

## SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA COMO CONSEQUÊNCIA DA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

**Julienne do Nascimento Sousa da Silva**<sup>1</sup>, **Lorena da Silva Viana**<sup>2</sup>, **Cecilma Miranda de Sousa Teixeira**<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz – MA, ([julienne.nascimento@discente.ufma.br](mailto:julienne.nascimento@discente.ufma.br))

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz – MA, ([lorena.viana@discente.ufma.br](mailto:lorena.viana@discente.ufma.br))

<sup>3</sup> Docente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz – MA, ([cecilma.teixeira@ufma.br](mailto:cecilma.teixeira@ufma.br))

### Resumo

**Introdução:** A doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) acomete os pacientes em diferentes níveis de complexidade, sendo que os casos mais graves evoluem para a Síndrome Respiratória Aguda Grave. Após a recuperação da doença provocada pelo novo coronavírus, existem relatos de uma variedade de sintomas debilitantes e persistentes relativos à fadiga e outros sintomas como dor, falta de ar e arritmias, os quais se mantiveram por vários meses após a infecção. Uma síndrome com esses sintomas já foi documentada como consequência de infecção pós-viral associada a outros vírus, a chamada Síndrome da Fadiga Crônica (SFC) ou Encefalomielite Miálgica (EM). **Objetivos:** Analisar os mecanismos envolvidos entre o aparecimento da SFC pós-viral como consequência da COVID-19. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão da literatura com busca nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e *PubMed*, entre 2020 a 2021. **Resultados:** A Síndrome da Fadiga Crônica como resultado da infecção por COVID-19 pode estar relacionada a acometimentos no sistema nervoso, imunológico e também no metabolismo. As explicações sugerem que o vírus pode ocasionar uma neuroinflamação e prejuízos no sistema de drenagem do líquido cefalorraquidiano, contribuindo para o aparecimento de sintomas relacionados à essa síndrome. Além disso, distúrbios metabólicos como a diminuição da dosagem de tireotropina e ferro sérico também podem estar associados. **Conclusão:** Ficou evidente que o vírus SARS-CoV-2 pode causar consequências em vários sistemas do organismo que contribuem para o desenvolvimento da Síndrome da Fadiga Crônica. Portanto, torna-se necessário mais estudos para maior elucidação do seu mecanismo de ação, a fim de proporcionar tratamento mais eficaz e melhor prognóstico aos pacientes.

**Palavras-chave:** Doença Neuromuscular; Síndrome da Fadiga Crônica; Síndrome Pós-viral; COVID-19.

**Área Temática:** Temas Livres

**Modalidade:** Resumo expandido

## 1 INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA com cadeia simples pertencente à família dos Coronavírus, inicialmente detectado em 2019 na cidade de Wuhan, capital da província da China Central. É transmitido principalmente por transmissão direta, através do contato próximo, gotículas respiratórias e superfícies contaminadas. A COVID-19 acomete em diferentes níveis de complexidade, onde os casos mais graves evoluem para a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Assim, a enfermidade apresenta grande espectro de gravidade caracterizado por febre, tosse seca, fadiga, anosmia e dispneia (ORTIZ-PRADO, *et al.*, 2020; WANG, *et al.*, 2020).

Outrossim, vários pacientes relataram variedade de sintomas debilitantes e persistentes voltados para fadiga, além de outros sintomas como dor, falta de ar e arritmias que se mantiveram por vários meses após a infecção. Uma síndrome com esses sintomas característicos já foi documentada como consequência de infecção pós-viral, a chamada Síndrome da Fadiga Crônica ou Encefalomielite Miálgica (EM) (WOOD; HALL; TATE, 2020).

A SFC é uma condição clínica com duração de pelo menos seis meses, caracterizada por uma sequência de sintomas constitucionais e neuropsiquiátricos que ocorrem com diferentes manifestações. Nesse meandro, a SFC é estabelecida como a presença de fadiga intensa, com prejuízo no funcionamento psicossocial, ocupacional e físico. Com relação aos sintomas e ao diagnóstico é necessário que, no mínimo, haja a presença de fadiga e mais quatro ou oito queixas específicas de falta de memória de curto prazo, pouca concentração, sensibilidade nos linfonodos cervicais ou axilares, dor muscular, artralgia, dores de cabeça atípicas, sono não restaurador e mal estar depois do exercício físico com duração superior a 24 horas (DE FELICE *et al.*, 2020; SILVA, 2020).

Nessa conjuntura, observa-se tendência a um aumento exponencial de novos casos de SFC durante a pandemia de COVID-19. A relação entre essas duas efemeridades é caracterizada por severa fadiga pós-esforço que não regride com repouso, assim como dor, artralgia, disfunção cognitiva severa, insônia e sensibilidade à luz e ao som (WANG H *et al.*, 2020).

