

## MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTES COM SEQUELAS PÓS-COVID-19: REVISÃO DE LITERATURA

Tatiane Ayumi Sato<sup>1</sup>, Luciene Patrici Papa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduanda do curso de Enfermagem do Centro Universitário Sudoeste Paulista, UniFSP, Avaré, SP, satotati@hotmail.com.

<sup>2</sup>Docente do Centro Universitário Sudoeste Paulista, UniFSP, Avaré, SP.

### RESUMO

À proporção que a pandemia do COVID-19 envolveu mundialmente, houveram diferentes maneiras de descrever os distúrbios neurológicos. SARS-CoV-2 é um vírus da família do coronavírus cuja doença passa a ser denominada COVID-19, e com a sua capacidade de invadir diferentes células do corpo humano, os pesquisadores analisaram a presença do vírus no sistema nervoso. Tais como o aparecimento de dor de cabeça, distúrbios olfativos e gustativos, mialgias, tontura e consciência prejudicada, e até mesmo alteração anatômico local, como tecidos cerebrais hiperêmicos e edemaciados, com sinais de degeneração neuronal. Este estudo tem como objetivo investigar as manifestações neurológicas em pacientes hospitalizados por COVID-19, abordando a questão: a infecção por SARS-CoV-2 pode prejudicar o sistema nervoso? Para assim, obter avanços de pesquisa a fim de haver uma possibilidade de diagnosticar precocemente os agravos neurológicos e alertar os profissionais da área de saúde para observar e alcançarem em uma possível teoria concreta em relação à disseminação da doença SARS-Cov-2 em exposição ao sistema nervoso.

**Palavras-chave:** Alterações. Pós-Covid-19. Sistema nervoso.

### 1 INTRODUÇÃO

A doença relacionada com o coronavírus (CoV) foi descrita pela primeira vez em 1931, com o isolamento do primeiro vírus humano *per se* (HCoV-229E) em 1965. Sendo assim, até a epidemia de síndrome respiratória aguda grave (SARS) no final de 2002, foram identificados dois tipos de coronavírus humanos, sendo eles: HCoV-229E e HCoV-OC43. Logo, identificaram outros seis CoV humanos, denominados como causas de resfriado (2 a 10%), o segundo mais comum depois dos rinovírus, os quais causam manifestações clínicas limitadas como, rinite, dor de garganta e tosse seca (MUNHOZ et al., 2020).

Em dezembro de 2019 foi descoberto um novo coronavírus, sendo denominado de SARS-CoV-2, que se espalhou rapidamente da província de Wuhan, na República Popular da China para outras províncias e, conseqüentemente, para todo o mundo, sendo responsável pela manifestação da doença, denominada COVID-19 (ACAR et al., 2020). Contudo, o surto com alta propagação, em número exponencial de doentes com COVID-19, aliado à distribuição geográfica por vários países levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar uma pandemia, em 11 de março de 2020, a fim de mitigar a propagação desta nova doença (CARMONA; SOUSA; MIRANDA, 2021). E em poucos meses, espalhou-se e causou grandes impactos econômicos, sociais e saúdes - além de uma quantidade significativa de mortes (MUNHOZ et al., 2020).

Os CoVs pertencem à família Coronaviridae, ordem Nidovirales que são vírus envelopados, contendo um genoma de ARN (Ácido Ribonucleico) de cadeia simples de sentido positivo e classificados em quatro gêneros, são eles: alfa, beta, gama e delta. Os CoV alfa, beta e delta infectam principalmente os mamíferos e, desta forma, possuem potencial de infecção humana, causando as síndromes respiratórias graves. Como foram, por exemplo, a síndrome respiratória do Médio Oriente (MERS) causada pelo MERS-CoV, a síndrome respiratória aguda grave (SARS) causada pelo SARS-CoV e, mais recentemente, a COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2 (MUNHOZ et al., 2020). Trata-se de infecções virais altamente contagiosas, transmitidas de pessoa para pessoa e a partir de superfícies contaminadas (ACAR et al., 2020), sendo a principal via de transmissão ocorrendo por gotículas respiratórias (NUNES et al., 2020). Essas infecções apresentam períodos de incubação entre 4-5 dias, atingindo média de 11,5 dias para desenvolverem os sintomas (NUNES et al., 2020).

