



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - DCS
CURSO DE MEDICINA

JOSÉ CARLOS DE ANDRADE VIEIRA JÚNIOR

**SEQUELAS NEUROLÓGICAS PÓS-COVID-19 EM PACIENTES NÃO
HOSPITALIZADOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

MOSSORÓ

2024

JOSÉ CARLOS DE ANDRADE VIEIRA JÚNIOR

**SEQUELAS NEUROLÓGICAS PÓS-COVID-19 EM PACIENTES NÃO
HOSPITALIZADOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada a Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como requisito
para obtenção do título de Bacharel em
Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Caio Augusto Martins
Aires

MOSSORÓ

2024

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

J95s Vieira Júnior, José Carlos de Andrade.
Sequelas neurológicas pós-COVID-19 em pacientes
não hospitalizados: uma revisão de literatura /
José Carlos de Andrade Vieira Júnior. - 2024.
65 f. : il.

Orientador: Caio Augusto Martins Aires.
Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Medicina, 2024.

1. COVID-19. 2. Manifestações neurológicas. 3.
COVID longa. 4. Síndrome pós-COVID. 5. Sistema
nervoso. I. Aires, Caio Augusto Martins, orient.
II. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência

Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva

CRB: 15/120

JOSÉ CARLOS DE ANDRADE VIEIRA JÚNIOR

**SEQUELAS NEUROLÓGICAS PÓS-COVID-19 EM PACIENTES NÃO
HOSPITALIZADOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada a Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como requisito
para obtenção do título de Bacharel em
Medicina.

Defendida em: 15 / 04 / 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Caio Augusto Martins Aires (UFERSA)
Presidente

Prof. Dra. Jandira Arlete Cunegundes de Freitas(UFERSA)
Membro Examinador

Prof. Dra. Samila Marissa Pinheiro Gomes(UFERSA)
Membro Examinador

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela minha vida e por todas as oportunidades que me foram ofertadas.

Agradeço aos meus pais, José Carlos de Andrade Vieira e Maria Lidianne Sarmiento de Andrade por todo apoio em meus estudos, pelo exemplo que me deram e por serem um incentivo diário para a conquista do meu sonho. Sou grato a meu irmão, Miguel Cauã Sarmiento de Andrade, por toda companhia, momentos de risada e brincadeiras que auxiliaram a tornar toda a jornada mais leve e divertida. Agradeço a Ana Caroline de Lima Silva por sempre estar presente, me inspirar e me apoiar constantemente para a conquista dos meus sonhos.

Agradeço a meus companheiros de turma, em especial, Márcio Barros Fontes, por todo apoio, palavras de incentivo e momentos de descontração.

Agradeço ao meu Orientador prof. Dr. Caio Aires por todo apoio, direcionamento e paciência na construção dessa pesquisa.

Onde houver amor pela arte da medicina,
também haverá amor pela humanidade
Hipócrates, 400 a.C.

RESUMO

A pandemia de COVID-19 cursou com grandes impactos para a população mundial. A infecção, provocada pelo SARS-CoV-2, possui diferentes apresentações clínicas, variando desde casos assintomáticos a formas mais graves. Ademais, a doença está associada a uma síndrome, a COVID-longa, no qual os efeitos da fase aguda da doença perduram, provocando a permanência e surgimento de sintomas. No contexto dos sintomas neurológicos, o sistema nervoso central, periférico e autônomo podem ser afetados, promovendo uma sintomatologia variada nos pacientes, como fadiga, fraqueza, névoa cerebral, parestesias, disautonomia, anosmia e disgeusia. Com isso, o presente estudo se propôs a descrever as principais sequelas neurológicas decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2 na população não hospitalizada durante a fase aguda da doença, visando reunir evidências científicas sobre a prevalência de sintomas, o perfil dos pacientes, a duração das sequelas, sua gravidade, fatores de risco associados e associar a infecção a possíveis danos estruturais no sistema nervoso. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando-se a base de dados PUBMED, através dos descritores “COVID-19”, “Nervous System Diseases”, “Post-acute COVID-19 syndrome”, sendo incluídos 22 estudos nessa revisão. Identificou-se uma prevalência importante de sintomas neurológicos associados a síndrome pós-COVID, sendo os principais: mialgia, disgeusia, problemas de memória, disfunção olfatória, tontura e dor. Ademais, uma parcela importante de pacientes apresentou não apenas um, mas múltiplos sintomas ocorrendo simultaneamente com um impacto relevante na qualidade de vida. Em relação a duração das sequelas, os estudos indicaram uma duração maior que doze meses, com sintomas que perduram desde a fase aguda ou que surgem na fase longa. Os principais fatores de risco compreenderam a dislipidemia, idade, etnia, dor muscular/articular e sexo. Além disso, a síndrome foi associada a danos estruturais e metabólitos no sistema nervoso, sendo relacionada a alterações vasculares e metabólicas. Portanto, ressalta-se a importância de mais estudos nesse seguimento, principalmente para direcionar o diagnóstico, acompanhamento e possíveis tratamentos dessa condição.

Palavras-chave: COVID-19. Sequelas neurológicas. COVID-longa. SARS-CoV-2. Síndrome pós-COVID. Danos estruturais neurológicos.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has had a major impact on the world population. The infection, caused by SARS-CoV-2, has different clinical presentations, ranging from asymptomatic cases to more severe forms. In addition, the disease is associated with a syndrome, COVID-long, in which the effects of the acute phase of the disease persist, causing symptoms to persist or emerge. In the context of neurological symptoms, the central, peripheral, and autonomic nervous systems can be affected, leading to a variety of symptoms in patients, such as fatigue, weakness, brain fog, paresthesias, dysautonomia, anosmia, and dysgeusia. This study aimed to describe the main neurological sequelae of SARS-CoV-2 infection in the non-hospitalized population during the acute phase of the disease. The goal was to gather scientific evidence on the prevalence of symptoms, patient profiles, duration of sequelae, their severity, associated risk factors, and to associate the infection with possible structural damage to the nervous system. This is an integrative literature review using the PUBMED database. The search terms were "COVID-19," "Nervous System Diseases," and "Post-acute COVID-19 syndrome." A total of 22 studies were included in this review. We identified a significant prevalence of neurological symptoms associated with the post-COVID syndrome. The main symptoms were myalgia, dysgeusia, memory problems, olfactory dysfunction, dizziness, and pain. Furthermore, a significant proportion of patients presented not only one, but multiple symptoms occurring simultaneously, with a relevant impact on quality of life. Regarding the duration of the sequelae, the studies indicated a duration greater than twelve months, with symptoms persisting from the acute phase or emerging in the long phase. The main risk factors included dyslipidemia, age, ethnicity, muscle/joint pain, and sex. In addition, the syndrome was associated with structural and metabolic damage to the nervous system, being related to vascular and metabolic changes. Therefore, the importance of further studies in this field is emphasized, mainly to guide the diagnosis, monitoring, and possible treatments for this condition.

Keywords: COVID-19. Neurological sequelae. Long COVID. SARS-CoV-2. Post-acute COVID-19 syndrome. Neurological structural damage.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	–	Estrutura viral do SARS-CoV-2	23
Figura 2	–	Material genômico do SARS-CoV-2	23
Figura 3	–	Mecanismo hipotético para a neuroinflamação da COVID-19	27
Figura 4	–	Formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio induzidas pela COVID-19	28
Figura 5	–	Fluxograma de seleção dos artigos	34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	–	Prevalência dos sintomas neurológicos por estudo	45
Gráfico 2	–	Prevalência de identificação (%) dos sintomas neurológicos por estudo.....	45
Gráfico 3	–	Prevalência dos sintomas neurológicos por estudo (relatos/séries de casos)	53

LISTA DE MAPAS

Mapa 1	– Países abordados na revisão de literatura	35
--------	---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	– Estudos incluídos na revisão integrativa	36
Quadro 2	– Metodologia, resultados e conclusões dos estudos analisados.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Prevalência dos sintomas por estudo	44
Tabela 2	–	Caracterização do perfil dos pacientes com PASC	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM	Artéria Cerebral Média
ADAM	Proteína Desintegrina e Metaloproteinase
ADEM	Ecefalite disseminada aguda
ANG 1-7	Angiotensina 1-7
CCL3	Quimiocina (C-C motif) Ligante 3
CCL4	Quimiocina (C-C motif) Ligante 4
CCL5/	
RANTES	<i>Regulated On Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted</i>
CDI	Diabetes Insípido Central
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensinogênio 2
EBV	Vírus Epstein-Barr
EHR	Registro Eletrônico de Saúde
ENMG	Eletroneuromiografia
ERN	Espécies reativas de nitrogênio
ERO	Espécies reativas de oxigênio
GBS	Síndrome de Guillain-Barré
GFAP	Proteína Ácida Fibrilar Glial
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônia de Granulócitos e Macrófagos
IFN γ	Interferon Gama
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IL-1	Interleucina-1
IL-2	Interleucina-2
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
IL2R	Receptor de Interleucina-2
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos-1
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
Medline	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>

mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro
NMDAR	Receptor N-Metil-D-Aspartato
NIHSS	Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde
N/L	Relação neutrófilos/linfócitos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PASC	<i>Post-acute COVID syndrome</i>
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET-CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons
QV	Qualidade de Vida
RNA	Ácido Desoxirribonucleico
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SNC	Sistema Nervoso Central
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TNFa	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TMPRSS2	Serina Protease Transmembrana Protease-2
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
&	E
>	Maior que
<	Menor que
=	Igual a

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REFERÊNCIAL TEÓRICO	21
2.1 COVID-19	21
2.3 SARS-CoV-2	22
2.3.1 Fisiopatologia	23
2.4 Síndrome pós-COVID-19	24
2.5 Envolvimento do sistema neurológico na COVID-19	25
2.5.1 Neuroinvasão do vírus SARS-CoV-2	26
2.5.2 Disfunção endotelial	26
2.5.3 Sintomas neurológicos da síndrome pós-COVID	29
3. OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo Geral	31
3.2 Objetivo específicos	31
4. METODOLOGIA	32
4.1 Tipo de Estudo	32
4.2 Coleta de informações	32
4.3 Universo e amostra	32
4.4 Análise dos Dados	33
4.5 Triagem dos Dados	33
5. RESULTADOS	35
5.1 Sintomas	43
5.1.1 Sintomas neurológicos	46
5.1.2 Sintomas autonômicos	47
5.1.3 Fadiga e dor	47
5.1.4 Sintomas neuropsiquiátricos	47

5.1.5 Outros sintomas.....	47
5.1.6 Número de sintomas e duração	48
5.2 Gravidade.....	49
5.3 Fatores de risco	49
5.4 Caracterização do perfil	50
5.4.1 Comorbidades.....	51
5.5 Exames.....	51
5.6 Relatos/séries de caso	53
6. DISCUSSÃO	54
7. CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS	60

1 INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 (do inglês *Coronavirus disease*) cursou com grandes impactos para a população mundial ao relacionar-se à síndrome respiratória aguda grave, provocada pelo SARS-CoV-2, vírus classificado como pertencente ao gênero Betacoronavírus da família *Coronaviridae*, que promoveu milhões de mortes e trouxe consequências globais para a sociedade. Os coronavírus são vírus de RNA de fita única positiva que expressa polimerase dependente de RNA que coordena a produção de mRNAs virais e novos genomas (MALONE et al., 2021). O SARS-CoV-2 se liga às células através da enzima conversora de angiotensinogênio (ECA2) invadindo as células que expressam esses receptores, como pneumócitos, células do endotélio vascular, rim e músculo liso (CAROD-ARTAL, 2020).

A COVID-19 pode se manifestar com diferentes apresentações clínicas, desde formas assintomáticas, mas também formas mais graves. O coronavírus através dos seus mecanismos fisiopatológicos pode provocar manifestações clínicas variadas nos diferentes sistemas do organismo infectado sendo que, quando presentes, os sintomas principais compreendem a fadiga, dispneia, dor e pressão no peito, alterações de paladar e olfato, além de sintomas como cefaleia, artralgia, tontura, anorexia, mialgia, insônia, alopecia, sudorese e diarreia (PERAMO-ÁLVAREZ; LÓPEZ-ZÚÑIGA; LÓPEZ-RUZ, 2021).

A COVID-19 pode ocorrer de forma aguda, com sintomas que persistem até quatro semanas ou de forma longa, que compreende as condições associadas à pós-COVID, sequelas pós agudas da COVID-19 (PASC, do inglês *Post-acute sequelae of COVID-19*) ou COVID-longa, que envolvem a permanência de sintomas por mais de quatro semanas (TALHARI et al., 2023).

Durante a fase aguda da doença o envolvimento do sistema neurológico pode ser associado a atividade direta do vírus sobre o sistema nervoso associado a um possível neurotropismo dos coronavírus ou através de mecanismos inflamatórios/imunomediados que podem levar à alteração na atividade cerebral (GRACH et al., 2022). O acometimento neurológico envolve múltiplos mecanismos (inflamatórios, imunomediados e vasculares) (BROWN et al., 2023).

A partir dos danos e alterações causados pelos diferentes sistemas do corpo humano, percebe-se também a prevalência de sintomas neurológicos após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2, sendo denominada síndrome pós-COVID. Os sintomas mais comuns em pacientes com alta hospitalar compreendem a fadiga ou fraqueza muscular, ansiedade, depressão, dificuldade para andar e problemas relacionados ao sono. Além disso, pacientes com quadros mais leves

relatam amnésia, síndrome disexecutiva, ataxia, vertigem, parestesias e sintomas de disautonomia. A população com quadro agudo leve/assintomático, ou seja, que não necessitou de oxigênio suplementar ou internação hospitalar, ainda não é muito abordada na literatura e ocorre a necessidade de melhores investigações acerca dessa população, que mesmo possuindo uma fase aguda leve, pode apresentar uma prevalência importante na síndrome pós-COVID, também com sintomas graves e que acabam por impactar a qualidade de vida (GRAHAM et al., 2021).

Diante disso, levantam-se preocupações acerca das possíveis sequelas e complicações relacionadas à infecção por este coronavírus, no qual estudos da literatura demonstram que algumas sequelas podem perdurar por tempo desconhecido e sendo que já foram relatados casos de complicações mais graves como Guillain-Barré (GBS), encefalite imunológica pós-infecciosa, vasculite do Sistema Nervoso Central (SNC), eventos trombóticos e mielite (BEGHI et al., 2022).

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 COVID-19

A doença de 2019 do coronavírus (COVID-19) é uma doença causada pelo coronavírus tipo 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) que é caracterizada por sintomas respiratórios, além de poder evoluir com apresentação multissistêmica grave no organismo infectado (GRISANTI et al., 2022). Essa infecção tomou perspectivas globais a partir de 2019 e apresentou como ponto de origem a cidade de Wuhan, na China, onde foram localizados os primeiros isolados do vírus responsável pela pandemia (MAO et al., 2020). A doença apresenta desde casos assintomáticos e manifestações leves até casos mais graves que necessitam de terapia intensiva, além de estar associada a complicações como síndrome do desconforto respiratório agudo, trombose, doenças cardiovasculares, neurológicas e outras doenças infecciosas (IMOTO et al., 2022). O coronavírus é caracteristicamente associado a infecções do trato respiratório superior e sintomas semelhantes a gripe, no entanto, atualmente é reconhecido como uma doença de múltiplos órgãos e apresenta uma distribuição multissistêmica associada a disfunções pulmonares, neurológicas, cardíacas e gastrointestinais (GRAHAM et al., 2021).

