
Neuropsychiatric manifestations of COVID-19: a literature review

Alterações neuropsiquiátricas da COVID-19: uma revisão de literatura

Received: 21-12-2023 | Accepted: 25-01-2024 | Published: 31-01-2024

Camila Fortes Dossi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9666-9678>

Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil

E-mail: camilafortesdossi@gmail.com

Simone Galli Rocha Bragato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6330-216X>

Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil

E-mail: simone-galli@hotmail.com

ABSTRACT

The recent emergence of COVID-19, associated with its rapid expansion and systemic involvement, leads to a lack of knowledge regarding the scope of manifestations resulting from the disease. Thus, post-COVID syndrome constitutes several persistent sequelae after the period of SARS-COV-2 infection, which have not yet been completely elucidated. This study, therefore, aims to review in the literature the conditions resulting from post-COVID syndrome in the nervous system and also psychiatric scope. Thus, psychiatric disorders, sleep disorders, cognitive deficits, neurovascular disorders, syndromes related to the central and peripheral nervous systems were observed in this condition and described in this study. Furthermore, it characterizes the risk factors related to greater involvement in certain populations, such as female sex and chronic diseases, and greater severity of COVID-19, which, in general, have a pathophysiological relationship based on the exacerbation of the inflammatory process of these conditions and that arising from SARS-COV-2 infection. It is worth highlighting the importance of the biopsychosocial aspect when observing the stressful nature generated by social isolation and its consequences.

Keywords: COVID-19; Neurologic manifestations; Post-Acute COVID-19 Syndrome; Mental Disorders.

RESUMO

O surgimento recente da COVID-19 associado a sua rápida expansão e acometimentos de caráter sistêmico, leva ao desconhecimento quanto a abrangência de manifestações decorrentes da doença. Assim, a síndrome pós-COVID constitui em diversas sequelas persistentes após o período de infecção pelo SARS-COV-2, as quais ainda não foram completamente elucidadas. Esse estudo, portanto, tem como objetivo revisar na literatura as alterações decorrentes da síndrome pós-COVID no sistema nervoso e também em âmbito psiquiátrico. Dessa forma, transtornos psiquiátricos, alterações de sono, déficits cognitivos, afecções neurovasculares, síndromes relativas ao sistema nervoso central e periférico foram observados nessa condição e descritos nesse estudo. Ademais, caracteriza os fatores de risco relativos ao maior acometimento em determinadas populações, como sexo feminino e doenças crônicas, e maior gravidade da COVID-19, os quais, em geral, possuem relação fisiopatológica a partir da exacerbação do processo inflamatório dessas condições e daquele oriundo da infecção pelo SARS-COV-2. Cabe ressaltar, a importância do aspecto biopsicossocial quando observado o caráter estressor gerado pelo isolamento social e suas consequências.

Palavras-chave: COVID-19; Síndrome Pós-COVID-19 aguda; Transtornos Mentais; Doenças do Sistema Nervoso.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, despontou em cenário mundial uma doença infectocontagiosa causada por um componente viral pertencente à família *Coronaviridae*, a COVID-19. A pandemia surgiu a partir do SARS-CoV-2, um vírus de RNA responsável pela ocorrência de doença de caráter respiratório. A origem da doença se deu em uma província chinesa, no entanto, a crescente propagação desse patógeno acarretou em um elevado número de mortes e enfermos em âmbito global (DA SILVA JÚNIOR et al., 2022).

A infecção decorre da disseminação viral por meio de aerossóis e gotículas expelidas por pessoas contaminadas, a partir de tosse, fala e espirro. Ao entrar em contato com os elementos contaminantes, o vírus estabelece uma ligação entre um de seus componentes, a proteína S e a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), presente em diversos sistemas do corpo humano, com destaque para as células alveolares. Clinicamente, a doença caracteriza-se, principalmente, por manifestações como febre, tosse e fadiga, no entanto, a presença sistêmica da ECA2 promove comprometimento diverso, o qual, muitas vezes ultrapassa a janela infecciosa. Assim, constitui-se a Síndrome Pós-COVID, definida, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), como afecção de início em cerca de 3 meses após a infecção inicial associada a sintomatologia que perdura por mais de 2 meses, a qual não é estabelecida a partir de diagnóstico alternativo (CHUDZIK et al., 2022; HE et al., 2022).

Em relação a essa síndrome, afecções de caráter neuropsiquiátrico mostram-se como de intenso impacto na qualidade de vida e saúde mental dos indivíduos acometidos. Assim, alguns aspectos relativos às manifestações clínicas da COVID-19 ainda permanecem indefinidos e são passíveis de investigação. Diante do exposto, torna-se essencial a compreensão das afecções neuropsiquiátricas de pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2. Nesse sentido, levanta-se a seguinte questão norteadora: “quais são as alterações neuropsiquiátricas em um paciente acometido por COVID-19?”

Com isso, visando possibilitar contribuição científica tanto para pacientes quanto para os profissionais envolvidos no manejo desse quadro clínico, considerando a extrema relevância, em âmbito mundial, dessa doença, o presente estudo tem por finalidade revisar a literatura em busca das alterações neuropsiquiátricas em pacientes adultos acometidos pela Síndrome Pós-COVID.

MÉTODOS

Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura por meio de artigos indexados em plataformas de buscas, sendo elas, Scientific Eletronic Library online (SciELO), Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e PubMed, as quais promoveram acesso a artigos indexados em bases de dados online como MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciência da Saúde), a partir de livre acesso aos estudos almejados.

Em relação à busca, partiu da utilização de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), visando a garantia de maior acurácia relativa aos termos adequados e unificados para a seleção dos artigos nas respectivas bases de dados. Assim, os descritores utilizados foram: “Neurologic Manifestations”, “Post-Acute COVID-19 Syndrome” e “Mental Disorders”, interconectados pelo operador booleano AND.

Os idiomas incluídos na pesquisa foram português, inglês e espanhol e as estratégias de busca limitaram-se aos anos de 2019 a 2023, dado período de ocorrência da COVID-19. Optou-se pela utilização de textos completos gratuitos contemplando os diversos modelos de estudos disponíveis e exclusão de artigos dos quais o título ou conteúdo não contemplavam de forma específica o assunto desejado.

Em prol de definir a pergunta estruturadora da pesquisa e visando estabelecer as especificações a serem consideradas no estudo, a estratégia PICO (acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/outcome) foi implementada a partir do seguinte questionamento: “Quais são as manifestações neuropsiquiátricas em pacientes acometidos pela Síndrome Pós-COVID?”.

RESULTADOS

Análise da seleção de artigos

Foram encontrados 62 artigos, sendo 45 (72,58%) no PubMed, 17 (27,42%) na BVS e 0 (0%) na SciELO. Após a inserção dos filtros, 9 artigos foram excluídos, os quais foram encontrados no PubMed.

A inserção de filtros não evidenciou diferenças numéricas relativas a quantidade de artigos encontrados inicialmente e após a busca mais criteriosa em relação à BVS. Já, em relação à plataforma PubMed, a inserção de parâmetros restritivos ocasionou uma quantidade menor de artigos se comparado ao valor inicialmente encontrado.

Por meio de uma avaliação inter pares restrita à análise dos títulos dos artigos, ocorreu a eliminação de 19. Assim, 34 tornaram-se potencialmente elegíveis, dos quais 21 pertenciam ao PubMed e 13 à BVS.

