

Avaliação dos Aspectos Relacionados à Memória e a Dor Músculo Esqueléticas em Sequelas Neurológicas Pós-Covid

Aline Curti da Silva¹

Orcid.org/0009-0005-6744-8330

Mariana Rezende Alves de Oliveira^{2, 6}

Orcid.org/0000-0002-9434-6234

Camilly Silva Goulart Oliveira^{2, 3}

Orcid.org/0009-0008-7038-363X

Victor Mathews Ribeiro Battisti^{2, 3}

Orcid.org/0009-0003-8516-0504

Priscila Medeiros de Freitas^{*, 1, 2, 3, 4, 5}

Orcid.org/0000-0002-6787-9801

¹*Centro Interdisciplinar de Cuidados com a Dor, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, Brasil*

²*Laboratório de Dor e Emoções e Centro Multiusuário de Neuroeletrofisiologia, Departamento de Cirurgia e Anatomia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

³*Laboratório de Neurociências do Bem-estar e do Cuidado Humano, Departamento de Cirurgia e Anatomia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

⁴*Universidade de São Paulo, Faculdade de Filosofia Ciências e Letras, Departamento de Psicobiologia, Ribeirão Preto, SP, Brasil*

⁵*Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-USP), Departamento de Enfermagem Geral e Especializada, Ribeirão Preto, SP, Brasil*

⁶*Programa de Pós Graduação em Psicobiologia – FFCLRP (USP-RP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

* Correspondência: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-USP), Departamento de Enfermagem Geral e Especializada, Ribeirão Preto, SP, Brasil. Laboratório de Neurociências da Dor e Emoções e Centro Multiusuário de Neuroeletrofisiologia, Departamento de Cirurgia e Anatomia (FMRP-USP), Av. Bandeirantes, 3900, 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil. priscila.neuro@usp.br.

Resumo

A pandemia de Covid-19, originada pelo SARS-CoV-2, impactou profundamente a saúde global, influenciando tanto o bem-estar físico quanto o mental dos infectados. Além dos sintomas respiratórios, a infecção pode gerar manifestações neurológicas e musculoesqueléticas persistentes. A invasão do sistema nervoso central pelo vírus, por diferentes meios, desencadeia inflamações que prejudicam a cognição e a memória. Pacientes relatam sequelas como “névoa cerebral”, comprometimento da memória e fadiga, mesmo após a fase aguda. No aspecto musculoesquelético, mialgia, fadiga e dor nas costas são comuns, sugerindo invasão direta do vírus nos músculos, juntamente com citocinas inflamatórias e efeitos de tratamentos. A síndrome pós-Covid-19 persiste por mais de 12 semanas, enquanto a síndrome longa do Covid-19 é caracterizada por fadiga, problemas de memória e falta de ar por mais de 6 semanas. Vários fatores causam tais problemas neurológicos e musculoesqueléticos, sendo assim, é suma importância para os profissionais de saúde pesquisar a amplitude de fatores que podem contribuir para a dor e para as alterações cognitivas pós-covid, sabendo-se das influências que ela exerce na vida do indivíduo e das pessoas as quais se relaciona. Tendo em vista que a dor crônica causa sofrimento em diversas áreas da vida, nesse trabalho, faremos uma revisão narrativa sobre aspectos importantes relacionados à memória e a dor musculoesquelética relacionada às sequelas neurológicas Pós-Covid.

Palavra-chave: Covid longa, sistema nervoso central, dor musculoesquelética, memória, SARS-CoV-2.

Evaluation of Aspects Related to Memory and Musculoskeletal Pain in Post-Covid Neurological Sequelae

Abstract

The Covid-19 pandemic, caused by SARS-CoV-2, deeply impacts global health, affecting both the physical and mental well-being of those infected. Besides respiratory symptoms, the infection can lead to persistent neurological and musculoskeletal manifestations. The invasion of the central nervous system by the virus, through various means, triggers inflammations that impair cognition and memory. Patients report sequelae such as “brain fog,” memory impairment, and fatigue, even after the acute phase. Myalgia, fatigue, and back pain are common in terms of musculoskeletal aspects, suggesting a direct invasion of the virus into muscles, along with inflammatory cytokines and treatment effects. Post-Covid-19 syndrome persists for more than 12 weeks, while long Covid-19 syndrome is characterized by fatigue, memory problems, and shortness of breath for over 6 weeks. Several factors cause such neurological and musculoskeletal problems, so it is extremely important for health professionals to research the range of factors that can contribute to pain and post-Covid-19 cognitive changes, knowing their influences on the individual’s life and the people with whom they relate. Given that chronic pain causes suffering in several areas of life, in this work, we will carry out a narrative review on important aspects related to memory and musculoskeletal pain related to post-Covid neurological sequelae.

Keywords: Long Covid, central nervous system, musculoskeletal pain, memory, SARS-CoV-2.