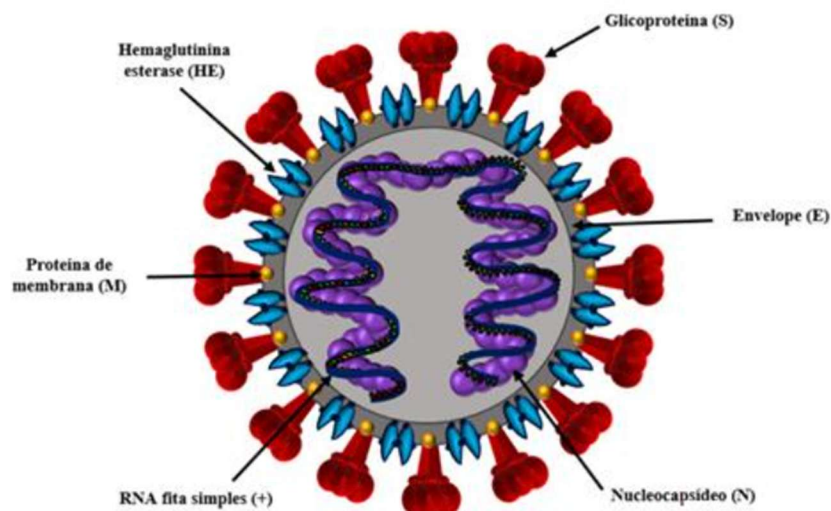
Segundo os dados coletados pela organização mundial de saúde (OMS), atualmente temos 770 milhões de casos confirmados da infecção pelo coronavírus e aproximadamente 7 milhões de mortes confirmadas. No Brasil, de acordo com os dados contabilizados pelo Ministério da Saúde através das secretarias de saúde, atualmente temos 38 milhões de casos confirmados com uma incidência de 18 mil casos a cada 100.000 mil habitantes e mais de 700 mil óbitos acumulados, apresentando uma taxa de mortalidade de 336,7 a cada 100.000 mil habitantes e letalidade de 1,9%. As maiores taxas de incidência e mortalidade foram nos estados da região Centro-Oeste do país. Quanto aos fatores de risco associados a maiores taxas de óbito durante a fase aguda da doença estão associados: sexo masculino, comorbidades pré-existentes, população negra e asiáticos, além de maior idade (BROWN et al., 2023).

A doença pode ser caracterizada em assintomática, leve, moderada, grave e crítica. Os quadros assintomáticos compreendem a população sem sinais e sintomas, já os pacientes leves apresentam sinais e sintomas, mas que não apresentam dispneia ou alterações imaginológicas que sugiram alterações pulmonares. O paciente com doença moderada é aquele com acometimento pulmonar e saturação de oxigênio >94% em ar ambiente. Já a população grave compreende um valor de saturação <94% em ar ambiente, com sinais de insuficiência

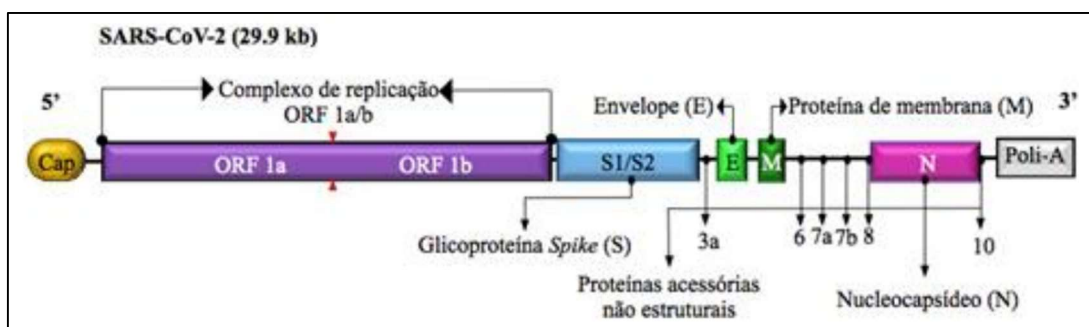
respiratória e infiltrados grandes (>50%). Por fim, existe ainda uma classificação de doença crítica que envolve a insuficiência respiratória, sepse, choque e disfunção de órgãos (SBIB, 2023).

2.3 SARS-CoV-2

O vírus SARS-CoV-2 é um vírus envelopado classificado como pertencente ao gênero Betacoronavírus da família *Coronaviridae* com material genético baseado em RNA de fita simples positiva composto por cinco proteínas estruturais: envelope (E), dímero hemaglutinina-esterase (HE), membrana (M), nucleocapsídeo (N) e proteínas *spike* (S), compostas pelas subunidades S1 e S2 (Figura 1). As proteínas M são responsáveis pelo processo de montagem da partícula viral, já as proteínas N possuem função de proteção do material genômico viral. As glicoproteínas S formam as espículas, componentes da coroa que determina o nome coronavírus, essenciais para as interações entre o vírus e seu hospedeiro, são divididas em duas subunidades e mutações podem provocar mudanças na transmissibilidade do vírus ou na virulência. A subunidade S1 é a responsável pela ligação do vírus à membrana celular através do domínio de ligação ao receptor. A subunidade S2 promove a fusão e endocitose do vírus através da protease transmembrana serina protease-2 (TMPRSS2) e o domínio 17 da ADAM metallopeptidase. Desse modo, a partir da liberação do material genético do vírus no interior da célula hospedeira é dado início ao processo de replicação, tradução, montagem e exocitose de novos vírus (BEYERSTEDT; CASARO; RANGEL, 2021). Além disso, tem-se o dímero hemaglutinina-esterase que é responsável pelo reconhecimento do ácido siálico presente na membrana das células pulmonares, diante disso, atua na patogênese viral ligada ao trato respiratório. O material genômico do SARS-CoV-2 apresenta aproximadamente 29,9 kilobases de carga genética, sendo que 2/3 compreende janelas de leitura aberta (ORF, do inglês *Open Reading frame*), que codificam as proteínas estruturais (S, E, M e N), proteínas não estruturais, como o complexo de replicação (ORF1a e ORF1b) e proteínas acessórias (ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 e ORF10), conforme descrito na Figura 2 (PEREIRA; CRUZ; LIMA, 2021).

Figura 1 – Estrutura viral do SARS-CoV-2

Fonte: PEREIRA; CRUZ; LIMA, 2021.

Figura 2 – Material genômico do SARS-CoV-2

Fonte: PEREIRA; CRUZ; LIMA, 2021.

2.3.1 Fisiopatologia

Na doença causada pelo coronavírus espera-se três possíveis mecanismos fisiopatológicos que compreendem alterações imunológicas e dano proveniente do estado inflamatório causado pela infecção aguda; sequelas após uma doença crítica, que envolve a síndrome pós-terapia intensiva; e alterações patofisiológicas específicas envolvendo o vírus (NALBANDIAN et al., 2021).

Quanto a fisiopatologia da doença em questão temos como ponto chave ECA2 que é o receptor que possibilita a entrada do SARS-CoV-2 nas células, sendo os principais alvos de replicação as células ciliadas da mucosa respiratória e as células sustentculares da mucosa olfatória. A ECA2 faz parte do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) estando presente no endotélio dos vasos pulmonares, rins e vasos sanguíneos e é responsável pelo controle da função circulatória, através da sua potente atividade vasoconstritora, além disso,

reduz a excreção de sal e água pelos rins através da constrição das arteríolas renais e da atividade direta sobre as células tubulares, o que promove o aumento do volume do líquido extracelular, desse modo, auxilia no controle da pressão arterial (HALL; HALL, 2021).

A fisiopatologia envolve manifestações sistêmicas que levam a consequências sistêmicas como hipóxia, sepse e desarranjo metabólico (BROWN et al., 2023). A COVID-19 entra em contato com o domínio receptor de ligação da proteína *spike* que possibilita a ligação com a ECA2 e em sua apresentação aguda promove, através dos seus mecanismos fisiopatológicos a toxicidade viral direta, dano vascular, desregulação imunológica, estado hiper inflamatório e estado de hipercoagulabilidade, além de alterar o funcionamento da ECA2 (NALBANDIAN et al., 2021).

2.4 Síndrome pós-COVID-19

A COVID-19 pode ocorrer de forma aguda, com sintomas que persistem até quatro semanas ou de forma longa, que compreende as condições associadas à pós-COVID, sequelas pós agudas da COVID-19 ou COVID-longa, que envolvem a permanência de sintomas por mais de quatro semanas. Além disso, existe a divisão entre sintomas contínuos da COVID que permeiam entre quatro e doze semanas e a síndrome pós-COVID-19 propriamente dita para os sintomas que persistem por mais de 12 semanas após o início do quadro agudo (TALHARI et al., 2023). Quanto aos dados já presentes na literatura, tem-se que após o seguimento de um ano cerca de 28% dos pacientes com anomalias pulmonares, mostradas meses após a infecção, apresentam algum grau de redução da função pulmonar (LOPEZ-LEON et al., 2021)

A prevalência da síndrome pós-COVID-19 demonstrada na literatura está associada à gravidade da doença, hospitalização ou não e limita-se aos diferentes métodos de avaliação dos sintomas nos estudos. Quanto aos fatores de risco que envolvem a COVID-longa, associam-se principalmente ao sexo feminino, a presença de autoanticorpos, comorbidades (hipertensão, sobrepeso, obesidade, asma, condições psiquiátricas, diabetes tipo 2) e presença de RNA viral no sangue (TALHARI et al., 2023). Além disso, alguns estudos mostram que a viremia pelo vírus Epstein-Barr (EBV) durante a fase aguda da doença pelo coronavírus pode ser um preditor de uma maior persistência dos sintomas associados à síndrome, no qual pode ocorrer uma reativação do EBV induzida pela inflamação associada ao mecanismo fisiopatológico do coronavírus, assim como outros vírus como o citomegalovírus, enterovírus e herpesvírus (LOPEZ-LEON et al., 2021).

2.5 Envolvimento do sistema neurológico na COVID-19

O sistema nervoso é responsável por processar uma vasta quantidade de informações, através da recepção, processamento e envio de estímulos. Ele pode ser dividido em sistema nervoso autônomo (SNA), periférico (SNP) e central (SNC), onde estão presentes cerca de 100 bilhões de neurônios que realizam funções de recepção sensorial, efetores motores e processamento de informações (GREENBERG, 2018). Todo esse conjunto de informações que passa por essa centena de bilhões de neurônios constantemente é transmitido através de vias de comunicações entre os neurônios denominadas sinapses, que também são responsáveis pelo armazenamento de informações. Anatomicamente, o SNC pode ser dividido ao nível da medula espinhal, que representa um sistema de condução com o sistema nervoso periférico, nível cerebral inferior, responsável pelo controle da pressão arterial (PA), respiração, equilíbrio além de alguns padrões emocionais e, por fim, nível cortical, responsável por inúmeras funções específicas (HALL; HALL, 2021).

O SNA é responsável pelo controle de dois sistemas, o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático que atuam por meio de reflexos viscerais ativados por centros na medula espinhal, tronco encefálico e no hipotálamo. São responsáveis pelo controle de diversas funções vitais, como a PA, a respiração, a temperatura, a digestão e a circulação sanguínea. É responsável por auxiliar o controle do corpo à estímulos externos, perpetuando a homeostasia (HALL; HALL, 2021).

O SNP corresponde as estruturas responsáveis pela conexão entre o SNC e os órgãos-alvo de suas fibras. É constituído por plexos, nervos cranianos, espinais e das extremidades. Diante disso, promove as vias de passagem da informação, seja sensorial, motora ou autônoma (GREENBERG, 2018).

Durante a fase aguda da doença o envolvimento do sistema neurológico pode ser associado a atividade direta do vírus sobre o sistema nervoso associado a um possível neurotropismo dos coronavírus ou através de mecanismos inflamatórios/imunomediados que podem levar à alteração na atividade cerebral (GRACH et al., 2022). Diante disso, a presença de sintomas neurológicos nessa fase e na COVID-longa podem ser oriundos de complicações secundárias a doenças sistêmicas ou mesmo exacerbação de uma condição já existente. Cerca de um terço da população adulta/idosa apresenta sintomas neurológicos como cefaléia, mialgia, anosmia, fadiga, além de manifestações subclínicas e casos mais graves com alteração do estado mental, acometimento de nervos periféricos e acidente vascular cerebral. A prevalência, incidência e características dessas apresentações variam conforme a fonte dos dados coletados

(ambiente hospitalar e ambiente comunitário), tempo de hospitalização e gravidade da doença. É importante considerar os efeitos adversos da terapia intensiva, como a síndrome pós-Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e fraqueza adquirida na UTI (BEGHI et al., 2021).

2.5.1 Neuroinvasão do vírus SARS-CoV-2

Em relação ao estudo neuropatológico, em um estudo post-mortem 53% dos pacientes com coronavírus apresentaram detecção do SARS-CoV-2 no cérebro, além da detecção de proteínas virais nos nervos cranianos e células do bulbo, sendo a principal hipótese que ocorra neuro invasão, com poucas evidências mostrando neurotropismo (DEIGENDESCH, et al., 2020). As principais localizações possíveis de neuro invasão, envolvem disseminação direta por via hematogênica através do plexo coróide, barreira hematoencefálica ou leptomeninges ao redor do bulbo olfatório. O acometimento neurológico envolve múltiplos mecanismos (inflamatórios, imunomediados e vasculares) (BROWN et al., 2023).

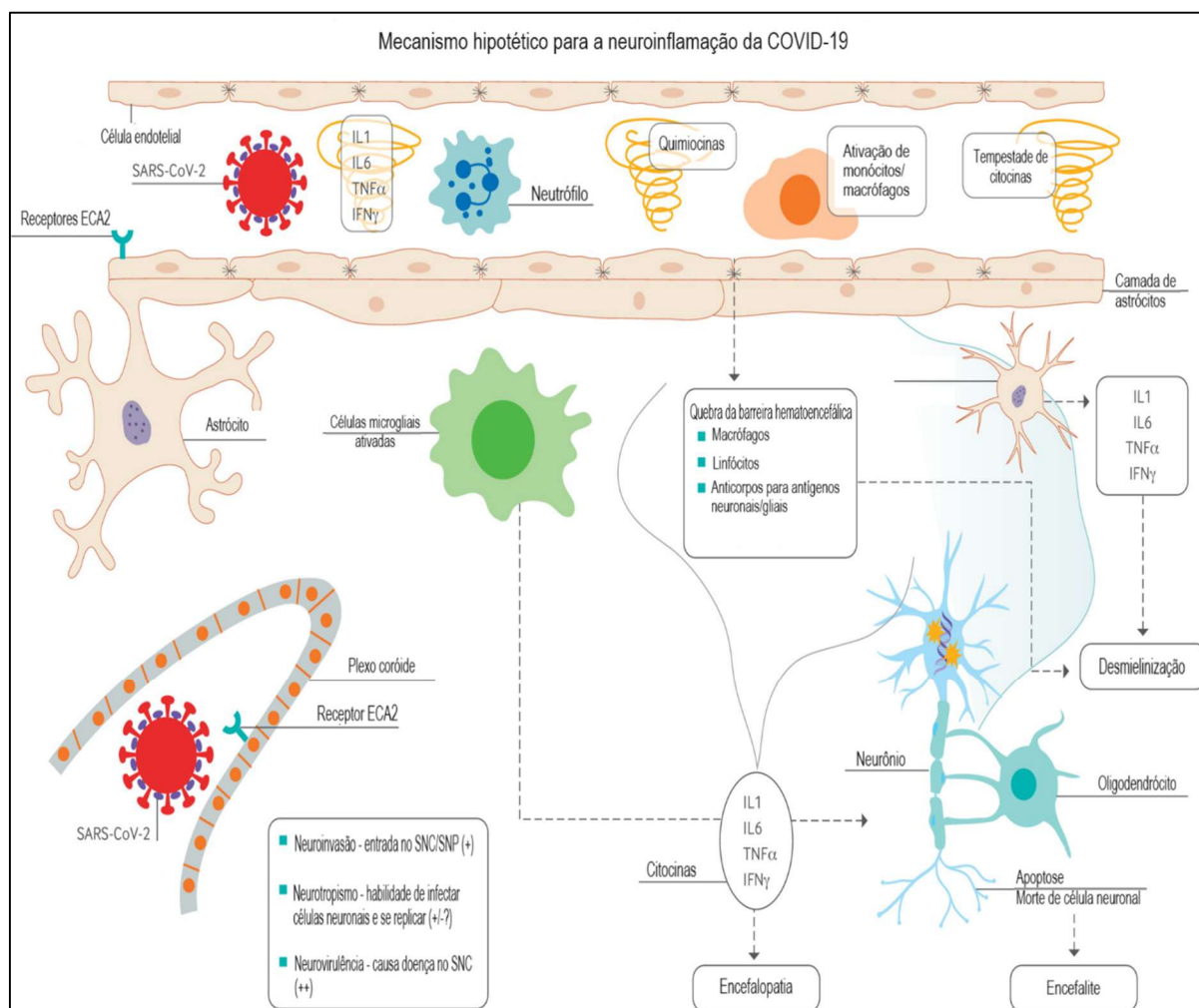
Entre as áreas acometidas, tem-se o envolvimento do tronco encefálico, cerebelo e meninges com achados de astrogliose, ativação da micróglia, infiltração por linfócitos T citotóxicos, desmielinização perivascular, formação de nódulos microgliais e neuronofagia variável (BROWN et al., 2023).

