
Vacinação do Covid-19 e a Incidência de Doenças Neurológicas: Benefícios Superam os Riscos?

Covid-19 Vaccination and Incidence of Neurological Diseases: Do the Benefits Outweigh the Risks?

Maria Luiza de Souza Saia

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8867-0159>

UniSALESIANO Araçatuba, Brasil

E-mail: marialuiza.saia@hotmail.com

Henrique Martins Fassina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5244-3255>

Universidade de Marília, Brasil

E-mail: hmfassinacontato@gmail.com

RESUMO

O presente trabalho visa, ao longo de seu conteúdo, abordar sobre a incidência de doenças neurológicas observadas em pessoas que foram vacinadas contra o COVID-19, tendo como objetivo geral destacar as possíveis incidências das doenças neurológicas relacionadas a vacinação do COVID-19. Quanto aos objetivos específicos, esses são: descrever os processos de vacinação e destacar o quadro de doenças neurológicas observadas junto aos indivíduos que foram vacinados contra o COVID-19. No campo metodológico realizou-se uma revisão de literatura de abordagem qualitativa, destacando alguns dos principais conceitos e análises de autores renomados, tendo por base obras publicadas ao longo dos últimos 8 anos. Pode-se concluir que existem diversos casos relacionados à vacina e quadros de reações neurológicas apresentados por parte dos indivíduos que buscaram a vacinação contra o COVID-19, mas em contrapartida, a evidência esmagadora até agora apoia a vacinação em larga escala, pois os riscos de infecção por COVID-19 superam em muito aqueles que podem ocorrer secundariamente à vacinação e, portanto, não devem ser a causa da hesitação da vacina.

Palavras-chave: Vacina; COVID; Doenças Neurológicas.

ABSTRACT

This paper aims to address the incidence of neurological diseases observed in people who have been vaccinated against COVID-19. The general objective is to highlight the possible incidence of neurological diseases related to COVID-19 vaccination. As for the specific objectives, these are: to describe the COVID-19 vaccination processes and to highlight the picture of neurological diseases observed in individuals who have been vaccinated against COVID-19. In the methodological field, a qualitative literature review was carried out, highlighting some of the main concepts and analyzes of renowned authors, based on works published over the last 8 years. It can be concluded that there are several cases related to the vaccine and pictures of neurological reactions presented by individuals who sought vaccination against COVID-19, but on the other hand, the overwhelming evidence so far supports large-scale vaccination, as the risks of COVID-19 infection far outweigh those that may occur secondary to vaccination and, therefore, should not be the cause of vaccine hesitancy.

Keywords: Vaccine; COVID; Neurological Diseases.

INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é o vírus responsável pela COVID-19, pertencente à família dos Coronavírus, identificado pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan na China. Sua alta virulência resulta em rápida contaminação dos seres humanos e pode resultar em doenças respiratórias graves.

O SARS-CoV-2 se disseminou rapidamente, levando à uma pandemia com grandes consequências sanitárias, econômicas e sociais em todo o mundo (Alonso-Lana et al. 2020). Neste contexto, esforços internacionais foram feitos para desenvolver vacinas eficazes e seguras contra a COVID-19.

O programa de vacinação contra a COVID-19 surgiu como uma rápida resposta à pandemia, com intuito de diminuir suas proporções. No entanto, as vacinas não estão isentas de reações adversas. Seu acelerado desenvolvimento levantou preocupações sobre sua segurança entre o público geral. Sendo assim, identificar e quantificar o risco associado são de extrema importância (Romeo et al., 2021).

Ensaio clínico randomizados de vacinas contra SARS-CoV-2 demonstraram resultados encorajadores de eficácia e segurança, mas não tiveram poder suficiente para detectar reações adversas raras; uma ampla gama de complicações neurológicas foi relatada desde sua autorização.

O objetivo geral do estudo é destacar as possíveis incidências das doenças neurológicas relacionadas à vacinação do COVID-19. Quanto aos objetivos específicos, esses são: descrever os processos de vacinação e destacar o quadro de doenças neurológicas observadas junto aos indivíduos vacinados. Para uma melhor consolidação dos conteúdos apresentados, realizou-se uma revisão de literatura de abordagem qualitativa, destacando alguns dos principais conceitos e análises de autores renomados, tendo por base principalmente livros, artigos e dissertações publicados ao longo dos últimos 8 anos.

