

**Manifestações neurológicas provocadas por COVID-19: uma revisão integrativa da literatura****Neurological manifestations caused by COVID-19: an integrative literature review**

DOI:10.34117/bjdv6n7-750

Recebimento dos originais: 03/06/2020

Aceitação para publicação: 28/07/2020

**Maria Eduarda da Silva**

Discente de Licenciatura em Educação Física.

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco/Centro Acadêmico de Vitória – UFPE/CAV,  
Vitória de Santo Antão-PE, Brasil

E-mail: me89075@gmail.com

**Wellington Manoel da Silva**

Enfermeiro. Residente em Saúde da Família, Pós-graduando em Saúde Pública.

Instituição: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP, Recife-PE, Brasil

E-mail: wellington-manoel@outlook.com

**Gabriela Maria da Silva**Nutricionista. Mestranda do Programa de Pós-graduação em Nutrição, Atividade Física e  
Plasticidade FenotípicaInstituição: Universidade Federal de Pernambuco/Centro Acadêmico de Vitória – UFPE/CAV,  
Vitória de Santo Antão-PE, Brasil

E-mail: gabriela.nutricionista03@gmail.com

**Robert Galvão de Souza**

Enfermeiro. Pós-graduando em Urgência, Emergência e Unidade de Terapia Intensiva

Instituição: Faculdade Alpha, Recife-PE, Brasil

E-mail: robert.galvao0@gmail.com

**Juliana Andrade dos Santos**

Enfermeira Nefrologista. Residente em Saúde da Família

Instituição: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP, Recife-PE, Brasil

E-mail: julii.santos@hotmail.com

**Michelli Kassia Silva da Luz**

Discente de Enfermagem.

Instituição: Centro Universitário Tiradentes – UNIT, Recife-PE, Brasil

E-mail: michellikassia@hotmail.com

**Myrelle Dayane Félix Ferreira**

Discente de Enfermagem.

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco/Centro Acadêmico de Vitória – UFPE/CAV,  
Vitória de Santo Antão-PE, Brasil.

E-mail: myrelledayane96@gmail.com

**Tayná Maria Lima Silva**

Enfermeira. Residente em Saúde da Família.

Instituição: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP, Recife-PE, Brasil.

E-mail: taynalima01@hotmail.com

**Lydia Caroline Peixoto da Rocha**

Enfermeira. Residente em Saúde da Família, Pós-graduanda em Unidade de Terapia Intensiva

Instituição: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP, Recife-PE, Brasil

E-mail: peixotolidya@gmail.com

**Cassandra Alves de Oliveira Silva**

Enfermeira. Especialista em Enfermagem do trabalho e Nefrologia

Instituição: Faculdade de ciências médicas de Campina Grande – UNIFACISA, Campina Grande – PB, Brasil

E-mail: cassandra.aisec@gmail.com

**RESUMO**

Este estudo se propõe a investigar, caracterizar e discutir evidências das manifestações neurológicas causadas pelo COVID-19. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos acerca das manifestações neurológicas causadas por COVID-19. Foram selecionados 7 artigos, todos revisões da literatura que relataram achados iniciais sobre as manifestações neurológicas em pacientes acometidos por COVID-19. Os principais mecanismos de infecção por SARS-CoV-2 que causa danos ao Sistema Nervoso são: lesão por infecção direta (via de circulação sanguínea ou via neural), lesão por hipóxia, lesão imune e por meio da enzima conversora de angiotensina 2. Os principais sintomas evidenciados no Sistema Nervoso Central foram tontura e dor de cabeça. Outras complicações foram vertigem, comprometimento da consciência, acidente vascular cerebral isquêmico agudo e hemorragia intracraniana. Além disso, os principais sintomas no Sistema Nervoso Periférico foram hipogeusia e hiposmia. Desta forma, pacientes que apresentem sintomas neurológicos, a saber, dor de cabeça, distúrbio de consciência, parestesia e outros sinais patológicos devem receber avaliação precoce, afim de evitar complicações.