Evaluación de Aspectos Relacionados con la Memoria y el Dolor Musculoesquelético en Secuelas Neurológicas Postvídicas

Resumen

La pandemia de Covid-19, originada por el SARS-CoV-2, impacta profundamente en la salud global, afectando tanto el bienestar físico como el mental de los infectados. Además de los síntomas respiratorios,

la infección puede generar manifestaciones neurológicas y musculoesqueléticas persistentes. La invasión del sistema nervioso central por el virus, a través de diferentes medios, desencadena inflamaciones que perjudican la cognición y la memoria. Los pacientes reportan secuelas como “niebla cerebral”, compromiso de la memoria y fatiga, incluso después de la fase aguda. En el aspecto musculoesquelético, son comunes la mialgia, la fatiga y el dolor de espalda, lo que sugiere una invasión directa del virus en los músculos, junto con citocinas inflamatorias y efectos de los tratamientos. El síndrome post-Covid-19 persiste por más de 12 semanas, mientras que el síndrome largo de Covid-19 se caracteriza por fatiga, problemas de memoria y falta de aire por más de 6 semanas. Varios factores causan tales problemas neurológicos y musculoesqueléticos, por lo que es de suma importancia que los profesionales de la salud investiguen la gama de factores que pueden contribuir al dolor y los cambios cognitivos post-covid, conociendo las influencias que ejerce en la vida del individuo y de de las personas con las que interactúa. Considerando que el dolor crónico provoca sufrimiento en diferentes ámbitos de la vida, en este trabajo realizaremos una revisión narrativa de aspectos importantes relacionados con la memoria y el dolor musculoesquelético relacionados con las secuelas neurológicas Post-Covid.

Palabras-clave: Covid largo, sistema nervioso central, dolor muscular-esquelético, memoria, SARS-CoV-2.

Contextualizando a Pandemia

O mundo parou para acompanhar uma das maiores pandemias vivenciadas pela humanidade, após diversos casos de pneumonia de causa desconhecida começarem a ser detectados. Foi em dezembro de 2019, na província de Wuhan, na China, que surgiu o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), posteriormente denominado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como Covid-19 (Zhai et al., 2020).

Em 11 de março de 2020, a Covid-19 foi oficialmente declarada como uma pandemia, devido à sua rápida disseminação ao redor do mundo, impactando a humanidade não apenas nos aspectos de saúde, mas também no âmbito social, psicológico, econômico, ambiental, entre tantos outros (Zhai et al., 2020). A partir dessa data, mais de 77,4 milhões de pessoas foram infectadas, das quais 1,7 milhão morreram em escala global (OMS, 2024).

A contaminação pelo coronavírus ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias (aerossóis) e, em menor grau, pelo contato com superfícies contaminadas. O período de

incubação do vírus é, em média, de cinco dias, com o início dos sintomas ocorrendo até o 11º dia em 95% dos casos (Gatto et al., 2020).

De acordo com Mizrahi et al. (2023), mais de dois anos após o início da pandemia, dados mostram que, até novembro de 2022, foram confirmados mais de 600 milhões de casos mundialmente e mais de 6,5 milhões de mortes. Desde o início da pandemia, diversas variantes do vírus foram detectadas, sendo que cinco delas despertaram maior preocupação da OMS: alfa, beta, gama, delta e ômicron, variando entre si em relação ao modo de transmissão, evolução e gravidade da doença (Mizrahi et al., 2023).

Assim, nesse trabalho, faremos uma revisão narrativa sobre aspectos importantes relacionados à memória e a dor musculoesquelética relacionada às sequelas neurológicas Pós-Covid. Ao longo da narrativa, serão abordados os impactos e manifestações clínicas ocasionadas pelo Sars-Cov-2 na saúde humana, como o vírus atinge o sistema nervoso central e as sequelas do Sars-CoV-2 longa. Por fim, apresentaremos os prejuízos cognitivos relacionados à memória e dor musculoesquelética. Também exploraremos a proposta de patogênese da infecção muscular por Covid-19.

Impactos e Manifestações Clínicas Ocasionadas pelo SARS-COV-2 na Saúde Humana

O impacto da Covid-19 pode resultar em uma carga de sintomas físicos, que podem persistir por mais de 12 semanas (Sykes et al., 2021). Diretrizes dividiram pacientes pós-agudos com Covid-19 em dois grupos: pacientes sintomáticos contínuos com Covid-19 que apresentavam sintomas de 4 – 12 semanas após contaminação e o outro grupo eram considerados pacientes crônicos de Covid-19 que apresentavam sintomas após 12 semanas de contaminação (Ucan et al., 2023).

As manifestações clínicas do Coronavírus vão desde sintomas mais comuns como febre (70% - 90%), tosse seca (60% - 86%), falta de ar (53% - 80%), fadiga (38%), mialgia (15% - 44%) a complicações mais graves como pneumonia (75%) e manifestações neurológicas (8%). Sugere-se que a idade avançada e presença de comorbidades estão entre os fatores de risco que podem agravar a doença; porém, quando relacionaram este novo coronavírus a dor, os dados mostraram que mialgia e cefaleia estão entre os primeiros sintomas que acometem o paciente (Paula et al., 2023). Segundo Jung e colaboradores (2023), as sequelas pós-covid em pacientes infectados, comprometem o sistema neurocognitivo e afetam as questões sociais do mesmo.

O SARS-CoV-2 é um vírus encapsulado em RNA de fita simples da família coronaviridae da subfamília do betacoronavirus capaz de gerar manifestações neurológicas no paciente infectado por afetar o cérebro e outras estruturas do sistema nervoso, identificado a partir de achados anormais em exames de imagens complementares (Guerrero et al., 2021).

Além da Pandemia – Uma Vez Infectado o Vírus Adentra o Sistema Nervoso Central

De acordo com Garg e Palliwal (2022), esta não foi a primeira vez que o coronavírus foi relatado na literatura. Em 2002-2003, ocorreu

um surto de síndrome respiratória aguda grave (SARS) causada pelo SARS-CoV. Posteriormente, em 2012, aconteceu outro surto denominado síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), causada pelo MERS-CoV. Já a última pandemia, causada pelo SARS-CoV-2, tivemos o vírus isolado pela primeira vez no trato respiratório inferior de pacientes diagnosticados com pneumonia de causa inexplicada.