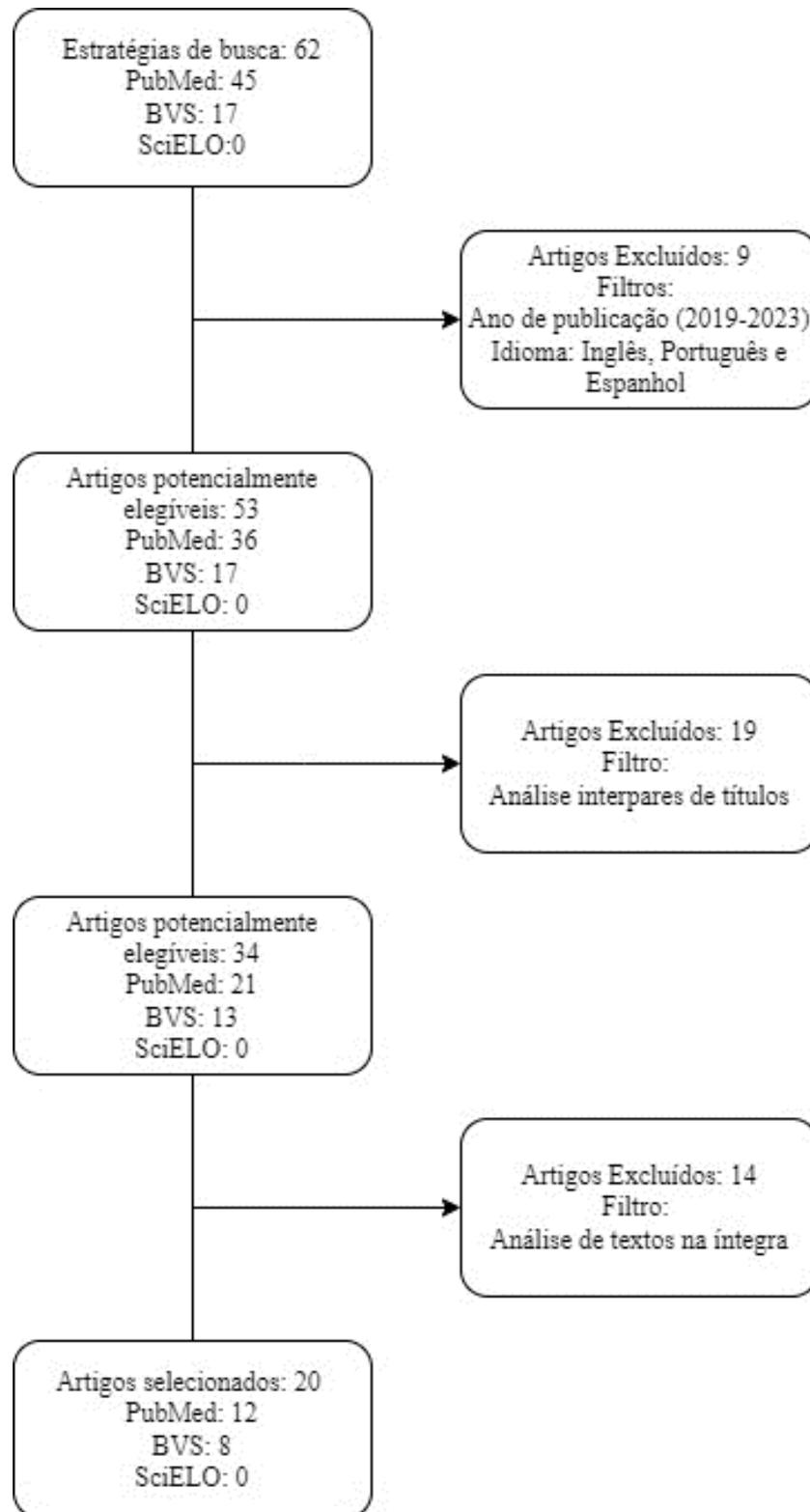
Após a análise dos textos na íntegra, 14 artigos foram excluídos devido às características como: limitarem-se apenas a comentários relativos ao tema, não correspondendo à categoria de artigo completo; ausência de dados relacionados ao objetivo do estudo; não caracterização das manifestações como decorrentes da COVID-19.

Logo, 20 artigos foram elegíveis para integrar o presente estudo. Destes, 8 (40%) estavam disponíveis na BVS e 12 (60%) na PubMed (Figura 1).

Dos artigos disponíveis na BVS, 87,5% (n=7) estavam indexados em MEDLINE, enquanto que 12,5% (n=1) na Lilacs. Em termos de ano de publicação, nenhum artigo foi publicado em 2019, 1 (5%) em 2020, 3 (15%) em 2021, 11 (55%) em 2022 e 5 (25%) em 2023.

Todos os artigos selecionados possuíram o inglês como idioma de publicação e, para melhor apresentação didática, foram categorizados em códigos de A1 a A20.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos sobre as alterações neuropsiquiátricas da COVID-19.



Fonte: autoria própria (2024)

Análise dos artigos elegíveis

Dentre os artigos analisados, Da Silva Junior et al. (2022) abordaram os mecanismos capazes de promover infecções do neuropsiquiátricas; He et al. (2022) identificaram que, além da invasão direta do vírus no SNC, os basófilos e a cistatina C podem desempenhar papéis fisiopatológicos importantes; Roy et al. (2021) evidenciaram a transmissão hematogênica ou neuronal, dentre outros mecanismos como hipoxia, inflamação e ligação à ECA2 e Graham et al. (2021) comprovaram a presença de “névoa cerebral” em pacientes não hospitalizados, com sintomas de longa duração decorrentes da COVID-19 (Quadro 1).

Quanto às principais manifestações clínicas da COVID-19, Chudzik et al.(2022) destacaram a fadiga crônica, tosse e confusão mental; Collantes et al. (2021) e Perna et al. (2022) os distúrbios de olfato e paladar, Weinstock et al. (2022) a síndrome das pernas inquietas; Tokumasu et al. (2022) e Retornaz et al. (2022) a síndrome da fadiga crônica; Kremer et al. (2020) os acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCI) e, Alves; Beber (2023) as disfunções executivas e de linguagem. Xu et al. (2022) constataram, em indivíduos que não necessitaram de hospitalização, risco elevado de sequelas neurológicas durante a fase aguda da doença e Imoto et al. (2022) identificaram, em indivíduos com doença assintomática ou leve, fadiga, disgeusia, anosmia, alopecia e insônia, após 1 ano de infecção por COVID-19 (Quadro 1).

Damiano et al. (2023) evidenciaram uma associação positiva entre anormalidades quimiossensoriais e disfunção cognitiva em pacientes pós-COVID-19; Yasin et al. (2023) observaram que o sexo feminino e o envolvimento pulmonar foram fatores de risco para o desenvolvimento de fadiga mental; Ariza et al. (2023) comprovaram alterações capazes de afetar os sistemas digestório, respiratório, neurológico, dermatológico, articular, dentre outros; Shaik et al. (2023) e Moura et al. (2022) identificaram a insônia como distúrbios do sono mais prevalente; Vos et al. (2022) constataram que as manifestações da síndrome pós-COVID (fadiga com dores corporais, alterações de humor, problemas respiratórios e cognitivos) ocorrem com maior intensidade em mulheres, com duração superior em indivíduos hospitalizados (Quadro 1).

Da Silva Junior et al. (2022), Roy et al. (2021) e Xu et al. (2022) averiguaram a síndrome de Guillain-Barré em pacientes acometidos pela COVID-19. E, os sintomas de depressão e ansiedade foram descritos por Da Silva Junior et al. (2022) e Graham et al.

(2021). O detalhamento sucinto dos estudos analisados (objetivo, métodos, resultados e conclusão) está descrito no Quadro 1.

Quadro 1 – Análise dos artigos selecionados sobre as alterações neuropsiquiátricas da COVID-19 entre 2020 e 2023 (n = 20).