**Palavras-chave:** Coronavírus, Infecções por COVID-19, Sistema nervoso.

**ABSTRACT**

This study aims to investigate, characterize and discuss evidence of the neurological manifestations caused by COVID-19. It is an integrative literature review, with the objective of identifying, analyzing and synthesizing results of studies about the neurological manifestations caused by COVID-19. Seven articles were selected, all literature reviews that reported initial findings on neurological manifestations in patients affected by COVID-19. The main mechanisms of SARS-CoV-2 infection that cause damage to the Nervous System are: direct infection injury (via blood circulation or neural pathway), hypoxia damage, immune damage and through the angiotensin-converting enzyme 2. The main symptoms evidenced in the central nervous system were dizziness and headache. Other complications were vertigo, impaired consciousness, acute ischemic stroke and intracranial hemorrhage. In addition, the main symptoms in the Peripheral Nervous System were hypogeusia and hyposmia. Thus, patients who present neurological symptoms, namely, headache, disturbance of consciousness, paresthesia and other pathological signs should receive early assessment in order to avoid complications.

**Keywords:** Coronavirus, COVID-19 infections, Nervous system.

## 1 INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019 surgiu na China um surto provocado por um novo tipo de Coronavírus, nomeado SARS-CoV-2 pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV). A principal entrada do COVID-19 no hospedeiro humano é mediada por uma enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) com receptor celular que é expressa no epitélio das vias aéreas humana, parênquima pulmonar, endotélio vascular, rim e células do intestino delgado.

Devido a sua alta capacidade de disseminação e transmissão assintomática, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou situação de pandemia no mês de março de 2020, no cenário atual há 11.874.226 casos confirmados até o dia 10 de julho de 2020. (PAYBAST, et al., 2020; SACHDEVA, et al., 2020; WANG, et al., 2020; YANG; LEIBOWITZ, 2020; WU, et al., 2020). O SARS-CoV-2 é transmitido através da liberação de gotículas respiratórias ou por meio do contato com objeto contaminado com gotículas contendo o vírus (TAMARO, 2020).

Os principais sintomas apresentados pelos pacientes acometidos por COVID-19 são febre, tosse seca, corrimento nasal, anorexia, dispnéia, náusea, diarreia e posteriormente foi observado nos indivíduos infectados anosmia e disgeusia (HUI, et al., 2020). Estes pacientes, quando desenvolvem casos graves podem apresentar disfunção da coagulação, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), arritmia e choque (WANG, et al., 2020). A manifestação dos primeiros sintomas ocorre aproximadamente em 5 dias, mas esse período pode variar de 2 a 14 dias (HUI, et al., 2020).

O diagnóstico do COVID-19 é realizado através do exame de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) de swab nasofaríngeo para identificar o material genético viral nas amostras respiratórias ou sanguíneas (YANG; LEIBOWITZ, 2020). Infecções virais podem causar sérios danos à estrutura e função do Sistema Nervoso, incluindo encefalite grave, encefalopatia tóxica e lesões desmielinizantes agudas graves que se desenvolvem após infecções virais. (MICHALICOVA, et al., 2017; WRIGHT, et al., 2008).

Alguns vírus são neurotrópicos e podem invadir tecidos nervosos e causar infecções em componentes imunológicos do Sistema Nervoso Central (SNC), como os macrófagos, micróglia e astrócitos (AL-OBAIDI, et al., 2018; SOUNG; KLEIN, 2018). Novas evidências apresentaram que o Novo Coronavírus além dos sintomas sistêmicos e respiratórios, provoca sintomas neurológicos, incluindo dor de cabeça, perturbações da consciência e parestesia, sendo os pacientes gravemente afetados com maior probabilidade de desenvolver sintomas neurológicos do que pacientes com sintomatologia leve ou moderada (MAO, et al., 2020)

Desta forma, este estudo se propõe a investigar, caracterizar e discutir estas evidências, afim de que, possa contribuir para o entendimento das manifestações neurológicas causadas pelo COVID-19 e enfrentamento da pandemia.