Além disso, é importante destacar que a relação do aparecimento de SFC após infecção por COVID-19 não é algo surpreendente, visto que síndromes de fadiga pós-infecciosa já foram relatadas em decorrência de diferentes tipos de agente infecciosos como

os vírus *Epstein-Barr*, *Ross River*, *enterovírus*, *Ebola*, *herpes vírus humano*, vírus da dengue, vírus do Nilo e *parvovírus*; bactérias, como *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Coxiella burnetti* e também parasitas, como a *Giardia lamblia*. Embora sejam infecções que causam doenças com sintomas distintos e tropismo por órgãos diferentes, a fadiga crônica muito se assemelha em todas essas condições (KOMAROFF; BATEMAN, 2021).

Um estudo evidenciou que alguns pacientes, após episódio agudo de SARS-CoV-2, desenvolveram doença semelhante à SFC. Muitos desses pacientes eram profissionais de saúde, e essa condição clínica os impediram por quase 20 meses de voltar ao trabalho. Isso intensifica a proposição levantada de que um subgrupo de pacientes, uma vez superada a infecção aguda, vivenciará efeitos adversos posteriores (PERRIN *et al.*, 2020).

Novos casos dessa síndrome pós-viral podem se mostrar como sobrecarga adicional ao Sistema de Saúde. Dessa forma, é fundamental esclarecer os possíveis mecanismos envolvidos nessa relação para prevenir consequências relacionadas a sintomas semelhantes à SFC a longo prazo.

## 2 OBJETIVOS

Analisar a relação e os mecanismos envolvidos entre o aparecimento da SFC como consequência da pós-infecção por COVID-19.

## 3 METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão da literatura nos bancos de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e *PubMed*, entre 2020 a abril de 2021, cujos achados foram limitados por se tratar de um tema recente. As palavras-chave utilizadas na BVS foram obtidas em uma sequência de tópicos: Doenças; Doenças do Sistema Nervoso; Doenças Neuromusculares e Síndrome da Fadiga Crônica. No outro banco de dados, *PubMed*, foram utilizados os seguintes descritores: “Síndrome da Fadiga Crônica”, “Síndrome pós-viral” e COVID-19.

Foram encontrados 5690 artigos em todas as bases de dados pesquisadas e quando filtrados por assunto principal (SFC) e publicação em 2020-2021, ficaram 66 artigos. E, após leitura dos títulos dos artigos, restaram 12 artigos, visto que foi observado que alguns não preenchiam os critérios deste estudo, que contemplavam artigos incompletos, sem resumo/*abstract* disponível, ou que não abordavam consequências da infecção viral, incluindo a SFC e suas possíveis correlações.

Em sendo estudo de revisão de literatura, com informações compiladas e analisadas de domínio público, dispensam a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

#### 4 RESULTADOS

De acordo com Barjud (2020), a COVID-19 é uma doença multissistêmica que, além do sistema respiratório, afeta os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, hematológico e nervoso. Além disso, acredita-se em uma relação entre os sintomas da fadiga crônica e as alterações do sistema nervoso, imunológico e metabólico.

Segundo Perrin *et al* (2021), há explicações que sugerem a relação entre a Síndrome da Fadiga Crônica e a COVID-19. A pesquisa de SARS pós-morte evidenciou que o vírus atravessou a barreira hematoencefálica até o hipotálamo através da via olfatória. A via do vírus parece envolver distúrbios na drenagem linfática da micróglia no cérebro, via essa sugerida anteriormente em pacientes com SFC/EM. Outro fato que corroborou para isso, foi que uma das principais vias de drenagem linfática cerebral é através dos espaços perivasculares ao longo dos nervos olfatórios que atravessam a placa cribiforme do osso etmoide para a mucosa nasal e, se a patogênese do vírus afeta uma via correspondente, isso poderia elucidar a anosmia relatada por parte de pacientes com COVID-19.

Análogo à essa hipótese, Wostyn (2021) sugeriu que pode haver diminuição no número de neurônios sensoriais olfatórios causada pelo SARS-CoV-2, o que pode aumentar a resistência do fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR) através da placa cribiforme. Essa situação pode levar a acometimentos na drenagem linfática e provocar aumento da pressão intracraniana de repouso (PIC). Várias evidências sugerem que uma porção significativa de pacientes com SFC pode apresentar uma variante de Hipertensão Intracraniana Idiopática (HII), em decorrência da PIC mais elevada. Essa condição poderia explicar quadros de cefaleia proeminente que alguns pacientes com SFC possam apresentar, em decorrência do excesso de LCR no sistema de drenagem.

Nesse sentido, o SARS-CoV-2 pode causar neuroinflamação no cérebro que, por sua vez, possa produzir fadiga pela ação de várias citocinas, agindo talvez em uma coleção de neurônios denominada de “núcleo de fadiga”, dedicados a conservar energia, diminuindo as atividades que fazem seu uso. Além disso, o acúmulo dessas citocinas pode levar a disfunção autonômica de manifestação aguda, com febre alta e, a longo prazo, pode levar à desregulação do ciclo sono/vigília, ausência ou perda de força profunda e persistente e disfunção cognitiva, que são sinais e sintomas característicos da SFC/EM (KOMAROFF; BATEMAN, 2021; PERRIN *et al.*, 2020).

