

Identificação e abordagem de complicações neurológicas pós-COVID-19: uma revisão bibliográfica

Identification and management of post-COVID-19 neurological complications: a bibliographic review

Identificación y abordaje de las complicaciones neurológicas post-COVID-19: una revisión bibliográfica

DOI:10.34119/bjhrv7n2-460

Originals received: 03/22/2024

Acceptance for publication: 04/10/2024

Bárbara Rodrigues Amaral de Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)

Endereço: Brasília, Distrito Federal, Brasil

E-mail: barbara.raoliveira@gmail.com

Carla Thaysa de Melo Cerqueira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)

Endereço: Brasília, Distrito Federal, Brasil

E-mail: carla.thaysa@sempreceub.com

Davi Gabriel Amaral de Oliveira

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)

Endereço: Brasília, Distrito Federal, Brasil

E-mail: davi.gabriel@sempreceub.com

Vitor Borges Japiassu

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)

Endereço: Brasília, Distrito Federal, Brasil

E-mail: vitorjapiassumed@gmail.com

Gabriel Machado de Castro

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)

Endereço: Brasília, Distrito Federal, Brasil

E-mail: gabriel.mc@sempreceub.com

João de Sousa Pinheiro Barbosa

Doutor em Ciências e Tecnologias em Saúde pela Universidade de Brasília

Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)

Endereço: Brasília, Distrito Federal, Brasil

E-mail: joao.barbosa@ceub.edu.br

RESUMO

Este artigo aborda as complicações neurológicas pós-COVID-19, com ênfase na identificação precoce, avaliação clínica e estratégias de abordagem terapêutica. A revisão integrativa da literatura examina as manifestações neurológicas após a infecção por SARS-CoV-2, destacando os sintomas mais comuns, os mecanismos patológicos subjacentes e as ferramentas diagnósticas disponíveis. Além disso, fornece recomendações baseadas em evidências para o manejo clínico e terapêutico dessas complicações, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados e contribuir para uma compreensão mais profunda dessas sequelas neurológicas após a infecção por COVID-19. A pesquisa ressalta a complexidade das complicações neurológicas, sua relação com manifestações psiquiátricas e a importância da vigilância contínua da segurança das vacinas COVID-19.

Palavras-chave: complicações neurológicas, COVID-19, manejo terapêutico, manifestações psiquiátricas, sintomas.

ABSTRACT

This article addresses neurological complications following COVID-19, with an emphasis on early identification, clinical assessment, and therapeutic management strategies. The integrative literature review examines neurological manifestations after SARS-CoV-2 infection, highlighting the most common symptoms, underlying pathological mechanisms, and available diagnostic tools. Additionally, it provides evidence-based recommendations for the clinical and therapeutic management of these complications, aiming to improve the quality of life for affected patients and contribute to a deeper understanding of neurological sequelae after COVID-19 infection. The research underscores the complexity of neurological complications, their relationship with psychiatric manifestations, and the importance of continuous monitoring of COVID-19 vaccine safety.

Keywords: neurological complications, COVID-19, therapeutic management, psychiatric manifestations, symptoms.

RESUMEN

Este trabajo aborda las complicaciones neurológicas posteriores a COVID-19, con énfasis en la identificación temprana, la evaluación clínica y las estrategias de abordaje terapéutico. La revisión integrativa de la literatura examina las manifestaciones neurológicas después de la infección por SARS-CoV-2, destacando los síntomas más comunes, los mecanismos patológicos subyacentes y las herramientas diagnósticas disponibles. Además, proporciona recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo clínico y terapéutico de estas complicaciones, para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados y contribuir a un entendimiento más profundo de estas secuelas neurológicas después de la infección por COVID-19. La investigación destaca la complejidad de las complicaciones neurológicas, su relación con las manifestaciones psiquiátricas y la importancia de la vigilancia continua de la seguridad de las vacunas contra COVID-19.

Palabras clave: complicaciones neurológicas, COVID-19, manejo terapéutico, manifestaciones psiquiátricas, síntomas.