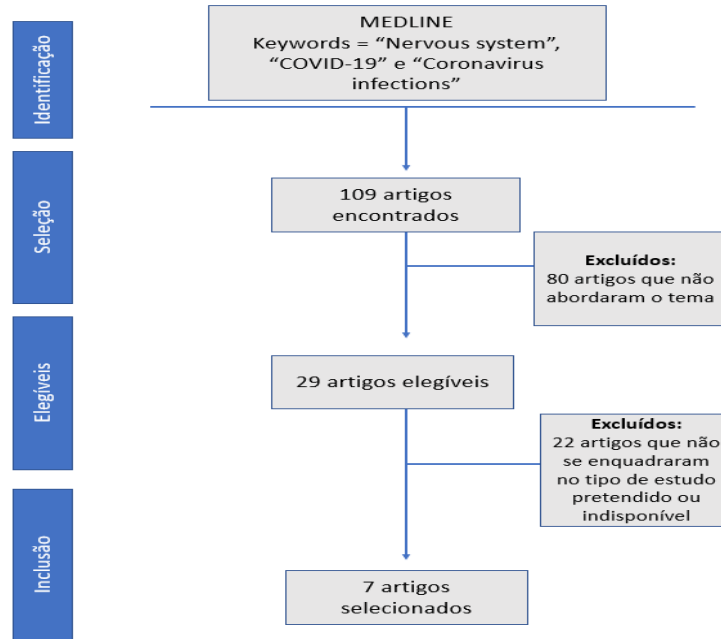
**2 METODOLOGIA**

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos acerca das manifestações neurológicas causadas por COVID-19. A revisão integrativa agrupa sistematicamente os resultados de pesquisas de um determinado tema, possibilitando um estudo aprofundado do conhecimento sobre um tema a ser analisado, desta forma, a revisão integrativa permite uma nova abordagem sobre determinado assunto, proporcionando novas descobertas. O trabalho foi construído nas seguintes etapas: Definição do tema; Questão norteadora; busca na literatura; Delimitação dos critérios de inclusão/exclusão dos estudos; Leitura dos estudos; Organização dos estudos delimitando as informações a serem usadas; Interpretação dos resultados e Apresentação da revisão (MARCONI; LAKATOS, 2018).

Para orientar este estudo, definiu-se a questão norteadora: O que a literatura traz acerca das manifestações neurológicas causadas pelo COVID-19? Os artigos foram selecionados de março a abril de 2020 na base de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), utilizando-se os descritores do Medical Subject Headings (MeSH) “Nervous system”, “COVID-19” e “Coronavirus infections”, utilizando o operador booleano “and” para realizar o cruzamento das palavras-chave. Inicialmente foram encontrados 109 estudos, foram utilizados os filtros “Ensaio clínico”, “Revisão da literatura com meta-análise”, “Ensaio clínico controlado” e “Revisões sistemáticas da literatura”, resultando posteriormente em 29 artigos elegíveis. Utilizou-se como critérios de inclusão, artigos publicados em 2020 e artigos completos.

Foram excluídos, editoriais, artigos que não respondessem à pergunta condutora, incompletos, dissertações e artigos repetidos. Dos 29 trabalhos elegíveis, após leitura na íntegra, foram excluídos 22. Sendo selecionados 7 artigos, todos revisões da literatura que relataram achados iniciais sobre as manifestações neurológicas em pacientes acometidos por COVID-19, conforme fluxograma em **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos, Gravatá, 2020.



Fonte: Autoria própria, 2020.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os sete artigos foram organizados por título, referência e numeração de DOI ou ID, conforme se disponibiliza na **Tabela 1**.

Tabela 1. Identificação dos artigos selecionados. Gravatá, 2020.