Segundo Lu et al. (2020), o SARS-CoV 2 apresenta semelhança de aproximadamente 79,5% com o SARS-CoV em relação à estrutura e ao mecanismo de infecção. Deste modo, essa classe de coronavírus apresenta grande afinidade pelo sistema neurológico conhecido por neurotropismo, no qual, a mesma fisiopatologia da neuroinfecção documentada em outros surtos de coronavírus pode ser aplicada ao vírus atual da pandemia (Lu et al., 2020).

O nosso cérebro apresenta uma proteção essencial e vital oferecida pelo crânio, contra vários tipos de lesões físicas, já a proteção contra agentes químicos e de patógenos é dada pela barreira hematoencefálica (BHE) formada por células endoteliais que cuidadosamente regulam a passagem de substâncias presentes na corrente sanguínea para o SNC (Vieira & Sousa, 2013), no entanto o coronavírus 2 tem a capacidade de driblar de diferentes formas essa barreira e atingir o cérebro.

A neuroinfecção só é possível através da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2), sendo esta uma glicoproteína que se apresenta no epitélio das vias aéreas, endotélio vascular, coração, rins e cérebro. Neste último órgão, a ECA 2 é expressa nas regiões do córtex motor, substância negra, bulbo olfatório, núcleo do trato solitário e nervo vago (Brito & Silva, 2020; Chen et al., 2022).

O SARS-CoV 2 é capaz de penetrar no SNC de duas maneiras as quais são: disseminação hematogênica ou por meio dos nervos olfativos na via neuronal trans-sináptica (Brito & Silva, 2020).

Na disseminação hematogênica o vírus adentra o SNC através dos capilares sanguíneos

sistêmicos, no entanto ele somente conseguirá penetrar no cérebro se conseguir cruzar a BHE e, caso isso aconteça, há três mecanismos de migração: transcelular, paracelular e estratégias do “cavalo de Tróia” (Villa, 2024).

Na migração transcelular o vírus invade as células do endotélio que compõem a BHE através da glicoproteína ACE2, já na paracelular o vírus consegue atravessar as uniões justapostas entre as células de endotélio da BHE e por fim no “cavalo de Tróia” os leucócitos que foram infectados pelo vírus atravessam livremente a BHE. Assim que o SNC é invadido pelo SARS-CoV 2, ocorre liberação de citocinas pró-inflamatórias. Dentre elas fator de necrose tumoral- α (TNF- α) que promove danos aos oligodendrócitos e o ligante de quimiocina 5 do motivo (CC5), o ligante de quimiocina 10 do motivo CXC, ligante de quimiocina 11, gerando quimiotaxia de outros leucócitos (principalmente leucócitos T ativados) resultando em uma cascata inflamatória com consequente neuroinflamação (Villa, 2024).

Quando ocorre infecção direta das terminações nervosas, o vírus invade essas terminações e atinge o SNC sem a necessidade de cruzar a barreira hematoencefálica. O vírus penetra através da região nasal e adere aos nervos sensoriais e olfativos ou até mesmo pelo trato respiratório inferior chegando até o nervo vago, disseminando através das sinapses por endocitose/exocitose e transporte axonal, gerando anosmia (perda total ou parcial de olfato; Brito & Silva, 2020; Chen et al., 2022).

Sequelas do SARS-COV 2 no SNC Pós-Covid e Covid Longo

A pandemia de Covid-19 trouxe uma maior proximidade com o risco de morte para a humanidade. Passados mais de dois anos desde seu início, muitos pacientes ainda relatam sinais e sintomas persistentes da fase pós-aguda da doença, incluindo alterações psicossociais, o que tem atraído grande atenção de especialistas. Diante disso, o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica, a rede Escocesa de Diretrizes Intercolégias (National Institute for Health and

Care Excellence [NICE] e the Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN], em inglês) e o *Royal College of General Practitioners* em conjunto, definiram a síndrome pós-covid como: “sinais e sintomas que se desenvolvem durante ou após a infecção consistente com Covid-19 que continuam por mais de 12 semanas e não são atribuídos por um diagnóstico alternativo” (NICE et al., 2024). Outros especialistas consideram alguns sintomas persistentes (fadiga, problemas de memória, falta de ar, dores musculares, não atribuídas a qualquer outra causa) além de 2 semanas para doença leve e acima de 4 semanas para doença moderada a grave e acima de 6 semanas para pacientes gravemente enfermos como “síndrome de Covid longa” ([LCS]; Asadi-Pooya et al., 2022).

De acordo com Nalbandian e colaboradores (2021) a morbidade e a mortalidade que o coronavírus 2 da Síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV 2) causou mundialmente foi sem precedentes. Logo, a ciência vem demonstrando os efeitos subagudos e a longo prazo que o vírus provocou em múltiplos órgãos. Vários são os relatos iniciais dos efeitos residuais gerados pelo SARS-CoV2 tais como fadiga, dispneia, dor torácica e declínio cognitivo, afetando de uma maneira geral a qualidade de vida do paciente. Além disso, o comprometimento cognitivo a longo prazo pode chegar a 20-40% dos pacientes que ficaram hospitalizados em UTIs.

A Covid-19 pós-aguda é caracterizada como complicações que irão durar além de 4 semanas a partir do início dos sintomas, sendo esta subdividida em duas categorias:

1. Covid-19 sintomática subaguda/contínua que persiste por 4-12 semanas após o quadro agudo.
2. Síndrome crônica ou pós-covid-19 na qual os sintomas duram além de 12 semanas do início da Covid-19 aguda, sendo que tais sintomas não são atribuídos a outros diagnósticos (Nalbandian et al., 2021).

