

Os efeitos neurológicos-psíquicos-sensitivos manifestados pela população após o contágio com a COVID-19: mini revisão integrativa de literatura

Jamile Miguel Correia¹; José Augusto Mendes Neto¹; Larissa Gomes dos Santos¹; Lucas de Bastos Denisarh¹; Nicolly Alves Diniz¹; Leandro Nascimento da Silva Rodrigues²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás UniEVANGÉLICA

2. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A COVID-19 é uma doença infecciosa respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2. Contudo, além de acometer o sistema respiratório, ele também provoca danos ao sistema nervoso central (SNC), o que acarreta distúrbios psicossensitivos. Nesse ínterim, a presente mini revisão integrativa foi elaborada com o intuito de identificar a existência, na literatura científica, de evidências e/ou indícios de que a COVID-19, pode causar disfunção cognitiva, psíquica e sensitiva em pacientes por ela acometidos e deixar sequelas no SNC, mesmo após o término da fase aguda da patologia. Utilizou-se cinco artigos originais, encontrados nas bases de dados PubMed, utilizando os descritores em saúde – DeCS “Adults”; “COVID-19”; “Neurological Manifestations” e “Syndrome”, bem como sinônimos, que foram combinados com o operador booleano “AND”. Apurou-se, dos artigos revisados, que diversas anormalidades neuro-cognitivas foram observadas nos participantes dos estudos, sendo as principais: comprometimento no aspecto cognitivo, anosmia, hiposmia, mialgia, dispneia, fadiga, síndrome neuro-cognitiva e estado mental alterado. Concluiu-se que os estudos analisados apontaram a detecção de disfunções neuro-cognitivas em percentual significativo de seus participantes, sobretudo em mulheres, e, portanto, é possível afirmar que já existem evidências razoáveis na literatura científica de que a contaminação pela COVID-19 é capaz de ocasionar disfunção cognitiva e deixar sequelas. Faz-se necessária a realização de posteriores estudos, no intuito de esclarecer de forma mais sólida a persistência de sequelas neurológicas a longo prazo, decorrentes da manifestação da COVID-19 longa e, também, analisar o potencial de persistência dessas sequelas no paciente, ao ponto de serem consideradas sequelas crônicas.

Palavras-chave: Adults. COVID-19. Neurological Manifestation. Syndrome.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada pelo SARS-CoV-2, um vírus de RNA de fita positiva que pertence à família *coronaviridae*, sendo no século XXI uma preocupação global por sua rápida disseminação em um curto período. O SARS-CoV-2 é capaz de gerar infecções humanas alterando drasticamente normas de vida afetando vários sistemas do corpo humano ao mesmo tempo (GASMIN *et al.*, 2020).

Diante disso, a doença infecciosa causada pelo vírus da COVID-19 pode se estender desde sintomas leves, à apresentação sintomatológica grave que remete a casos de internação. A partir dessa perspectiva, apesar de muitos pacientes apresentarem recuperação total diante da doença, existem casos em que os sintomas persistem mesmo após a reabilitação. Ao todo, esse espectro clínico que ocorre após a infecção aguda é chamado de síndrome pós-covid (PCS) (ANAYA *et al.*, 2021).

Em consequente, foi notório que a doença COVID-19 tende a desenvolver complicações neurológicas - sobretudo em faixas etárias de 30 a 45 anos, além de apresentar certa prevalência no sexo feminino - que ocorrem tanto pelo impacto direto da nova SARS-CoV-2 no sistema nervoso ou indiretamente por pós-infecção imuno-mediadas (DEWANJEE *et al.*, 2021).

Chegou-se, desse modo, à conclusão de que as manifestações da COVID-19 longa podem causar sintomas neurofisiológicos, psicológicos e sensoriais. Entre os principais sintomas estão a diminuição da capacidade de foco e raciocínio, a insônia e a ansiedade. Essas manifestações podem ocorrer mesmo após a fase aguda da infecção e deixar sequelas nos pacientes recuperados.