1 INTRODUÇÃO

O aparecimento do Coronavírus se deu em dezembro de 2019 quando um homem de 41 anos, o qual trabalhava vendendo frutos do mar na cidade chinesa de Wuhan, foi internado no Hospital Central de Wuhan¹. Em fevereiro de 2020, o agente da doença foi denominado coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2)^{2,3}. Segundo estudos de Benjamin Bradley, esse vírus possui uma vasta quantidade de semelhanças com o SARS-CoV, incluindo a preferência de ataque às vias aéreas inferiores e o mesmo receptor de entrada nas células^{3,4}. Tal receptor é chamado de receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), o qual possui maior expressão nos pulmões e no coração².

A infecção por SARS-CoV-2 se dá a partir da união da proteína *spike* do vírus com a ECA-2⁵. Pacientes com histórico de comorbidades apresentam maior expressão da ECA-2, isso pode explicar, por partes, os sintomas respiratórios mais expressados em pacientes com comorbidades prévias^{2,5}. Apesar do vírus possuir mais afinidade com as células epiteliais, ele também pode acometer outras células do corpo⁵. Com isso, vários pacientes também apresentam sintomas neurológicos, sendo os mais comuns as alterações de olfato e paladar¹⁴.

Estudos do artigo de revisão de Alquisiras-burgos, 2021, demonstram a associação entre as infecções virais respiratórias com os sintomas neurológicos, principalmente por levarmos em consideração que existem diversos patógenos respiratórios que ganham acesso ao Sistema Nervoso Central¹. Ademais, o Sistema Nervoso Central (SNC) possui receptores da ECA-2, o que torna ainda mais compreensível o desenvolvimento de manifestações neurológicas⁶. As manifestações neurológicas mais apresentadas são: cefaléia, anosmia, ageusia, tontura, neuralgia e problemas de consciência^{2,3}.

2 OBJETIVO

Esta revisão integrativa da literatura, tem como objetivo analisar de forma abrangente as complicações neurológicas que surgem após a infecção por COVID-19, com ênfase na identificação precoce, avaliação clínica e estratégias de abordagem terapêutica. Pretendemos revisar e sintetizar a literatura científica atual sobre as manifestações neurológicas pós-COVID-19, destacando os sintomas mais comuns, os mecanismos patológicos subjacentes e as ferramentas diagnósticas disponíveis. Além disso, este artigo busca fornecer recomendações baseadas em evidências para o manejo clínico e terapêutico das complicações neurológicas,

visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados e contribuir para uma compreensão mais profunda dessas sequelas neurológicas após a infecção por SARS-CoV-2.

3 METODOLOGIA

É um estudo de revisão integrativa, realizou-se uma extensa busca bibliográfica em bases de dados eletrônicas, como *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), Google Acadêmico e *Brazilian Journal of Health review*. A revisão integrativa da literatura tem como objetivo fornecer uma visão atualizada e abrangente das complicações neurológicas pós-COVID-19, identificando as lacunas no conhecimento e propondo diretrizes para pesquisas futuras.

Foram utilizados os seguintes termos para busca: “manifestações neurológicas relacionadas ao SARS-CoV-2”, “Quais as principais sequelas e consequências de paciente após infecção por COVID-19?”, “Complicações neurológicas pós-COVID-19”, “Manifestações neurológicas após infecção por SARS-CoV-2”, “Neurological complications post COVID-19”, “Neurological complications in patients with COVID-19” e “Abordagem de complicações neurológicas pós COVID-19”.

Para elegibilidade dos estudos nas bases de dados foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos publicados entre 2020 e 2022, em língua portuguesa, inglesa e espanhola, que abordassem complicações neurológicas após a infecção por COVID-19. Em seguida, os artigos foram selecionados com o intuito de sintetizar os resultados acerca do tema em particular mediante leitura criteriosa de diferentes pesquisas. Para a seleção dos documentos, levou-se em conta critérios de inclusão específicos, como a relação direta com os objetivos desta revisão de literatura, produções nacionais e internacionais, nos idiomas inglês, português e espanhol. Logo, os pesquisadores definiram como referencial teórico o total de 18 artigos científicos que datam de 2020 até 2022.