As complicações agudas do SARS-CoV2 podem levar a déficits neurológicos prolongados ou permanentes, tais como o acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico,

síndrome de encefalopatia posterior reversível e mielite disseminada aguda, necessitando assim de uma reabilitação adequada (Fotuhi et al., 2020; Hosseini et al., 2021).

Segundo Fotuhi e colaboradores (2020), altos níveis de ACE2 estão presentes nos neurônios, sendo assim, o SARS-COV-2 pode penetrar e interromper a produção de energia dos neurônios (mitocôndrias) resultando em um desdobramento anormal e agregação de proteínas. Este processo pode ser observado em pacientes que se recuperam da infecção aguda do Covid-19, mas que apresentavam manifestações meses ou anos após o quadro, fazendo-se necessário o acompanhamento de tais pacientes para análise de déficits neurológicos e distúrbios neurodegenerativos (Fotuhi et al., 2020).

Feter e colaboradores (2023) relataram que as sequelas pós-Covid-19 foram inúmeras, mas o que mais preocupou cientistas e profissionais da saúde foram as sequelas psiquiátricas e neurológicas, como a falta de memória induzida pelo vírus, relacionadas à lesões na substância branca e alterações no volume do hipocampo. As alterações de memória demonstraram uma associação significativa com a depressão, sendo esta uma condição indireta da pandemia de Covid-19. No entanto, mais estudos serão necessários para compreender melhor a relação entre as alterações de memória e a pandemia.

Prejuízo Cognitivo Relacionado à Memória

A Covid-19 pode danificar o cérebro de várias maneiras, e muitos pacientes, após se recuperarem da doença, relataram sentir-se mentalmente lentos, confusos ou distraídos, afetando assim a capacidade de pensar e concentrar-se. Esses sintomas são popularmente conhecidos como “névoa cerebral” (Asadi-Pooya et al., 2022).

Crivelli e colaboradores (2022b) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise dos efeitos cognitivos gerados pelo Covid-19 nas datas de 1 de janeiro de 2020 a 13 de dezembro de 2021. Os critérios de elegibilidade

incluíram adultos sem histórico prévio de comprometimento cognitivo diagnosticados com Covid-19 e estudos que demonstram resultados neuropsicológicos após a doença de Covid-19. A pesquisa demonstrou que a ocorrência de comprometimento cognitivo na fase aguda do Covid-19 variou de 61,5% em pacientes leves a moderados em um hospital geral, a 80% em pacientes moderados a graves em uma clínica de reabilitação, sendo que na fase aguda da doença houve comprometimento da memória, atenção e fluência verbal. Um estudo realizado com jovens em média de 42 anos de idade com Covid-19 demonstrou comprometimento cognitivo através da Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) e que não foi relacionado com sintomas neuropsiquiátricos e gravidade da doença.

Um estudo de coorte realizado com pacientes que apresentaram comprometimento moderado de Covid-19, com idade média de 57 anos, demonstrou que, 58,7% preencheram os critérios para alterações neurocognitivas moderadas. Após dois meses da alta hospitalar, 18,4% desses pacientes ainda apresentavam alterações na cognição (Hosp et al., 2021). Neste estudo, os domínios cognitivos mais comprometidos foram memória verbal imediata (38% moderado e 11,2% grave) e fluência verbal semântica (34,6% déficits moderados a 8,4% grave). Os estudos também encontraram déficits cognitivos relacionados a atraso na memória, alterações na fluência verbal e atenção (Hosp et al., 2021).

O estudo que avaliou os sintomas neurocognitivos no período mais longo (aproximadamente 7 meses desde a contaminação) de pacientes jovens com infecção moderada a grave com idade média de 49 anos, demonstrou alterações cognitivas com déficits mais acentuados na velocidade de processamento, função executiva, fluência fonêmica, fluência de categoria, codificação de memória e recuperação de memória (Hosp et al., 2021).

Um estudo realizado no Equador com pacientes soropositivos com Covid-19 levemente sintomáticos concluiu que houve um declínio cognitivo significativamente maior ao longo dos 6 meses nas pontuações MoCA em relação

aos indivíduos não infectados. Já um estudo que comparou as alterações cognitivas durante a fase aguda da doença e um mês após a alta, relatou que as pontuações do MoCA e do *Mini-Mental Status Examination* (MMSE) foram significativamente maiores do que na admissão (Del Brutto et al., 2021).

Estudo de meta-análise relatou que as pessoas infectadas pelo Covid-19 estão sujeitas a piores declínios cognitivos quando comparados a indivíduos sem Covid-19 na fase aguda e até 6 meses após a infecção, segundo o questionário MoCA, o aumento da idade se correlaciona com a piora das alterações cognitivas. Embora haja poucos estudos sobre tais alterações, os resultados iniciais sugerem que os domínios mais comprometidos no Covid-19 são: função executiva, memória e atenção (Crivelli et al., 2022a; Raman et al., 2021).

Dor Musculoesquelética

De acordo com Evcik (2023), no início da pandemia os efeitos multissistêmicos que o Covid-19 causava ainda eram desconhecidos, no entanto, com o aumento do número de infectados, as evidências do comprometimento dos sistemas gastrointestinal, cardiovascular, neurológico e musculoesquelético tornaram-se presentes, sendo envolvidos por mecanismos direto ou indireto com distintas formas de manifestações. No que diz respeito ao envolvimento musculoesquelético na Covid-19, ele pode ocorrer através de três diferentes formas: durante a infecção por Covid-19; devido a medicamentos usados para tratar a doença e o último relacionado à síndrome pós/longa do Covid-19.

