

FISIOPATOLOGIA DAS SEQUELAS NEUROLÓGICAS APRESENTADAS POR PACIENTES NA PÓS-INFECÇÃO PELO SARS- COV-2

Data de submissão: 15/02/2023

Data de aceite: 01/03/2023

Alexia Tailine Etges

Universidade do Estado de Santa Catarina
– UDESC, Departamento de Enfermagem
Chapecó – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/5678116547864408>

Renata Mendonça Rodrigues

Universidade do Estado de Santa Catarina
– UDESC, Departamento de Enfermagem
Chapecó – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/9662025281337239>

Fernanda Norbak Dalla Cort

Universidade do Estado de Santa Catarina
– UDESC, Departamento de Enfermagem
Chapecó – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/7263225121684007>

Leila Zanatta

Universidade do Estado de Santa Catarina
– UDESC, Departamento de Enfermagem
Chapecó – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/8690234560867282>

conversora de angiotensina 2 (ECA2) funciona como receptor do vírus e está presente em diversos tecidos e órgãos do corpo. Além da infecção aguda, sintomas persistentes se tornaram uma preocupação, trata-se da COVID longa, condição multifatorial e sistêmica cujos impactos afetam diretamente a qualidade de vida dos pacientes. Neste contexto, as sequelas neurológicas são uma problemática significativa dada a importância do sistema. Este trabalho objetiva explorar quais as sequelas neurológicas apresentadas por pacientes na pós-infecção pelo SARS-CoV-2 e sua fisiopatologia. Trata-se de uma revisão narrativa que ocorreu entre setembro e novembro de 2022 nas bases de dados *Pubmed* e *Google Acadêmico*. As sequelas neurológicas mais comuns relatadas são alterações cognitivas, fadiga, anosmia ou hiposmia, alterações do paladar e cefaleia. As alterações neurológicas são consequência da resposta inflamatória exagerada do sistema imunológico, que desencadeia uma “tempestade de citocinas”, do comprometimento do GABA e propensão do hipocampo à infecção. Já a fadiga está relacionada à diminuição do fluxo de drenagem do líquido cefalorraquidiano e consequente acúmulo tóxico no Sistema

RESUMO: A *coronavirus disease 2019* (COVID-19) é causada pelo novo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), que penetra na célula hospedeira através de uma proteína denominada *Spike* (S), a enzima

Nervoso Central, ademais, hipoxemia, inatividade muscular temporária e uso de vários medicamentos também agravam a fadiga muscular. Por outro lado, a anosmia ou hiposmia são causados pela destruição dos cílios e danos às células de suporte e aos neurônios olfativos, as alterações do paladar possuem fisiopatologia semelhante às olfativas. A cefaleia, por sua vez, é consequência da hipóxia cerebral. Esse estudo demonstrou que são inúmeras as sequelas desenvolvidas na COVID longa. É necessário o entendimento da fisiopatologia destas sequelas pelo profissional enfermeiro visando o cuidado e a reabilitação adequada dos pacientes, visto seu protagonismo na reabilitação e no restabelecimento da qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Encefalopatias; Fenômenos fisiológicos virais.

PATHOPHYSIOLOGY OF NEUROLOGICAL SEQUELAE PRESENTED BY PATIENTS AFTER SARS-COV-2 INFECTION

ABSTRACT: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which penetrates the host cell through a protein called Spike (S), the Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) works as the receptor for the virus and it is found in various tissues of the body. Besides the acute infection, persistent symptoms have become a concern, it is called long COVID, a multifactorial and systemic condition whose impacts directly affect the quality of life of the patients. In this context, neurological sequelae are a problem because of the importance of the system. This research aims to explore the neurological sequelae presented by patients after SARS-CoV-2 infection and their pathophysiology. This is a narrative review that took place between September and November 2022 in Pubmed and Google Scholar databases. The most common neurological sequelae reported are cognitive impairment, fatigue, anosmia or hyposmia, taste loss and headache. Cognitive impairments are a consequence of the exaggerated inflammatory response of the immune system, which triggers a “cytokine storm”, also the impairment of GABA and the propensity of the hippocampus to be infected. Fatigue is related to a decrease in the drainage flow of cerebrospinal fluid and consequent toxic accumulation in the Central Nervous System, furthermore, hypoxemia, temporary muscle inactivity and the use of various medications also aggravate it. On the other hand, anosmia or hyposmia is caused by the destruction of cilia and the damage to support cells and olfactory neurons, taste alterations have similar pathophysiology to olfactory ones. Headache is a consequence of cerebral hypoxia. This study demonstrated that there are countless sequelae developed in the long COVID, it is necessary a full understanding of the pathophysiology of these by nurses targeting the care and the adequate rehabilitation, since the nurse plays a leading role on it, besides the restoration of quality of life.

KEYWORDS: COVID-19; Brain diseases; Virus physiological phenomena.

1 | INTRODUÇÃO

A *coronavirus disease 2019* (COVID-19) é uma infecção respiratória causada pelo novo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), um coronavírus que pertence à família *Coronaviridae* (BRAGATTO et al., 2021). Além deste beta coronavírus, o SARS-CoV (agente etiológico da síndrome respiratória aguda grave)

e o MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio) também foram anteriormente motivo de preocupação das autoridades de saúde. Eles possuem genoma e mecanismos de transmissão semelhantes (YAN; CHANG; WANG, 2020), e portanto, muitos estudos a respeito destes patógenos serviram de base para guiar a comunidade científica mundial frente ao desafio de desvendar a complexidade da COVID-19.