Portanto, a presente mini revisão integrativa foi elaborada com o intuito de identificar os aspectos da síndrome pós-covid (PCS). Tencionando, então, esclarecer acerca de evidências os efeitos neurológicos-psíquicos-sensitivos que foram manifestados pelos infectados após o contágio pela COVID-19.

METODOLOGIA

Foi realizada uma mini revisão integrativa de literatura, tendo como pergunta norteadora: “quais são os impactos neurológicos causados em decorrência da síndrome pós-covid em adultos jovens?”.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) através do motor de busca PubMed, utilizando os descritores em saúde – DeCS “Adults”; “COVID-19”; “Neurological Manifestations” e “Syndrome”, bem como sinônimos, que foram combinados com o operador booleano “AND”. A data da busca dos artigos foi em março de 2022.

Foram utilizados como critério de inclusão artigos completos em língua inglesa disponíveis, publicados no último ano, e que tivessem os descritores no título do artigo. Tendo sido excluídas as

revisões sistemáticas e artigos que não fizessem referência ao tema proposto. Dessa forma, ao realizar a busca por artigos da literatura médica que se adequassem ao tema da presente mini revisão integrativa, foram encontrados um total de 32 artigos na base de dados selecionada, sendo que, desses, 5 foram selecionados, de acordo com os critérios de inclusão para a descrição específica. Os artigos encontrados estão todos na língua inglesa.

RESULTADOS

Após análise dos artigos selecionados, conclui-se que mesmo após o contágio com a COVID-19 tem-se a prevalência de sintomas que são prejudiciais para os pacientes, sendo denominados como síndrome pós-covid (PCS). Os autores dos artigos em questão utilizaram diferentes meios de pesquisas com diferentes metodologias e chegaram a conclusões variadas. No entanto, apesar de diferentes variáveis avaliadas, é possível afirmar que sofrem com resquícios da COVID-19, sobretudo nos aspectos psíquicos-sensitivos. Dessa forma, dado o estudo dos artigos apresentados no **Quadro 1**, percebeu-se que vários sintomas prevaleciam após a infecção, tendo entre eles anosmia, fadiga, depressão, mialgia, dispneia, hiposmia e dor de cabeça, os quais convergiram para um ponto em comum – as áreas olfativas centrais e neocorticais de alta ordem – o que explica as reações nos pacientes no pós-COVID-19.

Em virtude do supracitado, percebe-se uma clara relação entre sequelas fisiológicas, neurológicas e psicológicas em pacientes que manifestam síndrome pós-covid. Os artigos selecionados para a realização desta revisão de literatura estão em consonância quanto às causas da síndrome, seus principais sintomas neurológicos e, também, quanto aos principais afetados pela doença. Os dados expostos no **Quadro 1** elucidam os pontos chave encontrados pelos respectivos autores dos artigos, bem como seus objetivos de pesquisa e suas considerações acerca dos resultados.

Quadro 1. Artigos incluídos na análise da mini revisão integrativa de literatura.

AUTORIA (ANO)	ESTUDO	OBJETIVOS DO ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS	RECOMENDAÇÕES/ CONSLUSÕES
NAIK et al. (2021).	Estudo observacional prospectivo randomizado.	Descrever a incidência e os fatores de risco de sequelas pós-COVID-19 na população do norte da Índia.	Observou-se que o sintoma longo de COVID predominante em indivíduos portadores da síndrome foi mialgia (4,4%), seguido por dispneia (3,4%) e fadiga (1,8%).	Em conclusão, os sintomas mais persistentes dos pacientes diagnosticados na síndrome pós-covid foram mialgia, dispneia e fadiga. A análise comparativa entre os indivíduos que não necessitaram de hospitalização e os que foram hospitalizados, o estudo indica que estes últimos tiveram uma maior probabilidade em apresentar os sintomas longos presentes na síndrome pós-covid.

Continua...