DESENVOLVIMENTO

Introdução à vacinação contra a COVID-19

O conceito fundamental da vacinação baseia-se no princípio da “memória imunológica” (Rocha et. al. 2021). Uma vacina pode ser definida como um produto biológico/bioquímico que pode ser administrado para produzir, com segurança, uma resposta imunológica, conferindo proteção contra infecção e/ou doença em exposição subsequente a um patógeno.

Uma vacina contém antígenos derivados do patógeno de interesse ou produzidos sinteticamente para representar componentes do mesmo. Esses antígenos são capazes de induzir a resposta imunológica no hospedeiro, criando memória e, portanto, o protegendo (Kim et. al. 2021). Essa resposta adaptativa é mediada por células B, produtoras de anticorpos (imunidade humoral), e por células T (imunidade celular). Todas as vacinas em uso rotineiro conferem proteção por meio da indução de anticorpos.

Esses antígenos são geralmente componentes proteicos do patógeno, seja de etiologia viral ou bacteriana (Coutinho et. al. 2020). A eficácia de uma vacina é medida em termos da proteção conferida por ela e pode ser estimada em desfechos de ensaios clínicos, como prevenção de infecção, redução da gravidade da doença ou diminuição da taxa de hospitalização e/ou morte.

O primeiro caso, em Wuhan, China, foi relatado em 8 de dezembro de 2019. Mais tarde, em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde anunciou uma emergência de saúde mundial. Em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi declarada uma pandemia. De acordo com o último relatório da Organização Mundial da Saúde, houve 196.553.009 casos confirmados em 1º de agosto de 2021, juntamente com 4.200.412 mortes.

Atualmente, quatro tipos principais de vacinas estão sendo utilizados (Coutinho et. al. 2020). Esses são baseados em vetores virais, em mRNA, em vírus inativados ou atenuados e baseadas em proteínas.

Em vacinas baseadas em vetores virais, o adenovírus é usado para entregar parte do genoma do às células humanas. Estas, utilizam o material genético para produzir a proteína *spike* do SARS-COV-2. Tal proteína é reconhecida e desencadeia a resposta imunológica. As vacinas baseadas em mRNA consistem em RNA do SARS-COV-2.

Em vacinas inativadas ou atenuadas, o vírus SARS-COV-2 morto ou atenuado desencadeia a resposta imunológica (Alonso-Lana et. al. 2020). As vacinas baseadas em proteínas usam a proteína *spike* ou seus fragmentos para incitar a resposta imunológica.

Essas vacinas receberam aprovações emergenciais em diferentes países para uso em humanos.

Incidência de doenças neurológicas após vacinação contra a COVID-19

Inúmeras vacinas comumente usadas estão associadas a complicações neurológicas. Vacinas para influenza, hepatite A ou B, papilomavírus humano, raiva, sarampo, rubéola, febre amarela e tétano estão temporariamente associadas tais eventos. Como exemplo, destacam-se a neurite óptica, a mielite transversa, a encefalite e a síndrome de Guillain-Barré. As vacinas para COVID-19 não estão isentas de tais efeitos adversos (Grimm et al., 2022).

Os sintomas neurológicos relatados após a vacinação são comumente sintomas leves e transitórios, como dores de cabeça, tonturas, mialgia e parestesias. Rocha et al. (2021) detalharam a variedade de complicações neurológicas associadas às conduzindo uma revisão de artigos publicados (Kim et al., 2021). Sua revisão detalhou complicações neurovasculares, como trombose do seio venoso cerebral, complicações neuroinflamatórias, como encefalomielite disseminada aguda (ADEM), paralisias dos nervos cranianos, como paralisia de Bell, complicações dos nervos periféricos, como síndrome de Guillain-Barré, e complicações neuromusculares, como a miosite.

O SARS-CoV-2 e as reações adversas às vacinas exibem tropismo por estruturas e tecidos neuronais. O mimetismo molecular foi proposto como um mecanismo patogênico para efeitos colaterais neurológicos (Grimm et al., 2022). As proteínas *spike*, contra as quais o organismo produz anticorpos, também podem ligar-se a glicoproteínas e gangliosídeos contendo ácido siálico nas superfícies celulares (Tauh et al., 2021). Com resultado, há plausível aumento da probabilidade de ocorrência de tais eventos adversos. No entanto, estabelecer uma relação causal entre a vacinação e efeitos neurológico adversos é difícil. Esse entendimento é importante, tais eventos são relatados como a principal causa da não adesão às campanhas de vacinação.