Artigo	Objetivo	Métodos	Resultado	Conclusão
A1 (ALVES;BEBER, 2022)	Avaliar a autopercepção das sequelas cognitivas em indivíduos pós-COVID-19 e identificar se existe uma possível relação entre o desfecho da autopercepção dos participantes e os dados sociodemográficos e clínicos.	Estudo transversal por meio de um questionário online (Google Forms), no qual foram coletados dados sociodemográficos, gerais de saúde, manifestações clínicas da COVID-19 e autopercepção pós-COVID-19 dos domínios cognitivos de memória, atenção, linguagem e funções executivas.	Amostra de 137 participantes. Os domínios memória e atenção tiveram maior impressão de piora pós-COVID-19, seguidos de funções executivas e linguagem. Identificou-se que ser do sexo feminino pode estar relacionado a uma pior autopercepção de todas as funções cognitivas e que ter depressão ou outras doenças psiquiátricas e obesidade podem afetar significativamente pelo menos metade dos domínios cognitivos avaliados.	Houve piora cognitiva pós-COVID-19.
A2 (DA SILVA JÚNIOR et al, 2022)	Descrever as manifestações do Sistema Nervoso Central (SNC) relatadas em pacientes acometidos pela COVID-19, bem como as repercussões decorrentes do isolamento durante a pandemia e as intervenções disponíveis.	Revisão de literatura por meio de pesquisa na PubMed com uso de diversos descritores relacionados à COVID-19 e suas repercussões neuropsiquiátricas.	Encontrou-se 26.035 artigos, dos quais 109 foram selecionados e 13 artigos foram adicionados a partir de busca manual, totalizando 122. As repercussões neurológicas da COVID-19 foram: dor de cabeça, tontura, distúrbios da consciência, doença cerebrovascular aguda, disfunções olfativa e gustativa, síndrome de Guillain-Barré. E, as alterações psiquiátricas: depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático e suscetibilidade ao sofrimento mental. Os profissionais da saúde caracterizam-se como população vulnerável ao desenvolvimento de condições relacionais ao sofrimento psíquico.	O Sars-Cov-2 possui mecanismos capazes de promover infecção do SNC, causando manifestações neurológicas e psiquiátricas. Sugere-se que os mecanismos envolvidos nas condições neurológicas estabelecem-se a partir da interação viral com receptores da enzima conversora de angiotensina 2, já as repercussões mentais podem decorrer principalmente do distanciamento social promovido pela pandemia.
A3 (XU et al, 2022)	Realizar uma avaliação abrangente das sequelas neurológicas pós-agudas da COVID-19 em 1 ano.	Coorte de 154.068 indivíduos com COVID-19, sendo 5.638.795 controles contemporâneos e 5.859.621 controles históricos. Dados foram extraídos de bancos de dados nacionais de saúde do Departamento de Assuntos de Veteranos dos EUA. Utilizou-se ponderação de probabilidade inversa para equilibrar as coortes e estimar os riscos e encargos de distúrbios neurológicos incidentes 12 meses após a infecção aguda por SARS-CoV-2.	Observou-se, na fase pós-aguda da COVID-19, risco aumentado de distúrbios cognitivos, de memória, do sistema nervoso periférico, extrapiramidais, do movimento, de saúde mental, musculoesqueléticos, sensoriais e episódicos (enxaqueca e convulsões), bem como acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico; síndrome de Guillain-Barré e encefalite ou encefalopatia. Os riscos de sequelas neurológicas foram elevados mesmo em pessoas que não necessitaram de hospitalização durante a fase aguda da COVID-19.	Os resultados evidenciaram risco aumentado de distúrbios neurológicos em longo prazo em pessoas acometidas pela COVID-19.
A4 (CHUDZIK et al, 2022)	Avaliar retrospectivamente os sintomas mais comuns da síndrome pós-COVID-	Estudo retrospectivo de pacientes que se apresentaram aos centros de saúde da Polônia com sintomas clínicos persistentes, após	A amostra foi composta por 2.218 pacientes. Destes, 1.569 (70,7%) relataram ter pelo menos um sintoma classificado como síndrome pós-COVID três meses após a	As manifestações clínicas mais comuns foram fadiga crônica, tosse e confusão mental. A síndrome pós-COVID representa

	19 entre os pacientes do registro STOP COVID do estudo PoLoCOV e procurar fatores de risco para o desenvolvimento dessa síndrome.	infecção por SARS-CoV-2. Foram analisados os dados da apresentação inicial dos sintomas e após três meses.	recuperação da infecção. Os sintomas mais comuns incluíram fadiga crônica (35,6%), tosse (23,0%) e distúrbios neurológicos como confusão mental (12,1%). Os fatores de risco para o desenvolvimento dessa síndrome incluíram sexo feminino, COVID-19 grave, dispneia e dor torácica.	um importante problema clínico e social. Entretanto, são necessárias mais pesquisas e observações para melhor compreender os mecanismos e fatores de risco da doença.
A5 (HE et al, 2022)	Investigar as manifestações neurológicas e psiquiátricas associadas à COVID-19 e identificar possíveis mecanismos fisiopatológicos.	Estudo descritivo com amostra de 77 pacientes com COVID-19 internados na enfermaria de isolamento do centro de câncer do Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China entre 14 de fevereiro e 14 de março de 2020. As manifestações neurológicas foram avaliadas por neurologistas e psicólogos. As apresentações psiquiátricas e as alterações bioquímicas foram avaliadas usando a escala de 7 itens do Transtorno de Ansiedade Generalizada, Questionário de Saúde do Paciente-9, Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica e prontuários eletrônicos.	Dezoito pacientes apresentaram sintomas neurológicos, incluindo cefaleia, tontura, náuseas, vômitos, dor muscular, neuralgia do trigêmeo, tremor, dormência, síndrome das pernas inquietas, e hiposmia. Quanto às manifestações psiquiátricas: alucinações, ideação suicida, paranoia, agitação, agressão, insônia, ansiedade e humor deprimido. Ademais, observaram-se alterações laboratoriais como níveis mais elevados de nitrogênio ureico, cistatina C e PCR de alta sensibilidade e contagens mais baixas de basófilos em pacientes com sintomas neurológicos. Os pacientes com apresentações psiquiátricas eram mais velhos e apresentavam níveis mais elevados de interleucina 6 e 10, fosfatase alcalina, R-glutamato transferase e nitrogênio ureico.	Os mecanismos fisiopatológicos da COVID-19 podem estar relacionados à invasão direta do vírus no SNC, à reação exagerada do sistema imunológico mediada por infecção e à ação pró-inflamatória sérica aberrante. Além disso, os basófilos e a cistatina C também podem desempenhar papéis importantes durante estes processos patológicos. Os achados sugerem que as apresentações neurológicas e psiquiátricas devem ser avaliadas e tratadas em pacientes com COVID-19.
A6 (ROY et al, 2021)	Analisar as manifestações neurológicas e neuropsiquiátricas, bem como as repercussões psicológicas da COVID-19 e discutir a evolução das recomendações terapêuticas.	Revisão de literatura a partir de busca em bases de dados como PubMed e Google Scholar no período de 1º de janeiro a 30 de maio de 2020 por meio de palavras chaves relacionadas as repercussões neuropsiquiátricas e psicológicas da COVID-19. Algumas reportagens de jornais relacionadas à COVID-19 e aos impactos psicossociais também foram adicionadas de acordo com o contexto.	As propriedades neurotrópicas do Sars-Cov-2 propiciam a infecção do SNC e SNP a partir de transmissão hematogênica ou neuronal. Ademais, outros mecanismos podem estar envolvidos na patogênese como: hipóxia, inflamação, ligação à ECA2. Quanto às manifestações neurológicas, apresentam-se como: dor de cabeça, tontura, anosmia, hipgeusia, ageusia, alterações cerebrovasculares, meningoencefalite, encefalopatia, convulsões, ataxia cerebelar, mioclonia, miopatia, neuropatia, polirradiculopatia, oftalmoparesia e Síndrome de Guillain-Barré.	A fim de prevenir complicações e mortalidade adicionais decorrentes das alterações neurológicas e neuropsiquiátricas da COVID-19, é de suma importância levantar suspeita clínica diante de possíveis casos em prol de garantir diagnóstico imediato.
A7 (COLLANTES et al, 2021)	Discutir as diversas manifestações neurológicas da infecção por SARS-CoV-2 e estimar a prevalência de cada uma delas.	Revisão de literatura por meio das bases de dados PubMed, MEDLINE, Scopus, EMBASE, Google Scholar, EBSCO, Web of Science, Biblioteca Cochrane, banco de dados da OMS e ClinicalTrials.gov. Foram utilizados termos MeSH relevantes para COVID-19 e	A prevalência agrupada de cada manifestação neurológica foi: distúrbios do olfato e paladar, seguidos de mialgia, cefaleia, tontura e síncope. Em relação à doença cerebrovascular aguda houve prevalência de 2,3%, da qual a maioria foi acidente vascular cerebral isquêmico, seguido por acidente vascular cerebral hemorrágico e trombose venosa cerebral.	Os sintomas neurológicos comuns na infecção por SARS-CoV-2 são: distúrbios de olfato e paladar, mialgia, cefaleia, tontura, síncope e alterações cerebrovasculares. Devido ao grande número de casos relatados diariamente em todo o mundo, a prevalência de manifestações neurológicas pode