Entre possíveis achados associados a síndrome pós-COVID no sistema nervoso incluem proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) elevado, resposta vagal e hipometabolismo cerebral na tomografia por emissão de pósitrons [OBJ]PET-CT[OBJ], diminuição nas células T CD8+, GM-CSF e CCL4 e alterações nas quimiocinas com aumento significativo de CCL5/RANTES, IL-2, IL-4, CCL3, IL-6, IL-10, interferon gama (IFN γ) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Diante disso, tem-se não apenas sintomas, mas alterações imunológicas e de imagem que corroboram com a persistência dos sintomas mesmo após 9 meses da fase aguda da doença (GRACH et al., 2022).

O cérebro, em algumas localizações pode expressar altos níveis da ECA2 como nos núcleos paraventriculares do tálamo, tronco encefálico, hipotálamo posterior e plexo coroide. Ademais, pode-se encontrar anticorpos IgA e IgG contra o SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano (LCR) originados do soro e transportados pela desregulação da barreira hematoencefálica, sem presença significativa de produção intratecal. Pode ocorrer mimetismo molecular entre proteínas virais e antígenos neuronais, como proteínas Yo e receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR), o que promove desregulação imunológica (Figura 3), com a ativação de monócitos e macrófagos, ativação de astrócitos e posterior desmielinização, encefalopatia,

pela produção das citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, IL1-b, IL-8, IL-2R, IL-10, TNF α , IFN γ) e encefalite, decorrente da apoptose das células neuronais, o que promove a exacerbação da inflamação em andamento, associada também ao aumento de biomarcadores de lesão cerebral como a cadeia leve de neurofilamento e proteína ácida fibrilar glial (GFAP). A exacerbação da produção dessas citocinas está associada ao aumento de indicadores de gravidade de doença e mortalidade (BROWN et al., 2023).

Figura 3 – Mecanismo hipotético para a neuroinflamação da COVID-19

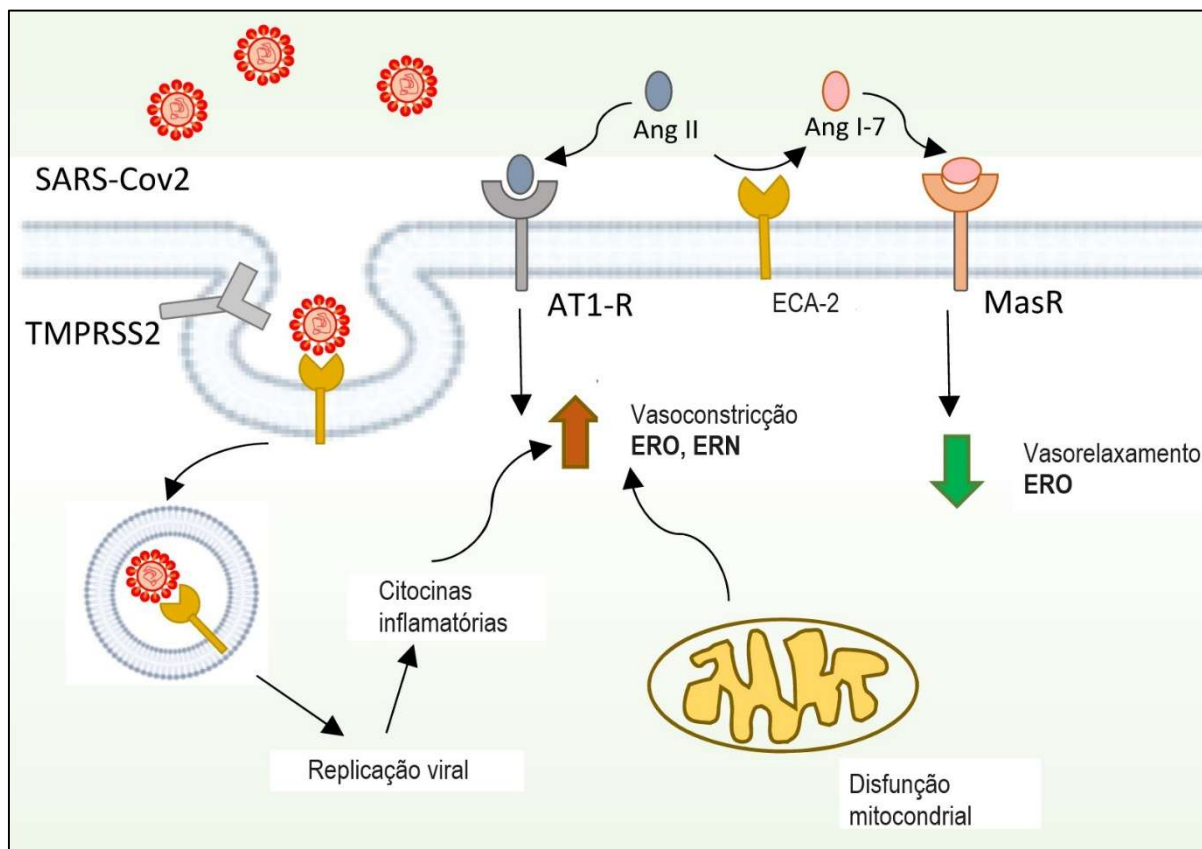


Fonte: adaptado de BROWN, et al. 2023.

Em relação há algumas síndromes descritas como possíveis sequelas associadas à síndrome pós-COVID-19 está a encefalomielite mialgia/síndrome da fadiga crônica, responsável por intolerância ao esforço, fadiga e alterações do sono/cognitivas. Estudos comparando as duas síndromes identificaram muitas semelhanças em relação a um desbalanço do sistema redox que pode levar a inflamação crônica (Figura 4), com redução dos níveis de tióis séricos, produção de citocinas inflamatórias, acúmulo de O₂, disfunção mitocondrial e

formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN). O SARS-CoV-2 pode invadir a ECA2 e a protease transmembrana da proteína serina 2 (TMPRSS2). A ECA2 converte angiotensina II em angiotensina 1-7 (ANG 1-7), diante disso, ocorre um aumento da concentração de angiotensina II, que leva a formação de radicais superóxido (O_2) por meio da sua atuação nos receptores de angiotensina 1 (AT1-Rs), em decorrência da redução da ECA2. Desse modo, é induzida a disfunção mitocondrial e a vasoconstrição, em contrapartida ao mecanismo de vasorelaxamento que seria induzido pela ANG 1-7 ao atuar nos receptores MasR que se torna inibido. Todo o processo é incrementado pela indução do estresse oxidativo oriundo da ativação de neutrófilos e de suas armadilhas extracelulares (PAUL et al., 2021).

Figura 4: formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio induzidas pela COVID-19



Legenda: Angiotensina II (Ang II), angiotensina 1 a 7 (Ang 1-7), protease transmembrana da proteína serina 2 (TMPRSS2), receptores de angiotensina 1 (AT1-R), enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), receptor Mas (MasR), espécies reativas de oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio (ERN); Fonte: adaptado de PAUL et al., 2021.

2.5.2 Disfunção endotelial

A partir do tropismo viral pelas células que expressam ECA2 o coronavírus pode migrar e atacar células endoteliais vasculares, causando dano celular e apoptose. Além disso, o estado pró-inflamatório mencionado anteriormente pode atuar interferindo na atividade endotelial, promovendo uma inflamação do endotélio, através de liberação de fator de von Willebrand, aumento de moléculas de adesão (molécula de adesão intercelular 1, integrinas integrinas $\alpha\beta3$ e P- e E-selectinas), infecção de células responsáveis pela homeostase endotelial, como as células pericíticas, e produção de citocinas endoteliais e quimiocinas. Diante desse mecanismo, a atividade antitrombótica do endotélio é reduzida, o que gera um estado pró-trombótico (SUTANTO; SOEGIARTO, 2023).

2.5.3 Sintomas neurológicos da síndrome pós-COVID

Os sintomas mais comuns após a recuperação inicial compreendem fadiga, anosmia, disfunção pulmonar e sintomas neurológicos, além de ocorrerem sintomas relacionados a outros sistemas como o cardiovascular e inespecíficos (LOPEZ-LEON et al., 2021). Em relação especificamente aos sintomas neurológicos a literatura traz a presença de névoa cerebral, dor de cabeça, dormência/formigamento, disgeusia, fadiga, anosmia, mialgias, demência, depressão, ansiedade, distúrbio de atenção, transtornos obsessivo-compulsivos, zumbido, entre outros como principais sintomas que persistem após a recuperação da doença de fase aguda (GRAHAM et al., 2021). Além disso uma série de síndromes neurológicas podem ser associadas à COVID-19 como a encefalopatia, associada ao delirium e a psicose, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), Guillain-Barré, encefalite parainfecciosa e pós-infecciosa, mielite transversa, fibromialgia, encefalomielite, síndrome da fadiga crônica, síndrome da taquicardia postural ortostática e acidente vascular cerebral isquêmico (BROWN et al., 2023; GRACH et al., 2022). Ocorre também a presença de sintomas neuropsiquiátricos como dor de cabeça, déficit de atenção, distúrbios do sono e anosmia. É importante salientar que a presença de distúrbios do sono pode corroborar para a apresentação dos distúrbios psiquiátricos, o que necessita de uma abordagem complexa e multifatorial (LOPEZ-LEON et al., 2021).

Quanto ao tempo de duração dos sintomas, a literatura carece de estudos a longo prazo que caracterizem os sintomas específicos e sua duração. Sem levar em consideração a gravidade da doença, cerca de metade dos pacientes com doença leve apresenta sequelas e em questão de

duração alguns sintomas podem apresentar prevalência de 50% na população com sequelas, mesmo após um ano de acompanhamento, o que acaba por afetar a qualidade de vida dos pacientes, desse modo, é essencial o estudo e pesquisa principalmente em relação a variantes como a Omicron, variante da COVID-19 que causa uma doença levemente grave e apresenta uma infectividade elevada (IMOTO et al., 2022). Em relação aos sintomas neurológicos, ocorre diferentes apresentações ao longo do acompanhamento dos pacientes: sintomas que iniciaram com a fase aguda e persistiram, sintomas que surgiram logo após a fase aguda e sintomas que surgiram tardiamente, até mesmo após meses da doença, mecanismo que se dá possivelmente pelo estado pró-inflamatório mencionado anteriormente. Diante disso, estudos demonstram que quase um terço dos pacientes com doença leve a moderada apresentam sintomas a longo prazo associados à COVID-19 em 30 a 45 dias e 7 a 9 meses a partir do diagnóstico, mesmo em ambiente ambulatorial, com alta prevalência de sintoma leves a moderados entre 7 e 9 meses, indicando um possível aspecto duradouro das sequelas (NEHME et al., 2021).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Descrever as principais sequelas neurológicas persistentes decorrentes da infecção leve/assintomática pelo SARS-CoV-2, visando reunir evidências científicas acerca do tema.

3.2 Objetivo específicos

- Identificar as sequelas neurológicas mais comuns decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2 na população não hospitalizada e suas implicações;
- Analisar o perfil dos pacientes associado às sequelas neurológicas;
- Analisar a duração das sequelas neurológicas encontradas;
- Analisar a gravidade das sequelas neurológicas;
- Analisar os fatores associados às sequelas;
- Associar a infecção pelo SARS-CoV-2 a possíveis danos estruturais no sistema nervoso.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura de base única que busca evidências acerca do assunto, sintetizando as informações encontradas nos estudos sobre um determinado tema, identificando possíveis lacunas no qual novos estudos podem preenchê-las.

4.2 Coleta de informações

O presente estudo utilizou como base o banco de dados a *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PUBMED) e os artigos foram selecionados a partir dos descritores estabelecidos no *Medical Subject Headings* (MeSH) do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline). Sendo eles: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “*Nervous System Diseases*”, “*Post-acute COVID-19 syndrome*”. Diante disso, através de operadores booleanos “AND e OR” a pesquisa foi realizada utilizando os descritores através da seguinte formulação: “SARS-CoV-2 OR COVID-19” AND “*Nervous System Diseases*” AND “*Post-acute COVID-19 syndrome*”.

4.3 Universo e amostra

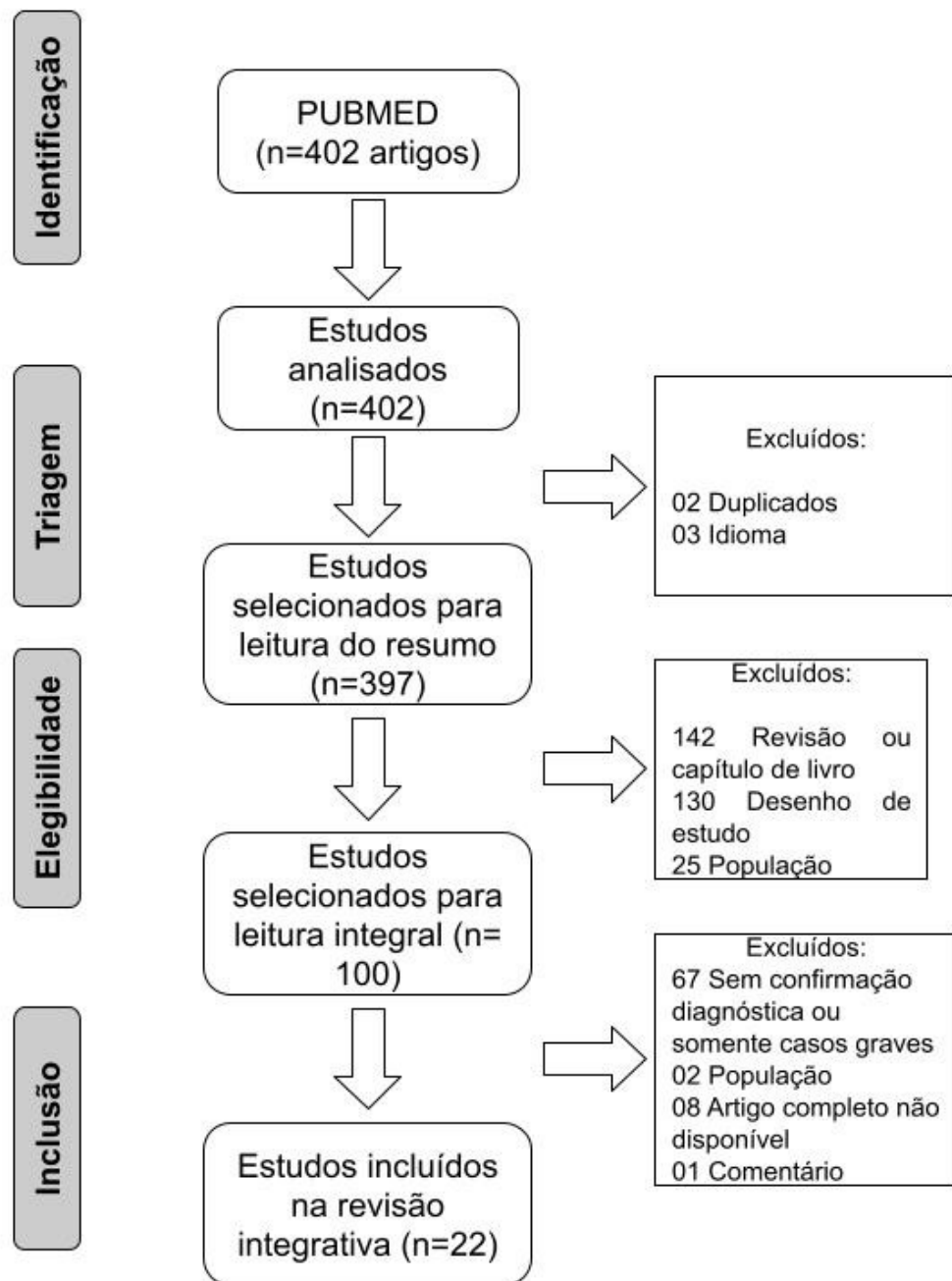
Foi utilizado como critério de inclusão estudos contendo os descritores e que seguem a abordagem do tema proposto (sequelas neurológicas associadas a COVID-19) apresentando os sintomas pós fase aguda da doença que perduram por mais do que 4 semanas, com pacientes que não tenham sido hospitalizados durante a fase aguda da doença, que apresentem diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2 confirmado por reação em cadeia da polimerase (PCR) ou teste rápido. Outros critérios foram a idade maior que 18 anos e que os artigos estejam escritos na língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Como critérios de exclusão foram utilizados: artigos de revisão, capítulos de livro, artigos repetidos, artigos que utilizaram população infantil, estudos de metanálise, estudos direcionados as sequelas da vacinação contra a COVID-19 e presença apenas de sintomas agudos/subagudos.