A estreita relação temporal entre a vacinação e os sintomas apresentados, a plausibilidade biológica e o extenso trabalho diagnóstico para excluir outras etiologias comuns aumentam a probabilidade de que esses eventos adversos tenham sido decorrentes da vacinação. Esses fatores atendem a alguns dos critérios fornecidos pela Organização Mundial da Saúde para avaliação de causalidade de um evento adverso após

a imunização em nível individual (Grimm et al., 2022). No entanto, estabelecer um nexo causal em nível populacional requer grandes estudos epidemiológicos e não pode ser feito apenas por meio de relatórios de casos individuais.

Os eventos adversos relacionados são geralmente leves e transitórios, como febre/calafrios, dor de cabeça, fadiga, mialgia e artralgia. Os sintomas neurológicos leves são comuns após a administração de todos os tipos de vacinas contra a COVID-19 (Tauh et al., 2021). A cefaleia é a complicação mais relatada e ocorre com todas as vacinas aprovadas. Tem início nas primeiras horas após a vacinação e, na maioria dos casos, apresenta resolução espontânea nas próximas 48 horas (Kim et al., 2021). A localização geralmente é frontal ou temporal, de intensidade variável. Febre, calafrios, mialgia e fadiga estão comumente associados. Quando tardia, cerca de uma semana após a vacina, pode ser secundária a complicações neurológicas mais ameaçadoras, como trombose venosa cortical, hemorragia intracerebral ou subaracnóidea.

Reação adversa grave ou séria após a imunização é potencialmente fatal, requer hospitalização ou resulta em incapacidade grave. A OMS lista a síndrome de Guillain-Barré, convulsões, síncope, encefalite, paralisia de Bell e derrames como eventos adversos neurológicos sérios (Barros et al., 2020). Estes podem ser a fonte de rejeição à vacina por parte da população, sendo importantes as pesquisas a fim de estabelecer relação entre os dois.

Toda a gama de eventos vasculares cerebrais, desde derrames arteriais e tromboes venosas até hemorragias intracerebrais e subaracnóideas, foram relatados, predominantemente com as vacinas de vetor adenoviral, frequentemente associadas à trombocitopenia trombótica grave induzida pela vacina (VITT), que se manifesta de 5 a 30 dias após a vacinação (Rocha et al., 2021). O quadro clínico é semelhante ao da trombocitopenia induzida pela heparina.

Trombose do seio venoso cerebral (TSVC) é a complicação neurológica mais temida associada à vacina contra a COVID. A hipótese diagnóstica deve ser cogitada em todos os pacientes que desenvolvem cefaleia persistente após a vacinação, que não responde a analgésicos e frequentemente associadas à queda no sensório e/ou convulsões e déficits focais (Barros et al., 2020).

Como mencionado anteriormente, a TSVC é comumente associada à VITT, doença causada por anticorpos que reconhecem o fator plaquetário 4 (PF4) ligado às plaquetas. Naturalmente, os anticorpos ativam as plaquetas por meio de receptores

plaquetários FcγIIa de baixa afinidade, causando agregação e ativação plaquetária, levando à hipercoagulabilidade, com diminuição da contagem de plaquetas (Grimm et al., 2022). Um estado de trombocitopenia trombótica ocorre, resultando em trombose venosa com elevação acentuada de dímero D devido ao aumento da geração de produtos de degradação da fibrina. Os achados microscópicos mostram oclusões trombóticas vasculares inflamatórias ocorrendo nos vasos de vários órgãos do corpo.

Acidente vascular cerebral isquêmico após vacinação contra COVID-19 também é relatado, embora raramente, geralmente visto no contexto de VITT. Rocha et. al. (2021) descreveram aumento na taxa de eventos tromboembólicos venosos, mas não de eventos arteriais entre os receptores de ChAdOx1 nCoV-19.