NEHME et al. (2021).	Entrevista padronizada randomizada.	Caracterizar de 7 a 9 meses após o diagnóstico de COVID-19.	Dos 629 participantes do estudo que concluíram as entrevistas de base, 410 concluíram o seguimento de 7 a 9 meses após o diagnóstico do COVID-19; 39,0% relataram sintomas residuais. A fadiga foi o sintoma mais comum relatado, seguido pela perda de paladar ou olfato, dispneia e dor de cabeça.	Sintomas residuais após a infecção pelo SARS-CoV-2 são comuns entre pessoas jovens e saudáveis seguidas em ambiente ambulatorial. Essas descobertas ajudam a reconhecer o impacto de longo prazo em uma doença amplamente medida pelo número de mortes até o momento, promovem a comunicação sobre as sequelas do SARS-CoV-2
NIESEN et al. (2021).	Ensaio clínico randomizado.	Caracterizar os correlatos cerebrais estruturais e metabólicos da disosmia em pacientes com COVID-19.	Não foi observada anormalidade no sinal de ressonância magnética a jusante do trato olfatório. Foi observada diminuição ou aumento das anormalidades do metabolismo da glicose nas áreas olfativas centrais e neocorticais de alta ordem.	Este estudo PET-MR sugere que a perda súbita do olfato na COVID-19 não está relacionada ao envolvimento central devido à neuroinvasividade do SARS-CoV-2. A perda do olfato está associada a alterações metabólicas cerebrais sutis nas áreas olfativas e corticais de alta ordem, provavelmente relacionadas a processos combinados de diferenciação e reorganização funcional ativa secundária à falta de estimulação olfativa.
ORTELLI et al. (2021).	Ensaio clínico randomizado.	Descrever a fadiga usando investigações neuropsicológicas e neurofisiológicas em pacientes pós-COVID-19 e indivíduos saudáveis.	Observou-se que em ambas as escalas de autoavaliação que medem a fadiga percebida revelaram pontuações significativamente mais altas em pacientes pós-COVID-19 do que em HC. Com relação aos sintomas neuropsiquiátricos, tanto o AES quanto o BDI apresentaram escores significativamente maiores nos pacientes do que no HC.	Foi demonstrado a presença de fadiga neuro-motora e cognitiva central, apatia e disfunção executiva. Um comprometimento cortical da neurotransmissão GABAérgica pode estar subjacente a esses achados. É preciso investigar se tal mecanismo também pode estar presente em outras síndromes de fadiga crônica pós virais.
TAQUET et al. (2021).	Estudo de coorte retrospectivo	Esclarecer a incidência da COVID-19	Os resultados apontam que, entre os pacientes que	Como conclusão, é fato que a COVID-19 longa pode causar sintomas neurológicos. Entre os principais

Continua...

	tivo randomizado	longa, baseado em fatores como idade, gravidade da infecção e presença de comorbidades e encefalopatias.	tiveram COVID-19 longa manifestando sintomas neurológicos, a maioria é portadora de encefalopatias graves, seguidos por pacientes que precisaram de internação em UTI, pacientes hospitalizados e pacientes sem hospitalização. Além disso, a média de idade foi de 46 anos.	sintomas, estão os transtornos de humor, ansiedade, alterações no sono e dificuldade cognitiva. Quando comparado com outras doenças virais, os pacientes recuperados da COVID-19 têm maior chance de desenvolver os sintomas supracitados.
--	------------------	--	--	--

DISCUSSÃO

A pesquisa empreendida por NIESEN *et al.* (2021) foi alicerçada em uma série de testes envolvendo avaliações em pacientes adultos com frequência baixa de comorbidade que relataram ter observados alterações em seus olfatos e paladares através de exames de ressonância magnética que levou a conclusão de algumas alterações na estrutura do cérebro como obliteração bilateral da fissura olfativa nesses pacientes. Contudo, além dos sintomas neurológicos, a neuroinvasão viral pode levar a um desconforto respiratório na COVID-19.

De acordo com JIANG *et al.* (2021), além dos déficits como perda de olfato, paladar e visão foram observados também déficits cognitivos no pós-COVID-19, podendo se manifestar dificuldades de concentração e memorização que antes eram inexistentes. Portanto, os autores concluem que existe uma relação entre déficits cognitivos simples como perda de olfato e paladar até perda de memória de curto prazo com a inflamação acusada pela COVID-19, podendo desencadear mudanças na estrutura cerebral do paciente.