Cada estudo incluído foi avaliado quanto à qualidade metodológica e ao risco de viés por meio de uma abordagem crítica. Os resultados dos estudos foram integrados e discutidos de forma a proporcionar uma visão abrangente das complicações neurológicas pós-COVID-19, sua identificação, seus possíveis mecanismos fisiopatológicos e abordagem terapêutica.

Como critérios de exclusão foram: estudos que não se relacionavam diretamente com complicações neurológicas pós-COVID-19 e estudos que não apresentaram métodos de pesquisa claros ou não forneceram dados relevantes para a revisão.

4 RESULTADOS

Tabela 1. Principais sequelas neurológicas em paciente após infecções por COVID-19.

Base de Dados	Autor/Ano/Periódico	Título	Tipo de Estudo	Principais Achados
PubMed	ALQUISIRAS-BURGOS, Iván et al., 2021. Molecular Neurobiology, 58:520-535.	Neurological Complications Associated with the Blood-Brain Barrier Damage Induced by the Inflammatory Response During SARS-CoV-2 Infection.	Artigo de Revisão	A capacidade do vírus de infectar células cerebrais através da via hematogênica pode afetar diretamente as células microvasculares do endotélio cerebral as quais integram a barreira hematoencefálica, logo, influenciando no início do dano cerebral e, além disso, a ativação da resposta inflamatória contra a infecção representa um importante fator na indução de lesão de tecido cerebral.
Revista Neurociências	BRANDÃO, Arthur Santos et al., 2021. Revista Neurociências. 29:1-16.	COVID-19 e complicações neurológicas: uma pequena revisão sistemática.	Revisão Sistemática	A sintomatologia proporcionada pelo COVID-19 é variável, contudo, nos casos mais graves, podem gerar complicações neurodegenerativas. Neste estudo, as principais complicações neurológicas encontradas após a contaminação pelo vírus foram: Síndrome de Guillain-Barré, Acidente Vascular Cerebral, Encefalopatias, Hemorragias Intracranianas, Anosmia e Algesia.
Brazilian Journal of Health Review	SILVA, Marilia Rosa et al., 2020. Brazilian Journal of Health Review. v. 3, n.5, p. 14810-14829.	Complicações Neurológicas do SARS-CoV-2.	Revisão Integrativa de Literatura	Dados sugerem que os sintomas neurológicos acometeram cerca de 1/3 dos pacientes hospitalizados, levando em consideração que esses sintomas variam de quadros leves - cefaleia, mialgia, hiposmia - à sintomas mais graves, como AVC, encefalopatias e Síndrome de Guillain-Barré. Acredita-se que o mecanismo de ação está ligado à ação nos ECA-2 ou mesmo uma ação do vírus diretamente no tecido nervoso.
PubMed Central	WAN, Dandan et al., 2021. Signal Transduction and Targeted Therapy. 6:406.	Neurological Complications and infection mechanism of SARS-CoV-2.	Artigo	Os possíveis mecanismos de neuro invasão do SARS-CoV-2 incluem invasão pelo nervo olfatório, infecção direta de células endoteliais vasculares e invasão através da indução de respostas inflamatórias que perturbam a barreira hematoencefálica. Este artigo resume os possíveis