Segundo Munhoz et al. (2020), com o avanço da pandemia, foi evidenciado indícios que a COVID-19 é uma enfermidade multissistêmica, uma vez que o vírus pode causar processos infecciosos em vários sistemas orgânicos. Desta forma, o SARS-CoV-2 apresenta capacidade de infecção de diferentes células do corpo humano (NUNES et al., 2020), incluindo células nervosas (ACAR et al., 2020). Bauer et al. (2020) destacam que esse vírus pode alcançar o sistema nervoso central (SNC) através das terminações nervosas dos nervos cranianos (NC) que inervam o trato respiratório. ACAR et al. (2020) observaram componentes de ácido nucleico do coronavírus em análises do líquido cefalorraquidiano (LCR) em pacientes infectados por SARS-CoV-2, reforçando as descrições dos sintomas das pessoas infectadas como, dor de cabeça, anosmia, disgeusia, tontura e consciência prejudicada (NUNES et al., 2020).

Embora a forma exata como o SARS-CoV-2 danifica o SNC ainda não seja bem conhecida, há indícios que ocorra por via hematogênica e via neuronal retrógrada, em que o vírus migra até o cérebro por meio dos nervos olfatórios, provocando a anosmia, consequência por lesões no tecido cerebral devido a hipoxia relacionada à resposta imune exacerbada (FELISBINO et al., 2024).

Dessa forma, o objetivo desta revisão narrativa da literatura foi verificar as manifestações neurológicas (cujo sistema nervoso foi prejudicado) em pacientes com sequelas pós-Covid-19, como cefaleia, anosmia e dispepsia, e suas consequências na retomada das atividades da vida quotidiana, enfatizando a importância do diagnóstico

precoce e da intervenção multiprofissional, a fim de minimizar sequelas e abordar tais riscos potenciais de agravos neuropatológicos.

## 2 DESENVOLVIMENTO

O vírus SARS-CoV-2 é pertencente do gênero *Betacoronavírus*, portanto, possui habilidade neuro-invasiva, sendo capaz de penetrar nas células, conectando-se à enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2). Desta forma, essa enzima atua como um receptor presente em diversos tecidos do corpo humano, incluindo o sistema nervoso. Essa interação molecular pode estar relacionada com casos de hemorragia intracerebral, uma vez que, inativando o receptor celular observa-se disfunção na regulação da pressão arterial intracraniana (NUNES et al., 2020). Assim, ao observar a expressão da ACE2 nesses tecidos, explicaria algumas características das disfunções neurológicas (ACAR et al., 2020). Embora os mecanismos careçam de melhor explicação, tais evidências acometidas são sugeridas por três vias principais: 1) lesão viral direta; 2) lesão imunomediada; 3) lesão decorrente de hipóxia. Apontam-se como possíveis mecanismos de neuroinvasão a disseminação hematogênica ou via neuronal (relacionando à encefalite viral), possibilitados pela ligação do SARS-CoV-2 aos receptores expressos na superfície neuronal (GODOY et al., 2021).

A hipótese do mecanismo de neuro-invasão do SARS-CoV-2 com efeito indireto, em que as rotas incluem a via da imunidade com mau funcionamento do sistema imunológico e desregulação do sistema vascular - o vírus infecta as células imunológicas e produz respostas imunológicas excessivas, desencadeando então uma hiperinflamação sistêmica. Ou seja, as células imunes infectadas são veículos de disseminação do SARS-CoV-2 ao sistema nervoso (CEVALLOS-MACÍAS; SALAZAR; SITENESKI, 2023). Sabe-se que os fatores autoimunes, provavelmente heterogêneos e multifatoriais, gera uma inflamação, então denominada "tempestade de citocinas", provocando a liberação de epítomos virais, sendo estes, semelhantes aos componentes da junção neuromuscular, possibilitando alterar a tolerância imunitária (ALBARRAN-SANCHEZ et al., 2021).

As complicações no SNC podem ser secundárias à hipóxia causada por uma resposta inflamatória generalizada (pois o vírus não ataca diretamente as células cerebrais), no entanto, a falta de oxigênio pode comprometer a fisiologia cerebral, resultando em lesões no tecido pela interrupção da circulação sanguínea (FELISBINO et al., 2024).

