganismo. Um grande dano é sua ação sobre o sistema de coagulação, levando a eventos trombóticos, como AVC. Além disso, também pode levar a encefalopatia, convulsões, encefalite necrosante aguda.

Devido ser uma infecção recente, com poucos estudos e confirmações científicas, quaisquer achados devem ser notificados e analisados, devido a necessidade de novas abordagens terapêuticas para os pacientes que são diagnosticados com Síndrome Neurológica Pós-COVID.

O que se percebeu, com o estudo, é que a infecção grave por Covid-19 acaba rompendo a grande maioria dos sistemas fisiológicos, resultando em eventos trombóticos multissistêmicos, como o acidente vascular cerebral e a inflamação ocasionada pode trazer consequências no sistema de coagulação, causando o desligamento fibrinolítico, o que acaba contribuindo para a manifestação neurológica (WIJERATNE et al., 2020) e um risco para a capacidade funcional e vida dos pacientes (MARTINEZ et al., 2021). Wijeratne e Crewther (2021) afirmam que podem ocorrer problemas neuropsiquiátricos de longo prazo associados ao SARS-COV-2 (PREMRAJ et al., 2022). Na visão de Nuzzo et al (2021), para entender as consequências neurológicas relacionadas à COVID-19, é importante fazer um controle com exames de imagem, como a ressonância magnética do cérebro, para evidenciar qualquer alteração do parênquima cerebral (BEGHI et al., 2021).

Algumas manifestações neurológicas relacionadas ao COVID-19 grave são encefalopatias, convulsões, acidente vascular isquêmico agudo, cefaleia, encefalite necrosante aguda, paralisia de nervos cranianos (WIJERATNE et al., 2020), anosmia e ageusia (MARTINEZ *et al.*, 2021), parestesia, paralisia facial ou diminuição da força muscular dos membros, até o envolvimento dos músculos respiratórios (MARTINEZ *et al.*, 2021). Inicialmente, na fase aguda da COVID-19, grande parte dos indivíduos serão assintomáticos, já outros, podem apresentar como sintomas, febre, dor de cabeça, mialgia, diarreia e dor de garganta (WIJERATNE et al., 2020), sendo que após essa fase, é comum sintomas como dispneia, fadiga, tosse, dor no peito, artralgias e alterações de olfato e paladar e a disfunção endotelial causada no cérebro leva a uma atividade imune e inflamatória local e fragilização da barreira hematoencefálica. E os menos comuns, são insônia, cefaléia, mialgia, febre baixa, sintomas gastrointestinais, dificuldades neurocognitivas, erupções cutâneas e depressão (WIJERATNE; CREWETHER, 2021).

Ocorre ativação da microglia e recrutamento adicional de células imunes residentes no cérebro, aumentando a atividade inflamatória gerando microtrombos, os quais levam a hipoperfusão de tecidos cerebrais acarretando o acidente vascular isquêmico agudo (WIJERATNE et al., 2020; MARTINEZ *et al.*, 2021). A via de disseminação do SARS-CoV-2 no sistema nervoso central ocorre através do bulbo olfatório, espalhando-se para outras áreas, causando meningite e inflamação perivascular (MARTINEZ *et al.*, 2021), provocando também coagulopatia, uma vez que causa uma inflamação endotelial. A lesão da parede dos vasos leva à trombose ou instabilidade de placas ateroscleróticas pré-existentes (MARTINEZ *et al.*, 2021).

A “tempestade de citocinas”, que é uma resposta do organismo, pode causar lesão a células saudáveis, como por exemplo do sistema nervoso. Pode causar dano ao endotélio, aumentando o meio pró-trombótico, o que ativa as plaquetas e produz trombina. Também pode ocorrer desidratação e arritmias cardíacas, todos esses processos contribuem para um possível AVC isquêmico agudo. A encefalite pode ocorrer devido ao uso de drogas imunossupressoras ou imunoglobulinas e plasmaférese, mas

também, pela presença de RNA viral no cérebro e anticorpos virais no líquido cefalorraquidiano (Nuzzo *et al.*, 2021).

