

Sintomas neurológicos pós-covid

Mariana Perfetto Marques^{1*}, Ana Paula da Silva Oliveira¹, Giackomo Mescolote Brunelli¹, Rafael Cezarine¹, José Burgos Ponce¹; Carlos Alberto Dos Santos Filho¹

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina (UniFAI), Adamantina, SP, Brasil

*Autor correspondente: mariana.marques@fai.com.br

Resumo

Com início na cidade de Wuhan, na China, o vírus SARS-COV-2 desencadeou uma pandemia que mostrou ser extremamente letal, expressada através de uma doença (Covid-19) multissistêmica, em alguns casos com sintomas presenciados durante a fase aguda da infecção e que perduraram por meses ou até anos. A persistência dos sintomas multissistêmicos foi denominada de Síndrome Pós-Covid (SPC), que se caracteriza por sintomas respiratórios, autoimunes, dermatológicos, hemodinâmicos, neurológicos e psicológicos. As sequelas neurológicas podem ter ligação com a gravidade da Covid-19, porém indivíduos com comorbidades, tais como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e/ou *Diabetes Mellitus* (DM), apresentam um maior risco de desenvolver sintomas no sistema nervoso a longo prazo. Este trabalho teve como objetivo esclarecer e caracterizar, através de uma revisão de literatura, a prevalência e principais sintomas neurológicos relatados por pacientes com SPC.

Palavras-chave: *Post-covid; Neurological sequelae.*

Introdução

A Covid-19 é uma doença causada pelo SARS-CoV-2, sendo um vírus de RNA da mesma família do SARS-CoV e do coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). O novo Coronavírus foi identificado em pacientes com quadros de pneumonia na cidade de Wuhan, capital da província de Hubei, em 17 de novembro de 2019, de onde se espalhou rapidamente pela China. Disseminou-se pela Itália e outros países europeus ainda no começo de 2020, assim como nos Estados Unidos da América (EUA). Assim, a Organização Mundial da Saúde nomeou a doença causada pelo SARS-CoV-2 de Covid-19 (doença do coronavírus 19) e, logo depois, anunciou a pandemia devido às altas taxas de infecção e contágio do vírus em todo o mundo. A doença pode causar desde sintomas gripais mais graves até os mais leves ou assintomáticos; há pessoas que desenvolvem uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), podendo ou não ser acometidas em diferentes órgãos que não o pulmão. Seus principais sintomas são febre (87,9%), tosse seca (67,7%) e fadiga (38,1%), e a doença apresenta um período de incubação de 1 a 14 dias [2; 18].

O que tem sido notado em grande parte de indivíduos é a chamada Síndrome Pós-Covid (SPC), na qual há persistência dos sintomas ou aparecimento de novas queixas após o término da manifestação da doença. Os sintomas e as novas queixas podem persistir por semanas, meses ou anos, por exemplo, alterações de memória, insônia, fadiga, tonturas, cansaço, dor neuropática, inclusive cefaleia, diminuindo a qualidade de vida do paciente. A SPC não tem relação com a gravidade da Covid-19,

pois acomete também as pessoas que manifestaram a forma leve da doença, mas tem maior prevalência nos pacientes que foram hospitalizados [3; 6; 9; 10; 15; 16].

De acordo com alguns estudos, cefaleia e diminuição da responsividade são consideradas parâmetros iniciais do envolvimento neurológico, podendo também apresentar frequentemente anosmia, hiposmia, hipogeusia e disgeusia, distúrbios de ansiedade, depressão, tontura, fadiga, alteração do estado mental e náusea. Além disso, a Covid-19 gera um aumento no risco dos tromboembolismos venoso e arterial relacionados à inflamação, hipóxia, mobilização e coagulação intravascular disseminada [8]. A hiposmia e hipogeusia foram relatadas até 8 meses após a primeira infecção pelo SARS-CoV-2; elas mostraram correlação entre si, sendo que a hipogeusia foi mais encontrada em homens que mulheres e com maior incidência em pacientes com necessidade de internação hospitalar [14].