Os coronavírus são pertencentes à ordem *Nidovirales*, e são classificados em gêneros de coronavírus alfa, beta, gama e delta. Sendo que os beta coronavírus foram responsáveis pelas infecções mais graves e letais promovidas por coronavírus na história recente (ALMEIDA et al., 2020).

O SARS-CoV-2 possui material genético de RNA encoberto por uma superfície na qual tem-se uma proteína denominada *Spike* (S), que é responsável pela ligação do vírus com a célula hospedeira e a consequente introdução do material genético viral nesta, tornando-se assim um fator determinante da infecção (BRAGATTO et al., 2021).

Este vírus possui uma propensão a infectar células epiteliais do sistema respiratório, visto que a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) funciona como receptor do vírus nas células humanas e está abundantemente presente nas células epiteliais alveolares do tipo II. Inicialmente, os impactos neste sistema eram a condição mais preocupante em relação à doença, visto que são causadas lesões pulmonares e dentre as consequências mais graves estão a pneumonia viral e a síndrome respiratória aguda grave (BRAGATTO et al., 2021).

No entanto, posteriormente a COVID-19 foi classificada como uma doença inflamatória sistêmica, visto que seus efeitos não estavam limitados ao sistema respiratório, mas atingiam diversos sistemas produzindo reações corporais importantes para a manutenção da vida (ALMEIDA et al., 2020).

Devido à alta transmissibilidade da doença, a COVID-19 foi declarada em março de 2020 como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em razão da distribuição geográfica internacional da doença de forma alargada e simultânea (BRAGATTO et al., 2021).

Após um período intenso, marcado por várias medidas de prevenção e sistemas de saúde colapsando em todo o mundo, com o advento da vacinação, marcado pelo protagonismo da enfermagem, a situação epidemiológica da COVID-19 se estabilizou. No entanto, outra preocupação ficou em evidência, a síndrome pós-COVID-19 ou “COVID longa”, definidos por Wu (2021) como sintomas que surgem ou persistem por mais de três semanas após o início da sintomatologia da fase aguda da doença, além disso, cerca de 80% dos pacientes apresentam algum sintoma no período de quatro meses após a infecção.

Fadiga, falta de ar, tosse, distúrbios do sono, perda de memória, mialgia, fraqueza, cefaleia, dificuldades de concentração, perda do olfato ou paladar, queda de cabelo, diarreia, agravamento de comorbidades preexistentes e doenças psiquiátricas são algumas

das manifestações sistêmicas referidas por pacientes no período pós-infecção aguda, que marcam o intervalo de tempo entre a recuperação biológica e clínica do paciente (WU, 2021).

Essa condição de persistência dos sintomas na pós-infecção pode ser explicada pela reação inflamatória desencadeada pelo sistema imunológico na tentativa de controlar a replicação viral, em que são liberadas substâncias que podem ser danosas a diversos órgãos e tecidos (WU, 2021).

Neste contexto destaca-se a importância de compreender o tropismo do vírus pelo Sistema Nervoso Central (SNC), uma vez que inicialmente se acreditava na hipótese de que o SARS-CoV-2 apresentaria dificuldades para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), responsável pela seletividade de moléculas capazes de penetrar no SNC. No entanto, posteriormente foi apurado que receptores da proteína Spike estariam presentes em células endoteliais microvasculares, o que altera a BHE e permite a penetração do vírus (BRAGATTO et al., 2021).

Há, por exemplo, hipóteses que consideram as lesões a nível de SNC como responsáveis por alterações respiratórias, particularmente as que envolvem o Centro Respiratório, localizado no tronco cerebral, e responsável por controlar a respiração de modo que supra as demandas metabólicas (BRAGATTO et al., 2021).

Dentre as sequelas neurológicas mais comumente relatadas destaca-se a cefaleia, fadiga, tontura, comprometimento da consciência, hipogeusia, hiposmia, neuralgia, doença cerebrovascular aguda e sintomas musculoesqueléticos (FIGUEIREDO; MENDONÇA; TARNHOVI, 2020).

Neste viés é indispensável a compreensão plena dos mecanismos de infecção da COVID-19, bem como das consequências à saúde, a médio e longo prazo, com ênfase nos efeitos ao Sistema Nervoso, responsável pelo controle e manutenção do funcionamento de todos os órgãos e sistemas do corpo. Embora a neuro patogênese do SARS-CoV-2 seja complexa, espera-se por meio deste estudo explicar sobre a fisiopatologia das sequelas neurológicas comumente apresentadas por pacientes na COVID longa, bem como seus efeitos sistêmicos.

A Síndrome pós-COVID-19 foi oficialmente reconhecida, em outubro de 2021, como doença pela OMS. A manifestação da síndrome pós-COVID-19 não está vinculada ao nível de gravidade da manifestação clínica da doença no quadro clínico agudo, ou seja, tanto pacientes que contraíram COVID-19 de forma leve quanto pacientes que contraíram a doença na forma grave podem apresentar sintomas a médio e longo prazo. Neste contexto, a redução da qualidade de vida dos pacientes é uma das principais mazelas desta condição, afetando diretamente a realização de atividades cotidianas (PAULA, 2022).