Estudo (N)	Título	Autores, Ano	DOI ou ID
1	Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses.	WU, et al., 2020	DOI: 10.1016/J.BBI.
2	New Coronavirus Disease (COVID-19) and Central Nerves System complications: what the neurologist needs to know.	PAYBAST, et al., 2020	ID: mdl-32285431
3	Manifestations of the central nervous system of COVID-19: a systematic review	ASADI-POOYA, et al., 2020	DOI:org/10.1016/j.jns.2020.116832
4	COVID-19 and the nervous system	BERGER, 2020	DOI: org/10.1007/s13365-020-00840-5
5	Neurological implications of COVID-19 infections	EDWARD, et al., 2020	DOI: org/10.1007/s12028-020-00978-4
6	Involvement of the nervous system in SARS-CoV-2 infection	HAO, et al., 2020	DOI: org/10.1007/s12640-020-00219-8
7	Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a review Systematic	MONTALVAN, et al., 2020	DOI: org/10.1016/j.clineuro.2020.105921

Fonte: Autoria própria, 2020.

No estudo 1 observou-se dados clínicos do Hospital Beijing Ditan, na China, onde foi relatado pela primeira vez um caso de encefalite viral causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) prejudicando o sistema nervoso central (SNC). Os pesquisadores confirmaram a presença de SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano por sequenciamento do genoma. Além disso, relatórios de autópsia revelaram edema de tecido cerebral e degeneração neuronal parcial em pacientes infectados por COVID-19 que vieram a óbito (XU, et al., 2020; XIANG, et al., 2020).

O estudo aponta que os principais mecanismos de infecção por SARS-CoV-2 que causa danos ao Sistema Nervoso são: lesão por infecção direta (via de circulação sanguínea ou via neural), lesão por hipóxia, lesão imune e por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (BAIG, et al., 2020; DESFORGES, et al., 2019). Além disso, o estudo evidencia encefalite viral, encefalopatia tóxica infecciosa e doença cerebrovascular aguda como as doenças causada pelo SARS-CoV-2 (XIANG, et al., 2020; MAO, et al., 2020).

Nos estudos 2, 5 e 6, os autores, por meio de uma revisão de literatura, observaram um estudo de caso retrospectivo com 214 indivíduos infectados por COVID-19, desses, 78 pacientes apresentaram acometimento do SNC e do SNP. Os principais sintomas evidenciados no SNC foram tontura (16,8%) e dor de cabeça (13,1%). Outras complicações foram vertigem, comprometimento da consciência, acidente vascular cerebral isquêmico agudo e hemorragia intracraniana. Além disso, os principais sintomas no SNP foram hipogeusia (5,6%) e hiposmia (5,1%) (PAYBAST, et al., 2020; EDWARD, et al. 2020; HAO, et al., 2020 apud MAO, et al., 2020).

Um estudo relata que devido ao estado de internamento dos pacientes graves, é possível que tais manifestações neurológicas sejam causadas por bactérias patogênicas, capazes de destruir a barreira hematoencefálica e provocar infecções intracranianas secundárias causando os sintomas de dores de cabeça, vômitos, perda visual e convulsões de membros (YANG, 2020). Todavia, o estudo 2 traz ainda o relato de um caso em que a manifestação primária que teria levado a hospitalização teria sido a paralisia do terceiro par de nervos cranianos (PAYBAST, 2020), estudos mais antigos reforçam a teoria das manifestações neurológicas associadas à infecção por COVID-19, para Lau, et al (2004) devido haverem casos que relacionaram os distúrbios do SNC a outros coronavírus, não se deve negligenciar esta relação com o SARS-CoV-2.

Em seu estudo, Lau e colaboradores descreveram o caso de uma mulher de 32 anos, que apresentou convulsões tônico-clônicas generalizadas, e teria sido diagnosticada com a infecção por SARS-CoV-1 através do exame de RT-PCR do líquido cefalorraquidiano (LAU, et al., 2004). O estudo 3 relatou, por meio de uma revisão sistemática da literatura, que 1/4 dos pacientes hospitalizados com o diagnóstico de síndrome respiratória aguda grave da infecção por coronavírus, apresentaram

manifestações neurológicas como confusão e dor de cabeça, convulsões ou problemas cerebrovasculares (ASADI-POOYA, et al., 2020 apud LI, et al., 2020).