Com relação à dor musculoesquelética durante o quadro infeccioso da Covid-19, foi realizada uma meta-análise envolvendo 51 estudos com 11.069 pacientes, na qual a prevalência de mialgia foi de 19%, de fadiga foi de 32% e de dor nas costas foi de 10%. Em outra meta-análise, conduzida com 49 estudos e 6.335 pacientes com Covid-19, a prevalência de mialgia foi significativamente maior, alcançando 86%. Além disso, um estudo retrospectivo que ava-

liou 210 pacientes diagnosticados com Covid-19 revelou que o sintoma principal relatado foi fadiga (76,6%), seguido por dor (69,3%), mialgia/artralgia (69,2%), dor nas costas (43,6%), dor lombar (33,1%) e dor no peito (25%) (Evcik, 2023).

Segundo Ramani e colaboradores (2021), houve vários relatos de miosite e rabdomiólise em pacientes com Covid-19, tanto na fase inicial quanto na fase mais tardia da doença. Sendo que a miosite é uma inflamação dos músculos associada ao SARS-CoV-2 como também em outras infecções como a influenza A/B, hepatite e HIV, já a rabdomiólise é uma complicação da miosite, na qual ocorre o infarto do músculo (mionecrose) e altos níveis de mioglobina no sangue (mioglobulinemia), podendo resultar em insuficiência renal aguda, síndrome compartimental e coagulação intravascular. Clinicamente a miosite/rabdomiólise resulta em mialgia/fraqueza e altos níveis de creatinofosfoquinase quinase descritos em pacientes com Covid-19.

Patogênese Proposta da Infecção Muscular por Covid-19

Vários mecanismos de patogênese são propostos em relação à infecção muscular por Covid-19. Uma delas é a entrada direta do vírus no músculo via receptor ACE – 2. Além de muitos tecidos predispostos ao SARS-CoV-2, o tecido muscular também expressa os receptores ACE – 2. Acredita-se que a proteína spike viral liga-se ao receptor de ACE – 2, permitindo o acoplamento do envelope SARS-CoV-2 com a membrana da célula hospedeira, transferindo o material genético para a célula, sugerindo assim que o SARS-CoV-2 possa ser o primeiro vírus a infectar diretamente as fibras musculares (Saud et al., 2021).

Evcik (2023) também descreveu o papel da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e a protease transmembrana sérica 2 (TMPRSS2) como chaves do sistema de contaminação pelo vírus. Além do sistema pulmonar, tal enzima também foi encontrada em outros tecidos como músculo liso, cartilagem e rins. Concluiu-se,

ainda, que a proteína spike do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) realmente tem o poder de interagir com os receptores de ACE2, ou seja, tanto a TMPRSS2 quanto a ACE2 desempenham um papel importante na ligação do vírus.

De acordo com Montes-Ibarra et al. (2022), uma vez que a proteína Spike do SARS-CoV-2 entra no corpo humano, ela se liga à enzima conversora de angiotensina-2 do receptor da membrana celular, utilizando da protease transmembrana, serina 2 (TMPRSS2) transferindo assim, seu material genético. Uma vez que ele penetra na célula, o vírus tem o poder de se replicar e interromper as funções celulares, resultando na morte da célula e disfunção tecidual. Uma vez que a ECA2 e a TMPRSS2 estão presentes na maioria dos tecidos e órgãos, o SARS-CoV-2 pode gerar danos a quase todos os tecidos do corpo, entre eles o sistema musculoesquelético.

Pacientes que permanecem em unidade de terapia intensiva (UTI) têm maior chance de ter problemas musculares na Covid longa. Alguns autores como Doykov e colegas (2020) encontraram biomarcadores pró-inflamatórios e perturbação da homeostase metabólica muscular 40 a 60 dias após o diagnóstico inicial em pacientes diagnosticados com Covid-19 leve e assintomático.

O mecanismo proposto é da tempestade de inflamação e citocinas. O prognóstico da doença depende diretamente da inflamação sistêmica do vírus. Citocinas pró-inflamatórias e inflamatórias as quais são: proteínas C reativa, interferon- γ , interleucina (IL) -1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-17 e fator de necrose tumoral- α aumentam, resultando em uma resposta excessiva e gerando uma tempestade de citocina. Estudos demonstraram que essa tempestade inflamatória gera dano endotelial com consequente micro ou macro trombose e assim levando a falência múltipla dos órgãos e, por seguinte, à fatalidade. Descobriu-se assim que o diagnóstico precoce dos níveis de IL-6 estão associados com a gravidade da doença e a degradação muscular. O aumento de citocinas inflamatórias gera um aumento da proteólise das fibras musculares, diminuindo assim

a síntese de proteínas. Níveis elevados de IL-10 são capazes de corromper a função mitocondrial e do endotélio enquanto níveis de IL-1 β e -6 geram a fibrose muscular e, assim, o músculo diafragma e os intercostais que são essenciais para as funções pulmonares acabam sendo afetados pela inflamação (Pescaru et al., 2022).

A hipóxia é outro mecanismo da patogênese da infecção muscular por Covid-19, pois ela é capaz de desencadear a liberação de citocinas pró-inflamatórias, gerando uma alteração no anabolismo muscular, aumento da glicólise anaeróbica e da produção de lactato desidrogenase, gerando uma disfunção musculoesquelética (Di Girolamo et al., 2022).