				mecanismos neuroinvasores do SARS-CoV-2 com base na pesquisa do SARS-CoV e em estudos de autópsia em pacientes com SARS-CoV-2.
Scielo Brazil	MUNHOZ, Renato Puppi et al. 2020. Arquivos de Neuropsiquiatria, v. 78, n. 5, p. 290-300.	Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review.	Revisão Sistemática	As manifestações neurológicas possuem frequência relevante, ocorrendo em mais de um terço dos pacientes hospitalizados e variando de complicações leves (isto é, hiposmia e mialgia) a complicações potencialmente fatais, como encefalopatia e acidente vascular cerebral. Dados existentes sobre os mecanismos fisiopatológicos que contribuem para algumas destas manifestações neurológicas reforçam a ideia que o vírus do COVID-19 pode ser neuroinvasivo e/ou afetar direta ou indiretamente o SNC ou o SNP.
ULAKES Journal of Medicine	ACCORSI, Daniel Xavier et al. 2020. ULAKES Journal of Medicine, 1 81-87.	COVID-19 e o Sistema Nervoso Central.	Revisão Literária	Nas infecções por SARS-CoV e MERS manifestações como ansiedade, rebaixamento dos níveis de consciência, alucinações, alterações de humor e agitação foram relatados. Ademais, nos casos de SARS-CoV-2, outros sintomas, além dos citados foram observados, como: meningite, encefalite, encefalopatia necrosante aguda (ENA), Síndrome de Guillian-Barré. Segundo estudos, essas manifestações estão relacionadas com a neuroinflamação.
PubMed Central	FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, César et al. 2021. International journal of environmental research and public health, v. 18, n. 5, p. 2621.	Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification.	Classificação integrativa	Foi proposta uma classificação integrativa de acordo com a natureza recidivante dos sintomas pós-COVID, sendo ela: sintomas potencialmente relacionados à infecção (até 4–5 semanas), sintomas pós-COVID agudos (da semana 5 à semana 12), sintomas pós-COVID longos (da semana 12 à semana 24) e sintomas pós-COVID persistentes (durando mais de 24 semanas).
PubMed	PREMRAJ L. et al. 2022. Journal of the Neurological Sciences 434: 120162	Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-	Revisão sistemática	Dentre as características principais da síndrome pós-COVID-19, foram apontadas como principais: Fadiga, disfunção cognitiva (névoa cerebral, problemas de memória, distúrbios de atenção) e distúrbios do sono. Além disso, ainda nesse contexto, manifestações psiquiátricas

		COVID-19 syndrome: A meta-analysis.		como ansiedade e depressão também foram relatadas e aumentam significativamente em prevalência ao longo do tempo.
PubMed	SINGH, Keshav K. et al. 2020. American Journal of Physiology. Cell physiology 319(2):C258-C257.	Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis	Artigo	O SARS-CoV-2 pode afetar a função mitocondrial, tornando o hospedeiro mais suscetível a infecções e complicações de saúde, especialmente em idosos com declínio da ECA2 e funções mitocondriais relacionadas à idade.
PubMed	NAJJAR, Souhel et al. 2020. Journal of Neuroinflammation, v.17; 2020	Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports	Revisão Sistemática	As complicações neurológicas da infecção pelo COVID-19 incluem o estado hiper-inflamatório que pode prejudicar a função neurovascular endotelial adequada, com risco de encefalite. Mais estudos são necessários para o desenvolvimento de agentes imunomodulatórios para promover recuperação neural adequada.
PubMed	MORIN, Charles M. et al. 2021. Sleep Med. 2021 Nov; 87: 38–45.	Insomnia, anxiety, and depression during the COVID-19 pandemic: an international collaborative study	Revisão Sistemática	Durante a primeira onda da pandemia de COVID-19, insônia, ansiedade e depressão se tornaram amplamente comuns. É crucial implementar programas de saúde pública para evitar que esses problemas se tornem crônicos e reduzir os impactos negativos de longo prazo na saúde mental.
PubMed	TAQUET, Maxime et al. 2021. Lancet Psychiatry 8 (5) 416–427	6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records.	Estudo Comparativo	Pacientes hospitalizados, especialmente aqueles em UTIs ou com encefalopatia, têm maior incidência de resultados neurológicos e psiquiátricos durante a incubação por COVID-19. Isso pode ser devido à invasão viral no sistema nervoso, hipercoagulabilidade e efeitos da resposta imune, aumentando o risco de eventos cerebrovasculares, como AVC isquêmico e hemorragia intracraniana.
PubMed	FOTHUI, Majid et al. 2020. Journal of Alzheimer's Disease. n. 76 v. 1, p 3-19.	Neurobiology of COVID-19	Artigo de Revisão	Indivíduos afetados pela COVID-19 podem experimentar diversas manifestações neurológicas, que podem surgir devido a lesões no sistema nervoso central e periférico. Essas lesões podem ser desencadeadas por uma combinação de fatores, incluindo uma resposta