Segundo Nunes et al. (2020) foi detectado de RNA do SARS-CoV-2 no LCR, em pacientes com resultados de RT-PCR para SARS-CoV-2 em amostra nasofaríngea negativa. Os autores descrevem, ainda, que o RNA viral também foi observado em resultados da necropsia de pacientes com COVID-19, constatando que o tecido cerebral era hiperêmico e edemaciado, e presença de alguns neurônios degenerados. Também indicaram a possibilidade de meningite por SARS-CoV-2 pela presença de alterações na parede do ventrículo lateral direito, no lobo temporal medial direito e hipocampo (NUNES et al., 2020). Alguns estudos tentam correlacionar a presença de neuroinflamação e lesão vascular em pacientes pós-infecção por COVID-19. Por exemplo, marcadores de inflamação no líquido cefalorraquidiano, como neopterin e beta microglobulina (estudos têm se concentrado na busca de biomarcadores que expressam a lesão do sistema nervoso central induzida pelo SARS-Cov-2, como: marcadores de lesão neuronal e de astrócitos) (CEVALLOS-MACÍAS; SALAZAR; SITENESKI, 2023).

Além dos sintomas respiratórios característicos, a infecção por esse vírus pode produzir complicações neurológicas, tais como, respiração involuntária, hiposmia, ageusia (NUNES et al., 2020), tontura, dores de cabeça, boca seca, diminuição da consciência, convulsão (ALBARRAN-SANCHEZ et al., 2021) e encefalite (PINTO; CUENCA; AUCA, 2023). Ainda, ACAR et al. (2020) enfatizam que, em caso de alterações neurológicas, os sintomas mais detectados são: cefaleia, tontura, anosmia, mialgia, doenças cardiovasculares e delírios. Essas manifestações neurológicas iniciam-se geralmente entre o primeiro e o décimo quarto dia após o início dos sintomas respiratórios. Desta forma, pode-se entender que, na maioria dos casos, que foi possível o isolamento do vírus no LCR, enfatizando que a disseminação ao SNC seja transitória e que a carga viral seja inferior à capacidade de detecção dos testes disponíveis (COSTA; SILVA-PINTO, 2020).

Albarran-Sanchez et al. (2021) relataram que, em Wuhan, na China, de 214 doentes com COVID-19, 36,4% dos casos apresentavam sintomas neurológicos, sendo que, destes, 45,5% eram doentes com COVID-19 grave e apresentavam manifestações neurológicas mais graves. Os sintomas mais frequentes observados foram cefaleias 31,1%, anosmia 11,0% e disgeusia em 3,3% dos pacientes analisados.

Nunes et al. (2020) salientaram alguns sinais graves após o desenvolvimento dos sintomas de COVID-19, como: síndrome de Guillain-Barré e síndrome de Miller-Fisher. Ainda, os autores relataram outras síndromes inflamatórias multissistêmicas que acontecem em crianças e adolescente, como a do tipo Kawasaki.

A encefalite é uma condição que requer atenção, uma vez que, pode provocar internação na unidade cuidados intensivos e lesões cerebrais permanente, bem como, distúrbios efeitos neurológicos a longo prazo (PINTO; CUENCA; AUCAY, 2023). Ainda, a respiração involuntária pode evidenciar infecções em locais específicos do SNC, como no caso do bulbo, o qual coordena a atividade cardiorrespiratória (NUNES et al., 2020).

A despeito de manifestações neurológicas, a anosmia, caracterizada pela perda da capacidade olfativa e a hiposmia, relacionada à sua diminuição, são sequelas relacionadas com a infecção causada pelo SARS-CoV-2, via de neuro-invasão através das terminações nervosas do nervo olfatório na região nasal; assim como também a ageusia e a hipoageusia: quanto à perda da capacidade de saborear (ageusia) ou simplesmente uma diminuição dela (hipoageusia). (FILHO et al., 2023). Lembrando, Nunes et al. (2020) enfatizam que, em casos mais leves da infecção, as essas disfunções neurológicas são as mais comuns.

Quanto aos sintomas motores, relacionados a alterações no córtex motor, Castillo; Hermida; Bermeo (2023) enfatizaram que esses prevalecem, na maior parte casual de vida dos doentes, incluindo bradicinesia, as perturbações da marcha, o tremor e a rigidez. Também foi observado agitação, confusão e sinais de disfuncionais no trato córtico-espinhal, como reflexos tendinosos intensificados.