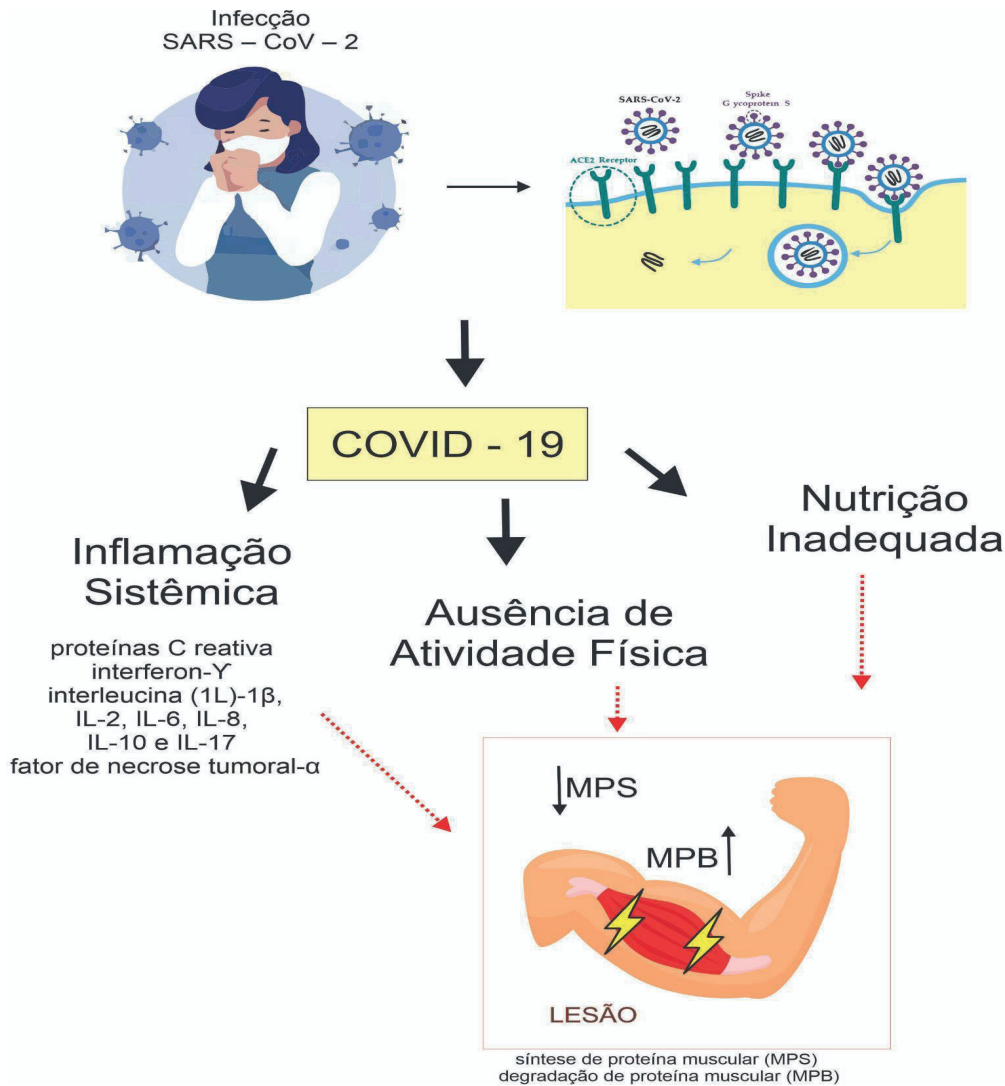
Em relação as alterações musculoesqueléticas relacionadas aos tratamentos da Covid-19,, atualmente sabe-se que a hidroxiquina/clo-roquina, utilizada no início da pandemia pode causar miopatias; já a azitromicina pode resultar em fraqueza muscular, enquanto os corticosteroides (principais medicamentos que salvaram vidas) podem resultar em miopatia, fraqueza muscular atrofia e osteonecrose (Evcik, 2023).

Outro fator não menos importante que ocorreu durante a pandemia da Covid-19 que gerou impacto na massa e fraqueza muscular foi, a inatividade física resultante da quarentena e períodos de hospitalização, além do mau estado nutricional, visto que durante os sintomas da doença, o indivíduo pode ingerir menos nutrientes devido a anorexia, diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, anosmia e disgeusia (Montes-Ibarra et al., 2022).

Assim podemos evidenciar que mecanismos potenciais de dano muscular em pacientes com Covid-19 de longa duração, foram: o estado inflamatório sistêmico durante a fase aguda resulta na liberação crônica de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para desequilíbrios no metabolismo das proteínas musculares e prejudicando a saúde muscular. Além disso, a inatividade física devido à hospitalização e quarentena, bem como a ingestão nutricional inadequada também podem impactar negativamente a massa, a qualidade e a função muscular (Figura 1).

Figura 1

Representação Esquemática dos Mecanismos Associados ao Dano Muscular em Pacientes com COVID Longo



Segundo Abdullahi e colaboradores (2020), uma revisão sistemática com meta-análise foi realizada com o objetivo de resumir as evidências neurológicas e musculoesqueléticas da Covid-19, visando auxiliar os profissionais da saúde no diagnóstico precoce e no planejamento do tratamento. Os resultados mostraram que o comprometimento das alterações mencionadas foram de 35% para o olfato, 33% para o paladar, 19% para mialgia, 12% para dor de cabeça, 10% para dor nas costas e 2% para alterações da consciência. Uma descoberta importante nesse estudo foi a maior prevalência de alterações neurológicas em comparação às musculoesque-

léticas em pacientes infectados com Covid-19. Esse resultado deve-se ao fato de o vírus ser neurotrópico, o que pode levar ao aparecimento de sintomas ou complicações neurológicas a longo prazo.