4.4 Análise dos Dados

A partir disso os dados foram analisados através de análise estatística descritiva, através de percentuais e média aritmética simples para realizar a distribuição da frequência simples, utilizando a ferramenta Google Planilhas. Sendo que a avaliação dos títulos, resumos e do texto completo foi feita através da plataforma do website Rayyan por dois revisores independentes respeitando os critérios de inclusão e em casos de discordância, foi realizada a análise por um terceiro revisor.

4.5 Triagem dos Dados

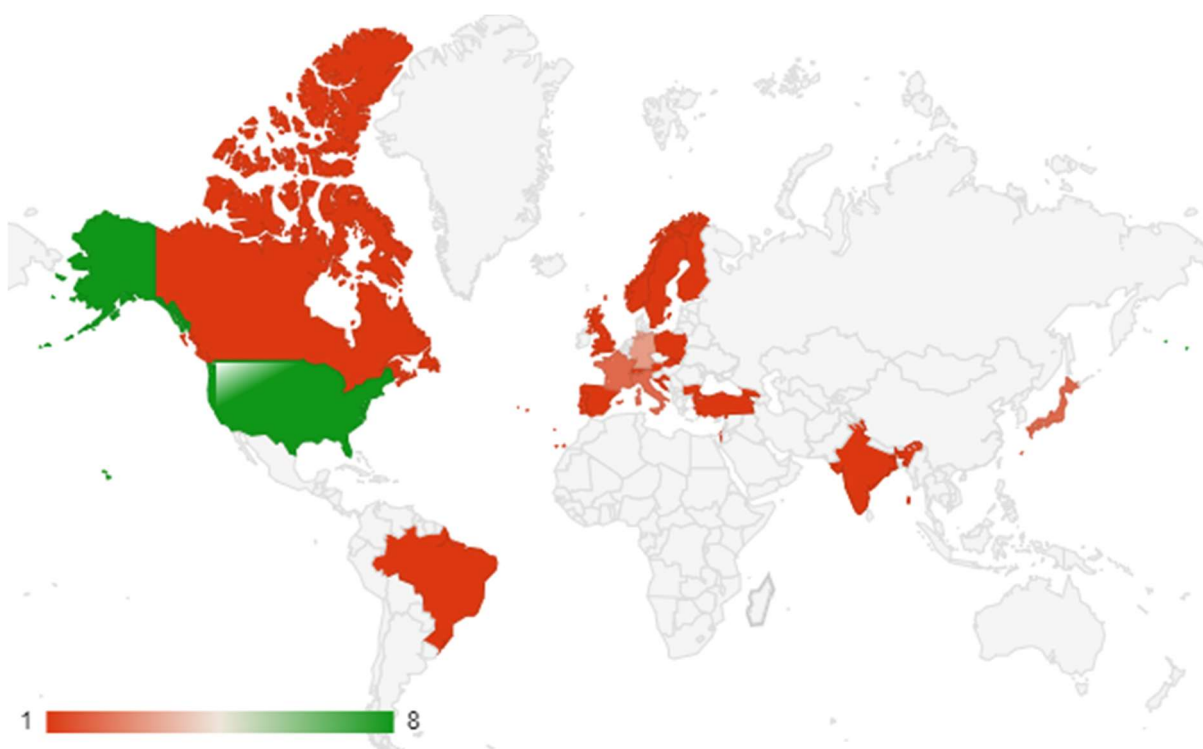
Foram identificados 402 artigos na plataforma PUBMED. Na triagem dos dados, foram removidos artigos que não estavam em português, inglês ou espanhol e artigos duplicados, restando 397 artigos. Estes, por sua vez, passaram para a etapa de elegibilidade, onde foi realizada a leitura dos títulos e resumos, utilizando-se dos critérios de inclusão e exclusão, para selecionar os estudos que iriam ser lidos na íntegra pelos revisores, sendo 142 removidos, por se tratar de revisão de literatura ou capítulo de livro, 130 pelo desenho de estudo e 25 pela população analisada no estudo, o que totalizou 100 estudos. Diante disso, foi realizada a leitura completa dos artigos comparando-os com os critérios de inclusão e exclusão. Destes, 78 não se enquadraram por não descrever população sem internação hospitalar durante a fase aguda da doença; ou por não ter confirmação diagnóstica da doença; pela população que não se enquadrava nos critérios de inclusão; não possuir disponibilidade do artigo completo; ou tipo de trabalho. Assim, após a leitura na íntegra, 22 estudos foram incluídos nesta revisão integrativa. A Figura 4. Apresenta o fluxograma do processo de seleção dos artigos que compõem este estudo.

Figura 5. Fluxograma de seleção dos artigos

5. RESULTADOS

A caracterização dos 22 estudos incluídos nessa revisão encontra-se no Quadro 1. A maioria dos estudos foi publicada no ano de 2021 (41%), seguido de 2022 (32%) e 2023 (27%). O país com o maior número de estudos foi Estados Unidos (32%), seguido de Alemanha (12%), França, Itália e Japão com (8%) cada e os restante dos países com (4%) individualmente (Áustria, Brasil, Bulgária, Canadá, Hong Kong/China, Croácia, Finlândia, Israel, Noruega, Portugal, Suécia, Reino unido, Espanha, Turquia, Índia, Geórgia, Polônia, Suíça, Eslováquia e Singapura) com um estudo cada conforme disposto no Mapa 1.

Mapa 1: Países abordados na revisão de literatura



Fonte: autoria própria, 2024.

Em relação à origem dos pacientes estudados, 16 estudos envolveram pacientes ambulatoriais exclusivamente e 6 estudos com população hospitalar/ambulatorial. Quanto ao tipo de estudo, a maior parte (10 = 45%) foram estudos descritivos tipo relatos/série de caso, seguidos de (5 = 23%) estudo observacional analítico tipo coorte prospectivo, (4 = 18%) analítico transversal, (2 = 9%) coorte retrospectivo e (1 = 4,5%) coorte ambidirecional conforme disposto no Quadro 1. A metodologia, resultados e conclusões dos estudos avaliados estão dispostos no Quadro 2.

Quadro 1. Estudos incluídos na revisão integrativa

Nº do artigo	Título	Periódico	Autoria	Ano	País	Tipo de estudo	Objetivos	Origem dos pacientes
1	Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers"	Ann Clin Transl Neurol	GRAHAM et al.	2021	EUA	Observacional analítico de coorte prospectivo	Caracterizar manifestações neurológicas em portadores de COVID longa	Ambulatorial
2	Multisystem Involvement in Post-Acute Sequelae of Coronavirus Disease 19	Ann Neurol	NOVAK, et al.	2022	EUA	Observacional analítico de coorte retrospectivo	Descrever características cerebrovasculares, neuropáticas e autonômicas de sequelas da COVID-19	Ambulatorial
3	A cross-sectional, multicenter survey of the prevalence and risk factors for Long COVID	Nature	IMOTO et al.	2022	Japão	Observacional analítico transversal	Identificar fatores de risco e efeitos na qualidade de vida das sequelas da COVID-19 longa	Misto
4	Sleep symptoms are essential features of long-COVID - Comparing healthy controls with COVID-19 cases of different severity in the international COVID sleep study (ICOSS-II)	J. Sleep Res	MERIKANTO et al.	2023	16 países	Observacional analítico transversal	Estudar o papel dos distúrbios do sono e da vigília na síndrome pós-COVID	Misto
5	Subacute neurological sequelae in mild COVID-19 outpatients	Tuberk Toraks	TASKIRAN-SAG et al.	2022	Turquia	Observacional analítico de coorte prospectivo	Definir sequelas subagudas em pacientes com COVID-19 leve	Ambulatorial
6	Long COVID-19 symptoms: Clinical characteristics and recovery rate among non-severe outpatients over a six-month follow-up	Infect Dis Now	SEANG et al.	2022	França	Observacional analítico de coorte prospectivo	Descrever sintomas persistentes em pacientes ambulatoriais longos COVID-19 não graves e relatar a taxa de recuperação clínica (RC) de 6 meses.	Ambulatorial
7	Post-COVID-19 syndrome: persistent neuroimaging changes and symptoms 9 months after initial infection	BMJ Case Report	GRACH et al.	2022	EUA	Relato de caso	Descrever sintomas persistentes e imagens cerebrais PET anormais na avaliação de um paciente com síndrome pós-COVID-19	Ambulatorial

8	Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study	Current medical research and opinion	MAAMAR et al.	2022	Alemanha	Observacional analítico transversal com grupo controle	Saber se indivíduos com síndrome pós-COVID apresentam mais altos níveis de marcadores inflamatórios	Ambulatorial
9	Mild antecedent COVID-19 associated with symptom-specific post-acute sequelae	PLoS One	WALKER et al.	2023	Geórgia	Observacional analítico de coorte ambidirecional	Identificar fatores de risco associados a sintomas persistentes em adultos que se apresentam às clínicas	Misto
10	Two COVID-19-related video-accompanied cases of severe ataxia-myoclonus syndrome	Polish Jornal of Neurology and Neurosurgery	PRZYTULA, F.; BLADEK, S.; SLAWEK, J.	2021	Polônia	Relato de caso	Relatar dois casos de ataxia-mioclonia pós-COVID	Ambulatorial
11	Racial/Ethnic Disparities in Post-acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in New York: an EHR-Based Cohort Study from the RECOVER Program	J Gen Intern Med	KHULLAR et al.	2023	EUA	Observacional analítico de coorte retrospectivo	Examinar diferenças étnicas em potenciais sintomas e condições de síndrome pós-COVID	Misto
12	Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting	Ann Intern Med	NEHME et al.	2021	Suíça	Observacional analítico de coorte prospectivo	Caracterizar sintomas 7-9 meses após o diagnóstico de COVID-19	Misto
13	Vertebral Algic Syndrome Treatment in Long COVID-Cases Reports	Int J Environ Res Public Health	DZUBERA et al.	2021	Eslováquia	Relato de caso	Relatar dois casos de piora da síndrome algica vertebral com radiculopatia pós infecção pelo SARS-CoV-2	Ambulatorial
14	Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients	J Thromb Thrombolysis	FAN et al.	2021	Singapura	Série de casos	Relatar quatro casos de trombose arterial aguda pós-COVID-19	Ambulatorial
15	Risk factors and characteristics associated with persistent smell loss in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients	Int Forum Allergy Rhinol	SHAHVINI et al.	2021	EUA	Observacional analítico de coorte prospectivo	Determinar fatores de risco clínico, gravidade e odores associados à disfunção olfatória aguda	Ambulatorial
16	Not myopathic, but autonomic changes in patients with long-COVID syndrome: a case series	Neurol Sci	BOCCI et al.	2023	Itália	Série de casos	Avaliar neurofisiologicamente os portadores da síndrome da COVID longa através de eletroneuromiografia qualitativa e	Ambulatorial

							da avaliação do envolvimento de pequenas fibras	
17	A 30-Year-Old Woman with an 8-Week History of Anxiety, Depression, Insomnia, and Mild Cognitive Impairment Following COVID-19 Who Responded to Accelerated Bilateral Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation Over the Prefrontal Cortex	Am J Case Rep	CHANG et al.	2023	Alemanha	Relato de caso	Relatar caso de mulher que apresentou ansiedade, depressão, insônia e deficiência cognitiva leve após COVID-19 que respondeu a rápida estimulação magnética transcranial	Ambulatorial
18	Ischemic Vasculitis as a Cause of Brain Disorder's in Patients with Long Covid: Case Report	Med Arch	SALIHEFENDIC, N.; ZILDRIC, M.; HUSEINAGIC, H.	2021	Reino unido	Relato de caso	Relatar dois casos de jovens que desenvolveram sintomas neuropsiquiátricos no decorrer da síndrome pós-COVID	Ambulatorial
19	Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: Three migraine-like yet distinct scenarios	Headache	CARONNA et al.	2021	Espanha	Relato de caso	Relatar três casos de dor de cabeça persistente após infecção leve pelo coronavírus	Ambulatorial
20	Central diabetes insipidus (Infundibuloneuro hypophysitis): A late complication of COVID-19 infection	J Endocrinol Invest	MISGAR et al.	2021	Índia	Relato de caso	Relatar um caso de disfunção hipotálamo-pituitária pós COVID-19	Ambulatorial
21	Trigger point injections and dry needling can be effective in treating long COVID syndrome-related myalgia: a case report	J Med Case Rep	ZHA, M.; CHAFFE, k.; ALSARRAJ, J.	2022	EUA	Relato de caso	Relatar a aplicação de injeções e agulhamento seco no dor miofascial decorrente da síndrome pós-COVID	Ambulatorial
22	COVID-19 symptom load as a risk factor for chronic pain: A national cross-sectional study	PLoS One	ROMEISER et al.	2023	EUA	Observacional analítico transversal	Examinar se a gravidade da COVID-19 é um fator de risco para dor crônica	Misto

Legenda: EHR: eletronic health record.

Quadro 2. Metodologia, resultados e conclusões dos estudos analisados

Nº do artigo	Método	Resultado e discussões	Conclusão
1	Estudo prospectivo com 100 pacientes (50 pacientes SARS CoV2 positivo) não hospitalizados. Foram estudados em relação a frequência de sintomas neurológicos, qualidade de vida e avaliações cognitivas.	Principais manifestações neurológicas: nevoeiro cerebral, dor de cabeça, dormência/formigueiro, disgeusia, anosmia, mialgias e fadiga. Tarefas cognitivas e qualidade de vida foram prejudicadas. Provável etiologia autoimune e existe similaridade dos sintomas com a encefalomielite mialgica/síndrome da fadiga crônica.	As sequelas neurológicas e sintomas associados a COVID-longa são prevalentes, prejudicam a qualidade de vida, podem impactar na memória de trabalho e até mesmo mimetizar outras síndromes como a encefalomielite mialgica/síndrome da fadiga crônica. Não houve relação entre início da doença e impressão subjetiva de recuperação.
2	Estudo retrospectivo com 9 pacientes com fadiga crônica, nevoeiro cerebral e intolerância ortostática. Foram analisados quanto a exames autonômicos, cerebrovasculares, respiratórios e neuropáticos (biópsias de pele para avaliação da neuropatia de fibras pequenas) e marcadores inflamatórios/autoimunes.	Pacientes apresentaram disautonomia, dor, nevoeiro cerebral, fadiga e dispneia. Ocorreu alterações cerebrovasculares e a disautonomia foi presente, além de neuropatias finas e marcadores inflamatórios. Ocorreu hipocapnia em ortostase e na posição supina na PASC.	Na síndrome pós-COVID ocorre desregulação cerebrovascular com vasoconstrição arterial cerebral persistente, neuropatia de fibras finas e disautonomia, disfunção respiratória e inflamação crônica.
3	Estudo transversal com 285 pacientes usando questionários e registros médicos em cinco instalações no Japão. Sendo avaliados quanto a presença de sintomas de COVID longa, qualidade de vida, gravidade, fatores de risco e tempo de persistência.	Os sintomas mais comuns foram fadiga, problemas de memória, insônia e dificuldade de concentração. Os seguintes sintomas tenderam a persistir por mais de 12 meses: fadiga, problemas de concentração, problemas de memória, insônia, tontura, cefaleia. Alguns sintomas apresentaram gravidade, demonstrando um provável impacto na qualidade de vida (QV).	Ocorre uma alta prevalência de sequelas mesmo após 1 ano da doença. Fadiga, disgeusia, anosmia, alopecia e insônia como sequelas da COVID-19 podem afetar a QV, mesmo em indivíduos com doença assintomática ou leve.
4	Pesquisa internacional online composta por um total de 15.813 participantes que foram avaliados quanto ao diagnóstico confirmado de C-19, gravidade, prevalência de problemas do sono e outros sintomas de PASC com duração de pelo menos 3 meses.	Os sintomas mais comuns foram fadiga, insônia e sonolência diurna excessiva. Percebeu-se que a perda de olfato de longa duração foi muito mais comum entre os casos assintomáticos em relação aos controles COVID-negativo.	Os sintomas do sono devem ser avaliados de forma mais sistemática. Além disso, ocorre a necessidade de equipes multidisciplinares para o diagnóstico, prevenção e tratamento da síndrome pós-COVID.
5	Estudo envolvendo 50 pacientes não hospitalizados que foram admitidos no serviço por acometimento neurológico pós-COVID-19. Foram avaliados quanto ao histórico dos sintomas, exame neurológico, exame de sangue, inquérito sobre fase aguda.	Os sintomas neurológicos mais frequentes foram dor de cabeça e disfunção cognitiva. Outras sequelas comuns envolvem: distúrbios do sono, anosmia prolongada, ageusia prolongada, fadiga e tonturas.	Como sequelas subagudas da COVID-19 leve, em um grupo relativamente jovem, foram identificadas a disfunção cognitiva, assim como a dor de cabeça como as mais frequentes.