As encefalopatias podem ocorrer em mais de um terço dos pacientes com COVID-19 grave e manifestam distúrbios de consciência e/ou delírio durante o encadeamento agudo/subagudo da doença. Essa condição neurológica pode levar a um estado comatoso prejudicando a capacidade funcional geral de um indivíduo. Assim, é importante a identificação e tratamento precoce e preciso das principais causas de complicações neurológicas, ajudando a prevenir falência multissistêmica ou danos irreversíveis graves aos órgãos-alvo e nos casos mais graves é necessária estimulação motora e respiratória a partir de aparelhos e exercícios (MARTINEZ *et al.*, 2021).

O estado de mal epiléptico está associado à invasão viral no sistema nervoso central, assim como lesão cerebral aguda devido a hipóxia por conta de pneumonia grave. Podem ocorrer casos de convulsão em pacientes com COVID-19, devido à ativação de uma cascata neuro inflamatória, a qual aumenta e propaga a despolarização neuronal, causando distúrbios metabólicos celulares e moleculares. Pacientes em estado grave, infectados pelo SARS-Cov-2, possuem desequilíbrio hemodinâmico, hipóxia, desequilíbrio eletrolítico e processos inflamatórios, contribuindo para o surgimento das convulsões. Sendo assim, como tratamento é necessário fazer o controle metabólico e eletrolítico desses pacientes (MARTINEZ *et al.*, 2021).

A Síndrome de Guillain-Barré é uma complicação rara do COVID-19 e deve receber atenção, no qual, grande parte dos músculos são afetados, como os da respiração, necessitando de ventilação mecânica. As lesões cerebrais causadas por micro sofrimento vascular, devido a vasoconstrição, levam a degeneração neural e consequente gliose, que pode ser identificada através de exames de imagem como a ressonância magnética, que vão apresentar-se como hiperintensidade de sinal em imagens TR longas. Havendo sempre que possível a necessidade da realização de exames de imagem para a determinação da síndrome neurológica pós-COVID do paciente e subsequente acompanhamento por uma equipe multidisciplinar (Nuzzo *et al.*, 2021).

Foi percebida a associação de rápida elevação nos marcadores imunológicos (razão neutrófilo/linfócito) e biomarcadores elevados, como por exemplo, dímero D e proteína C reativa, nos casos de COVID-19 com envolvimento grave do sistema nervoso, como nos casos das síndromes inflamatórias do sistema nervoso central, encefalopatias, acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, distúrbios neurológicos periféricos e diversas outras alterações (WIJERATNE; CREWETHER, 2021).

O COVID-19 agudo causa mialgia, cefaléia e alteração da consciência que podem persistir após a resolução da doença. A internação, a ventilação mecânica e o uso de sedativos também podem trazer prejuízos ao sistema nervoso central. Secundário ao estresse oxidativo e a inflamação causados pelo COVID-19 temos a atrofia do hipocampo e do córtex, alterações hipóxico-isquêmicas e doença de pequenos vasos intracraniana que podem levar a disfunção cognitiva, que deve ter intervenção imediata (PREMRAJ *et al.*, 2022).

Os sintomas da síndrome neurológica pós-COVID mais comuns são fadiga, distúrbio do sono, névoa cerebral e problemas de memória, e esses são mais prevalentes entre os pacientes não hospitalizados. Os pacientes hospitalizados também tiveram

menos sintomas a médio prazo (de três a seis meses pós-infecção), como anosmia, disgeusia, ansiedade, depressão, cefaléia, mialgia, e outros. Alguns autores dividiram as manifestações neurológicas em dois grupos, as manifestações maiores (convulsões, AVC isquêmico, encefalopatia, neuropatia/miopatia da doença crítica) e menores (cefaleia, mialgia, tontura, disgeusia, anosmia). Os que apresentaram manifestações maiores, ou seja, de maior gravidade, apresentaram maior mortalidade do que aqueles que não apresentaram essas patologias. Isto é, a presença de sintomas neurológicos foi um preditor significativo de mortalidade, principalmente entre os pacientes que já apresentavam doenças neurológicas concomitantes, como a demência. Outros sintomas importantes foram o *delirium* que quando presente causa maior risco de incapacidade funcional, requerendo uma reabilitação. Há também o distúrbio de consciência, que se mostrou um fator prenunciador de morte. Já a síncope, ageusia e anosmia apresentaram desfechos favoráveis (Beghi *et al.*, 2022).