A encefalopatia aguda se manifesta clinicamente com delírio, diminuição da consciência e um sensorio flutuante com atenção prejudicada. Relatos de encefalopatia aguda foram descritos após vacinas de mRNA, especialmente a vacina Moderna (Tauh et al., 2021). Pacientes idosos são afetados e apresentam diminuição da atenção e confusão com lentidão difusa no eletroencefalograma (EEG) e neuroimagem negativa.

A mielite transversa aguda é uma doença inflamatória rara e adquirida, a qual atinge a medula espinhal, e manifesta-se com fraqueza de início rápido, perda sensorial e disfunção intestinal e da bexiga. A ressonância magnética demonstra hiperintensidade T2/FLAIR, que geralmente é holocordal e talvez longitudinalmente extensa. A autoimunidade via mecanismo de mimetismo molecular está implicada. As vacinas baseadas em adenovírus são mais frequentemente associadas à essa apresentação, embora até mesmo vacinas de vírus inativados e baseadas em mRNA tenham sido implicadas (Barros et al., 2020).

Durante o ensaio de fase III da vacina Oxford/AstraZeneca, 2 pacientes desenvolveram mielite transversa. Sendo um 14 dias após a dose de reforço, que foi considerado idiopático. O segundo caso foi relatado 68 dias após a vacinação em um paciente que foi previamente diagnosticado com esclerose múltipla e foi considerado não associado à vacinação (Grimm et al., 2022). Possivelmente, os antígenos presentes na vacina contra a COVID-19, ou seu adjuvante de adenovírus, induzem uma reação imunológica na medula espinhal, levando à mielopatia.

A ocorrência de três eventos adversos de mielite transversa aguda, relatados entre 11.636 participantes nos ensaios da vacina, foi considerada alta e um motivo de

preocupação (Nunes, 2021). No geral, a incidência de mielite transversa após a vacinação COVID permanece maior do que o esperado na população em geral.

Houve relatos de casos de convulsões de início recente em pacientes após a vacinação contra a COVID, nos quais a neuroimagem não revelou alterações agudas, nenhuma lesão cerebral preexistente e o exame para outras causas de convulsões sintomáticas agudas foi negativo (Gomes et al., 2020). A semiologia das convulsões pode variar de convulsões focais com comprometimento da consciência a convulsões tônico-clônicas bilaterais e status epilepticus.

Uma questão mais importante é se a vacinação contra a COVID-19 é segura em indivíduos com epilepsia preexistente. Vários estudos demonstraram que não há efeito significativo das vacinas na frequência das convulsões em pacientes com epilepsia (Xiang et al., 2020). Esses estudos demonstram que as vacinas contra a COVID-19 têm um bom perfil de segurança e tolerabilidade no curto prazo, embora haja altos níveis de hesitação à vacina entre esses pacientes. Um estudo do Reino Unido observou que, na maioria das pessoas com síndrome de Dravet, a vacina SARS-CoV-2 não parece estar associada a um aumento na frequência ou duração das convulsões, mesmo naquelas que desenvolvem febre após a vacinação (Gomes et al., 2020).

Alguns relatos de caso demonstraram que a neuropatia de fibras pequenas pode ser uma complicação rara. Os pacientes apresentam uma sensação de queimação intensa envolvendo as extremidades, com estudos eletrodiagnósticos normais.

Exacerbações de doenças neurológicas anteriores foram documentadas. Os casos de distúrbios desmielinizantes e epilepsia já haviam sido discutidos (Tenforde et al., 2020). Outros distúrbios que apresentam piora transitória após a vacinação incluem miastenia gravis, demência e distúrbios do movimento, como parkinsonismo, onde piora temporária dos sintomas motores e discinesias graves foram relatadas. Embora a literatura médica esteja longe de ser conclusiva nesses casos devido aos números baixos, é evidente que os riscos de infecção por COVID-19 superam em muito a exacerbação transitória desses distúrbios pré-existentes.

Distúrbios neurológicos funcionais (DNFs) são aqueles que produzem manifestações neurológicas variadas sem nenhuma anormalidade demonstrável em exames extensivos e são frequentemente desencadeados por estresse físico ou emocional (Xiang et al., 2020). Uma variedade desses DNFs veio à tona após a campanha de vacinação contra a COVID-19; convulsões não epiléticas caracterizadas por paroxismos

de movimentos hipercinéticos bizarros sem correlação eletrográfica, enquanto outros se apresentaram como fraqueza variável dos membros imitando um evento vascular cerebral.