6	Estudo observacional com pacientes ambulatoriais que se consultaram por sintomas persistentes após primeira onda da pandemia de COVID-19 (março-maio de 2020). Foram avaliados quanto a recuperação clínica em 6 meses.	Principais sintomas: astenia/mialgia e cefaleia. Após 6 meses 30% tiveram recuperação completa e 57% parcial. Pacientes com mais de 2 sintomas ao longo dos seis meses compreenderam a parcela de 26%, tendo entre os principais a astenia/mialgia (46%).	Foi observado nesses pacientes ambulatoriais uma recuperação alta, mas em uma boa parcela do estudo aos 6 meses.
7	Paciente foi avaliada através de velocidade de hemossedimentação (VHS), D dímero, hemograma, painel de citocinas, ressonância magnética (RM), PET scan e testes autoimunes e endócrinos.	Foi detectado aumento do MCP-1 que pode estar associado a desregulação imunológica além de um hipometabolismo cerebral generalizado, poupando o giro reto, que pode indicar o início da recuperação.	Foi demonstrado hipometabolismo cerebral na PET scan do cérebro mesmo após 9 meses da infecção aguda, desse modo, ela pode ser um importante futuro marcador da síndrome pós-COVID-19.
8	Estudo transversal que analisou em casos de COVID-19 leve os dados epidemiológicos, variáveis (duração e sintomas) e dados aos três meses após a fase aguda (sintomas e exames laboratoriais).	A síndrome acometeu mais mulheres, os sintomas mais relatados são: fadiga, anosmia, ageusia, mialgia e palpitações. Fatores de risco: contagem de neutrófilos, níveis de fibrinogênio e contagem de neutrófilos ou nível de fibrinogênio ou relação neutrófilos/linfócitos (N/L) (maior em homens).	Ocorrem diferenças relevantes entre os sexos em sintoma e marcadores em relação à síndrome pós-COVID. Foi evidenciado o aumento da contagem de neutrófilos, relação N/N, fibrinogênio e PCR.
9	Estudo de coorte ambidirecional, sendo os sintomas coletados através de questionários. Foram avaliados entre variáveis clínicas e sintomas através de regressão logística multivariável.	Ocorreu doença leve em 171 participantes (52%) que foi associada a maiores chances de fadiga, comprometimento cognitivo subjetivo dores de cabeça e tontura.	A doença leve pela COVID-19 foi associada a sintomas altamente prevalentes com possível pico tardio. Quanto à recuperação, muitas sequelas não melhoraram ao longo do tempo.
10	Foram apresentados dois casos de ataxia-mioclonia seguindo a infecção pela COVID-19 que posteriormente foram comparados com outros pacientes já citados pela literatura.	Foram relatados 2 pacientes com síndromes associadas a ataxia-mioclonia, com início subagudo pós infecção, com presença de bandas oligoclonais tipo 4 no paciente 1 e ondas teta bilaterais em áreas centrais e frontais no encefalograma do paciente 2.	A recuperação é possível após muitas semanas/meses. Os sintomas provavelmente são imunomediados. Ocorre uma significativa relação entre a COVID-19 e a síndrome da ataxia-mioclonia.
11	Estudo de coorte retrospectivo utilizando dados de prontuários eletrônicos, foram enquadrados pacientes com PASC categorizados em brancos não hispânicos, negros não hispânicos e hispânicos avaliando-se características demográficas, sintomas e status de hospitalização.	Indivíduos hispânicos tiveram maiores chances ajustadas de serem diagnosticados com potencial PASC do que indivíduos negros. Pacientes negros apresentaram menor chance de encefalopatia e mal-estar/fadiga. Pacientes hispânicos tiveram maior chance de demência, cefaléia e uma menor chance de encefalopatia e mal-estar/fadiga.	Grupos minoritários étnicos podem ter uma carga de sintomas em geral mais alta na síndrome pós-COVID, mas podem diferir nos tipos de sintomas e condições que experimentam.
12	Entrevista padronizada de com graduação de intensidade de sintomas consistentes com COVID-19. Foram avaliados a cada dois dias (primeiros 10 dias da doença), novamente em 30-45 dias e por fim aos 7-9 meses.	Sintomas identificados: anosmia/ageusia, dor de cabeça, palpitações, perda de equilíbrio, neuropatia, perda de apetite, perda da memória, insônia e dificuldade de concentração. A prevalência de dor de cabeça foi maior ao final do estudo.	Os sintomas persistem por mais de 7 meses após o diagnóstico da doença aguda da COVID-19 e deve ocorrer um acompanhamento a longo prazo desses pacientes.

13	Foi relatado o caso de dois pacientes fisicamente ativos com dor vertebral com irritação radicular resistente ao tratamento conservador sendo realizada a cirurgia de descompressão radicular dentro de 6 meses após a infecção aguda.	Pacientes apresentaram piora da irritação radicular na síndrome algica vertebral após o processo infeccioso pela COVID-19 sustentados por exames de imagem compatíveis sem resposta ao tratamento conservador.	A síndrome algica vertebral com/sem radiculopatia pode ser considerada como um sintoma de COVID longo.
14	Relatar quatros casos de trombose arterial aguda pós-COVID-19 que sofreram avaliação quanto à avaliação hemostática, reabilitação, dias entre sorologia e trombose, RNM cerebral.	Dois pacientes sofreram acidente vascular isquêmico (AVEi) grave de grandes vasos. Apresentando respectivamente: queda com fraqueza aguda do lado direito, afasia global e NIHSS: 23; fraqueza aguda do lado direito, afasia global e NIHSS: 25.	Deve-se avaliar a necessidade de trombotoprofilaxia estendida e realizar uma abordagem multidisciplinar na epidemiologia, patogênese e tratamento da trombose associada à COVID-19.
15	77 indivíduos ambulatoriais da COVID-19 foram submetidos à avaliação olfativa usando teste de identificação breve do olfato de 12 itens, foram avaliados os fatores de risco, assim como uma escala visual analógica subjetiva para a avaliação olfatória persistente.	O principal fator de risco associado à disfunção olfatória foi a dor muscular/articular. 74,6% dos pacientes (n = 67) apresentaram algum grau de disfunção olfatória. 17 pacientes (25,4%) apresentaram perda persistente em seguimento médio de 60 dias.	Disfunção olfatória possui persistência por um período superior a 2 meses, faz-se necessário identificar os fatores de risco e características da disfunção, visando uma melhor recuperação do olfato.
16	Relatar a investigação de 12 pacientes com parestesias e dores em membros/pés através de eletroneuromiografia com agulha (EMG), EMG com agulha e EMG quantitativa.	Não houve evidência de alterações miopáticas.	A pesquisa sugere envolvimento do sistema autonômico, com foco na atividade simpática eferente colinérgica.
17	Relatar caso de mulher com sintomas de ansiedade, depressão, insônia e névoa cerebral pós-COVID-19 tratada com estimulação cerebral.	Ansiedade, depressão, insônia e névoa cerebral persistiram por 8 semanas com melhora a partir da estimulação magnética transcraniana repetitiva bilateral theta burst sobre o córtex pré-frontal.	Novos tratamentos como a estimulação magnética transcraniana repetitiva podem melhorar os sintomas neuropsiquiátricos da COVID-longa.
18	Duas pacientes com sintomas neuropsiquiátricos pós-COVID foram investigadas através de eletrocardiograma, exames laboratoriais, tomografia computadorizada e angiografia.	TC de crânio demonstrou sinais de vasculite isquêmica em ambas as pacientes com sintomas neuropsiquiátricos de aparecimento tardio após a infecção aguda da COVID-19.	Os transtornos neuropsiquiátricos na síndrome pós-COVID-19 são comuns e variam.
19	Observar os fenótipos das dores de cabeça persistente pós-COVID-19.	A cefaleia persistente pós-COVID parece ter diferentes fenótipos, surgindo na fase aguda, ou não e pode se associar a outros sintomas da COVID-longa.	É necessária uma melhor investigação dos aspectos associados à cefaleia persistente no pós-COVID pela presença de diferentes fenótipos clínicos específicos.
20	Relatar caso de paciente com disfunção hipotalâmica, avaliada através de exames bioquímicos e RM com contraste.	A RM com sinais de hipofisite. Paciente desenvolveu a diabetes insipidus central (CDI) após 4-5 semanas da infecção por COVID-19 levando a suspeita de uma complicação tardia.	A anormalidade hipofisária isolada na forma de CDI pode ser uma complicação tardia da infecção por COVID-19.

21	Relatar caso de paciente com dispneia aos esforços, névoa cerebral e mialgia. Sendo realizada investigação multissistêmica e avaliação da mialgia.	Não havia condições pré-existentes que pudessem explicar o aparecimento da mialgia. Sendo uma possível causa a síndrome pós-COVID, no qual o mecanismo da dor e os pontos-gatilho indicam uma dor miofascial.	A mialgia pós-COVID pode ser uma forma de dor miofascial de início recente.
22	Pesquisa que examinou as chances de experimentar uma frequência mais alta de dor nos últimos três meses.	Apenas o grupo com sintomas moderados/gravos teve uma probabilidade significativa de aumento na propensão a ter dor crônica.	Não houve diferença na probabilidade de dor entre o grupo sem infecção e o grupo com sintomas leves.

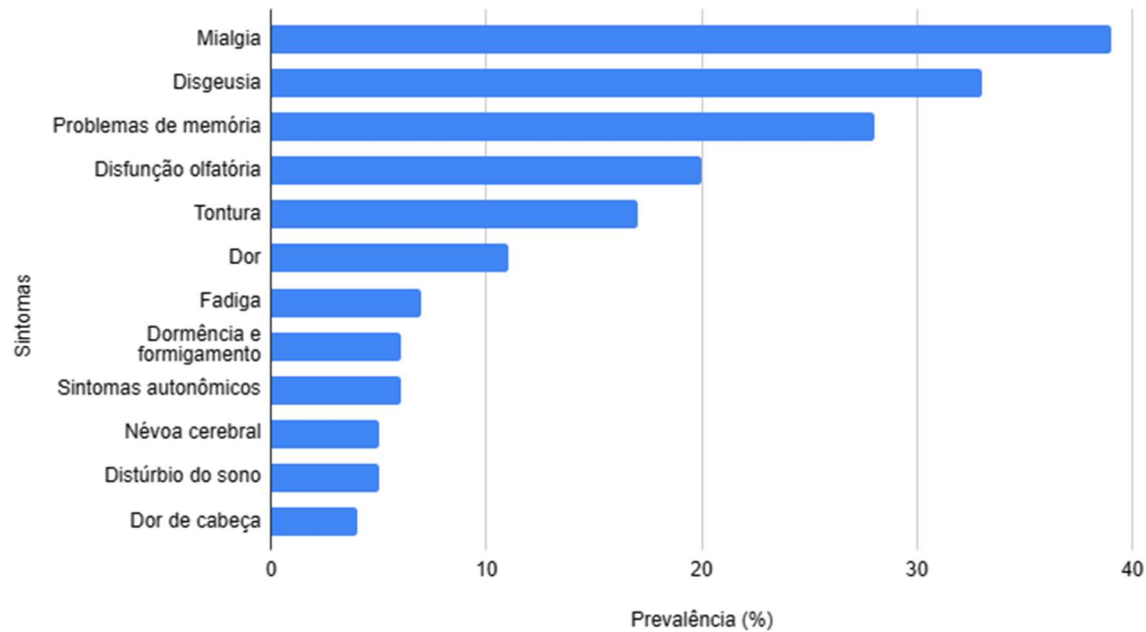
5.1 Sintomas

A prevalência e sintomas foi avaliada por 55% dos estudos ($n = 12$) (GRAHAM et al., 2021; IMOTO et al., 2022; KHULLAR et al., 2023; MAAMAR et al., 2022; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021; NOVAK et al., 2022; ROMEISER; MORLEY; SINGH, 2023; SEANG et al., 2022; SHAHRVINI et al., 2021; TASKIRAN-SAG et al., 2022; WALKER et al., 2023) com uma amostra de 53.695 pacientes, excluídos os relatos/série de casos, conforme disposto na Tabela 1. O sintoma mais prevalente foi a mialgia presente em 39% da população avaliada para esse sintoma ($n = 1187$ pacientes [população avaliada $n = 3006$ pacientes]), seguido de disgeusia, presente em 33% ($n = 172$ pacientes [população avaliada $n = 525$ pacientes]), problemas de memória em 28% ($n = 708$ pacientes [população avaliada $n = 2491$ pacientes]), disfunção olfatória em 20% ($n = 613$ pacientes [população avaliada $n = 3023$ pacientes]), tontura em 17% ($n = 454$ pacientes [população avaliada $n = 2721$ pacientes]), dor (exceto no peito) em 11% ($n = 5725$ pacientes [população avaliada $n = 53435$ pacientes]), fadiga em 7% ($n = 3656$ pacientes [população avaliada $n = 52178$ pacientes]), dormência e formigamento em 6% ($n = 46$ pacientes [população avaliada $n = 742$ pacientes]), distúrbio do sono em 5% ($n = 2692$ pacientes [população avaliada $n = 51935$ pacientes]), névoa cerebral em 5% ($n = 2521$ pacientes [população avaliada $n = 51994$ pacientes]), dor de cabeça em 4% ($n = 2201$ pacientes [população avaliada $n = 52048$ pacientes]) e sintomas autonômicos em 4% ($n = 2906$ pacientes [população avaliada $n = 52078$ pacientes]) conforme disposto no Gráfico 1. A prevalência de identificação dos sintomas por estudo, ou seja, quantos estudos conseguiram identificar um determinado sintoma está disposta no Gráfico 2. Os sintomas de visão turva, zumbido, transtorno de memória, déficit focal motor, disartria, disfagia, afasia, alucinações, depressão, ansiedade, demência, encefalopatia foram individualmente identificados por no máximo um estudo, sem efeito comparativo entre os demais estudos.