Neste sentido é importante a realização de atividades de reabilitação que promovam a continuidade do cuidado ao paciente, não somente na infecção aguda, mas também no período pós-infecção. A enfermagem é essencial na reintegração e recuperação do estado

de saúde dos indivíduos (LIMA et al., 2019), para tanto é necessário entender de forma plena como são causados os sintomas persistentes e quais as suas consequências.

Neste enquadramento optou-se por explorar de forma mais aprofundada as sequelas neurológicas apresentadas pelos pacientes na pós-infecção pelo SARS-CoV-2, dada complexidade e magnitude do Sistema Nervoso, responsável pelo controle de todas as atividades corporais que permitem a manutenção da vida. Desta forma qualquer alteração no seu funcionamento reflete de forma sistêmica no organismo e afeta diretamente o estado de saúde dos pacientes.

2 | OBJETIVO

Explicar quais as sequelas neurológicas mais frequentes apresentadas por pacientes na pós-infecção pelo SARS-CoV-2 e a sua fisiopatologia.

3 | METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura que buscou identificar, analisar, sintetizar e exemplificar os resultados de estudos acerca das sequelas neurológicas apresentadas por pacientes que contraíram a COVID-19. Segundo Rother (2007) a revisão narrativa é um tipo de estudo apropriado para descrever e argumentar sobre o desenvolvimento de determinada temática. Além disso, permite a atualização do conhecimento acerca desta e averigua a bibliografia relacionada ao tema escolhido sob a interpretação e análise crítica do autor.

Esta revisão foi realizada de forma não sistemática, no período de setembro a novembro de 2022. A busca de materiais foi guiada com o intuito de explicar a fisiopatologia das sequelas neurológicas apresentadas por pacientes na pós-infecção pelo SARS-CoV-2. As bases de dados utilizadas foram *Pubmed* e Google Acadêmico, bem como a exploração das referências citadas pelos estudos selecionados.

As palavras chaves utilizadas nas buscas foram COVID-19, sequelas neurológicas, Síndrome pós-COVID-19, memória, fadiga, GABA, anosmia, hiposmia, cefaleia, encefalopatia e paladar. Elas foram combinadas separadamente com o descritor “COVID-19” and “Sequelas neurológicas” ou com a palavra chave “Síndrome pós-COVID-19”. Na base de dados *Pubmed* foram feitas as combinações no idioma inglês, já no Google Acadêmico em português. Por se tratar de uma temática recente, visto que as publicações científicas na área iniciaram-se em 2020, após o aparecimento da doença em 2019, não foi delimitado um período específico de publicação para a seleção dos estudos.

Foram encontrados aproximadamente 1.010 artigos na base *Pubmed* e 3.137 no Google Acadêmico. Deste total de artigos, foi realizada a leitura do resumo de 400, o que resultou na seleção 128 para uma leitura na íntegra, resultando na inclusão de 20 artigos para a construção deste trabalho.

Os critérios de exclusão aplicados foram artigos que não se referiam aos impactos à saúde no período pós-infecção, mas na fase aguda da doença, estudos que analisavam o impacto da infecção em necropsias de pacientes que não sobreviveram e estudos que não analisavam os mecanismos neurológicos, mas de outros sistemas, envolvidos na fisiopatologia das sequelas. Foram incluídos estudos que relatavam as sequelas neurológicas e a fisiopatologia destas, pós-COVID-19, em pacientes que contraíram a doença de forma leve, moderada ou grave e foram ou não hospitalizados durante a infecção aguda.

Foram incluídos trabalhos originais, revisões de literatura e também matérias e informativos de entidades e programas de saúde nacionais e mundiais. A maioria das produções foram publicadas originalmente nas línguas inglês e português e nos últimos dois anos.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Epidemiologia da COVID-19

Até o dia 15 de novembro de 2022 o mundo acumulava 632.533.408 casos confirmados da COVID-19, dos quais 34.912.931 são notificações do Brasil, que é o quinto país com maior número de casos confirmados e o segundo com maior número de óbitos no mundo, ficando atrás somente dos Estados Unidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

O primeiro caso de COVID-19 no Brasil ocorreu em São Paulo, no dia 26 de fevereiro de 2020. Tratava-se de um homem de 61 anos que esteve no período anterior à infecção na região da Lombardia, Itália (UNA-SUS, 2020). Já no estado de Santa Catarina o primeiro caso notificado da doença ocorreu na macrorregião Sul apenas dois dias após o aparecimento da doença no país (MOURA et al., 2020).

4.2 Principais sequelas neurológicas

Em outubro de 2021 a OMS declarou oficialmente a COVID longa como doença, bem como a divulgação de uma definição clínica oficial para a condição (NAÇÕES UNIDAS BRASIL, 2021). Segundo Wu (2021) “COVID longa” é um termo que engloba outras subclassificações de sintomatologia causada pela COVID-19, dentre elas a síndrome pós-COVID-19, que se trata do surgimento dos sintomas no período de 3 semanas após a infecção aguda e que persistem por mais de 12 semanas. Geralmente são sintomas sobrepostos e que atuam sistemicamente no corpo.