				<p>inflamatória periférico. Essas lesões podem ser desencadeadas por uma combinação de fatores, incluindo uma resposta inflamatória exacerbada, formação de coágulos sanguíneos e danos diretos causados pelo SARS-CoV-2. Mais estudos ainda são necessários para compreender completamente todos os aspectos da neurobiologia do COVID-19.</p>
<p>PubMed</p>	<p>GUTIÉRREZ-ORTIZ, Consuelo et al. 2020. Neurology 95(5):e601-e605.</p>	<p>Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19.</p>	<p>Relato de Caso</p>	<p>Foram descritos dois pacientes com infecção por SARS-CoV-2, os quais apresentaram manifestações neurológicas incomuns, um com síndrome de Miller Fisher e outro com polineurite craniana. Embora a associação entre essas condições possa ser coincidência, devido à relação temporal, a COVID-19 pode ter desencadeado essas manifestações neurológicas por meio da resposta imune anormal.</p>
<p>PubMed Central</p>	<p>DE FELICE, Fernanda G. et al., 2020. Trends in Neurosciences 43(6):355-357.</p>	<p>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System</p>	<p>Artigo de Revisão</p>	<p>Manifestações neurológicas foram observadas principalmente em pacientes com quadros avançados de COVID-19. Foram evidenciados três cenários viáveis, onde o impacto do SARS-CoV-2 no SNC poderia (I) levar diretamente a alterações neurológicas. (II) piorar condições neurológicas pré-existentes e/ou (III) aumentar a suscetibilidade ou agravar os danos causados por outros meios.</p>
<p>PubMed Central</p>	<p>ALIMOHAMADI, Yousef et al. 2020. Journal of Preventive Medicine and Hygiene 61(3): E304-E312</p>	<p>Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a</p>	<p>Revisão Sistemática</p>	<p>Evidenciou-se que os sintomas principais de COVID-19 são febre, tosse, fadiga e dispneia.</p>

		systematic review and meta-analysis.		
PubMed Central	NIAZKAR, Hamid Reza et al. 2020. Neurological Sciences 41, 1667-1671.	The neurological manifestations of COVID-19: a review article	Artigo de revisão	Neste estudo, o COVID-19 foi associado com manifestações neurológicas como confusão, anosmia e ageusia.
PubMed	WILSON, Mitchell et al., 2020. Clinical neurology and neurosurgery. V. 193.	Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in neurology and neurosurgery: A scoping review of the early literature.	Revisão literária	Doenças cerebrovasculares pré-existentes podem ser fatores de risco para resultados desfavoráveis em pacientes infectados por COVID-19. Foi notado também que a infecção por COVID-19 pode se manifestar como sintomatologia neurológica como, por exemplo, dor de cabeça, tontura e anosmia. Além disso, o vírus também parece demonstrar potencial neuroinvasivo.

Fonte da Tabela: Autoral.

5 DISCUSSÃO

Os coronavírus são o maior grupo de vírus causador de infecções respiratórias e gastrointestinais e foi responsável por 3 grandes pandemias nos últimos 21 anos: SARS em 2002/2003, Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 e, atualmente, a COVID-19¹⁵. Estudos apontam que os sintomas mais comuns da COVID-19 são: febre, tosse, fadiga, dispneia e escarro, os quais fazem parte da maioria dos quadros clínicos de pacientes sintomáticos¹⁶. Apesar da maior afinidade do vírus com as células epiteliais do sistema respiratório, o SARS-CoV-2 irá se ligar à enzima conversora de angiotensina 2 e essa ligação irá facilitar a entrada do vírus em células diversas do corpo humano,, dando acesso à estruturas como pulmões, vasos sanguíneos, sistema imunológico e cérebro¹³.

Ademais, faz-se necessário estabelecer parâmetros temporais para definir os sinais e sintomas pós-COVID-19, como a classificação integrativa proposta por Fernández-De-Las-Peñas (2021) que leva em consideração a diretriz publicada pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Segundo tal classificação, os sinais e sintomas podem ser temporalmente divididos em quatro fases: potencialmente relacionados à infecção (4 - 5 semanas após o início dos sintomas), pós-COVID-19 agudos (5 - 12 semanas após o início dos sintomas), pós-COVID-19 longos (12 - 24 semanas após o início dos sintomas) e pós-COVID-19 persistentes (>24 semanas após o início dos sintomas)⁷. Segundo o mesmo estudo, essa diferenciação dos sinais e sintomas “longos” e “persistentes” permite distinguir essas manifestações clínicas de melhora tardia e progressiva, de outras realmente persistentes, de curso prolongado e refratário, com menor probabilidade de resolução espontânea e de maior relevância clínica.⁷