Ademais, nos pacientes que estão fase crítica da COVID-19, sobretudo, aqueles que evoluíram para a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), observou-se altos níveis de Interleucina 6 (IL-6), uma citocina pró-inflamatória. Em consequência, acredita-se que a

Encefalomielite Miálgica esteja ligada a altos níveis dessa citocina, pois a (IL-6) é capaz de produzir febre e fadiga. Notou-se ainda, que nas fases graves da sepse viral da doença os níveis séricos de fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF) estão elevados, favorecendo dores articulares e musculares, caracterizando, novamente o quadro de SFC pós infecção (MCGONAGLE D *et al.*, 2020).

Dentre as consequências, cabe discutir sobre a anemia pós-infecção, uma vez que os micronutrientes como vitaminas, zinco, selênio, ferro, cobre e folato são importantes para imunidade, uma vez que fortalecem o sistema imune para combater microrganismos invasores. Em virtude disso, constatou-se que após a infecção pelo *coronavírus*, muitos pacientes reduziram a reserva de ferro no organismo. Condição essa, que em decorrência da anemia, gera fadiga que se não tratada pode persistir causando fraqueza generalizada, tontura e dificuldade de concentração. (MCGONAGLE D *et al.*, 2020).

Outrossim, em pacientes na fase aguda da doença, verificou-se que os níveis séricos de tireotropina (TSH) e triiodotironina total (T<sub>3</sub>) são significativamente mais baixos. Desse modo, acredita-se que a COVID-19 possa lesar células secretoras de TSH diretamente, afetando as células hipofisárias ou indiretamente pelo estresse crônico devido a hipoxemia e tratamento com glicocorticoides. Por conseguinte, a baixa produção dos hormônios tireoidianos na fase aguda da doença em pacientes com pouca reserva folicular, pode desencadear o hipotireoidismo, condição clínica que favorece a fadiga intensa. O paciente pode sentir cansaço, depressão, sonolência, diminuição da atividade cerebral, afetando a memória e a concentração e reflexos mais vagarosos, devido ao metabolismo mais lento. (CHEN M *et al.*, 2020).

## 5 CONCLUSÃO

Com a análise, concluiu-se que o aparecimento da SFC como consequência da pós-infecção por COVID-19 não é algo singular, já que diferentes patógenos como vírus, bactérias e parasitas foram relatadas em infecções ocasionadores de síndromes de fadiga. Dentre os estudos analisados evidenciou-se que o vírus SARS-CoV-2 atravessa a barreira hematoencefálica através da via olfatória, podendo causar neuroinflamação cerebral pela ação de várias citocinas. Além disso, esse vírus pode ocasionar redução de neurônios sensoriais olfatórios, interferindo na drenagem regular do LCR. Tanto a neuroinflamação quanto alterações metabólicas, como a baixa de ferro e diminuição da dosagem de TSH no sangue, contribuem para SFC/EM pós-infecção pelo coronavírus.

Portanto, ficou evidente que o vírus SARS-CoV-2 pode causar consequências a longo prazo em vários sistemas do organismo, haja vista, relatos de vários sintomas que persistem para além da fase aguda da doença. Dessa forma, recomenda-se mais estudos para elucidar a compreensão do seu mecanismo de ação e facilitar a procura por evidências norteadoras de novas práticas para os profissionais que estão à frente do cuidado, a fim de proporcionar melhor prognóstico e tratamento.

## REFERÊNCIAS

BARJUD, Marina Bucar. COVID 19, uma doença sistêmica. **Revista da FAESF**, vol. 4. Número especial COVID 19, p. 4-10, junho de 2020.

CHEN, Min; ZHOU, Weibin; XU, Weiwei. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. **Thyroid**, v. 31, n. 1, p. 8-11, 2021.

FELICE, Carla et al. Impact of COVID-19 outbreak on healthcare workers in Italy: results from a national E-survey. **Journal of community health**, v. 45, n. 4, p. 675-683, 2020.

KOMAROFF, Anthony L.; BATEMAN, Lucinda. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome?. **Frontiers in Medicine**, v. 7, p. 1132, 2021.

McGONAGLE D, Sharif K, O'REGAN A, BRIDGEWOOD C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. **Autoimmun Rev**. 2020.

ORTIZ-PRADO E., DIAZ A.M. *et al.* Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador. **medRxiv**. 2020.

PERRIN, Ray *et al.* Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. **Medical hypotheses**, v. 144, p. 110055, 2020.

SILVA, Bruno; JORGE André; LUZEIRO Isabel. Manifestações Neurológicas em Doentes com Infecção por SARS-CoV-2. Revista Sinapse. Soares Ciro Dantas, et al. Oral lesions in a patient with Covid-19. **Jornal Oral Medicine and Pathology**, 2020.

WANG, D. *et al.* Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China. **Zhonghua er ke za zhi**, 2020.

MEMBERS, Writing Committee *et al.* Holistic care for patients with severe coronavirus disease 2019: An expert consensus. **International Journal of Nursing Sciences**, v. 7, n. 2, p. 128-134, 2020.

WOOD, Emily; HALL, Katherine H.; TATE, Warren. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'?. **Chronic diseases and translational medicine**, 2020.

WOSTYN, Peter. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come?.  
**Medical hypotheses**, v. 146, p. 110469, 2021.