Segundo Fernández-de-las-Peñas et al. (2021) que realizaram uma revisão sistemática e meta-análise, mais de 60% dos pacientes que se recuperaram da fase aguda da COVID-19 apresentam pelo menos um sintoma a longo prazo, dentre estes incluem-se a fadiga, dispneia, tosse, anosmia, ageusia e dores nas articulações. O SARS-CoV-2

afeta gravemente o Sistema Nervoso Central e Periférico, e por este motivo as sequelas neurológicas são um tema em evidência, dada a complexidade do sistema.

Ao relatar especificamente sequelas neurológicas, Yong (2021) traz como principais manifestações da síndrome pós-COVID-19; alterações cognitivas, cefaleia, depressão, ansiedade, insônia, alterações de olfato e paladar e fadiga, resultantes de um dano tecidual a longo prazo no Sistema Nervoso.

Um estudo realizado na região Sul de Santa Catarina, mais especificamente na Associação dos Municípios da Região Carbonífera (AMREC) e na Associação dos Municípios do Extremo Sul Catarinense (AMESC), com 541 pacientes que enfrentaram a fase aguda da COVID-19 entre março de 2020 e julho de 2021, expressou que os sintomas neurológicos mais comuns apresentados por estes pacientes na COVID longa foram, alterações cognitivas, fadiga, anosmia ou hiposmia, alterações do paladar e cefaleia (ASSUNÇÃO; RAUPP, 2022).

4.3 Fisiopatologia das sequelas neurológicas

A infecção pelo SARS-CoV-2 afeta vários sistemas, isso porque a proteína *Spike* (S) presente na superfície do vírus é responsável pela fusão da membrana viral com a célula humana, e respectiva replicação viral através da introdução do material genético (RNA) na célula hospedeira. A proteína S tem afinidade pelo receptor da ECA2 que é abundante na maioria das células dos órgãos do corpo tornando o SARS-CoV-2 apto a infectar simultaneamente diversos sistemas (MALTEZOU; PAVLI; TSAKRIS, 2021).

Um estudo de Li et al. (2020) demonstrou que o receptor da ECA2 está abundantemente presente no intestino delgado, testículos, rins, coração, tireoide e tecido adiposo, e presente em menor quantidade nos pulmões, cólon, fígado, bexiga e glândula adrenal. Ainda apresenta-se em quantidades ínfimas no sangue, baço, medula óssea, encéfalo, vasos sanguíneos e músculos. O autor destaca ainda que a razão da gravidade da doença ser diferente em cada pessoa não é a quantidade de receptores da ECA2, mas sim a diferença na intensidade da resposta imune inflamatória.

Como resposta à infecção, o sistema imunológico desencadeia uma resposta inflamatória que é controlada na maioria dos pacientes. No entanto, quando a resposta imunológica é desregulada ocorre a “tempestade de citocinas” em que há níveis elevados de interleucinas, interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-2 e IL-10. Particularmente a IL-6 é danosa, pois esta pode penetrar a BHE e fazer com que a resposta inflamatória exagerada do sistema imunológico afete também o SNC (MALTEZOU; PAVLI; TSAKRIS, 2021).

Portanto, pode-se classificar as manifestações neurológicas da COVID-19 em não específicas ou sistêmicas, com sintomas moderados e severos, que são relacionados à ação direta da infecção do SARS-CoV-2 ao SNC ou Sistema Nervoso Periférico (SNP) (BRAGATTO et al., 2021).

4.3.1 Alterações cognitivas

As alterações cognitivas da síndrome pós-COVID-19 podem se manifestar em sintomas de obsessão e compulsão, atividade social reduzida, falta de concentração, agressividade, irritabilidade, e déficit cognitivo. Outrossim, podem atingir até 40% dos pacientes em um período de seis meses após a fase aguda da infecção viral (MALTEZOU; PAVLI; TSAKRIS, 2021).

Segundo Maltezou, Pavli e Tsakris (2021), a patogênese da síndrome pós-COVID-19 é multifatorial e um mesmo mecanismo pode estar envolvido em várias manifestações clínicas. A ação da IL-6 por exemplo, ao atravessar a BHE pode causar alteração do estado mental e distúrbios neurocognitivos, como a fadiga neuromuscular central, controle cognitivo prejudicado, cognição reduzida, apatia e disfunção cognitiva.

Além disso, a literatura demonstra que a hiperinflamação resultante da ação da IL-6 no SNC pode diminuir a quantidade de receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibitório que bloqueia a atividade neuronal. Não havendo ligação ao receptor a ação do GABA não é executada e então ocorre a fadiga cognitiva (MALTEZOU; PAVLI; TSAKRIS, 2021).

O comprometimento do GABA é responsável não somente pela fadiga cognitiva, mas também a neuromotora, pois ele é um neurotransmissor inibitório que atua no SNC, SNP e também em outros tecidos não neuronais (WATANABE et al., 2002). A partir de um desequilíbrio entre a transmissão GABAérgica e dopaminérgica é que a fadiga cognitiva surge, já que um modula a atividade do outro (ORTELLI et al., 2021).

Outra interleucina que tem papel importante nas alterações cognitivas pós-COVID-19 é a IL-4, já que esta atua em importantes funções cerebrais, como a memória. Níveis elevados de IL-4 foram encontrados em pacientes na pós-infecção, portanto este achado indica uma neuroinflamação contínua (MALTEZOU; PAVLI; TSAKRIS, 2021).