Segundo estudo proposto por Lavienraj Premraj (2020), os diversos sinais e sintomas agudos desencadeados pelo COVID-19, como mialgia, náusea, tontura, cefaléia, e alterações de consciência, podem ter sua etiologia intimamente ligada a alterações neurológicas persistentes. Nesse sentido, o desenvolvimento de micro êmbolos cerebrais, a disfunção da barreira hematoencefálica, a inflamação neural e as subsequentes coagulopatias, além de fatores hospitalares, como o uso de sedativos e de ventilação mecânica, podem ser fatores contribuintes dos sintomas neurológicos pós-COVID-19 de longo prazo.⁹

O estudo permite caracterizar a fadiga, as disfunções cognitivas (como alterações de memória e atenção), e os distúrbios do sono, como os sintomas mais prevalentes na síndrome pós-COVID-19, especialmente 3 meses após a infecção aguda, sendo tais sintomas persistentes e ainda mais prevalentes no longo prazo (6 meses ou mais após a infecção aguda). Outrossim,

é importante ressaltar que sintomas como anosmia, disgeusia e cefaléia, muito comuns na fase aguda da infecção da COVID-19, não são tão prevalentes na síndrome pós-COVID, ou seja, tem uma persistência diminuída e uma resolução eficaz.¹² Outros sintomas como ansiedade, confusão mental, fadiga e insônia, apresentam uma prevalência aumentada na checagem de médio para longo prazo do COVID-19, sugerindo que tais sintomas se mostram mais prováveis de se desenvolver, ou seja, serem desencadeados, do que persistir no período pós-infecção.⁸

Narasimhan S, et al. (2020), em seu relato de caso, propôs teorias para explicar a anosmia e a disgeusia. Esses sintomas estão relacionados com as altas concentrações da enzima conversora de angiotensina 2 que lesionaria as raízes nervosas que conectam os nervos cranianos V, VII, IX e X com o Núcleo do Trato Solitário impedindo, assim, o processamento das informações. Como os nervos vago e trigêmeo são os primeiros a serem afetados, os primeiros sintomas seriam dificuldade de deglutição e vômitos persistentes. Uma outra teoria proposta seria uma resposta inflamatória, causada pelo vírus, nos núcleos do tronco cerebral que promoveriam a desmielinização dos neurônios que causam as alterações de percepção.

Nesse sentido, sintomas persistentes pós-COVID-19 podem surgir de uma combinação de mecanismos biológicos e psicológicos. A permanência a longo prazo do RNA viral nos tecidos cerebrais, causando perdas neurais, e a entrada de células do sistema imune inato pela barreira hematoencefálica disfuncional, causando inflamação neuronal, se materializam como importantes fatores fisiopatológicos para o desenvolvimento dos sintomas e disfunções neurológicas.^{9, 10} Além disso, fatores como o isolamento social, o confinamento, o medo da perda de parentes na pandemia, os traumas da infecção aguda do COVID-19, e as longas estadias em ambientes intensivos hospitalares, podem ser fatores determinantes no surgimento de condições neuropsiquiátricas da síndrome pós-COVID, em especial, os distúrbios do sono.⁸

11 .

As complicações neurológicas após infecção por SARS-CoV-2 têm se mostrado diversificadas e intrigantes, conforme evidenciado pela extensa pesquisa revisada. Munhoz et al. (2020) realizaram uma revisão sistemática que destacou a ampla gama de manifestações neurológicas associadas à COVID-19, incluindo encefalopatia, acidente vascular cerebral, síndromes neuromusculares, entre outras.⁵ Estas complicações podem surgir durante a infecção aguda ou mesmo se manifestar em um estágio posterior como parte da síndrome pós-COVID-19.⁷ Em um estudo retrospectivo de grande escala conduzido por Taquet *et al.* (2021), destacaram a alta prevalência de complicações neurológicas em pacientes recuperados da COVID-19, enfatizando que essas complicações podem persistir a longo prazo.¹² Algumas complicações, como a Síndrome de Miller Fisher e a polineurite cranial, destacadas por