Portanto, destaca-se a importância da imunização contra a covid-19 como forma crucial para prevenir as complicações sistêmicas e neurológicas causadas pelo vírus, principalmente para aqueles que apresentam as características descritas como de risco. A vacinação tem se mostrado eficaz na redução da gravidade da doença, prevenção de hospitalizações e proteção contra as variantes do SARS-CoV-2, sugerindo uma redução no risco de doença aguda, assim como a vacinação pode ter um efeito protetor contra as sequelas da doença (FELISBINO et al., 2024).

### 3 CONCLUSÃO

Embora ainda não esteja completamente elucidada a via que acontece a migração do SARS-Cov-2 para o SNC, é notório sintomas neurológicos mais frequentes, como cefaleias, anosmia e dispepsia, mesmo em casos mais leves da infecção. Desta forma, enfatiza-se a importância da atenção voltada também aos eventos manifestantes neurológicos da doença, para que haja diagnóstico o mais precoce possível e, assim, haja o início de terapêutica dirigida por uma equipe multiprofissional de saúde, minimizando

as possíveis sequelas neurológicas. Dessa forma, analisar os possíveis impactos da natureza neuro-invasiva do vírus, capacita a identificação de futuros dos riscos do agravo neuropatológico ou distúrbios neurológicos pré-existentes. E, conhecendo essas possíveis manifestações neurológicas precocemente, terapêuticas específicas para cada paciente, podem ser conduzidas, melhorando as respostas de saúde em geral dos pacientes acometidos.

#### 4 REFERÊNCIAS

ACAR et al. Demographic characteristics and neurological comorbidity of patients with COVID-19. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 2, p. 82-85, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/hdNQ3hqQwpcrH6WQBZgsHC/>. Acesso em: 11 jan. 2024.

ALBARRAN-SANCHEZ et al. COVID-19 y manifestaciones neurológicas. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, v. 59, n. 6, p. 545-550, 2021. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/02/1357564/4145-28351-1-pb-06-11.pdf>. Acesso em: 11 jan. 2024.

BAUER et al. The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2. **Trends in Neurosciences**, v. 45, n. 5, p. 358-368, mai. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.02.006>. Acesso em: 18 jul. 2024.

CARMONA; SOUSA; MIRANDA. Manifestações Neurológicas da COVID-19. **Lusíadas Scientific Journal**, v. 2, n. 1, p. 23-28, jan./mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.48687/ljs.v2i1.53>. Acesso em: 10 jan. 2024.

CASTILLO; HERMIDA; BERMEO. Complicaciones de la enfermedad de Parkinson relacionadas con la infección por SARS-CoV-2. **Revista de Investigación en Salud**, v. 6, n. 17, p. 663-676, mai./ago. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i17.254>. Acesso em: 18 jul. 2024.

CEVALLOS-MACÍAS; SALAZAR; SITENESKI. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 infection: an updated review. **Investigación Clínica**, v. 64, n. 1, p. 108-122, mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.54817/IC.v64n1a08>. Acesso em: 18 jul. 2024.

COSTA; SILVA-PINTO. Neurological Manifestations and COVID-19. **Acta Médica Portuguesa**, v. 33, n.12, p.787-788, dec. 2020. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14504>. Acesso em: 4 dez. 2023.

FELISBINO et al. Rehabilitación diaria de personas con secuela neurológica post-covid-19: scoping review. **Enfermería Global**, v. 23, n. 73, p. 559-576, jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.6018/eglobal.571721>. Acesso em: 18 jul. 2024.

FILHO et al. COVID-19 in the nervous system: physiopathology and neurological manifestations. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 81, n. 8, p 756-763, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1769123>. Acesso em: 19 jul. 2024.

MUNHOZ et al. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 78, n. 5, p. 290-300, mai. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20200051>. Acesso em: 11 jan. 2024.

NUNES et al. Alterações Neurológicas na Covid-19: uma Revisão Sistemática. **Revista Neurociências**, v. 28, p. 1-22, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34024/rnc.2020.v28.10949>. Acesso em: 10 jan. 2024.

PINTO; CUENCA; AUCAY. Encefalitis asociada a infección por SARS-CoV-2. **Revista de Investigación en Salud**, v. 6, n.7, p. 590-601, mai./ago. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i17.248>. Acesso em: 19 jul. 2024.

GODOY et al. Manifestações Neurológicas em Pacientes que Contraíram Covid-19: uma revisão integrativa da literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 66856-66872, jul. 2021. Disponível em: DOI:10.34117/bjdv7n7-115. Acesso em: 1 ago. 2024.