Em seu artigo Bragatto et al. (2021) expõem que o hipocampo, parte do encéfalo responsável pela formação de um tipo específico de memória que envolve os pensamentos conscientes, é vulnerável à infecção. Logo qualquer tipo de lesão ou mal funcionamento desta estrutura compromete a capacidade do indivíduo de estabelecer novas memórias, o que impacta também na capacidade de aprendizado.

4.3.2 Fadiga

Rudrof *et al.* (2020) define em seu estudo a fadiga como a diminuição do desempenho físico e mental do paciente, dessa forma ocasiona uma indisposição para a realização de atividades diárias, e que pode ser causada por alterações no SNC ou SNP, além de fatores psicológicos.

Maltezou, Pavli e Tsakris (2021) expuseram em seu estudo que a fadiga é o sintoma mais comum da pós-infecção pelo SARS-CoV-2, podendo atingir até 72% dos pacientes

que adquiriram a forma grave da doença na infecção aguda e foram hospitalizados, além disso pode se estender por sete meses após a sintomatologia inicial, e é uma das principais causas de incapacidade nos pacientes acometidos.

Conceituando a fadiga neuromuscular, é caracterizada por uma redução induzida pelo exercício na capacidade do músculo gerar força, é também um mecanismo de defesa importante para evitar o excesso de exercício físico. A fadiga neuromuscular pode ter causa periférica ou central. A periférica está diretamente relacionada à falha na condução do impulso elétrico, tanto no nervo quanto na junção neuromuscular, então a capacidade de contração muscular fica prejudicada. Já a fadiga de causa central é consequência da falha na ativação e excitabilidade reduzida dos neurônios motores corticais, de modo que o impulso elétrico apresenta dificuldades para alcançar os neurônios motores espinhais (ORTELLI et al., 2021).

O estudo de Wostyn (2021) propõe que a síndrome da fadiga crônica pós-COVID-19 envolve a placa cribiforme, a qual faz parte do osso etmóide, forma o teto da cavidade nasal e é uma placa fina perfurada em que passam os neurônios sensoriais olfativos que se dirigem ao bulbo olfatório. Além disso, o Líquido Cefalorraquidiano (LCR) também é drenado através da placa cribiforme pelo sistema glinfático para o sistema linfático periférico.

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode causar o bloqueio dos vasos linfáticos, pois infecta as células endoteliais linfáticas que se direcionam à cavidade nasal, além disso a ablação química dos neurônios sensoriais olfativos, causada pela infecção, pode aumentar a resistência ao fluxo de LCR na placa cribiforme. Essa diminuição do fluxo acaba causando um acúmulo tóxico no SNC, visto que dentre as funções do LCR está a remoção de resíduos metabólicos, e ainda um aumento da pressão intracraniana (PIC), resultando na sensação de fadiga.

No entanto, entende-se que a fisiopatologia da fadiga, bem como de muitas outras sequelas, é multifatorial. Os pacientes que adquirem a forma grave da doença e necessitam de tratamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), por exemplo, estão sujeitos a sofrer de miopatia relacionada à COVID-19, visto que inflamação sistêmica, hipoxemia, inatividade muscular por um determinado período de tempo e uso de vários medicamentos, podem promover ou agravar a fadiga muscular. Tais características estão presentes na condição da COVID-19 e no tratamento em UTI, resultando em uma capacidade muscular reduzida a longo prazo (SOARES et al., 2022).

Alterações histopatológicas no músculo esquelético também foram relatadas na bibliografia, indicando necrose de fibras musculares, que pode ser consequência de lesões tóxicas, inflamatórias ou mecânicas, e infiltração de células do sistema imunológico. Ocorre então a ruptura do sarcômero e a perda da miosina, indispensável para a produção de força e contratilidade muscular, isso explica, a nível celular, a fadiga muscular em pacientes acometidos pela COVID-19 (SOARES et al., 2022).

4.3.3 Anosmia ou hiposmia

Iser et al. (2020) define a anosmia como a perda do olfato, já a hiposmia é a diminuição do sentido do olfato, um dos cinco sentidos que é responsável pela captação do odor. Além disso, esse sintoma pode afetar até 11% dos pacientes que contraíram a infecção grave na fase aguda da doença, por aproximadamente seis meses após a alta hospitalar, e até 9% dos pacientes que passaram pela infecção leve após oito meses do início dos sintomas (MALTEZOU; PAVLI; TSAKRIS, 2021).

Para compreender a anosmia, Wostyn (2021) propôs que a infecção pelo SARS-CoV-2 cause inicialmente danos às células de suporte no epitélio olfatório. A detecção do odor se inicia no epitélio olfatório pseudoestratificado, em que há neurônios sensoriais olfativos envolvidos por células de suporte, ou células sustentaculares, que são o alvo inicial do dano olfatório.

Nos neurônios olfativos existem cílios que entram em contato direto com o ambiente para a captação do odor, na infecção esses cílios são amplamente destruídos e esta destruição está diretamente relacionada ao dano das células de suporte. O dano aos neurônios olfativos ocorre em menor proporção, por isso na maioria das vezes o restabelecimento da função olfativa é rápida, no entanto quando se leva em consideração sintomas a longo prazo esse dano é extenso e pode atingir as células neuronais, que demoram mais para se regenerar e recuperar plenamente sua função (BUTOWT; BARTHELD, 2021).