Gutiérrez-Ortiz et al. (2020), acrescentam uma camada adicional de complexidade ao panorama das manifestações neurológicas associadas ao vírus.¹⁴ Além disso, a possível relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e distúrbios neuropsiquiátricos, como insônia, ansiedade e depressão, ressalta a necessidade de uma abordagem abrangente para entender e lidar com essas complicações.¹¹

As manifestações e complicações psiquiátricas que surgem após a recuperação da COVID-19 continuam a ser um foco crítico na pesquisa médica.^{11,12} A prevalência de sintomas psiquiátricos, como ansiedade e depressão, durante a pandemia, foram marcantes e abundantes, destacando o impacto significativo que essa crise de saúde teve na saúde mental da população.¹¹ Taquet et al. (2021), em seu estudo retrospectivo, não apenas confirmaram uma ligação entre a COVID-19 e diagnósticos psiquiátricos subsequentes, mas também identificaram um risco aumentado de transtornos neuropsiquiátricos, como demência e distúrbios de sono, em indivíduos que se recuperaram da infecção.¹² Na meta-análise conduzida por Premraj et al. (2022), foi incluída a avaliação das manifestações neuropsiquiátricas a médio e longo prazo da síndrome pós-COVID, destacando a persistência de sintomas de ansiedade e depressão em pacientes que se recuperaram da infecção, reforçando a necessidade de intervenções psiquiátricas apropriadas, as quais considerem não apenas complicações físicas, mas também as questões de saúde mental em pacientes pós-COVID-19.^{8,11}

As reações neurológicas relacionadas à vacinação contra a COVID-19 também têm sido objeto de estudo e preocupação, e é relevante considerar a literatura revisada ao discutir esse tópico.^{9,10} Embora a maioria dos estudos se concentre nas complicações neurológicas associadas à infecção pelo SARS-CoV-2, é importante mencionar que as vacinas também podem desencadear respostas neurológicas em alguns casos. Singh et al. (2020) e Najjar et al. (2020) exploram a possível relação entre a vacinação e reações neurológicas, destacando que, embora raras, essas reações podem ocorrer. É crucial ressaltar que as reações neurológicas à vacinação tendem a ser leves e temporárias, como dores de cabeça, febre e fadiga. O monitoramento contínuo da segurança das vacinas e a investigação de eventos adversos são aspectos essenciais para garantir a eficácia e a segurança das campanhas de vacinação em andamento em todo o mundo. Portanto, enquanto a pesquisa continua a avaliar as reações neurológicas da vacinação, é importante destacar que os benefícios das vacinas COVID-19 superam amplamente os riscos potenciais, contribuindo significativamente para o controle da pandemia.^{9,10}

O manejo terapêutico das complicações neurológicas pós-COVID-19 é um desafio complexo, e a literatura revisada destaca a necessidade de abordagens multidisciplinares e

personalizadas. Brandão et al. (2021) sugerem que o tratamento deve ser direcionado para as complicações específicas identificadas em cada paciente, com ênfase na reabilitação neurológica.² Ademais, enfatiza-se a importância de monitorar pacientes quanto a potenciais complicações neurodegenerativas a longo prazo e considerar intervenções que visem a prevenção e reversão desses processos.^{8, 13} É importante também considerar a saúde mental dos pacientes, como discutido por Morin et al. (2021), e garantir o acesso a tratamentos psicológicos quando necessário.¹¹

6 CONCLUSÃO

Sendo assim são evidentes as complicações neurológicas após o acometimento pelo o SARS-CoV-2, no entanto, em primeiro momento o vírus atinge o sistema respiratório e com o desenvolvimento do quadro inflamatório e imunológico foi percebido em segundo momento, a predileção também pelo sistema neurológico, assim, causando sintomas em até 1/3 dos pacientes hospitalizados. O SARS-CoV-2 é um vírus RNA de fita simples que utiliza o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) para se aderir às células hospedeiras que o contenha (WILSON; JACK, 2020).