Conforme o estudo de NAIK *et al.* (2021), inúmeras questões englobam a persistência dos sintomas no contexto da síndrome pós-COVID-19. Nessa perspectiva, é válido ressaltar que a pesquisa relaciona a diminuição da excitação neuronal, de neurotransmissores, e uma perceptível estagnação de neurônios motores à suscetibilidade para a fadiga e mialgia como sintomas prolongados da infecção por covid. Em consonância, o relato de caso publicado por MAZZATENA *et al.* (2021), deixa em evidência que a ausência de sinais eletrofisiológicos na região bulbo olfativa resulta na não ativação cerebral sob estimulação olfativa.

Assim como, no ensaio clínico de ORTELLI *et al.* (2021) é enfatizado a apresentação de evidências de fadiga neuromuscular anormal, fadiga cognitiva, apatia e disfunção executiva em pacientes após o contágio por SARS-CoV-2. Analogamente, a meta análise de PREMRAJ *et al.* (2022) deixa em

destaque que após 3 meses após uma infecção aguda da COVID-19, fadiga, disfunções cognitivas – como problemas de memória e dificuldade na atenção – e distúrbios do sono são as principais queixas dos pacientes seguidas de depressão e ansiedade, os quais aumentam significativamente ao longo do tempo.

Dado os artigos supracitados, ainda convém ressaltar que na publicação de NEHME *et al.* (2021), assim como no que foi publicado por DEWANJEE *et al.* (2021), quase um terço das pessoas que apresentaram a doença da COVID-19 demonstraram continuidade dos sintomas ao longo de 30 a 45 dias e 7 a 9 meses após o diagnóstico. Tais sintomas refletem, sobretudo, em aspectos de fadiga, perda de paladar ou olfato, dispneia, dor de cabeça e perda de memória. Por fim, é importante ressaltar que as características vistas nos pacientes mais suscetíveis à apresentação de sintomas do pós-COVID-19, sobressaíram em mulheres, dando enfoque às profissionais de saúde que estavam na linha de frente ao combate do vírus.

Em uma análise feita a partir das pesquisas de pacientes com a doença do coronavírus continua a apresentar sintomas relacionados ao COVID-19 após a fase aguda da doença. Esses sintomas psiquiátricos tiveram prevalência entre os sobreviventes da COVID-19, como depressão, ansiedade, sintomas pós-traumáticos e comprometimento cognitivo podem estar relacionados a fatores psicológicos e lesões neurobiológicas SHER *et al.* (2021), assim como foi citado pelo NIESEN *et al.* (2021) em seu ensaio clínico. Assim como os sintomas neurológicos relacionados ao COVID-19, incluindo anosmia, ageusia, tontura, dor de cabeça e convulsões podem persistir por muito tempo após a doença aguda do COVID-19.

Existe uma alta probabilidade de que os sintomas de doenças psiquiátricas, neurológicas e físicas, bem como danos inflamatórios ao cérebro – que se dão em resposta ao vírus SARS-COV 2 através da liberação de IL-6 pelas células endoteliais, podem desencadear vazamento vascular, ativação do sistema complemento e cascata de coagulação – dos infectados, os quais desencadeiam um comportamento suicida. Os sobreviventes do COVID-19 sem síndrome pós-COVID-19 também podem estar em alto risco de suicídio. Portanto, abordagens psiquiátricas, neurológicas e médicas são necessárias para redução do risco de suicídio entre sobreviventes do coronavírus com ou sem síndrome pós-covid.

No estudo de coorte realizado por TAQUET *et al.* (2021), compreende-se que a incidência de sintomas de COVID-19 longa é notadamente superior em pacientes que possuem encefalopatia prévias como comorbidade. Além disso, depreende-se, também, que a gravidade da infecção, sobretudo com internação em UTIs, corroborou na elevação da frequência de sequelas neurológicas em pacientes recuperados de COVID-19, no prazo de 6 meses após a infecção. Somados aos sintomas fisiológicos, o estudo realizado por ABEL *et al.* (2021) nota-se que alterações psicológicas também são frequentes em pacientes recuperados da doença, tais como fadiga, episódios de psicose e alterações no sono. Estas informações são convergentes com os resultados no estudo realizado por TAQUET *et al.* (2021).