		manifestações neurológicas. Foram incluídos diversos tipos de estudo. Para estimar a proporção global de cada manifestação neurológica, empregou-se meta-análise de proporções utilizando um modelo de efeitos aleatórios.		aumentar novamente. A identificação de algumas manifestações neurológicas, como distúrbios do olfato e do paladar, pode ser usada para rastrear pacientes com COVID-19, para que a identificação e o isolamento precoces sejam possíveis.
A8 (KREMER et al, 2020)	Descrever os achados de neuroimagem e relatar as características epidemiológicas e clínicas de pacientes com COVID-19 e manifestações neurológicas.	Estudo multicêntrico retrospectivo, realizado em 11 hospitais, com uma coorte de 64 pacientes com COVID-19 e manifestações neurológicas confirmados por ressonância magnética cerebral.	Trinta e seis ressonâncias magnéticas cerebrais foram consideradas anormais, provavelmente devido à COVID-19. Acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, realce leptomeníngeo e encefalite foram os achados de neuroimagem mais frequentes. A confusão foi a manifestação neurológica mais comum, seguida por comprometimento da consciência, presença de sinais clínicos de envolvimento do trato corticoespinal, agitação e dor de cabeça. O perfil dos pacientes que sofreram AVC isquêmico foi de outros pacientes com imagens cerebrais anormais. Os primeiros apresentavam menos frequentemente síndrome do desconforto respiratório agudo e mais frequentemente sinais do trato corticoespinal. Os pacientes com encefalite eram mais jovens, enquanto a agitação foi mais frequente nos pacientes com realce leptomeníngeo.	Os pacientes com COVID-19 são suscetíveis a desenvolver diversos sintomas neurológicos, que podem estar associados a complicações graves e fatais, como acidente vascular cerebral isquêmico ou encefalite. Em relação à meningoencefalite, mesmo que um efeito direto do vírus não possa ser excluído, a fisiopatologia parece envolver um processo imunológico ou inflamatório, dada a presença de sinais de inflamação no LCR e na neuroimagem, no entanto, não foi identificada a presença do vírus no LCR.
A9 (VOS et al, 2022)	Estimar a proporção de indivíduos com COVID-19, divididos em: com menos ou mais de 20 anos de idade, que apresentaram sintomas de síndrome pós-COVID em 2020 e 2021, bem como a duração desses sintomas.	Metarregressão bayesiana e agrupamento de 54 estudos e 2 bancos de dados de registros médicos com dados de 1,2 milhão de indivíduos (de 22 países) que tiveram infecção sintomática por SARS-CoV-2. A coleta de dados durou de março de 2020 a janeiro de 2022.	Nas estimativas modeladas, 6,2% dos indivíduos manifestaram pelo menos 1 de 3 grupos de sintomas de síndrome pós-COVID em 2020 e 2021. As manifestações foram mais comuns em mulheres com 20 anos ou mais 3 meses após a infecção em relação a homens da mesma faixa etária. Estimou-se que ambos os sexos, com menos de 20 anos de idade, foram afetados em 2,8% por COVID-19 sintomática. A duração média estimada dos sintomas foi de 9, meses entre indivíduos hospitalizados e 4 meses entre não hospitalizados. Entre os indivíduos com sintomas 3 meses após a infecção estima-se que 15,1% permaneceram sintomáticos aos 12 meses.	As manifestações da síndrome pós-COVID, incluindo fadiga persistente com dores corporais ou alterações de humor, problemas respiratórios contínuos e problemas cognitivo, ocorrem com maior intensidade em indivíduos do sexo feminino e há maior duração dos sintomas em indivíduos hospitalizados.
A10 (GRAHAM et al, 2021)	Caracterizar o espectro de manifestações neurológicas em pacientes não hospitalizados com	Estudo prospectivo dos primeiros 100 pacientes consecutivos atendidos na clínica Neuro-COVID-19 do Northwestern Memorial Hospital, Chicago	A média de idade foi de 43,2 anos, 70% eram do sexo feminino e 48% foram avaliados em teleconsultas. As comorbidades mais frequentes foram depressão/ansiedade e doenças autoimunes. As principais	Os pacientes com sintomas de longa duração decorrentes da COVID-19 não hospitalizados manifestaram uma “névoa cerebral” e fadiga proeminentes e

	síndrome pós-COVID-19.	entre maio e novembro de 2020. Os pacientes foram incluídos se apresentassem manifestações clínicas de COVID-19 compatíveis com as diretrizes da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, os quais não foram hospitalizados por pneumonia ou hipoxemia e apresentavam sintomas neurológicos com duração superior a 6 semanas a partir do sintoma inicial. Registrou-se a frequência dos sintomas neurológicos e analisou-se medidas de qualidade de vida relatadas pelo paciente e avaliações cognitivas padronizadas.	manifestações neurológicas foram: "névoa cerebral", cefaleia, dormência/formigamento, disgeusia, anosmia, mialgias e fadiga. Não houve correlação entre o tempo de início da doença e a impressão subjetiva de recuperação. Os pacientes tiveram pior desempenho em tarefas cognitivas de atenção e memória de trabalho em comparação com uma população dos EUA com correspondência demográfica.	persistentes que afetam sua cognição e qualidade de vida.
A11 (IMOTO et al, 2022)	Identificar fatores de risco para cada sintoma e os efeitos dos sintomas residuais de longo prazo da COVID-19 na qualidade de vida (QV) e discutir os efeitos das suas sequelas visando ajudar as comunidades a tomarem as medidas de proteção apropriadas.	Estudo transversal utilizando questionários e prontuários de pacientes com COVID-19 que foram diagnosticados ou hospitalizados em cinco instalações no Japão.	As respostas foram obtidas de 285 pacientes. Mais da metade dos participantes relataram sintomas de COVID longa de gravidade variável 1 ano após a infecção. As sequelas comuns incluíam fadiga, dispneia, alopecia, problemas de concentração, problemas de memória, insônia e dores nas articulações, o que muitas vezes reduzia significativamente a qualidade de vida. A gravidade da COVID-19 foi fortemente associada à produção de expectoração, dor torácica, dispneia, dor de garganta e diarreia, mas não à fadiga, disgeusia, anosmia, alopecia e insônia.	Houve alta prevalência de sequelas aproximadamente 1 ano após a infecção por COVID-19. Fadiga, disgeusia, anosmia, alopecia e insônia como sequelas da COVID-19 podem afetar a QV, mesmo em indivíduos com doença assintomática ou leve, e as sequelas são prolongadas. Assim, prevenir a COVID-19 é importante mesmo entre indivíduos que não correm risco de doença grave.
A12 (YASIN et al, 2023)	Avaliar os efeitos a longo prazo da infecção por COVID-19 na fadiga mental e na flexibilidade cognitiva em adultos jovens.	O método de amostragem aleatória simples foi usado para inscrever estudantes universitários no estudo entre 25 e 31 de dezembro de 2022. O tempo desde a infecção ativa, achados neurológicos centrais (como dor de cabeça, tontura e perda de olfato ou paladar), e a presença de envolvimento pulmonar foram registrados. A Escala de Fadiga Mental (MFS) e o Inventário de Flexibilidade Cognitiva (CFI) foram aplicados a todos os participantes.	O estudo incluiu 102 casos e 111 controles. O grupo caso teve uma pontuação total MFS significativamente maior e uma pontuação total CFI significativamente do que o grupo controle. O grupo caso apresentou fadiga mental mais frequente do que o grupo controle. Entre todos os participantes, um histórico de infecção por COVID-19 foi identificado como fator de risco para o desenvolvimento de fadiga mental. No grupo caso, o sexo feminino e o envolvimento pulmonar foram fatores de risco para o desenvolvimento de fadiga mental.	Este estudo demonstrou que a infecção por COVID-19 pode ter efeitos negativos em longo prazo na saúde cognitiva, provavelmente devido à uma combinação de mecanismos orgânicos e psicogênicos.
A13 (PERNA et al, 2022)	Examinar e descrever os sintomas que persistem	Estudo transversal realizado no Reino do Bahrein em pacientes	Os sintomas mais comuns de COVID-19 foram febre, dor de cabeça e tosse. A análise	Os sintomas persistentes pós-COVID-19 mais comuns