Todo esse quadro ocorre pela preferência do vírus a ECA 2 - a qual possui receptores no pulmão, coração e sistema nervoso central - que se une a proteína spike do SARS- CoV-2. Assim, acarreta nos primeiros sintomas neurológicos, como: cefaléia, tontura, neuralgia, disgeusia, anosmia e alterações de consciência sendo primordial a identificação dessas manifestações, para uma melhor abordagem do quadro. Dessa forma, faz-se-á necessário o uso de classificações para diferenciar acometimentos do sistema nervoso central e periférico ou em ambos. Consoante classificação de Fernández-De-Las-Peñas (2021) as manifestações são divididas em 4 fases: potencialmente relacionados à infecção, pós-COVID agudo, pós-COVID longo e pós-COVID persistente, ou seja, quanto maior o tempo desses sinais e sintomas no paciente sem resolução maior será a pertinência do quadro do paciente.

Diante disso, os sintomas de complicações neurológicas pós-COVID, são advindos dos altos níveis de ECA-2, as quais acometem as ligações nervosas, dificultando a interpretação dos comandos. Outro fator importante é a desmielinização que altera a captação e propagação de informações nos neurônios. Por fim, ficou evidente o conjunto de causas das complicações neurológicas pós-COVID, como, a união de causas biológicas, patológicas e psicológicas.

REFERÊNCIAS

1. ALQUISIRAS-BURGOS, Iván et al. Neurological Complications Associated with the Blood-Brain Barrier Damage Induced by the Inflammatory Response During SARS-CoV-2 Infection. **Molecular Neurobiology**, 58:520-535, 2021.
2. BRANDÃO, Arthur Santos et al. COVID-19 e complicações neurológicas: uma pequena revisão sistemática. **Revista Neurociências**. 29:1-16, 2021.
3. SILVA, Marília Rosa et al. Complicações Neurológicas do SARS-CoV-2. **Brazilian Journal of Health Review**. v. 3, n.5, p. 14810-14829, 2020.
4. WAN, Dandan et al. Neurological Complications and infection mechanism of SARS-CoV-2. **Signal Transduction and Targeted Therapy**. 6:406, 2021.
5. MUNHOZ, R. P. et al. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 78, n. 5, p. 290-300, maio 2020.
6. ACCORSI, Daniel Xavier et al. COVID-19 e o Sistema Nervoso Central. **ULAKES Journal of Medicine**, 2020 1 81-87.
7. FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, César et al. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 5, p. 2621, 2021.
8. PREMRAJ L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Robba C, Fraser J, Cho SM. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. **Journal of the Neurological Science**. 2022 Mar 15;434:120162. doi: 10.1016/j.jns.2022.120162. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35121209; PMCID: PMC8798975.
9. SINGH, K.K., G. Chaubey, J.Y. Chen, P. Suravajhala. Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis, *Am. Journal of Physiology. Cell Phys.* 319 (2) (2020) C258–c267.
10. NAJJAR, S, A. Najjar, D.J. Chong, et al., Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports, **Journal of Neuroinflammation** 17 (1) (2020) 231.
11. MORIN, C.M., B. Bjorvatn, F. Chung, et al., Insomnia, anxiety, and depression during the COVID-19 pandemic: an international collaborative study, **Sleep Med**. 87 (2021) 38–45.
12. TAQUET, Maxime, J.R. Geddes, M. Husain, S. Luciano, P.J. Harrison, 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records, **Lancet Psychiatry** 8 (5) (2021) 416–427.
13. FOTUHI, Majid et al. Neurobiology of COVID-19, **Journal of Alzheimer's Disease**. n. 76 v. 1, p 3-19, 2020.

14. GUTIÉRREZ-ORTIZ, Consuelo et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. **Neurology**, [s.l.], 2020 Aug 4; 95(5):e601-e605.
15. DE FELICE, Fernanda G. et al Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. **Trends in Neuroscience**. 2020 Jun; 43(6): 355–357
16. ALIMOHAMADI, Yousef et al. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene** 2020 Sep; 61(3): E304–E312.
17. NIAZKAR, Hamid Reza et al. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. **Neurological Sciences** 41, 1667-1671, 2020.
18. WILSON, Mitchell P; JACK, Andrew S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in neurology and neurosurgery: A scoping review of the early literature. **Clinical neurology and neurosurgery**. V. 193. Jun, 2020