### Conclusão

A Covid-19 prolongada pode trazer danos neurológicos e neuropsiquiátricos para o paciente, devendo ser feitos exames de imagem para a determinação da síndrome neurológica pós-COVID do paciente e subsequente acompanhamento por uma equipe multidisciplinar, a fim de fazer um controle e para evidenciar qualquer alteração cerebral.

As manifestações neurológicas relacionadas ao Covid-19 grave são encefalopatias, convulsões, acidente vascular isquêmico agudo, encefalite necrosante aguda e sintomas como cefaleia, anosmia e ageusia, parestesia, paralisia de nervos cranianos, paralisia facial ou diminuição da força muscular dos membros, até o envolvimento dos músculos respiratórios. A via de disseminação do SARS-CoV-2 no sistema nervoso central ocorre através do bulbo olfatório, espalhando-se para outras áreas, causando meningite e inflamação perivascular, provocando também coagulopatia, uma vez que causa uma inflamação endotelial, levando à trombose ou instabilidade de placas ateroscleróticas pré-existentes.

Importante realizar testes com marcadores imunológicos (razão neutrófilo/linfócito) e biomarcadores elevados, como por exemplo, dímero D e proteína C reativa, nos casos de COVID-19 com envolvimento grave do sistema nervoso ajudando a prevenir falência multissistêmica ou danos irreversíveis graves aos órgãos-alvo.

Mesmo nos casos mais leves da Síndrome neurológica pós-COVID o diagnóstico e identificação devem ser feitas imediatamente e o tratamento deve ser iniciado assim que possível, como reabilitações, exercícios, estímulos com aparelhos, para que esse paciente não tenha consequências mais graves no futuro.

### Referências

- BEGHI, E.; GIUSSANI, G.; WESTENBERG, E.; ALLEGRI, R.; GARCIA-AZORIN, D.; GUEKHT, A. et al. Acute and post-acute neurological manifestations of COVID-19: present findings, critical appraisal, and future directions. **Journal of Neurology**, v. 269, pp. 2265–2274, 2022.
- CAMARGO-MARTINEZ, W.; LOZADA-MARTINEZ, I.; EXCOBAR-COLLAZOS, A.; NAVARRO-CORONADO, A.; MOSCOTE-SALAZAR, L.; PACHECO-HERNANDEZ, A. et al. Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 88, pp. 2019-225, 2021.
- NUZZO, D.; CAMBULA, G.; BACILE, I.; RIZZO, M.; GALIA, M. et al. Long-Term Brain Disorders in Post Covid-19 Neurological Syndrome (PCNS) Patient. **Brain Sci.** v. 11, n. 454, pp. 4-8, 2021.

PREMRAJ, L.; KANNAPADI, N. V.; BRIGGS, J.; SEAL, S. M.; BATTAGLINI, D.; FANNING, J. et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 434, pp. 120-162, 2022.

WIJERATNE, T.; CREWETHER, S. G.; SALES, C.; KARIMI, L. Covid-19 Pathophysiology Predicts that Ischemic Stroke Occurrence is an Expectation, not an Exception – A Systematic Review. **Frontiers in Neurology**, v. 11, n. 607221, pp. 1-17, 2021.

WIJERATNE, T.; CREWETHER, S. COVID-19 and long-term neurological problems Challenges ahead with Post-COVID-19 Neurological Syndrome. **Coronavirus (Covid-19) Pandemic**, pp. 1-4, 2021.