A anosmia se diferencia na infecção pelo SARS-CoV-2 quando comparada com outras infecções virais porque o congestionamento nasal e a rinorreia são ausentes em quase 60% dos pacientes. Portanto não se trata somente de uma obstrução física, mas sim de um dano semi permanente no epitélio, por isso se estende e pode permanecer como sintoma a longo prazo durando dias ou meses (BUTOWT; BARTHELD, 2021).

A anosmia na COVID-19 também se torna preocupante quando levamos em consideração a infecção do epitélio olfatório visto que alguns autores também propõem a possibilidade de o SARS-CoV-2 utilizar as vias olfatórias para infectar o SNC (BUTOWT; BARTHELD, 2021).

4.3.4 Alterações do paladar

Segundo Mastrangelo, Bonato e Cinque (2021), a percepção dos cinco sabores; doce, amargo, salgado, azedo e umami, é complexa e envolve os sentidos do paladar e do olfato. Por este motivo, a frequência do acometimento das alterações do paladar é considerada a mesma que das alterações olfativas, uma vez que uma está diretamente relacionada à outra (MALTEZOU; PAVLI; TSAKRIS, 2021).

Os receptores gustativos são inervados pelos nervos cranianos VII, IX e X, e para que o sabor seja processado as sensações fornecidas pelo olfato retronasal são combinadas às sensações gustativas. Já a *chemesthesis*, sensibilidade química da pele,

mucosas e membranas, garante a percepção de outras características dos alimentos, como a temperatura por exemplo (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

A disfunção da *chemesthesis* também está presente em pacientes acometidos pela COVID-19, visto que o funcionamento da *chemesthesis* envolve ativação química direta de canais presentes em fibras nervosas sensoriais. Indica-se que receptores da ECA2 podem estar presentes no nervo trigêmio (ou o V nervo craniano), que entre suas funções está a sensorial e motora envolvidas no paladar (KOYAMA et al., 2021).

A língua é um local abundante em receptores da ECA2, o que favorece a infecção viral nesta localidade anatômica, acredita-se que neste processo infeccioso os receptores gustativos, presentes nas papilas gustativas, sejam danificados, justificando a ageusia. Dependendo do grau da lesão ela pode alcançar inervações presentes, o que justifica a sintomatologia prolongada (BRAGATTO et al., 2021).

Além das papilas gustativas, Koyama et al. (2021) propõe que várias partes da cavidade oral possuem receptores da ECA2. Isso viabiliza a infecção e consequente replicação viral, causando inflamação e danos morfológicos que também explicam a perda da capacidade de sentir o gosto de alimentos consumidos.

4.3.5 Cefaleia

A cefaleia é a síndrome dolorosa mais comum, caracterizada pela dor em alguma região da cabeça e que traz prejuízos funcionais e sociais ao paciente acometido. Essa sintomatologia afeta a produtividade, a capacidade de concentração e as interações sociais, impactando diretamente na realização das atividades diárias e na qualidade de vida (LOPES; FÜHRER; AGUIAR, 2015). No estudo de Yong (2021) a cefaleia teve uma frequência de 53,6% nos pacientes acometidos pela síndrome pós-COVID-19 em um período entre seis e sete meses do início dos sintomas.

Por outro lado a cefaleia tem seu início fisiopatológico causado pela sintomatologia respiratória da COVID-19. A inflamação no tecido alveolar e pulmonar, bem como suas lesões, levam ao edema e consequente hipoxemia pela disfunção das trocas gasosas. Desse modo, pode ocorrer a hipóxia cerebral, caracterizada pela vasodilatação, hiperemia e edema cerebral, cuja manifestação sintomática principal é a cefaleia (ALOMARI; ABOU-MRAD; BYDON, 2020).

Sabendo-se que as lesões cerebrais causadas pelo SARS-CoV-2 podem se estender além da fase aguda da infecção, a cefaleia pode persistir a longo prazo, principalmente por causa da encefalopatia tóxica infecciosa, uma síndrome de disfunção cerebral reversível associada ao edema cerebral e que tem como um dos fatores desencadeadores a hipóxia, comum em pacientes acometidos pela COVID-19 (ALOMARI; ABOU-MRAD; BYDON, 2020).

Conforme Costa et al. (2021), que discorre sobre o desenvolvimento de encefalites

e encefalopatias em pacientes com COVID-19, divulgou que foram encontradas evidências de múltiplas lesões envolvendo diversas estruturas neuroanatômicas, como o hipocampo, gânglios de base, medula, tronco encefálico e tálamo, e que autópsias já indicaram a presença de partículas do SARS-CoV-2 em tecido cerebral.

5 | CONCLUSÃO

A pandemia de COVID-19 é um dos acontecimentos recentes mais importantes quando se trata de saúde, pois modificou substancialmente diversas esferas, com impactos econômicos, sociais, psicológicos e nos sistemas de saúde de todo o mundo. É importante ressaltar que não somente a fase aguda da infecção pode prejudicar o estado de saúde das pessoas, mas que a síndrome pós-COVID-19 pode representar um empecilho significativo para a recuperação plena da qualidade de vida dos pacientes, visto a variedade e intensidade de sequelas descritas na literatura.

Usualmente os pacientes acometidos pela COVID-19 tendem a receber atenção, cuidados e orientação na fase aguda da infecção, mas passam a ficar desassistidos quando se trata de sequelas e seu manejo a longo prazo. É necessário prestar um atendimento de qualidade em todas as etapas do processo saúde-doença.