Dados da fisiopatologia da Covid-19 mostram que o receptor de ligação à proteína SARS-CoV-2 é expresso em células endoteliais, na microvasculatura presente no cérebro; além disso, a proteína S do vírus provoca uma resposta inflamatória nessas células atingindo diretamente a integridade da barreira hematoencefálica. Outras formas de o vírus entrar no cérebro são através de transferência transsináptica, canais dos nervos ópticos e olfatórios, pelas células endoteliais vasculares e até pela circulação geral, possivelmente rompendo a barreira hematoencefálica e atingindo o parênquima [12].

Além disso, o SARS-CoV-2 pode causar um quadro de hipercoagulação através da produção de anticorpos antifosfolípidos, predispondo, assim, à formação de trombos e acidentes vasculares cerebrais (AVC) isquêmicos. Ele pode originar processos inflamatórios e edema nos tecidos cerebrais, causando sintomas neurológicos, através da resposta imune exacerbada e das citocinas presentes no local, que levarão à alteração da barreira hematoencefálica [2; 9].

Atualmente, uma das teorias proposta para explicar a patogênese do envolvimento neurológico da Covid-19 é sua relação com a Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ECA2); ela está presente em vários lugares, incluindo neurônios e células gliais (em menor quantidade nestas), o que pode influenciar o potencial neuroinvasivo do vírus. Apesar disso, vários estudos não conseguiram detectar o SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano [17].

Outra teoria discutida é a neuroinvasão do vírus através da via neuronal transsináptica por meio dos nervos olfativos; com isso, o vírus conseguiria invadir os alvos extrapulmonares, tais como cérebro e sistema nervoso central (SNC), no início da infecção. Quando o vírus interage com o receptor da ECA2, pode haver uma desregulação no controle da pressão arterial e, assim, causar hemorragia cerebral [11].

É importante ressaltar que as pessoas com comorbidades, por exemplo, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e/ou *Diabetes Mellitus* (DM), são mais suscetíveis a apresentar doenças cerebrovasculares. A trombose venosa cerebral e a hemorragia intracerebral podem estar relacionadas à coagulação intravascular disseminada e ao tromboembolismo venoso, doenças que podem resultar da Covid 19. Interessantemente, na infecção pelo SARS-CoV-2, têm sido observadas síndromes de tempestade de citocinas, que pode ser um dos fatores causadores da doença cerebrovascular aguda.

Além disso, foram detectados pacientes com infecção grave, níveis elevados do dímero D e redução grave na contagem de plaquetas, o que pode torná-los propensos a eventos cerebrovasculares agudos [6; 13].

A ativação neuroimune em processos patológicos inflamatórios pode gerar o comprometimento de conexões neuronais essenciais para cognição. Assim, a resposta imune cerebral ao vírus SARS-CoV-2 pode trazer consequências transitórias na capacidade cognitiva (delírio), mas também mudanças permanentes associadas à memória, atenção e cognição [12].

Estudos feitos em animais evidenciaram que o hipocampo, principalmente nas regiões que controlam a memória e a cognição, são de certa maneira mais suscetíveis à infecção pelo vírus SARS-CoV-2, ou seja, têm maior probabilidade de causar problemas no aprendizado e na memória a longo prazo. Além disso, a Covid-19 pode comprometer a cognição de outras maneiras, tais como dano isquêmico cerebral, pois foi observada uma remodelação vascular em regiões infectadas em cérebros de camundongos independente da infecção vascular. Portanto, sugere-se que o coronavírus pode levar ao desenvolvimento da Doença de Alzheimer, devido a sua influência no comprometimento da cognição. Porém, ainda não há estudos necessários abordando a degeneração do hipocampo relacionada ao coronavírus e a estimulação do aparecimento da Doença de Alzheimer a longo prazo [19].

Já foram observados diferentes tipos de danos no cérebro após a infecção pelo vírus do COVID-19, além de encefalite e AVC. Foram também identificados efeitos mais sutis, tais como deficiência persistente na atenção sustentada ou cognição, que foram nomeados “Nevoeiro cerebral”, ou seja, o paciente terá uma sensação de estar mentalmente lento, com uma menor capacidade de se concentrar ou pensar bem [1].