Tabela 1. Prevalência dos sintomas por estudo

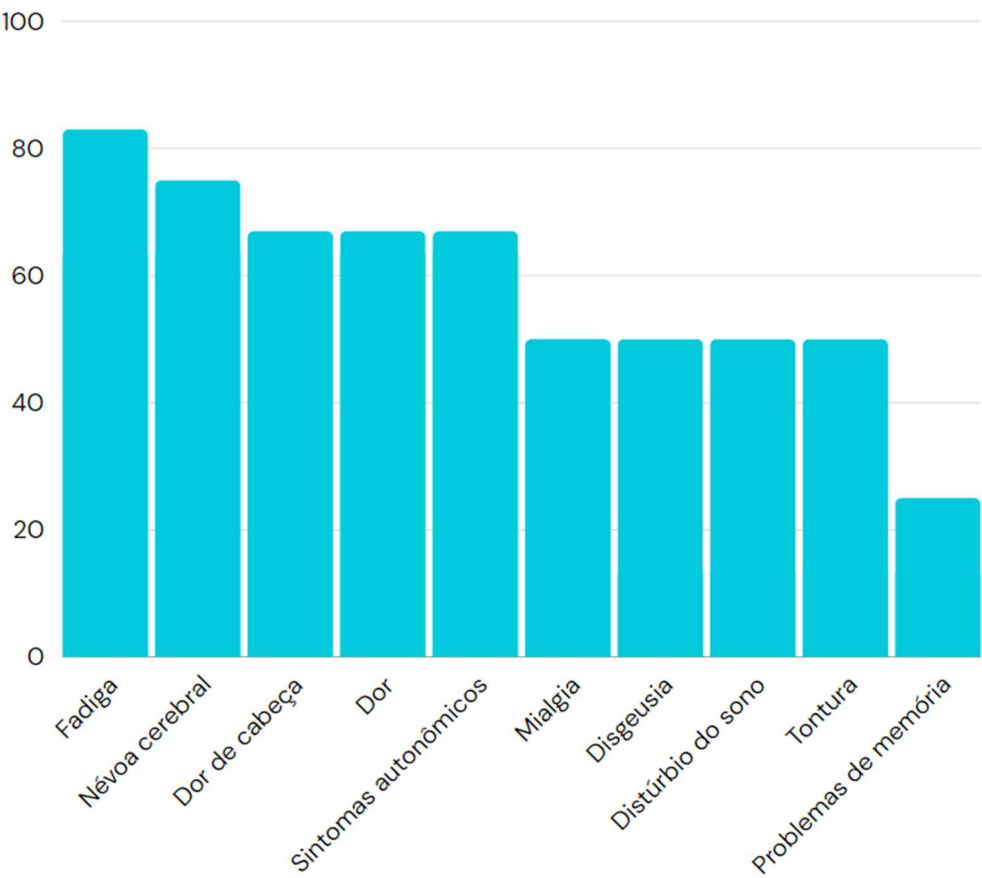
Nº do artigo	Amostra	Névoa cerebral (n) %	Dor de cabeça (n) %	Dormência e formigamento (n) %	Disgeusia (n) %	Disfunção olfatória (n) %	Mialgia (n) %	Tontura (n) %	Dor (exceto no peito) (n) %	Fadiga (n) %	Sintomas autonômicos (n) %	Problemas de memória (n) %	Distúrbios do sono (n) %
1	50 pacientes	41/82%	32/64%	29/58%	32/64%	37/64%	30/60%	20/40%	20/40%	42/84%	-	-	-
2	9 pacientes	9/100%	-	-	-	-	-	9/100%	9/100%	9/100%	9/100%	-	-
3	70 pacientes	11/16%	9/13%	-	19/27%	19/27%	-	5/7%	-	22/31%	2/3%	10/14%	11/16%
4	1792 pacientes	788/44%	215/12%	-	-	323/18%	1039/58%	358/20%	609/34%	1236/69%	502/28%	663/37%	932/52%
5	50 pacientes	21/42%	21/42%	-	15/30%	15/30%	-	-	-	11/22%	-	-	18/36%
6	63 pacientes	-	33/52%	8/13%	48/76%	48/76%	52/83%	-	8/13%	52/83%	26/41%	-	-
8	121 pacientes	-	-	-	8/7%	14/12%	4/3%	-	-	15/12%	4/3%	-	-
9	171 pacientes	101/59%	48/28%	-	50/15%	21/17%	36/21%	49/29%	34/20%	117/68%	36/21%	-	21/12%
11	49223 pacientes	1526/3%	1772/4%	-	-	-	-	-	4824/9,8%	2067/4%	2313/5%	-	1674/3%
12	629 pacientes	24/4%	41/7%	9/1%	-	69/11%	26/5%	13/2%	14/2%	85/14%	14/2%	35/6%	36/6%
15	77 pacientes	-	-	-	-	67/87%	-	-	-	-	-	-	-
22	1440 pacientes	-	-	-	-	-	-	-	207/14%	-	-	-	-
Total	53695 pacientes	2521/5%	2201/4%	46/6%	172/33%	613/20%	1187/39%	454/17%	5725/11%	3656/7%	2906/6%	708/28%	2692/5%
Total avaliado por sintoma		51994 pacientes	52048 pacientes	742 pacientes	525 pacientes	3023 pacientes	3006 pacientes	2721 pacientes	53435 pacientes	52178 pacientes	52078 pacientes	2491 pacientes	51935 pacientes

Gráfico 1. Prevalência dos sintomas neurológicos por estudo



Fonte: autoria própria, 2024.

Gráfico 2. Prevalência de identificação (%) dos sintomas neurológicos por estudo



Fonte: autoria própria, 2024.

5.1.1 Sintomas neurológicos

Mialgia foi analisada em 6 estudos (GRAHAM et al., 2021; MAAMAR et al., 2022; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021; SEANG et al., 2022; WALKER et al., 2023) e foi identificada como sintoma mais prevalente da PASC com 39% variando de 3% no estudo 8 a 83% no estudo 6, ao considerar todos os estudos que avaliaram esse sintoma. Disgeusia foi avaliada em 6 estudos (GRAHAM et al., 2021; IMOTO et al., 2022; MAAMAR et al., 2022; SEANG et al., 2022; TASKIRAN-SAG et al., 2022; WALKER et al., 2023) com uma prevalência de 33%, sendo que o estudo 6 apresentou a maior prevalência (76%), enquanto o estudo 8 apresentou a menor (7%). Problemas de memória foram avaliados em 3 estudos (IMOTO et al., 2022; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021) e apresentaram prevalência de 28% variando de 5,6% no estudo 12 a 37% no estudo 4. Disfunção olfatória foi analisada em 9 estudos (GRAHAM et al., 2021; IMOTO et al., 2022; MAAMAR et al., 2022; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021; SEANG et al., 2022; SHAHRVINI et al., 2021; TASKIRAN-SAG et al., 2022; WALKER et al., 2023) e apresentou prevalência de 20% variando de 11% no estudo 12 a 87% no estudo 15. Tontura foi analisada em 6 estudos (GRAHAM et al., 2021; IMOTO et al., 2022; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021; NOVAK et al., 2022; WALKER et al., 2023) e apresentou prevalência de 17% variando de 2% no estudo 12 a 100% no estudo 2. Dormência e formigamento foram avaliados em 3 estudos (GRAHAM et al., 2021; NEHME et al., 2021; SEANG et al., 2022) e apresentaram prevalência de 6% variando de 1,4% no estudo 12 a 58% no estudo 1. Distúrbio do sono foi avaliado em 6 estudos (IMOTO et al., 2022; KHULLAR et al., 2023; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021; TASKIRAN-SAG et al., 2022; WALKER et al., 2023) e apresentou prevalência de 5% variando de 3,4% no estudo 11 a 52% no estudo 4. Dor de cabeça foi avaliada em 8 estudos (GRAHAM et al., 2021; IMOTO et al., 2022; KHULLAR et al., 2023; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021; SEANG et al., 2022; TASKIRAN-SAG et al., 2022; WALKER et al., 2023) e apresentou prevalência de 4% variando de 4% no estudo 11 a 64% no estudo 1. Névoa cerebral foi avaliada em 8 estudos (GRAHAM et al., 2021; IMOTO et al., 2022; KHULLAR et al., 2023; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021; NOVAK et al., 2022; TASKIRAN-SAG et al., 2022; WALKER et al., 2023) e apresentou prevalência de 4% no estudo 12 a 100% no estudo 2.

5.1.2 Sintomas autonômicos

Os sintomas autonômicos foram avaliados em 8 estudos (IMOTO et al., 2022; KHULLAR et al., 2023; MAAMAR et al., 2022; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021; NOVAK et al., 2022; SEANG et al., 2022; WALKER et al., 2023) e apresentaram prevalência de 6% em uma população de 52078 pacientes, variando de 2% no estudo 12 a 100% no estudo 2.

5.1.3 Fadiga e dor

Fadiga foi avaliada em 10 estudos (GRAHAM et al., 2021; IMOTO et al., 2022; KHULLAR et al., 2023; MAAMAR et al., 2022; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021; NOVAK et al., 2022; SEANG et al., 2022; TASKIRAN-SAG et al., 2022; WALKER et al., 2023) e apresentou prevalência de 7% em uma população de 52178 pacientes, variando de 12% no estudo 8 a 100% no estudo 2. Dor foi avaliada em 8 estudos (GRAHAM et al., 2021; KHULLAR et al., 2023; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021; NOVAK et al., 2022; ROMEISER; MORLEY; SINGH, 2023; SEANG et al., 2022; WALKER et al., 2023) e apresentou prevalência de 11% variando de 2% no estudo 12 a 100% no estudo 2

5.1.4 Sintomas neuropsiquiátricos

Depressão e ansiedade foram avaliadas apenas no estudo 9 (WALKER et al., 2023) (com 171 pacientes) e apresentaram prevalência de 14% e 23%, respectivamente. Alucinações foi avaliada apenas no estudo 4 (MERIKANTO et al., 2023) com uma prevalência de 4%. Demência foi avaliada apenas no estudo 11 (KHULLAR et al., 2023) com prevalência de 0,3%.

5.1.5 Outros sintomas

O estudo 1 (GRAHAM et al., 2021) avaliou outros sintomas que podem ser associados a PASC como Zumbido (24%), visão turva (18%), transtorno de movimento (4%), disartria (4%), déficit focal motor (2%), disfagia (2%) e afasia (2%). Déficit focal sensitivo/Ataxia/Convulsão também foram avaliados, porém nenhum paciente apresentou os sintomas. Encefalopatia foi avaliada apenas no estudo 11 (KHULLAR et al., 2023) com uma prevalência de 1,5%.

5.1.6 Número de sintomas e duração

Dois estudos (1 e 6) (GRAHAM et al., 2021; SEANG et al., 2022) avaliaram o número de sintomas. No estudo 1 pacientes com um número maior ou igual a quatro de sintomas foi de 43 representando 83% da amostra do estudo. O estudo 6 identificou que pacientes com mais de 2 sintomas ao longo de 6 meses compreenderam a parcela de 26% da população do estudo.

Nove artigos (1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 12 e 15) (GRAHAM et al., 2021; IMOTO et al., 2022; MAAMAR et al., 2022; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021; NOVAK et al., 2022; SEANG et al., 2022; SHAHRVINI et al., 2021; WALKER et al., 2023) avaliaram/citaram a duração dos sintomas diante dos estudos associados a PASC. O estudo 1 avaliou a prevalência dos sintomas após 4,72 meses do início da infecção, o estudo 2 se referiu a média de duração dos sintomas com uma média de $0,8 \pm 0,3$ anos, Já o estudo 3 demonstrou a prevalência de sintomas, mesmo após mais de um ano de análise, associado a fadiga em 59,1% dos 22 pacientes com a presença do sintoma, disgeusia em 31,6% dos 19 pacientes, anosmia em 23,7% dos 19 pacientes, problemas de concentração em 72,7% dos 11 pacientes, problemas de memória em 90% dos 10 pacientes, insônia em 81,8% dos 11 pacientes, tontura em 60% dos 5 pacientes, dor de cabeça em 55,6% dos 9 pacientes, dor em 57,1% dos 7 pacientes. O estudo 4 avaliou os pacientes com pelo menos 3 meses de sintomas identificando que a perda de olfato de longa duração foi mais comum em casos assintomáticos do que em pacientes controle COVID negativos. Durante a avaliação com 177-195 dias depois da infecção aguda da COVID-19 o estudo 6 identificou 18 pacientes com mialgia (46%), 6 pacientes com anosmia/disgeusia (15%), 1 paciente com distúrbio motor (2,6%), 4 pacientes com dor (10%), 6 pacientes com cefaleia (15%) e 4 pacientes com transtornos sensitivos (25%). Os dados referentes ao estudo 8 foram de 3 meses após a infecção. O identificou sintomas por mais de um ano, com aumento da prevalência de cefaleias aos 9-12 meses, fadiga aos 9 meses e taxas de comprometimento cognitivo grave aos 6-9 meses demonstrando a persistência dos sintomas ao longo do tempo. O estudo 12 demonstrou não apenas a persistência de sintomas na PASC (avaliados 30-45 dias após a infecção), como fadiga, dor de cabeça e perda do paladar/olfato, mas também o surgimento de novos sintomas ao decorrer do acompanhamento (7-9 meses após a infecção aguda), como mialgia, sintomas autonômicos, dor, tontura, neuropatia e névoa cerebral. O estudo 15 analisou apenas a persistência da disfunção olfatória associada a PASC e identificou que 25,4% dos pacientes ($n = 17$) apresentou perda persistente do olfato com seguimento médio de 60 dias (variação de 30-189 dias) enquanto 74,6% ($n = 50$) dos pacientes demonstrou recuperação objetiva do olfato.

5.2 Gravidade

Somente dois estudos (3 e 12) (IMOTO et al., 2022; NEHME et al., 2021) avaliaram a gravidade dos sintomas associados a PASC. O estudo três identificou que a maior gravidade dos sintomas, no qual a escala de severidade (criada pelos próprios avaliadores, variando de 1 (sintomas leves) a 4 (sintomas muito graves), conforme a gravidade dos sintomas, onde atingiu-se o valor 4 associado a problemas de concentração, fadiga, problemas de memória e dor. A sonolência atingiu no máximo a escala de severidade 3 e a escala 2 foi atingida por: disgeusia, anosmia e dor de cabeça, diante disso foi identificado um provável impacto na qualidade de vida dos pacientes. O estudo doze identificou que na sua avaliação primária (entre 30-45 dias) a presença de sintomas leves, moderados e graves (avaliado de maneira subjetiva pelos próprios pacientes ao responderem os questionários), com os seguintes resultados respectivamente (sintoma [leve, moderado, grave]): fadiga (60/23/2 pacientes), disgeusia ou anosmia (21/33/15 pacientes), dor de cabeça (11/25/5 pacientes); Em uma investigação adicional (entre 7-9 meses) anosmia (16/34/14 pacientes), disgeusia (13/18/3 pacientes), mialgia (11/13/2 pacientes), dor (7/6/1 pacientes), sintomas autonômicos (7/7/0 pacientes), perda de equilíbrio (9/3/1 pacientes), neuropatia (1/0/1 pacientes) e dificuldade de concentração (11/10/3 pacientes).

O estudo 1 (GRAHAM et al., 2021) através das ferramentas PROMIS de qualidade de vida e do NIH Toolbox identificou que a qualidade de vida da população com PASC foi prejudicada, envolvendo principalmente as tarefas cognitivas relacionadas à memória de trabalho. O NIH Toolbox demonstrou prejuízo na velocidade de processamento, atenção, funções executivas e memória de trabalho. O questionário PROMIS identificou uma maior prevalência de fadiga e um prejuízo da cognição.

5.3 Fatores de risco

No estudo 3 (IMOTO et al., 2022) foram identificados os fatores de risco por sintoma: problemas de memória (dislipidemia – OR 2,3), tontura (dislipidemia e idade – OR 2,1), dor (dislipidemia e idade – OR 2,7 e 2,5 respectivamente) e problemas de concentração (dislipidemia e idade – OR 2,0 e 1,7 respectivamente).

O estudo 8 (MAAMAR et al., 2022) se refere a contagem de neutrófilos ou nível de fibrinogênio ou relação N/L (neutrófilos/linfócitos) no nível mais alto como determinante para maior risco de desenvolver a síndrome (4-5 vezes em mulheres e 10-17 vezes em homens).

O estudo 11 (KHULLAR et al., 2023) identificou que pacientes negros em comparação com brancos tiveram mais chance de sinais e sintomas gerais, além de chance aumentada de diagnóstico em 4/8 sistemas, já indivíduos não hispânicos tiveram mais chances de serem diagnosticados com PASC em 6/8 sistemas de órgãos.

O estudo 15 (SHAHRVINI et al., 2021) identificou que dor muscular/articular e sexo feminino são potenciais fatores de risco para disfunção olfatória persistente.

5.4 Caracterização do perfil

Nove estudos (1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12) (GRAHAM et al., 2021; KHULLAR et al., 2023; MAAMAR et al., 2022; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021; NOVAK et al., 2022; SEANG et al., 2022; TASKIRAN-SAG et al., 2022; WALKER et al., 2023) avaliaram a caracterização do perfil dos pacientes com sintomas associados a PASC, conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2. Caracterização do perfil dos pacientes com PASC

Nº do artigo	Amostra	Mulheres	Homens	Idade média (anos)
1	50 pacientes	35	15	43
2	9 pacientes	9	-	36
4	1792 pacientes	983	809	42
5	50 pacientes	29	21	37
6	63 pacientes	50	13	48
8	121 pacientes	25	11	45
9	171 pacientes	132	39	47
11	49223 pacientes	30091	19160	47
12	629 pacientes	383	246	42
Total	52108 pacientes	31737 pacientes	20314 pacientes	47 anos

O estudo 9 (WALKER et al., 2023) caracterizou por etnia sua população (171 pacientes), apresentando 1 indígena, 7 asiáticos, 68 pretos/afrodescendentes, 6 hispânicos, 1 havaiano, 66 brancos e 22 de outras etnias. O estudo 12 (NEHME et al., 2021) identificou que 159 pacientes da sua população (629 pacientes) eram profissionais da saúde.