A enfermagem atua de forma substancial na prevenção, no tratamento e na reabilitação do paciente afetado pela COVID-19, e tem potencial para modificar e melhorar a realidade do atendimento prestado. Principalmente quando se leva em consideração a consulta do enfermeiro, em que uma anamnese e um exame físico adequados são capazes de identificar os acometimentos relatados e observados, decifrar sua origem e guiar uma boa orientação ao tratamento.

É de suma importância a todos os profissionais da área da saúde, notoriamente a enfermagem, entender a fisiopatologia destas sequelas, suas causas e consequências, principalmente quando se refere às sequelas neurológicas, já que os impactos no funcionamento do Sistema Nervoso refletem sistemicamente de forma significativa. É necessário compreender toda patogênese da doença para guiar um cuidado terapêutico e uma reabilitação adequada e eficiente.

O cuidado integral ao paciente é um dos princípios do Sistema Único de Saúde (SUS). Quando se trata da síndrome pós-COVID-19 o tratamento na rede pública ganha destaque, visto que possibilita a melhor integração entre os profissionais da atenção básica e da especializada, viabilizando a integralidade que possibilita a apresentação do paciente em um contexto amplo, não se limitando somente à uma especialidade que presta atendimento em um momento específico. Neste viés a longitudinalidade também é uma realidade.

A enfermagem tem um protagonismo na reabilitação e no restabelecimento da qualidade de vida do paciente, através da educação em saúde é possível engajá-los no

tratamento e promover o empoderamento e o autocuidado, por intermédio do entendimento do acometimento, mas para que essa educação em saúde seja efetiva e mostre resultados benéficos é preciso uma compreensão plena e aprofundada das reações e estruturas corporais envolvidas no desenvolvimento da sintomatologia a longo prazo, desta forma o conhecimento é repassado de forma legítima

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fapesc TO 2021TR808 pelo financiamento.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J. O. *et al.* COVID-19: fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica. **Revista Virtual de Química**, [s. l.], v. 12, n. 6, 2020. Disponível em: <http://static.sites.sbq.org.br/rvq.sbq.org.br/pdf/RVq170920-a4.pdf>. Acesso em: 5 out. 2022.

ALOMARI, S. O.; ABOU-MRAD, Z.; BYDON, A. COVID-19 and the central nervous system. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [s. l.], v. 198, nov. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106116>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846720304595?casa_token=ahzg0ZlAMgAAAAA:7m6116UzMDyBLnENhEBBnaD8a9ugFizm8i79P_qy35UZA19R5RAS0dDsA1kjf9uzwOMJxDKWscA. Acesso em: 17 nov. 2022.

ASSUNÇÃO, J. M. P.; RAUPP, T. A. M. **Estudo transversal sobre o quadro de sequelas neurológicas nos pacientes com COVID-19 na região da AMREC e AMESC de Santa Catarina.** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de graduação em Medicina) – Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/237666/TCC%20FINAL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 14 nov. 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.** 2020. Disponível em: https://www.einstein.br/SiteAssets/Lists/Structure/EditForm/Article_COVID-19Angiotensin-converting%20enzyme%202.pdf. Acesso em: 13 nov. 2022.

BRAGATTO, M. G. *et al.* Estudo das sequelas neuroanatômicas associadas à Síndrome Pós-COVID-19. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s. l.], v. 13, n. 12, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.25248/REAS.e8759.2021>. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/8759/5696>. Acesso em: 12 out. 2022.

BUTOWT, R.; BARTHELD, C.S. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. **Neuroscientist**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 582–603, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177%2F1073858420956905>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488171/>. Acesso em: 16 nov. 2022.

CK. **Fibras Musculares.** 2022. Disponível em: <http://www.ck.com.br/fibras-musculares/>. Acesso em: 2 out. 2022.

COSTA, D. A. *et al.* Encephalitis and encephalopathy in patients affected by COVID-19. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 10, n. 12, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20764>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/20764/18438>. Acesso em: 17 nov. 2022.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C. *et al.* Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 92, p. 55-70, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009>. Disponível em: <https://www.ejinme.com/action/showPdf?pii=S0953-6205%2821%2900208-9>. Acesso em: 15 nov. 2022.

FIGUEIREDO, C. R. V.; MENDONÇA, M. L. M.; TARNHOVI, E. G. **Sequelas neurológicas oriundas da pandemia de COVID-19 e seu processo de reabilitação**: uma revisão integrativa. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Fisioterapia) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufms.br/bitstream/123456789/4162/1/TCC%20%20Final.docx%20%281%29.pdf>. Acesso em: 16 out. 2022.

ISER, B. P. M. *et al.* Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiol Serv Saúde**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/9ZYsW44v7MXqvzkPQm66hHD/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 30 nov. 2022.

KOYAMA, S. *et al.* Possible Use of Phytochemicals for Recovery from COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia. **Int J Mol Sci**, [s. l.], v. 22, n. 16, ago. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fijms22168912>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8396277/pdf/ijms-22-08912.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2022.

LI, M.-Y. *et al.* Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. **Infectious Diseases of Poverty**, [s. l.], v. 9, n. 2, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>. Disponível em: <https://mednexus.org/doi/epdf/10.1186/s40249-020-00662-x>. Acesso em: 16 nov. 2022.