	após o término da fase aguda da COVID-19 e sua relação com a gravidade da doença.	infectados por COVID-19 usando um questionário de pesquisa online com um número total de 52 respostas. Uma escala foi utilizada em pacientes após 3 meses para detectar a relevância de sintomas específicos pós-COVID-19, como saúde emocional e física, dor de cabeça, dispneia, dor (músculos/articulações /tórax), anosmia, vertigem, sintomas neurológicos, sarcopenia, delírio.	dos dados mostrou que o IMC não estava correlacionado com nenhum sintoma pós-agudo de COVID-19. O aumento da intensidade da cefaleia estava associado ao aumento do delirium; um aumento da intensidade da dispneia foi associado a um aumento da disfunção pulmonar. O aumento da anosmia e da disgeusia foi associado ao aumento do delirium. Além disso, o aumento dos sintomas neurológicos e do delirium estiveram associados ao aumento da sarcopenia.	observados foram estresse emocional, seguido de perda de olfato e paladar e sintomas neurológicos, portanto, o acompanhamento e os cuidados de reabilitação para pacientes com COVID-19 devem se concentrar em atender às necessidades dessas pessoas a longo prazo.
A14 (SHAIK et al, 2023)	Elucidar o impacto da COVID-19 na saúde do sono durante as várias fases da pandemia.	Revisão de literatura	A prevalência de alterações do sono durante a pandemia de COVID-19 foi estimada em cerca de 36%, com maior impacto em pacientes infectados com o vírus COVID-19. No entanto, esses números variam com base em vários fatores, como: idade, sexo e alterações de saúde mental decorrente da pandemia	A pandemia de COVID-19 resultou em vários distúrbios do sono, sendo a insônia o mais comum.
A15 (DAMIANO et al, 2023)	Avaliar se há disfunção quimiossensorial e comprometimentos neuropsiquiátricos em uma amostra pós-COVID-19 bem caracterizada.	Estudo de coorte com avaliação de 701 pacientes adultos hospitalizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo devido a formas moderadas ou graves de COVID-19 entre março e agosto de 2020. As informações de base incluem vários dados clínicos e de hospitalização. Avaliações adicionais foram feitas usando vários instrumentos confiáveis projetados para avaliar as funções do paladar e do olfato, parosmia e distúrbios neuropsiquiátricos.	Após análise multivariada, os pacientes que relataram parosmia apresentaram pior percepção do desempenho da memória. A hipogeusia moderada/grave foi significativamente associada a um pior desempenho na tarefa de memória de lista de palavras. A perda olfativa e gustativa moderada/grave concomitante durante a fase aguda da COVID-19 também foi significativamente associada ao comprometimento da memória episódica.	Há uma associação positiva entre anormalidades quimiossensoriais (paladar e olfato) relatadas e disfunção cognitiva em pacientes pós-COVID-19.
A16 (ARIZA et al, 2023)	Esclarecer a relação entre a gravidade da COVID-19 e as alterações cognitivas em longo prazo e determinar se a sintomatologia inicial pode prever esses problemas cognitivos.	Dados clínicos e neuropsicológicos oriundos de um estudo observacional transversal do projeto NAUTILIS foram obtidos de 109 controles saudáveis e 319 indivíduos pós-COVID. Foram aplicados diversos questionários para identificar fatores associados aos sintomas na fase aguda e nos domínios cognitivos. Análises de variância e modelos lineares de	O grupo gravemente crítico teve um desempenho significativamente pior do que o grupo de controle em cognição geral, função executiva e cognição social. Cinco componentes de sintomas emergiram da análise de componentes principais: “Digestivo/Dor de cabeça” (náuseas, perda de apetite, tonturas, diarreia, calafrios e dor de cabeça), “Respiratório/Febre/Fadiga/Psiquiátrico” (sintomas depressivos, sintomas ansiosos, sintomas psicóticos, problemas respiratórios,	Pacientes com COVID-19 grave exibiram déficits persistentes na função executiva. Vários sintomas iniciais foram preditores de sequelas em longo prazo, indicando o papel da inflamação sistêmica e da neuroinflamação nos sintomas da fase aguda da COVID-19.

		regressão foram utilizadas para estudar diferenças intergrupos e a relação entre sintomatologia inicial e problemas cognitivos de longo prazo.	febre e fadiga), “Neurológico/Dor/Dermatológico” (parestesia, problemas de pele, fraqueza nos membros e dores musculares e articulares), “olfato/paladar” (sintomas de olfato e paladar) e “resfriado” (congestão nasal e conjuntival e tosse).	
A17 (WEINSTOCK et al, 2022)	Avaliar os sintomas de SPI (Síndrome das pernas inquietas) em indivíduos com síndrome pós-COVID nos momentos atuais e antes da infecção por COVID-19.	Estudo transversal com a participação de adultos que tiveram síndrome pós-COVID-19 (grupo de estudo) e aqueles que nunca apresentaram sintomas evidentes de COVID-19 (grupo controle). Foram avaliadas a presença/gravidade dos sintomas de SPI, fadiga, qualidade de vida e apneia do sono. Todos os participantes foram recrutados de forma online pela plataforma do Facebook.	Houve 136 participantes e 136 controles. Nenhum dos 14 participantes do sexo masculino teve SPI antes ou depois da COVID-19. A prevalência de SPI em mulheres com síndrome pós-COVID foi de 5,7% pré-COVID-19 e 14,8% pós-COVID-19 versus 6,7% em mulheres controle. A gravidade da SPI foi moderada em ambos os grupos. A regressão logística que previu a SPI pós-COVID-19 entre mulheres não conseguiu encontrar efeitos significativos de hospitalização, apneia do sono, intensidade da dor neuropática ou uso de anti-histamínicos e antidepressivos.	A prevalência basal de SPI em mulheres participantes antes da infecção por COVID-19 foi semelhante à do grupo da população geral, bem como aos pacientes em estudos epidemiológicos. No entanto, a prevalência aumentou significativamente na síndrome pós-COVID. Mecanismos imunológicos pós-infecciosos podem estar relacionados aos sintomas da SPI.
A18 (MOURA et al, 2022)	Avaliar a prevalência e as características dos sintomas relacionados ao sono em pacientes com COVID-19 de longa duração em uma população brasileira, bem como as causas da sonolência excessiva.	Estudo de coorte prospectivo com 207 pacientes com sintomas de síndrome pós-COVID avaliados em um ambulatório de neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará de agosto de 2020 a setembro de 2021. O estudo foi realizado por meio de avaliação clínica com neurologista e exames específicos no subgrupo com queixa de sonolência excessiva.	Entre os 189 pacientes incluídos na amostra de síndrome pós-COVID, 48 apresentavam sintomas relacionados ao sono, sendo a insônia relatada por 42 pacientes e a sonolência excessiva (SE) por 6, dos quais 4 foram avaliados por meio de teste específicos. Dois pacientes tiveram hipersonia central e um apresentou narcolepsia. Antecedentes de uso de esteroides foram relacionados a queixas de sono (insônia e sonolência excessiva), enquanto a depressão relacionada à sonolência excessiva. Observou-se alta prevalência de queixas cognitivas nesses pacientes.	Os distúrbios do sono são comuns em pacientes com síndrome pós-COVID, sendo a insônia a principal manifestação. Ademais, os pacientes podem apresentar hipersonia central. Dessa forma, estudos sobre esse tema são de suma importância para compreender essas condições clínicas, prognóstico e abordagem terapêutica.
A19 (TOKUMASU et al, 2022)	Elucidar as características detalhadas de Encefalomielite miálgica (Síndrome da Fadiga Crônica) em pacientes com síndrome pós-COVID.	Estudo retrospectivo realizado a partir de informações clínicas de prontuário de 279 pacientes que atendidos na clínica de tratamento para pacientes com síndrome pós-COVID no Hospital Universitário de Okayama durante o período de fevereiro de 2021 a abril de 2022. Foram utilizadas escalas avaliativas e critérios diagnósticos padronizados.	A taxa de prevalência global de EM/SFC diagnosticada por três conjuntos de critérios de EM/SFC (Fukuda, Canadianos e IOM) foi de 16,8%. Os sintomas mais frequentes nos pacientes com EM/SFC foram fadiga e mal-estar pós-esforço, cefaleia, insônia, disosmia e disgeusia. Tontura, dor no peito, insônia e dor de cabeça foram sintomas característicos relacionados à EM/SFC. A proporção entre homens e mulheres em pacientes com EM/SFC foi igual, embora tenha sido mais comum em mulheres dos estudos anteriores.	Há possibilidade de manifestações compatíveis com Encefalomielite miálgica em pacientes com síndrome pós-COVID.
A20 (RETORNAZ et al, 2022)	Investigar se alterações presentes em pacientes diagnosticados com	Estudo retrospectivo CoIGEM (Covid LonG Encéphalomielite Myalgique) que comparou 59	A frequência de fadiga, mialgia, problemas de sono, disfunção cognitiva e mal-estar pós-esforço, bem como a magnitude das alterações	As elevadas semelhanças clínicas e biológicas entre a síndrome pós-COVID e a EM/SFC apoiam a