5.4.1 Comorbidades

Quanto as comorbidades o estudo 1 (GRAHAM et al., 2021) identificou que 17 pacientes da sua população (50 pacientes) apresentavam doenças autoimunes. O estudo 4 identificou que a média de IMC (índice de massa corporal é de 26 em sua população (1792 pacientes), sendo que 274 pacientes apresentam o IMC maior que 30, já em relação a saúde mental o estudo identificou a presença de depressão no período da pandemia não associada ao processo infeccioso em 177 pacientes.

O estudo 12 (NEHME et al., 2021), com sua população de 629 pacientes, identificou como comorbidades mais prevalentes: HAS (hipertensão arterial sistêmica) – 8% (49 pacientes), doença respiratória crônica – 5% (33 pacientes), DM2 (diabetes mellitus tipo 2) – 4% (33 pacientes), doença cardíaca – 3% (16 pacientes), câncer – 1% (7 pacientes), imunossupressão – 1% (5 pacientes), gravidez – 0,3% (2 pacientes).

O estudo 11 (KHULLAR et al., 2023) identificou que em sua população de 49223 pacientes que as comorbidades mais prevalentes eram HAS, DM2, doença respiratória crônica, HAS + DM, doença coronariana arterial, asma, arritmia e câncer com 9% individualmente, anemia com 8% doenças de saúde mental com 7%, obesidade severa (IMC >40) e DRC com 6% individualmente, ICC (insuficiência cardíaca congestiva) com 5%, desordens vasculares periféricas com 4%, DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) com 3%, coagulopatia, gravidez, perda de peso DRC estágio terminal e HIV com 2% individualmente, abuso de álcool, doença inflamatória intestinal, epilepsia, desordem da circulação pulmonar, cirrose, demência, DM1 (diabetes mellitus tipo 1), LES (lúpus eritematoso sistêmico) e esclerose múltipla com 1% individualmente, hemiplegia com 0,5, doença de Parkinson com 0,4%

5.5 Exames

O estudo 2 (NOVAK et al., 2022) identificou através de biópsias de pele 7 pacientes com neuropatias de fibras finas e 4 pacientes com anticorpos TS-HDS identificados. Além disso, a partir da monitorização da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, 6 pacientes apresentaram resultados consistentes com síndrome de hipoperfusão cerebral ortostática.

O estudo 7 (GRACH et al., 2022) relata um paciente cuja videonistagmografia demonstrou fraqueza unilateral esquerda e nistagmo bifásico. Além disso, RNM de crânio demonstrou hiper densidade na substância branca do lobo frontal anterior esquerdo (corno frontal do ventrículo lateral) e PET-CT com hipometabolismo cerebral nas regiões frontal, precuneu esquerda, occipital e parietal bilaterais, poupando o giro reto.

O estudo 10 (PRZYTULA; BLADEK; SLAWEK, 2021) relata o achado de mulher com bandas oligoclonais tipo 4, que são indicativas de inflamação sistêmica. Além de homem com eletroencefalograma apresentando ondas tetas bilaterais nas áreas centrais e frontais, que indicam atividade cerebral reduzida.

O estudo 14 (FAN et al., 2021) relata dois casos de afasia global e déficit motor decorrente da perda do fluxo normal das carótidas interna esquerda e cerebral média (primeiro paciente) e segmento M1 da ACM (artéria cerebral média esquerda) no segundo paciente através de RNM (ressonância nuclear magnética) e angiografia cerebral (apenas segundo paciente).

O estudo 15 (SHAHRVINI et al., 2021) através de um teste de odorantes identificou que a maioria dos 67 indivíduos apresentou algum grau de disfunção olfatória (74,6%), sendo os aromas mais comprometidos o rosa e cebola.

O estudo 16 (BOCCI et al., 2023) avaliou 12 pacientes com parestesias e dores em membros/pés através de eletroneuromiografia com agulha (ENMG), ENMG quantitativa que não identificou alterações miopáticas, sugerindo um envolvimento do sistema autonômico.

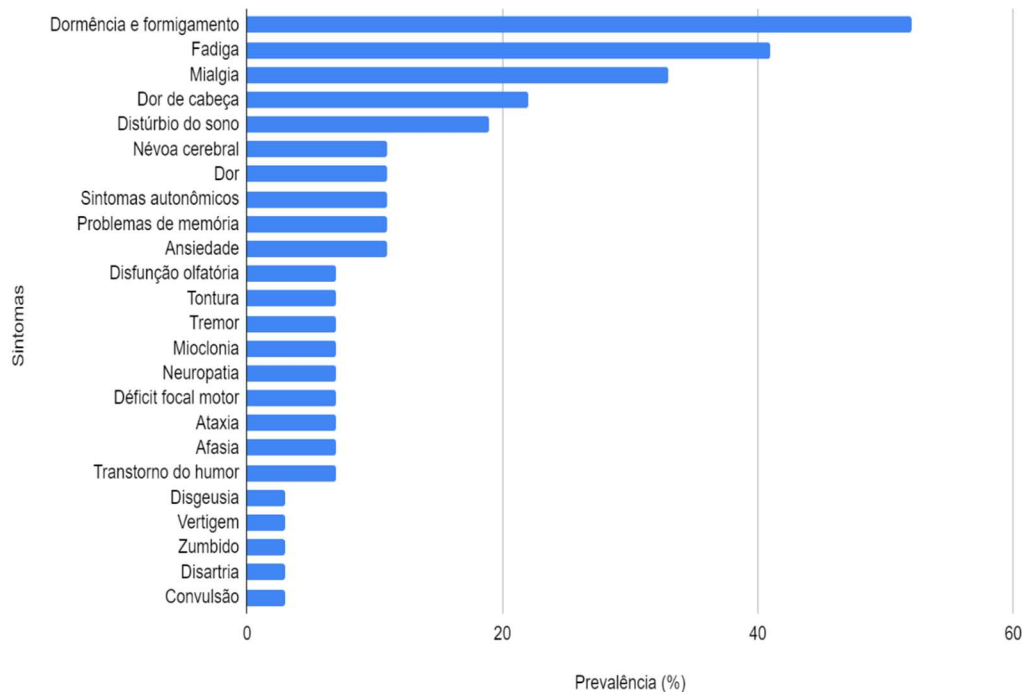
O estudo 18 (SALIHEFENDIC; ZILDZIC; HUSEINAGIC, 2021) demonstra quadro de duas pacientes com alterações neuropsiquiátricas pós-COVID a investigação com TC (tomografia computadorizada) de crânio identificou alterações micro-isquêmicas e micro-hemorragicas difusas.

O estudo 20 (MISGAR et al., 2021) relata um caso de diabetes insipidus central oriunda de disfunção hipotálamo-pituitária pós-COVID no qual a investigação com RM contrastada demonstrou ausência de ponto brilhante a hipófise posterior e pedúnculo hipofisário espessado e realçado, sendo sinais indicativos de hipofisite.

Fora identificados marcadores inflamatórios aumentados nos estudos 2, 7, 8 e 10 (GRACH et al., 2022; MAAMAR et al., 2022; NOVAK et al., 2022; PRZYTULA; BLADEK; SLAWEK, 2021).

5.6 Relatos/séries de caso

Gráfico 3. Prevalência dos sintomas neurológicos por estudo (relatos/séries de casos)



Fonte: autoria própria, 2024.

Quanto a avaliação das séries/relatos de casos, que totalizaram 10 estudos, conforme descrito no Gráfico 3. (BOCCI et al., 2023; CARONNA et al., 2021; CHANG et al., 2023; DŽUBERA et al., 2021; FAN et al., 2021; GRACH et al., 2022; MISGAR et al., 2021; PRZYTULA; BLADEK; SLAWEK, 2021; SALIHEFENDIC; ZILDZIC; HUSEINAGIC, 2021; ZHA; CHAFFEE; ALSARRAJ, 2022), identificou-se um total de 27 pacientes e o sintoma principal compreendeu a dormência/formigamento com prevalência de 52% (14 pacientes), seguido de fadiga com 41% (11 pacientes), dor de cabeça com 22% (9 pacientes), distúrbios do sono com 19% (5 pacientes), névoa cerebral, dor, sintomas autonômicos, problemas de memória e ansiedade com 11% individualmente (3 pacientes cada), disfunção olfatória, tontura, tremor, mioclonia, neuropatia, déficit focal motor, ataxia, afasia e transtorno do humor com 7% individualmente (2 pacientes cada) e disgeusia, vertigem, zumbido, disartria e convulsão com 3% individualmente (1 paciente cada).

6. DISCUSSÃO

O presente estudo reuniu evidências científicas que sustentam a relação de sequelas neurológicas de longa duração em pacientes infectados pela COVID-19 não hospitalizados durante a fase aguda da doença. Além disso, compila importantes informações sobre sintomas, perfil epidemiológico, duração, gravidade e fatores de risco, o que possibilita uma visão mais abrangente da síndrome pós-COVID.

A relação entre a COVID-19 e sequelas neurológicas de longa duração foi abordada de diferentes maneiras entre os estudos selecionados. Diante disso, tem-se a importância da revisão de literatura em compilar perspectivas, reunindo diferentes artigos científicos originais (estudos observacionais analíticos e descritivos). Desse modo, possibilitou-se, a criação de novos entendimentos sobre a temática abordada.

A literatura ainda carece de estudos mais robustos acerca do tema, principalmente na população não hospitalizada. A maioria dos estudos que essa revisão abordou compreendeu estudos observacionais analíticos, enquanto 10 estudos envolveram estudos observacionais descritivos do tipo série e relatos de casos. A importância desse tipo de estudo se dá principalmente para identificação de apresentações raras de doenças e levantar hipóteses acerca de um tema, mas possuem uma amostra pequena e não possuem um grupo controle para comparação, assim como não possuem um diagnóstico/análise padronizada, apresentando poucas evidências em sua análise (BOCCI et al., 2023; CARONNA et al., 2021; CHANG et al., 2023; DŽUBERA et al., 2021; FAN et al., 2021; GRACH et al., 2022; MISGAR et al., 2021; PRZYTULA; BLADEK; SLAWEK, 2021; SALIHEFENDIC; ZILDZIC; HUSEINAGIC, 2021; ZHA; CHAFFEE; ALSARRAJ, 2022). Os outros 12 estudos compreenderam estudos observacionais analíticos, que já possuem uma amostra maior, o que promove uma maior representatividade com melhores evidências de pesquisa (GRAHAM et al., 2021; IMOTO et al., 2022; KHULLAR et al., 2023; MAAMAR et al., 2022; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021; NOVAK et al., 2022; ROMEISER; MORLEY; SINGH, 2023; SEANG et al., 2022; SHAHRVINI et al., 2021; TASKIRAN-SAG et al., 2022; WALKER et al., 2023).

Diante do cenário de pandemia e da alta taxa de transmissibilidade de infecção da COVID-19 tem-se uma alta incidência da doença em um cenário global (GRISANTI et al., 2022). O maior estudo analisado por essa revisão abordou 49223 pacientes não hospitalizados (KHULLAR et al., 2023), que compreende uma população relevante para a avaliação da temática, e identificou-se que a síndrome com sintomas neurológicos pós-COVID não é rara,

apresentando uma prevalência importante. Ademais, percebe-se que é um tema pouco estudado, principalmente nessa população e não existem diretrizes bem estabelecidas que direcionem um diagnóstico e manejo adequados desses pacientes. O diagnóstico das sequelas neurológicas pós-COVID é um desafio, tendo em vista uma vasta gama de distúrbios do sistema nervoso que podem cursar com sinais e sintomas semelhantes aos encontrados na doença (GRAHAM et al., 2021). O principal apoio ao diagnóstico consiste no aparecimento dos sintomas durante a infecção aguda da doença, mas também foram identificados sintomas que não estavam presentes durante a fase aguda da doença e surgiram após esse período (MAAMAR et al., 2022; NEHME et al., 2021), o que dificulta o diagnóstico adequado dessa condição.

A principal população abordada em estudos na literatura é a que passou por uma internação hospitalar durante a fase aguda da doença, no entanto, pacientes assintomáticos ou com sintomas leves, ou seja, que não passaram por um processo de internação hospitalar durante a fase aguda da doença, apresentam um menor enfoque quanto a necessidade de acompanhamento e investigação de possíveis sintomas associados a síndrome da COVID-longa, tendo sua importância negligenciada em vista que muitos estudos trazem que alguns sintomas podem ser prevalentes na população não hospitalizada (GRAHAM et al., 2021; IMOTO et al., 2022; KHULLAR et al., 2023; MAAMAR et al., 2022; MERIKANTO et al., 2023; NEHME et al., 2021; NOVAK et al., 2022; ROMEISER; MORLEY; SINGH, 2023; SEANG et al., 2022; SHAHRVINI et al., 2021; TASKIRAN-SAG et al., 2022; WALKER et al., 2023). Outro estudo traz que a prevalência de doença longa na população hospitalizada pode chegar a cerca de 47,1%, enquanto na população não hospitalizada, cerca de 49,5%, ou seja, em determinadas populações, a prevalência de COVID-19 longa pode ser maior na população não hospitalizada, fator limitante no estudo da doença pois a comparação entre população hospitalizada e não hospitalizada é restringida em países de renda média/baixa (MALHEIRO et al., 2023).

Os principais sintomas neurológicos associados à síndrome pós-COVID compreendem mialgia, disgeusia, problemas de memória, disfunção olfatória, tontura e dor, sintomas que foram compatíveis com o mencionado pela literatura (GRAHAM et al., 2021). Um estudo com 958 pacientes identificou em um acompanhamento de 8 meses que os sintomas mais prevalentes na população com COVID-longa eram anosmia, ageusia e fadiga. Outro estudo identificou a prevalência em 2 anos de acompanhamento, no qual os sintomas mais frequentes foram fadiga, dor e perda de memória, apresentando taxas semelhantes ou levemente menores na população não hospitalizada em comparação com a população hospitalizada (AUGUSTIN et al., 2021;

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PENÃS et al., 2022). Além disso, o risco de desenvolver ageusia foi maior na população que não necessitou de hospitalização (YUAN et al., 2023).

A síndrome pós-COVID envolvendo sintomas neurológicos envolve uma gama abrangente de sintomas envolvendo o sistema nervoso central, autonômico e periférico, além de manifestações neuropsiquiátricas (GRAHAM et al., 2021; KHULLAR et al., 2023; WALKER et al., 2023). Sintomas como a mialgia e disgeusia se demonstraram prevalentes e estudos que avaliaram sua gravidade demonstraram que possuem gravidades relevantes que chegam a impactar na qualidade de vida da população com a síndrome (IMOTO et al., 2022; NEHME et al., 2021). Estudos indicam que cerca de 5% dos pacientes não hospitalizados apresentam algum impacto no retorno ao trabalho devido à COVID-longa (KRYSA et al., 2023). Ademais, ocorre também prejuízo envolvendo também a memória de trabalho e cognição (GRAHAM et al., 2021). Além disso, alguns estudos trouxeram apresentações clínicas importantes, que foram presentes mesmo em casos leves, como hipometabolismo cerebral, déficit focal motor, hipofisite, convulsões e encefalite, demonstrando que as sequelas neurológicas podem também se apresentar de maneiras mais graves, envolvendo relatos de doenças mais graves como o AVE (CHANG et al., 2023; FAN et al., 2021; GRACH et al., 2022; MISGAR et al., 2021; PRZYTULA; BLADEK; SLAWEK, 2021; SALIHEFENDIC; ZILDZIC; HUSEINAGIC, 2021).

É importante ressaltar que a maioria dos pacientes, no estudo que avaliou a presença concomitante de sintomas (GRAHAM et al., 2021), ou seja, mais de um sintoma durante a síndrome, apresenta quatro ou mais sintomas, além disso, outro estudo (SEANG et al., 2022) demonstrou uma população com mais de 2 sintomas ao longo de 6 meses, compondo 26% da população do estudo, o que mostra não apenas a prevalência e apresentação com diferente sintomas, mas também a capacidade de duração, com intensidade relevante e um possível impacto na qualidade de vida da população, desses sintomas ao longo do tempo. Um estudo na literatura demonstra que mesmo após 2 anos de acompanhamento, a população que não foi hospitalizada durante a fase aguda da doença apresenta uma taxa de prevalência de pelo menos um sintoma de 67,5%, enquanto a população hospitalizada apresenta uma taxa de 59,7%. Desse modo, temos a importância de estudar e acompanhar também a população não hospitalizada (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PENÃS et al., 2022).