Assim, diante do contexto atual da pandemia e da recorrência das sequelas que alteram a atuação fisiológica do SNC ou do sistema nervoso periférico (SNP), o objetivo desta revisão foi compreender a SPC e sua patogênese, bem como suas sequelas neurológicas. Além disso, este trabalho procurou promover uma visão geral sobre os conhecimentos sobre a SPC até então elucidados na literatura e fornecer dados para promover um melhor manejo terapêutico ambulatorial e hospitalar baseado em evidências.

Materiais e Métodos

Foram selecionados artigos científicos em Inglês, de 2020 até julho de 2022, através da base de dados PubMed, usando as palavras-chaves *post-covid* e *neurological sequelae*. Foram excluídos os artigos associados a: sequelas da vacina contra a Covid-19, trabalhos direcionados a manifestações em crianças, bem como artigos de revisão bibliográfica, diagnóstico e tratamento da SPC. Foram também encontrados 291 artigos usando operadores booleanos; a partir da leitura dos títulos, foram selecionados 123 trabalhos sobre sequelas e sintomas neurológicos. Tendo lido os resumos e considerando só artigos relacionados a sintomas neurológicos realizados a partir de pesquisas clínicas, foram selecionados 19 artigos, que foram depois lidos na íntegra para a realização deste trabalho.

Resultados e Discussão

Neste estudo, o principal objetivo foi elucidar as possíveis sequelas neurológicas causadas pelo SARS-CoV-2 na SPC. Os sintomas nos sistemas nervosos central e periférico estiveram presentes na SPC, sendo estes mais frequentes em casos moderados a graves da doença. O aumento do número de artigos relacionados às sequelas pós-covid apresentado neste trabalho traz um amplo leque de informações aos profissionais da saúde, permitindo que eles consigam definir uma melhor estratégia terapêutica a seus pacientes, pois muitos estão sofrendo os efeitos prolongados da Covid-19 [2; 11].

Sabe-se que essa doença teve um impacto biopsicossocial negativo na vida da população em geral, tanto pela gravidade de alguns casos, como também pela necessidade de isolamento social e persistência de sintomas sistêmicos. Grande parte dos pacientes que tiveram casos moderados a graves da doença teve repercussões neurológicas negativas; em alguns casos, foi relatado nevoeiro cerebral, que é caracterizado por fadiga, dificuldades de concentração, comprometimento da memória e efeitos negativos na cognição. Em pacientes em recuperação da Covid-19, anormalidades cognitivas, tais como menor velocidade de processamento cognitivo e comprometimento da memória, podem persistir meses após a alta hospitalar. Essa alteração na cognição pode interferir nas habilidades funcionais dos pacientes e impedir seu retorno ao trabalho [4].

No estudo de Iosifescu *et al.* (2022), foi identificado que os sintomas podem ter um desenvolvimento gradual na doença em sua forma leve, diferente da doença em sua forma grave, que desencadeia os sintomas de forma súbita, sugerindo então que a triagem dos pacientes seja feita o mais precocemente possível, especialmente em pacientes hospitalizados.

Foi observado que pacientes do sexo feminino alegam aparecimento dos sintomas neurológicos mais frequentemente que os do sexo masculino, sendo que os sintomas apresentam uma certa proporção em sua manifestação, tais como cefaleia, anosmia, disgeusia, náusea, irritabilidade e consciência prejudicada, que são sintomas mais leves e mais comentados em diferentes estudos. No início da infecção e admissão na UTI, Asadi-Pooya AA *et al.* (2021) observaram que os problemas respiratórios em pacientes do sexo feminino estão consideravelmente associados à diminuição na capacidade de pensar e se concentrar no período pós-Covid [1].