<p>Encefalomielite miálgica (Síndrome da Fadiga Crônica) seriam encontradas em pacientes com síndrome pós-COVID que apresentaram sintomas neuromusculares semelhantes.</p>	<p>pacientes com síndrome pós-COVID e 55 pacientes com EM/SFC com histórico de infecção grave que se apresentaram antes da pandemia de COVID. Todos os participantes foram submetidos a um questionário com foco em distúrbios neurais e neuromusculares e registro da onda M no músculo reto femoral antes, durante e 10 minutos após um exercício de ciclismo progressivo. A força máxima de prensão manual (FPM) e a potência máxima de exercício também foram medidas. A frequência dos sintomas e a magnitude das alterações da onda M nos dois grupos foram comparadas por meio de testes não paramétricos e paramétricos.</p>	<p>da onda M induzidas pelo exercício foram iguais nos dois grupos. Por outro lado, os problemas digestivos estavam menos presentes na síndrome pós-COVID. As alterações da onda M foram maiores em pacientes com EM/SFC e naqueles com síndrome pós-COVID, quando foram medidas a maior força muscular e o maior desempenho no exercício.</p>	<p>hipótese de que a infecção por SARS-Cov-2 pode causar sintomas de EM/SFC.</p>
--	--	--	--

DISCUSSÃO

A partir da propagação viral em termos de Sistema Nervoso Central, diversos sintomas e sequelas se manifestam em pacientes durante a Síndrome Pós-COVID. Dessa forma, como referido por Roy et al. (2021), apesar da inespecificidade relativa ao sintoma, a cefaleia desponta como uma das principais queixas entre esses pacientes, estando presente em 14% do grupo de estudo analisado por Graham et al. (2021). Conforme Da Silva Junior et al. (2022), há uma grande variabilidade temporal no quesito de início de apresentação da cefaleia, bem como pode apresentar-se concomitante à tontura. Corroborando com as informações supracitadas, dentre os distúrbios neurológicos mencionadas por He et al. (2022), dos 23,4% dos pacientes que os apresentavam, 5,2% possuíam cefaleia e 11,7% tontura. Ademais, outros sintomas constituintes de um grupo inespecífico de manifestações são síncope e mialgia de acordo com Collantes et al. (2021). Como mencionado por Roy et al. (2021), a cefaleia constitui-se também de um sintoma precursor ou, até mesmo, premonitório para outras condições como meningite, encefalite viral e eventos cerebrovasculares. Essa condição também esteve presente em 59,6% dos pacientes presentes no estudo de Perna et al. (2022), as quais podem ser

desencadeadas pelo estresse advindo do cenário pandêmico ou, até mesmo, a partir da infecção viral.

Quanto aos distúrbios relativos à consciência e delirium, houve menção em Da Silva Junior et al. (2022) e Collantes et al. (2021). Ambos os estudos estabelecem uma possível relação com quadros como encefalopatia e meningoencefalite, no entanto, não há explicação fisiopatológica bem estabelecida para a ocorrência desses fenômenos em pacientes infectados pelo SARS-COV-2.

Algumas síndromes decorrentes de alterações relativas aos estados imunológico e pós-infeccioso podem manifestar-se como consequência do acometimento pela COVID-19 e foram relatadas em diversos estudos. Dentre elas, a Síndrome de Guillain-Barré, a qual obteve um aumento significativo de cerca de 2,6 vezes de casos mediante o cenário pandêmico como relatado por Da Silva Junior et al. (2022) e Collantes et al. (2021). Uma doença de acometimento sensorial e motor, denominada Síndrome das Pernas Inquietas (SPI), esteve presente em 1,13% dos pacientes com alterações neurológicas no estudo de He et al. (2022). Já nas análises de Weinstock et al. (2022), a SPI expressou-se em 14,8% das pacientes com síndrome pós-COVID de forma comparativa à prevalência dessa comorbidade no cenário anterior ao quadro infeccioso, o qual correspondeu a 5,7%. Tal condição também possui como fatores desencadeantes alterações relativas ao estado imunológico, infeccioso e hipóxia, as quais podem constituir condições subjacentes à COVID-19. Em relação à Síndrome da Fadiga Crônica (SFC), conforme critérios internacionais padronizados para o estabelecimento de diagnóstico dessa doença utilizados por Tokumasu et al. (2022), 16,8% dos pacientes caracterizados como portadores de síndrome pós-COVID preencheram os 3 critérios estabelecidos pelo estudo mencionado. Um fator de destaque é a presença de sintomas correlatos entre o acometimento posterior a infecção por SARS-COV-2 e a SFC, à exemplo de tonturas, fadiga, cefaleia, mialgia e disfunção cognitiva. A partir disso, Retornaz et al. (2022), estabeleceu de forma comparativa, por meio da submissão de pacientes acometidos pela COVID-19 e aqueles portadores de SFC com diagnóstico anterior à pandemia à um protocolo visando comparar as alterações presentes em ambos os grupos. Dessa forma, observou extrema semelhança entre eles, levando à conclusão de que o SARS-COV-2 pode desencadear condições como a Síndrome da Fadiga Crônica.

Condições de acometimento cerebrovascular também foram relatadas como consequências de alterações geradas a partir da Síndrome Pós-COVID. Assim, com base em fatores predisponentes associados a fatores lesivos decorrentes da infecção, ocorre o

acidente vascular encefálico segundo Da Silva Junior et al. (2022). Como averiguado por Roy et al. (2021), esses eventos isquêmicos são acentuados por características relativas à maior gravidade como: tempo de permanência nosocomial prolongado e desenvolvimento de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), fato corroborado pela observação por Collantes et al. (2021) de um maior risco de ocorrência de isquemia em ambiente de Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Documentou-se também a ocorrência de hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral hemorrágico e trombose venosa cerebral. A partir da análise de ressonâncias magnéticas realizadas em pacientes com manifestações neurológicas por Kremer et al. (2020) decorrentes da infecção por SARS-COV-2, foram observadas diversas alterações compatíveis com acidentes vasculares isquêmicos (27%), realce leptomenígeo (17%) e encefalite (13%), no entanto, observou-se ocorrência de acidentes vasculares em pacientes com menor necessidade de oxigenoterapia ou SDRA, aventando a hipótese de associação ao caráter pró-coagulante da COVID-19 e não à gravidade do processo inflamatório.

Conforme os resultados encontrados por Alves; Beber (2023), a memória (a qual mais de 65% dos avaliados observaram piora) e a atenção (com relato de perda por mais de 54% dos indivíduos do estudo) configuraram-se como os domínios cognitivos de pior impressão autorrelatada quanto aos acometimentos neuropsiquiátricos decorrentes da COVID-19, fato corroborado pelo artigo de Xu et al. (2022), o qual evidenciou aumento significativo de sequelas neurológicas no período pós-COVID, dentre elas os distúrbios de cognição e memória, não havendo correlação com a necessidade de permanência em leitos hospitalares durante a fase aguda de infecção nesses pacientes, no entanto, apresentando maior incidência proporcionalmente à gravidade do quadro clínico e quantidade de sintomas. Ademais, pacientes obesos configuraram-se como categoria de pior autopercepção no que tange o domínio da memória. Quando estabelecida comparação entre pacientes cometidos pela doença e população semelhante que, no entanto, não apresentou positividade em exames sorológicos, constatou-se pior desempenho de cognição e memória naqueles com resultado positivo conforme Graham et al. (2021). Imoto et al. (2022) observou o impacto dessa sequela como fator que reduziu, de forma significativa, a qualidade de vida dos pacientes acometidos com uma prevalência de 16,7%. Já Damiano et al. (2023), descreveu a correlação estabelecida entre piora quanto à memória e demais manifestações neurológicas durante o período infeccioso como: parosmia, hipogeusia, além de perdas olfativa e gustativa de graus moderado a

grave. Essa correlação mostrou-se presente também em estudos de Yasin et al. (2023), no qual perdas relativas a olfato ou paladar estiveram presentes em 66,7% dos indivíduos.

Quanto ao artigo de Chudzik et al. (2022), uma série de sintomas correspondentes à cognição como alterações relativas à concentração, memória e fala, os quais foram relatados como “confusão mental” estiveram presentes em 12,1% dos pacientes. Ademais, houve aumento do risco do desenvolvimento dessas sequelas conforme a gravidade da COVID-19. Já no artigo de Graham et al. (2021), um termo relatado como “névoa cerebral” pelos pacientes com síndrome pós-COVID foi referido por cerca de 81% deles. Tal termo também esteve presente no estudo de Yasin et al. (2023), o qual o define, apesar da ausência de consenso na literatura, como alterações no âmbito das funções executivas, as quais compreendem os domínios de memória, concentração e atenção e pode estar relacionada à fadiga mental e redução da flexibilidade cognitiva. Assim, estatisticamente 46% dos indivíduos do estudo supracitado apresentou fadiga mental, havendo associação entre esta e comprometimento pulmonar.