LIMA, A. M. N. *et al.* Influência dos cuidados de enfermagem de reabilitação na recuperação da independência funcional do paciente. **Journal Health NPEPS**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 28-43, jul-dez 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.30681/252610104062>. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/9726/1/artigo%20pdf.pdf>. Acesso em: 12 out. 2022.

LOPES, D. C. P.; FÜHRER, F. M.-E. C.; AGUIAR, P. M. C. Cefaleia e Qualidade de Vida na Graduação de Medicina. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 84-95, maio/ago. 2015. Disponível em: <https://rbnp.emnuvens.com.br/rbnp/article/view/45/76>. Acesso em: 30 nov. 2022.

MALTEZOU, H. C.; PAVLI, A.; TSAKRIS, A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. **Vaccines**, [s. l.], v. 9, n. 5, 12 maio 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/5/497/htm>. Acesso em: 16 nov. 2022.

MASTRANGELO, A.; BONATO, M.; CINQUE, P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. **Neuroscience Letters**, [s. l.], 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.neulet.2021.135694>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883672/>. Acesso em: 17 nov. 2022.

MOURA, P. H. *et al.* Perfil epidemiológico da COVID-19 em Santa Catarina. **Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde da UNIARP**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 163-180, 2020. Disponível em: <https://periodicos.uniarp.edu.br/index.php/ries/article/view/2316/1192>. Acesso em: 15 nov. 2022.

NAÇÕES UNIDAS BRASIL. **OMS emite definição clínica oficial da condição pós-COVID-19.** [s. l.], 8 out. 2021. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/150668-oms-emite-definicao-clinica-oficial-da-condicao-pos-covid-19>. Acesso em: 30 nov. 2022.

NALBANDIAN, A. *et al.* Síndrome pós-aguda de COVID-19. **Nat Med.** v. 27, p. 601-615, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01283-z#citeas>. Acesso em: 23 out. 2022.

ORTELLI, P. *et al.* Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. **J Neurol Sci.**, [s. l.], 15 jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834526/pdf/main.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2022.

PAULA, M. N. Síndrome Pós-COVID-19: aspectos cognitivos e neurológicos. **Cadernos de Psicologia**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 1-10, out. 2022. DOI: 10.9788/CP2022.2-01. Disponível em: <https://www.cadernosdepsicologia.org.br/index.php/cadernos/article/view/124/68>. Acesso em: 19 out. 2022.

RAMOS-GALARZA, C. Alteraciones cerebrales por Covid-19: brain alterations by COVID-19. **CienciAmérica**, v. 9, n. 2, abr. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.33210/ca.v9i2.278>. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/340998656_ALTERACIONES_CEREBRALES_POR_COVID-19_Brain_alterations_by_COVID-19_Alteracoes_do_cerebro_de_COVID-19. Acesso em: 18 out. 2022.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paul. enferm.**, [s. l.], v. 20, n. 2, jun. 2007. DOI: <https://www.scielo.br/j/ape/a/z7zZ4Z4GwYV6FR7S9FHTByr/>. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>. Acesso em: 14 nov. 2022.

RUDROF, T. *et al.* Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. **Brain Sciences**, [s. l.], v. 10, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci10121012>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3425/10/12/1012/htm>. Acesso em: 16 nov. 2022.

SOARES, M. N. *et al.* Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 11-22, fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002%2Fjcsm.12896>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8818659/>. Acesso em: 30 nov. 2022.

UNA-SUS (SE). Ascom. **Coronavírus:** Brasil confirma primeiro caso da doença. [s. l.], 27 fev. 2020. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/coronavirus-brasil-confirma-primeiro-caso-da-doenca#:~:text=O%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde%20confirmou,para%20It%C3%A1lia%2C%20regi%C3%A3o%20da%20Lombardia>. Acesso em: 14 nov. 2022.

WATANABE, M. *et al.* GABA and GABA Receptors in the Central Nervous System and Other Organs. **International Review of Cytology**, [s. l.], v. 213, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(02\)13011-7](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(02)13011-7). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0074769602130117>. Acesso em: 16 nov. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.** [s. l.], 15 nov. 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 15 nov. 2022.

WOSTYN, P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? **Medical Hypotheses**, [s. l.], v. 146, jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110469>. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0306987720333600?token=79C012397A41BF27E1362FB68DA2B049D735C2877EBBF2DB8C979DC200C024BE18C565C4E49F6AD3679EB06FC6D47330&originRegion=us-east-1&originCreation=20221117044957>. Acesso em: 16 nov. 2022.

WU, M. Síndrome pós-Covid-19 -Revisão de Literatura: cautelas após melhora dos sintomas da Covid-19. **Revista Biociências**, Taubaté, v. 27, n. 1, p. 1-14, 2021. Disponível em: <http://periodicos.unitau.br/ojs/index.php/biociencias/article/view/3313/2034>. Acesso em: 14 out. 2022.

YAN, Y.; CHANG, L.; WANG, L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 v(2019-nCoV): current status, challenges, and countermeasures. **Rev Med Virol.**, [s. l.], v. 30, ed. 2106, 20 mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2106>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/rmv.2106>. Acesso em: 12 out. 2022.

YONG, S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. **Infectious Diseases**, [s. l.], p. 1-18, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8146298/pdf/INFD_0_1924397.pdf. Acesso em: 30 nov. 2022.