As sequelas neurológicas da Covid-19 trouxeram um impacto negativo na vida dos pacientes em 49,0% dos casos. Após seis meses, nos pacientes abordados nos estudos foram encontrados incapacidade residual (51,7%), deficiência cognitiva (68,9%), sintomas relacionados à memória (34,0%), além de sintomas neurológicos tais como hipogeusia e hiposmia (45,0%) [5; 7]. A disfunção olfatória pode perdurar por até oito meses, estando relacionada ao baixo metabolismo no córtex do giro reto bilateral, giro temporal médio, giro frontal medial e córtex cingulado anterior direito. Nesses pacientes, foi também notado um hipometabolismo no córtex orbitofrontal [7; 14].

Até 10,0% dos indivíduos manifestam sintomas neurológicos inespecíficos, tais como tontura (16,8%), cefaleia (13,1%), perda de consciência (7,5%) e convulsões (0,5%), sendo que cefaleia pode se manifestar como migrânea tensional ou em salvas.

Porém, é importante diferenciar esses sintomas de *Delirium*, descartando causas secundárias, principalmente em pacientes idosos com comorbidades subjacentes. Segundo MOSKATEL *et al.* (2022), os pacientes estudados não apresentavam histórico prévio de cefaleia (19,0%) e tiveram aumento na intensidade e duração das crises, convergindo para uma dor crônica (81,0%) [14]. Distúrbios do sono também se mostraram presentes tanto na fase aguda quanto no quadro pós-Covid. Pacientes acompanhados por dois meses após a infecção relataram dificuldade com a regulação do sono (37,0%); notou-se também uma maior persistência desse quadro em pacientes portadores de *Diabetes Mellitus* e naqueles com aumento na contagem de leucócitos [9; 12].

A síndrome da fadiga crônica (*chronic fatigue syndrome*, CFS), ou encefalomielite miálgica (*myalgic encephalomyelitis*, ME), caracterizada por um quadro persistente de cansaço não relacionado às atividades diárias e esforço físico, superior a 6 meses e sem melhora após período de descanso, teve incidência de 16,8% nos pacientes com SPC. A CFS é considerada uma doença grave, pois causa uma diminuição importante na qualidade de vida dos pacientes, trazendo consigo outros sintomas como cefaleia, dores musculares e articulares, alterações cognitivas, tais como déficit de memória e distúrbios do sono, sintomas comumente presenciados em pacientes com SPC sem ME/CFS [18].

Uma pesquisa clínica realizada na China revelou que cerca de 14,8% dos pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 apresentavam déficit de consciência. Na Europa, foi também observada uma quantidade relevante de pessoas pós-Covid que tiveram comprometimento na memória e na função executiva. Além disso, 65,0% dos pacientes apresentaram confusão na unidade de terapia intensiva (UTI) de acordo com o *Confusion Assessment Method*. Na alta hospitalar, os pacientes manifestavam igualmente problemas de cognição e motricidade (33,0%), tais como falta de atenção, desorientação ou movimentos desordenados [19].

Em relação à dor neuropática pós-Covid, foi elucidado que, quanto maior o tempo de infecção e maior o nível de gravidade da doença, maior é a probabilidade de desenvolver a dor neuropática; em pacientes com comorbidades tais como a depressão, esse número aumentou significativamente. Além disso, foi sugerido que pacientes tratados com Azitromicina no período de infecção têm maior probabilidade de desenvolver esse tipo de sequela, sendo que o mesmo não aconteceu em pacientes tratados com esteroides [13].

A neuropatia autonômica foi outro sintoma relatado pelos pacientes com SPC; tal neuropatia afeta os nervos periféricos que regulam automaticamente os processos fisiológicos corporais. Mesmos com seus mecanismos não completamente elucidados, acredita-se que esta neuropatia está relacionada à baixa regulação da ACE2, que por sua vez está correlacionada com produção do fator tumoral alfa, regulação neural da inflamação, baixa pressão arterial e hiperatividade do nervo vago [6].