Em termos de alterações neurossensoriais, conforme Roy et al. (2021), a anosmia decorrente do quadro pós-viral pode estar presente em 40% dos indivíduos acometidos. Em alguns casos, as alterações relativas a olfato e paladar constituem a manifestação inicial do quadro infeccioso. Não há, necessariamente, correlação entre o desenvolvimento de tais alterações e outros sintomas olfativos. O mecanismo fisiopatológico que pode justificar essas manifestações consiste na presença dos receptores necessários para estabelecer a invasão viral nesses sítios. Collantes et al. (2021) estabeleceu uma prevalência de 35,8% de distúrbios de olfato e 38,5% de paladar, configurando-se como manifestações neurológicas mais comumente relatadas nesse estudo. Ademais, a anosmia mostrou-se o tipo mais prevalente de acometimento, no entanto, também foram observados hiposmia, parosmia e fantosmia. A incidência desses distúrbios no estudo de Graham et al. (2021) apresentou-se como 55% dos pacientes com anosmia e 59% cursando com disgeusia.

Os pacientes de Imoto et al. (2022) foram categorizados conforme a gravidade da afecção, sendo 22,5% classificados como doença leve, sendo que destes 12,5% manifestaram problemas de concentração e 11,1% alterações de memória. Comparativamente, no grupo grave (7,7%) observou-se 16,2% pacientes com problemas de concentração e 17,8% com alterações de memória. Dessa forma, essas características corroboram com o fato de haver maior incidência dessas alterações conforme maior gravidade, apesar de estarem presentes também em pacientes não graves. Ariza et al.

(2023) constatou que há um maior comprometimento cognitivo e de atenção em pacientes de maior gravidade, no entanto, não se estabeleceu essa relação quanto à memória.

Transtornos relativos à saúde mental apresentaram aumento dos índices de incidência durante o período de pandemia. Conforme Da Silva Junior et al. (2022), observou-se depressão, ansiedade, Transtorno de Estresse Pós-Traumático e uma maior vulnerabilidade ao sofrimento mental associada a condições psiquiátricas prévias ou exposição constante à própria pandemia como percebido em profissionais de saúde. Em pacientes com condições neurológicas características da síndrome pós-COVID, segundo He et al. (2022), 50,6% deles apresentaram alterações de cunho psiquiátrico, sendo 1,3% alucinações, 2,6% ideação suicida, 2,6% paranoia, 1,3% agitação e agressão, 58,4% insônia, 52,3% ansiedade e 47,7% humor deprimido.

Os distúrbios do sono também se mostraram presentes com maior intensidade, fato este que pode estar intrinsecamente relacionado à uma redução da qualidade de vida e sofrimento psíquico dos indivíduos de acordo com Shaik et al. (2023). Assim, após a avaliação por Moura et al. (2022), em um ambulatório de neurologia, de pacientes com síndrome pós-COVID, 25,3% apresentaram manifestações relativas ao sono, destas 22,2% referiram insônia e 3,17% sonolência excessiva. Observou-se também uma relação positiva entre distúrbios do sono e disfunções cognitivas, bem como depressão.

Ao tentar estabelecer o perfil dos pacientes com maior acometimento relativo às alterações neuropsiquiátricas decorrentes da COVID-19, observou-se uma maior prevalência em indivíduos do sexo feminino, tanto de forma autorrelatada, segundo Alves; Beber (2023) e Da Silva Junior et al. (2022), quanto a partir de características clínicas. Assim, mulheres apresentaram pior percepção dos seus domínios cognitivos pós-infecção, maior sintomatologia no que tange afecções do SNC, como disfunções de olfato e paladar, além de distúrbios psiquiátricos, como ansiedade e depressão. Uma das possíveis explicações para tal fato consiste em uma maior resposta imune frente a infecções quando comparado a indivíduos do sexo masculino. Já em termos psiquiátricos, a maior predisposição se dá também pelo aumento da violência doméstica. Conforme Chudzik et al., (2022), há uma maior propensão quanto ao desenvolvimento da Síndrome Pós-COVID em mulheres, fato semelhante ao que ocorre na Síndrome da Fadiga Crônica. Cabe destacar, de acordo com Roy et al. (2021), que pacientes senis, com comorbidades e que fazem uso de terapias imunossupressoras ou imunomoduladoras são mais propensos a infecção por SARS-COV-2 de forma geral. Assim, Vos et al. (2022) avança a hipótese de um mecanismo divergente para o desenvolvimento da Síndrome Pós-COVID, posto

que, apesar de haver uma maior proporção de homens infectados pelo vírus, as mulheres despontam como maior desenvolvedoras do acometimento pós-viral, o que pode estar relacionado a uma maior predisposição ao processo infeccioso, bem como doenças autoimunes desencadeadas a partir de genes relacionados ao cromossomo X. Em estudo realizado por Graham et al. (2021), evidenciou-se similaridade em proporções estabelecidas entre os sexos existentes na Síndrome Pós-COVID e condições de caráter autoimune como esclerose múltipla, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, levando a crer na possibilidade de influência autoimune na fisiopatologia da síndrome. Conforme Imoto et al. (2022), além do desenvolvimento de doenças autoimunes no contexto pós-COVID, há semelhança quanto aos mecanismos fisiopatológicos, resposta imune e características clínicas entre as doenças supracitadas e a COVID-19. Segundo Perna et al. (2022), o menor acometimento viral em mulheres se dá por um sistema imunológico mais competente, no entanto, quando infectadas, possuem maior e mais duradoura reação imunológica, o que exacerba os riscos de complicações.

Já a Síndrome de Guillain-Barré, como mencionado por Da Silva Junior et al. (2022), esteve presente de forma mais prevalente em homens na faixa etária compreendida por 60 anos ou mais, no entanto, para Xu et al. (2022), os riscos para alterações cognitivas, sensoriais e alguns distúrbios neurológicos, os quais incluíam SGB, encefalite e encefalopatia estiveram presentes de forma mais intensa em indivíduos jovens, enquanto que para os idosos, afecções de saúde mental e de caráter músculo-esquelético foram mais frequentes. A fadiga, segundo Chudzik et al. (2022), ocorre de forma mais frequente em pacientes idosos e com comorbidades associadas, tendo como principal a obesidade, além do maior tempo de hospitalização. Já distúrbios relativos a olfato e paladar, mostraram-se mais proeminentes em pacientes jovens e mulheres, segundo Roy et al. (2021) em consonância com Collantes et al. (2021).

Em relação às doenças cerebrovasculares, os idosos despontam como grupo de maior incidência, conforme Collantes et al. (2021), visto que há uma maior propensão a alterações endoteliais relativas ao processo de envelhecimento. Roy et al. (2021) menciona predisposição relacionada à idade mais avançada, além de comorbidades como diabetes, hipertensão e ocorrência prévia de acidentes cerebrovasculares. Além dos fatores já mencionados, este autor destaca também a presença de alterações laboratoriais indicativas de um estado de hipercoagulabilidade como fator de risco para ocorrência dessas doenças. Para Yasin et al. (2023) os fatores de risco mais relevantes foram presença de mais de 5 sintomas na primeira semana de adoecimento, envelhecimento,

sexo feminino, diabetes mellitus tipo 2 e gravidade relativa à COVID-19, fato provavelmente explicado pela maior hospitalização de pacientes idosos, os quais já possuem a idade como fator predisponente. Tal fato, no entanto foi refutado, por Imoto et al. (2022) que, a partir, da análise de seus participantes concluiu que a Síndrome pós-COVID ocorre independentemente da gravidade inicial da doença.

Além do cenário de pandemia como fator isolado para o desenvolvimento de afecções de saúde mental, cabe citar também, segundo Alves; Beber (2023), outros fatores contribuintes como a distribuição massiva de informações falsas, o receio de contaminar-se quando pertencente a um grupo de maior vulnerabilidade, distanciamento social, imprevisibilidade perante o futuro, bem como o uso abusivo de determinadas substâncias. Yasin et al. (2023) estabeleceu possível associação entre a mudança de hábitos favorecidas pelo isolamento social a partir de alterações alimentares e redução de práticas desportivas como propensão a um estado inflamatório que favorece o desenvolvimento da Síndrome Pós-COVID. Perna et al. (2022) menciona como fatores predisponentes a transtornos mentais, a desesperança e tensão a partir da atualização constante de informações acerca da doença, além do estigma gerado. Todas essas alterações também mostraram-se presentes como desencadeantes de piora significativa na qualidade do sono como mencionado por Shaik et al. (2023).