Ao realizar essa mini revisão integrativa, houve dificuldade na seleção de estudos em razão da pouca discussão ainda sobre as síndromes neurológicas-psíquicas-sensitivas pós-COVID-19 por ser um assunto recente, devido ao fato de a pandemia ter iniciado no início do ano de 2020. Em função disso, os artigos não possuem uma base de dados ampla para avaliar o potencial de cronicidade das sequelas da síndrome pós-COVID-19 nos pacientes recuperados a longo prazo.

CONCLUSÃO

Foi analisada as manifestações neurológicas-psíquicas-sensitivas em pacientes pós-COVID-19, sendo que os principais resultados encontrados foram alterações olfativas e psicológicas. Primordialmente, a maioria dos estudos analisados deixaram em evidência que vários dos sintomas permaneciam após o período de contágio com vírus como fadiga, perda do olfato e paladar, dores de cabeça. A presente revisão de literatura indica que em outros estudos feitos por diferentes autores foi identificado a presença de sequelas neurológicas somadas as alterações fisiológicas. Bem como, descobriu-se que a presença de sintomas psicológicos como ansiedade e depressão, podem estar entre pacientes recuperados da COVID-19 com ou sem síndrome pós-COVID-19.

Acredita-se que ainda haverá um crescente número de publicações sobre as manifestações da síndrome pós-COVID-19, em virtude do quão recente e pouco discutido é esse assunto, o que poderá ser benéfico para uma melhor compreensão da relação de contágio do vírus e os seus efeitos no corpo humano nas áreas neurológicas-psíquicas-sensitivas.

REFERÊNCIAS

ABEL, K. M. *et al.* Association of SARS-CoV-2 Infection With Psychological Distress, Psychotropic Prescribing, Fatigue, and Sleep Problems Among UK Primary Care Patients. **JAMA Netw Open**, v. 4, n. 11, 2021.

ANAYA, J. M. *et al.* Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. **Elsevier Public Health Emergency Collection**, v. 20, n. 11, p. 102947, 2021.

DEEB, A. *et al.* Neurological Presentations of COVID-19: Characteristic Features in a Case Series of Hospitalized Patients from Abu Dhabi, UAE. **Biomed Res Int**, 2021.

DEWANJEE, S. *et al.* Emerging COVID-19 Neurological Manifestations: Present Outlook and Potential Neurological Challenges in COVID-19 Pandemic. **Molecular neurobiology**, v. 58, n. 9, p. 4694-4715, 2021.

JIANG, D. H. *et al.* Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A State-of-the-Art Review. **JACC Basic Transl Sci**, v. 6, n. 9, p. 796-811, 2021.

GASMI, A. *et al.* Neurological Involvements of SARS-CoV-2 Infection. **Nature Public Health Emergency Collection**, v. 58, n. 3, p. 944-949, 2020.

MAZZATENA, A. *et al.* Electrophysiological and olfactometric evaluation of long-term COVID-19. **Physiological reports**, v. 9, n. 18, 2021.

NAIK, S. *et al.* Post COVID-19 sequelae: A prospective observational study from Northern India. **Drug Discoveries & Therapeutics**, v. 15, n. 5, p. 254-260, 2021.

NEHME, M. *et al.* Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting. **Ann Intern Med**, v. 174, n. 9, p. 1252-1260, 2021.

NIESEN, M. *et al.* Structural and metabolic brain abnormalities in COVID-19 patients with sudden loss of smell. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular**, v. 48, n. 6, p. 1890-1901, 2021.

ORTELLI, P. *et al.* Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. **Journal of the neurological sciences**, 2021.

PREMRAJ, L. *et al.* Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. **J Neurol Sci**, v. 434, 2022

SHER L. Post-COVID Syndrome and Suicide Risk. **QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians**, v. 114, n. 2, p. 95-98, 2021.