Conclusão

Este trabalho sumarizou a relação do SARS-CoV-2 com suas manifestações clínicas, permitindo visualizar seu efeito a longo prazo, através de seus sintomas e consequências, especialmente no sistema nervoso no período pós-Covid. Assim, fica

clara a necessidade de incrementar o manejo e desenvolver novas abordagens da doença, considerando as características da Síndrome Pós-Covid, principalmente em pacientes portadores de comorbidades.

Referências

1. ASADI-POOYA, Ali A. et al. Long COVID syndrome-associated brain fog. **Journal of medical virology**, v. 94, n. 3, p. 979-984, 2022.
2. AZAB, Mohammed A. et al. Neurological problems in the context of COVID-19 infection in Egypt. A multicenter retrospective analysis. **Interdisciplinary Neurosurgery**, v. 26, p. 101345, 2021.
3. CARONNA, Edoardo et al. Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: Three migraine-like yet distinct scenarios. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 61, n. 8, p. 1277-1280, 2021.
4. CARROLL, Elizabeth et al. Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. **Epilepsia**, v. 61, n. 10, p. e135-e139, 2020.
5. CHAUMONT, H. et al. Long-term outcomes after NeuroCOVID: A 6-month follow-up study on 60 patients. **Revue Neurologique**, v. 178, n. 1-2, p. 137-143, 2022.
6. ELDOKLA, Ahmed M. et al. Prevalence and patterns of symptoms of dysautonomia in patients with long-COVID syndrome: A cross-sectional study. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, 2022.
7. HINTSCHICH, Constantin A. et al. Persisting olfactory dysfunction in post-COVID-19 is associated with gustatory impairment: Results from chemosensitive testing eight months after the acute infection. **Plos one**, v. 17, n. 3, p. e0265686, 2022.
8. IOSIFESCU, Andrei L. et al. New-onset and persistent neurological and psychiatric sequelae of COVID-19 compared to influenza: A retrospective cohort study in a large New York City healthcare network. **International journal of methods in psychiatric research**, p. e1914, 2022.
9. ISLAM, Md Khairul et al. Persistence of sleep disturbance among post-COVID patients: Findings from a 2-month follow-up study in a Bangladeshi cohort. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 3, p. 971-978, 2022.
10. KRISHNAN, Kamini et al. Neurocognitive profiles in patients with persisting cognitive symptoms associated with COVID-19. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 37, n. 4, p. 729-737, 2022.
11. KRUPP, Karl et al. Neurological Manifestations in COVID-19: An Unrecognized Crisis in Our Elderly? **Advances in geriatric medicine and research**, v. 3, n. 3, 2021.
12. LUCIEW, Joshua D.; ERICKSON, Rodney A.; KAUFMAN, Tara K. Post-COVID-19 neurologic syndrome: Another legacy of the pandemic. **JAAPA**, v. 35, n. 9, p. 19-24, 2022.
13. MAGDY, Rehab et al. Characteristics and risk factors of persistent neuropathic pain in recovered COVID-19 patients. **Pain Medicine**, v. 23, n. 4, p. 774-781, 2022.
14. MORBELLI, Silvia et al. Metabolic correlates of olfactory dysfunction in COVID-19 and Parkinson's disease (PD) do not overlap. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 49, n. 6, p. 1939-1950, 2022.
15. MOSKATEL, Leon S.; SMIRNOFF, Liza. Protracted headache after COVID-19: A case series of 31 patients from a tertiary headache center. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**
16. ORTELLI, Paola et al. Global slowness and increased intra-individual variability are key features of attentional deficits and cognitive fluctuations in post COVID-19 patients. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1-9, 2022.
17. SUN, Bing et al. Characterization and biomarker analyses of post-COVID-19 complications and neurological manifestations. **Cells**, v. 10, n. 2, p. 386, 2021.
18. TOKUMASU, Kazuki et al. Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Diagnosed in Patients with Long COVID. **Medicina**, v. 58, n. 7, p. 850, 2022.
19. XIA, Xiaohuan; WANG, Yi; ZHENG, Jialin. COVID-19 and Alzheimer's disease: How one crisis worsens the other. **Translational Neurodegeneration**, v. 10, n. 1, p. 1-17, 2021.