Em estudo realizado por Alves; Beber (2023), as condições associadas a piores desfechos foram doenças psiquiátricas, obesidade, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), além da maior quantidade de sintomas. Por outro lado, Xu et al. (2022) menciona maior vulnerabilidade em pacientes com as seguintes condições prévias: obesidade, tabagismo, diabetes, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial sistêmica, imunocomprometimento e doença renal crônica. Em relação aos pacientes obesos, uma possível justificativa encontra-se no fato de fisiopatologicamente possuírem alterações relativas à imunidade e aumento de inflamação sistêmica (PERNA et al., 2022).

Diante de todas as consequências supracitadas é de suma importância compreender os possíveis mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo desencadeamento de alterações neuropsiquiátricas no contexto da COVID-19. Postula-se que duas vias de transmissão, hematogênica e neuronal, estabelecem a neuroinvasão. A primeira forma diz respeito a um processo relacionada à ascensão viral a partir da Barreira Hematoencefálica. Já a via neuronal, ocorre a partir de uma disseminação retrógrada do Sistema Nervoso Periférico para o SNC. Diante disso, há ligação entre a Enzima Conversora de Angiotensina 2 e seus respectivos receptores localizados em diversos sítios

do sistema nervoso. (ROY et al., 2021) O mecanismo possivelmente correlacionado com o desenvolvimento da Síndrome Pós-COVID consiste na ocorrência de um processo autoimune decorrente da infecção viral, a partir da exacerbação da resposta imune inata, bem como aumento nos níveis de citocinas (YASIN et al, 2023). Assim, o estado pró-inflamatório estabelecido pela doença acarreta em desregulação referente à BHE por meio de citocinas como: fator de necrose tumoral alfa, interferon gama, além de diversas interleucinas, fato corroborado pela evidência de alterações relativas às células do sistema imune em pacientes infectados, como linfopenia e alterações numéricas relativas a contagem de linfócitos. (DA SILVA JUNIOR ET AL, 2022);(HE et al., 2022). Há também a hipótese de distúrbios endoteliais progressivos que levam à morte de células neuronais a partir da ligação estabelecida entre o SARS-COV-2 e a ECA2 (ROY et al., 2021).

Em suma, observou-se alterações oriundas do processo neuroinvasivo estabelecido pelo vírus SARS-COV-2 acometendo estruturas cerebrais responsáveis pelo desempenho de funções cognitivas como, por exemplo, o córtex cingulado. Tal fato, associado aos mecanismos neuroinvasivos característicos do SARS-COV-2 corroborados pela associação estabelecida entre alterações quimiossensoriais e de cognição, possuem influência das restrições sociais impostas pelo cenário pandêmico em prol de reduzir a transmissão viral, bem como o receio gerado quanto a possibilidade de adquirir a doença e suas consequências relacionadas à hospitalização e possíveis sequelas. Ademais, fatores associados à gravidade do quadro podem corroborar para uma elevação no que tange o acometimento neuropsiquiátrico a partir de alterações fisiopatológicas decorrente da exacerbação do processo inflamatório e hipóxia (ALVES; BEBER, 2023);(DAMIANO et al, 2023);(YASIN et al, 2023);(ARIZA et al, 2023).

As limitações dessa pesquisa relacionam-se à heterogeneidade da amostra nos estudos analisados, utilização de diferentes instrumentos de análise das alterações neuropsiquiátricas, limitações de alguns estudos a grupos específicos, porém, não invalidam o presente estudo, posto que servirá de base para futuras pesquisas no que tange as alterações neuropsiquiátricas da COVID-19.

CONCLUSÃO

Os estudos analisados apontam que manifestações como doenças cerebrovasculares, cefaleia, algumas síndromes (Pernas Inquietas, Fadiga Crônica, Guillain-Barré), distúrbios cognitivos, ansiedade, depressão, alterações do sono, bem como alterações de olfato e paladar podem estar presentes no contexto pós-infeccioso causado pelo SARS-COV-2. Além disso, o processo inflamatório exacerbado marcado por uma tempestade de citocinas mostra-se como fator preponderante para a ocorrência da Síndrome PÓS-COVID e manifestações neuropsiquiátricas associadas. Fatores como sexo feminino e comorbidades que contribuem em termos de exacerbação dos parâmetros inflamatórios e imunes, determinam maior incidência nesses grupos. A gravidade da doença não é um fator estritamente necessário para a ocorrência de sequelas, no entanto, representa uma carga progressiva conforme maior intensidade. Em termos de afecções psiquiátricas, não somente os fatores neuroinvasivos postulam-se como contribuintes para ocorrência, mas também fatores estressores gerados pelo cenário pandêmico.

REFERÊNCIAS

ALVES, Emily Viega; BEBER, Bárbara Costa. Self-perception of cognitive sequels in post-COVID-19 individuals. *Dementia e Neuropsychologia*, v. 17, p. 1–8, 2023.

ARIZA, Mar et al. COVID-19 severity is related to poor executive function in people with post-COVID conditions. *Journal of Neurology*, v. 270, n. 5, p. 2392–2408, 2023.

CHUDZIK, Michał et al. Long-COVID Clinical Features and Risk Factors: A Retrospective Analysis of Patients from the STOP-COVID Registry of the PoLoCOV Study. *Viruses*, v. 14, n. 8, 2022.

COLLANTES, Maria Epifania V. et al. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, v. 48, n. 1, p. 66–76, 2021.

DA SILVA JÚNIOR, Ronaldo Teixeira et al. COVID-19 neuropsychiatric repercussions: Current evidence on the subject. *World Journal of Methodology*, v. 12, n. 5, p. 365–380, 2022.

DAMIANO, Rodolfo Furlan et al. Association between chemosensory impairment with neuropsychiatric morbidity in post-acute COVID-19 syndrome: results from a multidisciplinary cohort study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 273, n. 2, p. 325–333, 2023.

GRAHAM, Edith 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, 2021.

HE, Xudong et al. Neurological and psychiatric presentations associated with COVID-19. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v. 272, n. 1, p. 41–52, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00406-021-01244-0>>.

IMOTO, Waki et al. A cross-sectional, multicenter survey of the prevalence and risk factors for Long COVID. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 1–10, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-022-25398-6>>.

KREMER, Stéphane et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. *Neurology*, v. 95, n. 13, p. E1868–E1882, 2020.

MOURA, Alissa Elen Formiga et al. Central hypersomnia and chronic insomnia: expanding the spectrum of sleep disorders in long COVID syndrome - a prospective cohort study. *BMC Neurology*, v. 22, n. 1, p. 1–10, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12883-022-02940-7>>.

PERNA, S. et al. A cross-sectional analysis of post-acute COVID-19 symptoms. *Annali di Igiene Medicina Preventiva e di Comunità*, v. 34, n. 5, p. 478–489, 2022.

RETORNAZ, Frédérique et al. Long-term neuromuscular consequences of SARS-Cov-2 and their similarities with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: results of the retrospective CoLGEM study. *Journal of Translational Medicine*, v. 20, n. 1, p. 4–

9, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12967-022-03638-7>>.

ROY, Devlina et al. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, v. 48, n. 1, p. 9–24, 2021.

SHAIK, Likhita e colab. COVID-19 and Sleep Disturbances: A Literature Review of Clinical Evidence. *Medicina (Lithuania)*, v. 59, n. 5, p. 1–14, 2023.

TOKUMASU, Kazuki et al. Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME / CFS) Diagnosed in Patients with. p. 1–9, 2022.

VOS, Theo et al. Estimated Global Proportions of Individuals with Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *Jama*, v. 328, n. 16, p. 1604–1615, 2022.

WEINSTOCK, Leonard B. et al. Restless legs syndrome is associated with long-COVID in women. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 18, n. 5, p. 1413–1418, 2022.

XU, Evan; XIE, Yan; AL-ALY, Ziyad. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*, v. 28, n. 11, p. 2406–2415, 2022.

YASIN, Sedat et al. Post-acute sequelae of COVID-19 in young adults: Mental fatigue and decreased cognitive flexibility. *Ideggyogyaszati Szemle*, v. 76, n. 7–8, p. 261–269, 2023.