Tenforde et al. (2020) descreveram um homem de meia-idade que imediatamente relatou fraqueza facial bilateral que se resolveu em uma hora após a vacinação. O mesmo paciente, após a segunda dose da vacina, queixou-se de dificuldade respiratória e língua inchada que se resolveram após receber corticosteroides; no entanto, ele desenvolveu novos sintomas na forma de hemiparesia direita e, em seguida, perda sensorial facial.

CONCLUSÃO

Desde que a nova infecção viral SARS-CoV-2 surgiu, foram necessários pouco mais de 2 anos para determinar o agente causador, identificar os alvos da vacina e desenvolver a produção em larga escala. Os ensaios em grande escala foram conduzidos a nível multinacional, com dados comunicados e, em última análise, milhões de pessoas receberam pelo menos uma ou duas doses da vacina.

Os riscos associados ao surgimento de novas variantes, que podem ser mais transmissíveis ou até mais virulentas do que a existem hoje, pairam nas mentes de clínicos e cientistas. O desenvolvimento de vacinas mais eficazes deve tornar-se meta para os pesquisadores. É verdade que complicações neurológicas são potencialmente fatais, mas quase todas são tratáveis se detectadas precocemente e os resultados terapêuticos são comumente previsíveis.

Dado o exposto, estudos prospectivos colaborativos maiores são necessários para estabelecer a causalidade entre a vacinação e os sintomas neurológicos relatados. Os riscos de infecção por COVID-19 superam aqueles tidos como secundários à vacinação e, portanto, não devem ser a causa da hesitação à vacina.

REFERÊNCIAS

ALONSO-LANA, S; MARQUIÉ, M; RUIZ, A; BOADA, M. Cognitive and neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and effects on elderly individuals with dementia. **Front Aging Neurosci.** 2020; 12: 588872.

BARROS, M.B.A., et al. Report on sadness/depression, nervousness/anxiety and sleep problems in the Brazilian adult population during the COVID-19 pandemic. **Epidemiologia e Serviços de Saúde.** 2020, 29, no. 4, e2020427.

- GOMES, A T.; MARQUES, J. S.; MENESES, M.O.; LEAL, S. R. M. D.; BRANDÃO, S. A. S. M. Metodologias ativas como instrumento para um olhar sensível e acolhedor sobre a importância da vacinação em adolescentes. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 5, p. 12, 2020.
- GRIMM, L. et al. Revised SBI recommendations for the management of Axillary Adenopathy in patients with recent COVID-19 vaccination. **Reston, VA: Society of Breast Imaging**, 2022.
- KIM, B. et al. Supraclavicular lymphadenopathy after COVID-19 vaccination in Korea: serial follow-up using ultrasonography. **Clinical Imaging**, [s. l.], v. 79, p. 201–203, 2021.
- NUNES, L. Panorama da Cobertura Vacinal no Brasil, 2020. **Instituto de Estudos para Políticas de Saúde**, Maio, 2021.
- ROCHA, R.; FURTADO, I.; SPINOLA, P. Financing needs, spending projection, and the future of health in Brazil. **HEALTH ECONOMICS**, v. 30, p. 1082-1094, 2021.
- ROCHA, R, et al. Effect of socioeconomic inequalities and vulnerabilities on health-system preparedness and response to COVID-19 in Brazil: a comprehensive analysis. **Lancet Global Health**. Vol. 9, no. 6, e782-e792, 2021.
- ROMEO, B; RARI, E; MAZARI, A; TOULLEC, A; MARTELLI, C; BENYAMINA, A. **First-episode psychosis following vaccination against yellow fever: a case report**. *Encephale*. 2021;47(6):630-1.
- TAUH, T. et al. What is the evidence for extending the SARS-CoV-2 (COVID-19) vaccine dosing schedule? **BC Medical Journal**, [s. l.], v. 63, n. 2, p. 67–70, 2021.
- TENFORDE, Mark W. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States, March–June 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 30, p. 993, 2020.
- XIANG, P. X. X. M. et al. **First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis**. *ChinaXiv*, v. 202003, p. 00015, 2020.