Entre os diferentes fenótipos de apresentação da síndrome, temos sintomas que podem estar presentes desde a fase aguda da doença, mas que também podem surgir meses após (CARONNA et al., 2021; MAAMAR et al., 2022; NEHME et al., 2021), onde se encontrou um aumento da prevalência de cefaleias e outros sintomas. Desse modo, percebe-se que a COVID-

longa é uma doença que pode se apresentar por continuidade da infecção aguda, mas que seus efeitos perduram no organismo infectado, provocando até mesmo sintomas tardios, com estudos demonstrando a persistência de sintomas por mais de um ano, achado que é compatível com o que era descrito pela literatura (IMOTO et al., 2022).

A média de idade da população analisada por esse estudo foi de 42 anos, sendo as mulheres a maior população, que é compatível com fatores de risco descritos anteriormente na literatura (TALHARI et al., 2023).

Os principais fatores de risco associados a presença de sintomas da COVID-longa compreendem a dislipidemia, idade, etnia, dor muscular/articular e sexo (IMOTO et al., 2022; KHULLAR et al., 2023; MAAMAR et al., 2022; SHAHRVINI et al., 2021). É importante ressaltar que foi identificado que existem fatores de risco específicos para cada sintoma. A etnia se mostrou importante para a chance de diagnóstico em vários sistemas do organismo, sendo a população não hispânica a mais afetada (KHULLAR et al., 2023). Além disso, temos que níveis mais altos de neutrófilos ou fibrinogênio ou relação N/L mais altos, que são compatíveis com um estado pró-inflamatório, são determinantes para o risco de desenvolver a síndrome, principalmente em homens (MAAMAR et al., 2022). As principais comorbidades associadas à síndrome compreenderam, HAS, DM e doença respiratória crônica, doença coronariana arterial, asma, arritmia e câncer, além de IMC maior que 30. Os fatores de risco foram compatíveis aos citados pela literatura, envolvendo principalmente o sexo feminino, autoanticorpos, comorbidades e presença de RNA viral no sangue, tendo nosso estudo não identificado relação apenas com o último (TALHARI et al., 2023). Outros estudos demonstram como fatores de risco o nível base inferior de IgG do SARS-CoV-2, presença de anosmia, diarreia durante a fase aguda, privação socioeconômica, uso de corticoide na internação hospitalar (na população hospitalizada), tabagismo, obesidade, comorbidades e um gradiente de idade decrescente, além de risco menor se paciente recebeu vacinação ou não se infectou uma segunda vez (AUGUSTIN et al., 2021; KUMAR et al., 2023; MALHEIRO et al., 2023; SUBRAMANIAN et al., 2022).

A síndrome pós-COVID também foi associada a danos estruturais e metabólitos no sistema nervoso associado a hipometabolismo cerebral, redução da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, áreas de isquemia em território de ACM, além de focos de isquemia/hemorragia difusa, hipofisite e neuropatias de fibras finas (FAN et al., 2021; GRACH et al., 2022; MISGAR et al., 2021; NOVAK et al., 2022; PRZYTULA; BLADEK; SLAWEK, 2021; SALIHEFENDIC; ZILDZIC; HUSEINAGIC, 2021). Um estudo realizou análise do

liquor e identificou bandas oligoclonais tipo 4, que são indicativos não de produção intratecal, mas de inflamação sistêmica (PRZYTULA; BLADEK; SLAWEK, 2021).

Quanto a possível fisiopatologia da síndrome, quatro estudos identificaram marcadores inflamatórios aumentados (GRACH et al., 2022; MAAMAR et al., 2022; NOVAK et al., 2022; PRZYTULA; BLADEK; SLAWEK, 2021) mesmo após meses da infecção aguda, compatível com a descrição dos mecanismos fisiopatológicos mencionados na literatura, que indica que os sintomas e sua prevalência podem estar associados a um estado inflamatório crônico (GRACH et al., 2022). Outrossim, muitos estudos identificaram alterações autonômicas que também podem fundamentar a origem dos sintomas encontrados nos pacientes.

Limitações do estudo

Esse estudo demonstra sua importância na melhor compreensão das sequelas neurológicas associadas à COVID-longa, no entanto algumas limitações devem ser consideradas ao analisar os resultados desse estudo.

Ocorre uma variação entre os métodos de abordagem dos pacientes, como por exemplo, apenas pacientes que tiveram COVID e foram analisados posteriormente, ou pacientes que já se dirigiram a centros para o estudo das sequelas. Além disso, não ocorre uma padronização na avaliação dos sintomas e em relação aos parâmetros analisados, como perfil dos pacientes, comorbidades, sintomas, gravidade, número de sintomas, duração e fatores de risco, foram limitados, em aspectos comparativos entre os estudos, aos que mencionaram/analisaram esses dados. Diante disso, ao realizar a análise estatística por parâmetro, estudos que não o abordaram foram desconsiderados. Além disso, outra limitação envolve a pesquisa em base de dados única.

7. CONCLUSÃO

A síndrome pós-COVID é uma condição prevalente e apresenta diferentes manifestações associadas ao sistema nervoso ao longo da sua evolução. Diferentes partes do sistema nervoso podem ser acometidas, desde o sistema nervoso central ao periférico e autonômico e o seu diagnóstico e acompanhamento ainda é um desafio, devido as diferentes formas de apresentação da doença, que muitas vezes mimetizam outras condições. Os principais sintomas neurológicos associados a condição envolvem mialgia, disgeusia, problemas de memória, disfunção olfatória, tontura e dor. A gravidade dos sintomas é relevante, se apresentando de formas a impactar na qualidade de vida da população, e os sintomas podem perdurar por mais de 12 meses após a infecção aguda. Em relação ao surgimento dos sintomas, podem estar presentes desde a infecção aguda ou surgir no decorrer da evolução síndrome. Os principais fatores de risco associados a condição foram dislipidemia, idade, etnia, dor muscular/articular e sexo, sendo específicos de modo diferente entre os sintomas. É importante ressaltar que mesmo em casos leves da COVID-19, ocorreram apresentações de doenças neurológicas importantes, como hipometabolismo cerebral, AVE, alterações micro-isquêmicas/hemorragicas, hipofisite, convulsões e encefalite. Diante disso, temos que mesmo em casos leves, temos a possibilidade de danos estruturais no sistema nervoso central. Por fim, a COVID-longa tem sintomas prevalentes e com longa duração mesmo na população que não foi hospitalizada durante a fase aguda da doença. Desse modo, necessita-se de mais estudos nesse seguimento, principalmente para direcionar o diagnóstico, acompanhamento e possíveis tratamentos dessa condição.

REFERÊNCIAS

- AUGUSTIN, M. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. **The Lancet Regional Health - Europe**, 6, 100122. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>
- BEGHI, E. et al. The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19. **European Journal of Neurology**, v. 28, n. 10, p. 3303–3323, 1 out. 2021.
- BEGHI, E. et al. Acute and post-acute neurological manifestations of COVID-19: present findings, critical appraisal, and future directions. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 5, p. 2265, 1 maio 2022.
- BEYERSTEDT, S.; CASARO, E. B.; RANGEL, É. B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases** 2021 40:5, v. 40, n. 5, p. 905–919, 3 jan. 2021.
- BOCCI, T. et al. Not myopathic, but autonomic changes in patients with long-COVID syndrome: a case series. **Neurological Sciences**, v. 44, n. 4, p. 1147–1153, 1 abr. 2023.
- BROWN, R. L. et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of neuroinflammation in covid-19. **BMJ**, v. 382, 18 ago. 2023.
- CAROD-ARTAL, F. J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. **Revista de Neurologia**, v. 70, n. 9, p. 311–322, 1 maio 2020.
- CARONNA, E. 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, 1 set. 2021.
- CHANG, C. H. et al. A 30-Year-Old Woman with an 8-Week History of Anxiety, Depression, Insomnia, and Mild Cognitive Impairment Following COVID-19 Who Responded to Accelerated Bilateral Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation Over the Prefrontal Cortex. **The American Journal of Case Reports**, v. 24, p. e938732-1, 2023.

DEIGENDESCH, N. et al., (2020). Correlates of critical illness-related encephalopathy predominate postmortem COVID-19 neuropathology. **Acta Neuropathologica**, 140(4), 583–586. <https://doi.org/10.1007/S00401-020-02213-Y>.

DŽUBERA, A. et al. Vertebral Algic Syndrome Treatment in Long COVID—Cases Reports. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 21, 1 nov. 2021.

FAN, B. E. et al. Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 51, n. 4, p. 971, 1 maio 2021.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PENÃS, C. et al. Post–COVID-19 Symptoms 2 Years After SARS-CoV-2 Infection Among Hospitalized vs Nonhospitalized Patients. **JAMA Network Open**, 5(11), e2242106–e2242106. 2022.
<https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.42106>.

GRACH, S. L. et al. Post-COVID-19 syndrome: persistent neuroimaging changes and symptoms 9 months after initial infection. **BMJ Case Reports CP**, v. 15, n. 4, p. e248448, 1 abr. 2022.

GRAHAM, E. L. et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 8, n. 5, p. 1073–1085, 1 maio 2021.

GREENBERG, Mark S. **Manual de Neurocirurgia**. Rio de Janeiro: Thieme Brazil, 2017. E-book. ISBN 9788567661667. Disponível em:
<https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788567661667/>. Acesso em: 27 jan. 2024.

GRISANTI, S. G. et al. Neurological long-COVID in the outpatient clinic: Two subtypes, two courses. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 439, p. 120315, 15 ago. 2022.

HALL, John E.; HALL, Michael E. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. E-book. ISBN 9788595158696. Disponível em:
<https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158696/>. Acesso em: 27 jan. 2024.

IMOTO, W. et al. A cross-sectional, multicenter survey of the prevalence and risk factors for Long COVID. **Scientific Reports 2022 12:1**, v. 12, n. 1, p. 1–10, 27 dez. 2022.

KHULLAR, D. et al. Racial/Ethnic Disparities in Post-acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in New York: an EHR-Based Cohort Study from the RECOVER Program. **Journal of general internal medicine**, v. 38, n. 5, p. 1127–1136, 1 abr. 2023.

KRYSA, J. A. et al. Understanding the Experience of Long COVID Symptoms in Hospitalized and Non-Hospitalized Individuals: A Random, Cross-Sectional Survey Study. **Healthcare (Switzerland)**, 11(9). 2023.
<https://doi.org/10.3390/HEALTHCARE11091309/S1>

Kumar, S. et al. Self-Reported Persistent Symptoms at 18 Months and Above Among COVID-19 Non-hospitalized Patients: A Prospective Cohort Study. **Cureus**, 15(8). 2023.
<https://doi.org/10.7759/CUREUS.43239>.

LOPEZ-LEON, S. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports 2021 11:1**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 9 ago. 2021.

MAAMAR, M. et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. **Current Medical Research and Opinion**, v. 38, n. 6, p. 1, 2022.

Malheiro, D. T. et al. Prevalence, predictors, and patient-reported outcomes of long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients from the city of São Paulo, Brazil. **Frontiers in Public Health**, 11, 1302669. 2023. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2023.1302669/FULL>.

MALONE, B. et al. Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. **Nature Reviews Molecular Cell Biology 2021 23:1**, v. 23, n. 1, p. 21–39, 25 nov. 2021.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, p. 683–690, 1 jun. 2020.

MERIKANTO, I. et al. Sleep symptoms are essential features of long-COVID – Comparing healthy controls with COVID-19 cases of different severity in the international COVID sleep study (ICOSS-II). **Journal of Sleep Research**, v. 32, n. 1, p. 32, 1 fev. 2023.

MISGAR, R. A. et al. Central diabetes insipidus (Infundibuloneuro hypophysitis): A late complication of COVID-19 infection. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 44, n. 12, p. 2855–2856, 1 dez. 2021.

MS, Ministério da Saúde. **Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde**. Secretaria de vigilância em saúde e ambiente (SVSA). Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. 2023. Acesso em: 25 nov. 2023.

NALBANDIAN, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine** 2021 27:4, v. 27, n. 4, p. 601–615, 22 mar. 2021.

NEHME, M. et al. Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting. **Annals of Internal Medicine**, v. 174, n. 9, p. 1252–1260, 1 set. 2021.

NOVAK, P. et al. Multisystem Involvement in Post-Acute Sequelae of Coronavirus Disease 19. **Annals of Neurology**, v. 91, n. 3, p. 367–379, 1 mar. 2022.

PAUL, B. D. et al. Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 118, n. 34, 24 ago. 2021.

PERAMO-ÁLVAREZ, F. P.; LÓPEZ-ZÚÑIGA, M. Á.; LÓPEZ-RUZ, M. Á. Secuelas médicas de la COVID-19. **Medicina Clínica**, v. 157, n. 8, p. 388–394, 22 out. 2021.

PEREIRA, A., CRUZ, K. A. T. da, & LIMA, P. S. (2021). PRINCIPAIS ASPECTOS DO NOVO CORONAVÍRUS SARS-CoV-2: UMA AMPLA REVISÃO. **Arquivos Do Mudi**, 25(1): 73–0, 16 abr. 2021.

PRZYTULA, F.; BLADEK, S.; SLAWEK, J. Two COVID-19-related video-accompanied cases of severe ataxia-myoclonus syndrome. **Neurologia i neurochirurgia polska**, v. 55, n. 3, p. 310–313, 30 jun. 2021.

ROMEISER, J. L.; MORLEY, C. P.; SINGH, S. M. COVID-19 symptom load as a risk factor for chronic pain: A national cross-sectional study. **PLOS ONE**, v. 18, n. 6, p. e0287554, 1 jun. 2023.

SALIHEFENDIC, N.; ZILDZIC, M.; HUSEINAGIC, H. Ischemic Vasculitis as a Cause of Brain Disorder's in Patients with Long Covid: Case Report. **Med Arch**, v. 75, n. 6, p. 471–474, 2021.

SEANG, S. et al. Long COVID-19 symptoms: Clinical characteristics and recovery rate among non-severe outpatients over a six-month follow-up. **Infectious diseases now**, v. 52, n. 3, p. 165–169, 1 maio 2022.

SHAHRVINI, B. et al. Risk factors and characteristics associated with persistent smell loss in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v. 11, n. 8, p. 1280–1282, 1 ago. 2021.

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA (SBIB). **Manejo novo coronavírus (Covid-19)**. Hospital Albert Einstein. Diretoria Técnica; Medicina Diagnóstica e Responsabilidade Social. São Paulo – SP, 2023. Disponível em: <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Documentos%20Doencas%20Epidemicas/Manejo-de-casos-suspeitos-de-sindrome-respiratoria-pelo-COVID-19.pdf>. Acesso em: 24 set. 2023.

Subramanian, A. et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. **Nature Medicine** 2022 28:8, 28(8), 1706–1714. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>

SUTANTO, H.; SOEGIARTO, G. Risk of Thrombosis during and after a SARS-CoV-2 Infection: Pathogenesis, Diagnostic Approach, and Management. **Hematology Reports**, v. 15, n. 2, p. 225–243, 3 abr. 2023.

TALHARI, C. et al. Prevalence of and risk factors for post-COVID: Results from a survey of 6,958 patients from Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 95, p. e20220143, 24 mar. 2023.

TASKIRAN-SAG, A. et al. Subacute neurological sequelae in mild COVID-19 outpatients. **Tuberkuloz ve toraks**, v. 70, n. 1, p. 27–36, 2022.

WALKER, T. A. et al. Mild antecedent COVID-19 associated with symptom-specific post-acute sequelae. **PLOS ONE**, v. 18, n. 7, 1 jul. 2023.

WHO, World Organization of Health. **Coronavírus (COVID-19) Dashboard**. World Organization of Health. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. 2023. Acesso em: 25 de novembro de 2023.

Yuan, N. et al. Post-acute COVID-19 symptom risk in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Public Health**, 11, 1112383. 2023. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2023.1112383/BIBTEX>.

ZHA, M.; CHAFFEE, K.; ALSARRAJ, J. Trigger point injections and dry needling can be effective in treating long COVID syndrome-related myalgia: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 16, n. 1, p. 1–4, 1 dez. 2022.