Vários fatores podem causar tais problemas neurológicos e musculoesqueléticos, sendo que, em primeiro lugar o vírus pode ter acesso ao sistema nervoso central através da corrente sanguínea e infectar tecidos endoteliais ou leucócitos, infectando os nervos periféricos e, em segundo lugar, através da pneumonia, o que pode resultar em hipóxia sistêmica que gera danos no cérebro e outras estruturas.

Conclusão

A pandemia de Covid-19, originada pelo SARS-CoV-2, impactou profundamente a saúde global, afetando tanto o bem-estar físico quanto o mental das pessoas acometidas pelo vírus. Além dos sintomas respiratórios, a infecção gerou manifestações neurológicas e dores musculoesqueléticas persistentes. A invasão do sistema nervoso central pelo vírus, por diferentes vias, desencadeia processos inflamatórios que prejudicam a cognição e a memória.

Considerando as sequelas da Covid longa, é de grande importância que os profissionais de saúde identifiquem e compreendam os fatores envolvidos nessa condição, que podem contribuir para a dor e para as alterações cognitivas pós-Covid. É essencial reconhecer as influências que essas sequelas exercem na vida dos indivíduos e das pessoas com as quais se relacionam, tendo em vista que a dor crônica causa sofrimento em diversas áreas da vida.

Contribuição dos autores

Aline Curti da Silva, Mariana Oliveira Resende, Camilly Silva Goulart Oliveira e Victor Mathews Ribeiro Battisti, realizaram levantamento bibliográfico, análise dos dados e redação do artigo completo.

Priscila Medeiros participou da concepção, da análise dos dados, da redação e revisão final do artigo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado à publicação deste manuscrito.

Referências

Abdullahi, A., Candan, S. A., Abba, M. A., Bello, A. H., Alshehri, M. A., Afamefuna Victor, E., Umar, N. A., & Kundakci, B. (2020). Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology, 11*, 687. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00687>

Asadi-Pooya, A. A., Akbari, A., Emami, A., Lotfi, M., Rostamihosseinkhani, M., Nemati, H., Barzegar, Z., Kabiri, M., Zeraatpisheh, Z., Farjoud-Kouhanjani, M., Jafari, A., Sasannia, S., Ashrafi, S., Nazeri, M., Nasiri, S., & Shahisavandi, M. (2022). Long COVID syndrome-associated brain fog. *Journal of Medical Virology, 94*(3), 979–984. <https://doi.org/10.1002/jmv.27404>

Brito, W. G. F. de, & Silva, J. P. D. O. da. (2020). Impactos neuropatológicos da COVID-19/Neuropathological impacts of COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review, 3*(3), 4227–4235. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-026>

Chen, Y., Yang, W., & Chen, F. (2022). COVID-19 e comprometimento cognitivo: Disfunção neuroinvasiva e da barreira hematoencefálica. *Journal of Neuroinflammation, 19*(1), 222. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02579-8>

Crivelli, L., Calandri, I., Corvalán, N., Carello, M. A., Keller, G., Martínez, C., Arruabarrena, M., & Allegri, R. (2022a). Cognitive consequences of COVID-19: Results of a cohort study from South America. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 80*(3), 240–247. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2021-0320>

Crivelli, L., Palmer, K., Calandri, I., Guekht, A., Beghi, E., Carroll, W., Frontera, J., García-Azorín, D., Westenberg, E., Winkler, A. S., Mangialasche, F., Allegri, R. F., & Kivipelto, M. (2022b). Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, 18*(5), 1047–1066. <https://doi.org/10.1002/alz.12644>

Del Brutto, O. H., Wu, S., Mera, R. M., Costa, A. F., Recalde, B. Y., & Issa, N. P. (2021). Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *European Journal of Neurology, 28*(10), 3245–3253. <https://doi.org/10.1111/ene.14775>

Di Girolamo, F. G., Fiotti, N., Sisto, U. G., Nunnari, A., Colla, S., Mearelli, F., Vinci, P., Schincariol, P., & Biolo, G. (2022). Skeletal muscle in hypoxia and inflammation: Insights on the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Nutrition, 9*, 865402. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.865402>

Doykov, I., Hällqvist, J., Gilmour, K. C., Grandjean, L., Mills, K., & Heywood, W. E. (2020). 'The long tail of Covid-19' - The detection of a

- prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Research*, 9, 1349. <https://doi.org/10.12688/f1000research.27287>
- Evcik, D. (2023). Musculoskeletal involvement: COVID-19 and post-COVID-19. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 69(1), 1–7. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2023.12521>
- Feter, N., Caputo, E. L., Leite, J. S., Delpino, F. M., Cassuriaga, J., da Silva, C. N., da Silva, M. C., Reichert, F. F., & Rombaldi, A. J. (2023). Incidence of memory complaints during the COVID-19 pandemic in Southern Brazil: Findings from PAMPA cohort. *Dementia & Neuropsychologia*, 17, e20220072. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-0072>
- Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S., & Raji, C. A. (2020). Neurobiology of COVID-19. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 76(1), 3–19. <https://doi.org/10.3233/JAD-200581>
- Garg, R. K., & Paliwal, V. K. (2022). Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 43(1), 3–40. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05662-9>
- Gatto, M., Bertuzzo, E., Mari, L., Miccoli, S., Carraro, L., Casagrandi, R., & Rinaldo, A. (2020). Spread and dynamics of the COVID-19 epidemic in Italy: Effects of emergency containment measures. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(19), 10484–10491. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004978117>
- Guerrero, J. I., Barragán, L. A., Martínez, J. D., Montoya, J. P., Peña, A., Sobrino, F. E., Tovar-Spinoza, Z., & Ghotme, K. A. (2021). Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: A systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 515. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06185-6>
- Hosp, J. A., Dressing, A., Blazhenets, G., Bormann, T., Rau, A., Schwabenland, M., Thurow, J., Wagner, D., Waller, C., Niesen, W. D., Frings, L., Urbach, H., Prinz, M., Weiller, C., Schroeter, N., & Meyer, P. T. (2021). Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain: a Journal of Neurology*, 144(4), 1263–1276. <https://doi.org/10.1093/brain/awab009>
- Hosseini, N., Nadjafi, S., & Ashtary, B. (2021). Overview of COVID-19 and neurological complications. *Reviews in the Neurosciences*, 32(6), 671–691. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0116>
- Jung, Y. H., Ha, E. H., Park, J., Choe, K. W., Lee, W. J., & Jo, D. H. (2023). Neurological and psychiatric manifestations of post-COVID-19 conditions. *Journal of Korean Medical Science*, 38(11), e83. <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e83>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)*, 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Mizrahi, B., Sudry, T., Flaks-Manov, N., Yehezkeili, Y., Kalkstein, N., Akiva, P., Ekka-Zohar, A., Ben David, S. S., Lerner, U., Bivas-Benita, M., & Greenfeld, S. (2023). Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: Nationwide cohort study. *BMJ*, 380, e072529. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072529>
- Montes-Ibarra, M., Oliveira, C. L. P., Orsso, C. E., Landi, F., Marzetti, E., & Prado, C. M. (2022). The impact of long COVID-19 on muscle health. *Clinics in Geriatric Medicine*, 38(3), 545–557. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2022.03.004>
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehrawat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., Seres, D. S., Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27(4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Scottish Intercollegiate Guidelines Network & Royal College of General Practitioners. (2024, Jan 25). COVID-19 rapid

- guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. *NICE Guideline, 188*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>
- Organização Mundial da Saúde. (2024, April 13). *Worldometers Coronavirus*. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Paula, R. M. de, Hourani, H. C., Trivelli, G. G. B., Karajah, O., Nunes, G. S. X., Neto, & Aires, M. M. G. (2023). COVID-19: General aspects and impacts on the health of the elderly. *Research, Society and Development, 12*(10), e43121043396. <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i10.43396>
- Pescaru, C. C., Marişescu, A., Costin, E. O., Trăilă, D., Marc, M. S., Truşculescu, A. A., Pescaru, A., & Oancea, C. I. (2022). The Effects of COVID-19 on skeletal muscles, muscle fatigue and rehabilitation programs outcomes. *Medicina (Kaunas, Lithuania), 58*(9), 1199. <https://doi.org/10.3390/medicina58091199>
- Raman, B., Cassar, M. P., Tunnicliffe, E. M., Filippini, N., Griffanti, L., Alfaro-Almagro, F., Okell, T., Sheerin, F., Xie, C., Mahmood, M., Mózes, F. E., Lewandowski, A. J., Ohuma, E. O., Holdsworth, D., Lamlum, H., Woodman, M. J., Krasopoulos, C., Mills, R., McConnell, F. A. K., Wang, C., ... Neubauer, S. (2021). Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine, 31*, 100683. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100683>
- Ramani, S. L., Samet, J., Franz, C. K., Hsieh, C., Nguyen, C. V., Horbinski, C., & Deshmukh, S. (2021). Musculoskeletal involvement of COVID-19: Review of imaging. *Skeletal Radiology, 50*(9), 1763–1773. <https://doi.org/10.1007/s00256-021-03734-7>
- Saud, A., Naveen, R., Aggarwal, R., & Gupta, L. (2021). COVID-19 and Myositis: What we know so far. *Current Rheumatology Reports, 23*(8), 63. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01023-9>
- Sykes, D. L., Holdsworth, L., Jawad, N., Gunasekera, P., Morice, A. H., & Crooks, M. G. (2021). Post-COVID-19 symptom burden: What is long-covid and how should we manage it?. *Lung, 199*(2), 113–119. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00423-z>
- Ucan, A., Guven, S. E., Mutlu, F. S., Bakilan, F., & Bildirici, Y. (2023). Investigation of long-term COVID-19 patients' quality of life and affecting factors: Data from single COVID-19 follow-up center. *Nigerian Journal of Clinical Practice, 26*(3), 287–293. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_119_22
- Vieira, G. de D., & Sousa, C. M. de. (2013). Aspectos celulares e fisiológicos da Barreira Hematoencefálica. *Journal of Health & Biological Sciences, 1*(4), 166. <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v1i4.38.p166.2013>
- Villa, R. A. (2024). To: Critical COVID-19 and neurological dysfunction - A direct comparative analysis between SARS-CoV-2 and other infectious pathogens. *Critical Care Science, 36*, e20240291en. <https://doi.org/10.62675/2965-2774.20240291-en>
- Zhai, P., Ding, Y., Wu, X., Long, J., Zhong, Y., & Li, Y. (2020). The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents, 55*(5), 105955. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>

Recebido: 30/07/2024
1ª revisão: 17/10/2024
2ª revisão: 04/11/2024
Aceite final: 04/11/2024