No estudo 4 e 6 os autores observaram que as principais manifestações neurológicas apresentadas por pacientes acometidos por COVID-19 foram dor de cabeça, sendo observado em até 40% dos pacientes (DING, et al. 2020); encefalite, ao descrever um quadro de encefalopatia necrosante aguda observada em uma mulher com 50 anos de idade, com tosse, febre e estado mental alterado, que em sua ressonância magnética cerebral foram diagnosticadas lesões responsáveis por aumentar a borda hemorrágica tanto no tálamo quanto nos lobos temporais mediais e nas regiões subinsulares (POYUIADJI, et al., 2020); Acidente Vascular Encefálico (AVE), em um estudo com 78 pacientes com COVID-19, o AVE ocorreu em 6 (2,8%) 5 do tipo isquêmico e 1 do tipo hemorrágico (MAO, et al., 2020). Além disso, em um estudo com 24 pacientes da região de Seattle, foi observado o mesmo evento em 2 (8%) dos 24 pacientes hospitalizados. (BHATRAJU, et al., 2020; XU, et al., 2020; HUANG, et al., 2020; DING, et al., 2020).

Hao, et al (2020) relataram em seu estudo um caso de encefalite causada por SARS-CoV-2, o paciente apresentou rigidez no pescoço e inconsciência no nono dia após o início dos sintomas (HAO, et., 2020 apud MORIGUCHI, et al., 2020). No estudo 7, os autores relataram um estudo observacional com 41 pacientes acometidos com COVID-19, 8% dos pacientes apresentaram dor de cabeça e 12% mialgia (MONTALVAN, et al., 2020 apud HUANG, et al., 2020), além disso um relatório observacional com 138 pacientes portadores de SARS-CoV-2 mostrou que 34,8% dos pacientes foram admitidos com mialgia e 6,5 % com cefaleia (MONTALVAN, et al., 2020 apud WANG, et al., 2020).

#### **4 CONCLUSÃO**

Embora, os estudos científicos acerca do COVID-19 e sua capacidade de manifestar sinais neurológicos estejam em crescente evolução, por meio da coleta de evidências mais recentes, sugere-se que a COVID-19 pode provocar manifestações neurológicas. Desta forma, pacientes que apresentem sintomas neurológicos, a saber, dor de cabeça, distúrbio de consciência, parestesia e outros sinais patológicos devem receber avaliação precoce. A análise em tempo hábil do líquido cefalorraquidiano, associado a conscientização e o manejo adequado das complicações neurológicas relacionadas à infecção são princípios fundamentais para promover o melhor prognóstico dos pacientes.

**REFERÊNCIAS**

AL-OBAIDI, et al. The rupture of the blood-brain barrier is a vital property of neurotropic viral infection of the central nervous system. **Acta Virol**, v. 62, n. 1, p. 16–27, 2018.

ASADI-POOYA, A. A., et al. Manifestations of the central nervous system of COVID-19: a systematic review. **Journal of Neurological Sciences**, 2020.

BAIG, A. M.; KHALEEQ, A.; ALI, U.; SYEDA, H. Evidence of the COVID-19 virus obtaining the CNS: tissue distribution, virus-host interaction and proposed neurotropic mechanisms. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 7, p. 995–998, 2020.

BERGER, J.R. COVID-19 and the nervous system. **Journal of NeuroVirolog**, 2020.

BHATRAJU, et al. Covid- 19 in critically ill patients in the Seattel region - case series. **New England Journal of Medicine**, 2020.

DESFORGES, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? **Viruses**, v. 12, n. 1, p. 14, 2019.

DING, et al. The clinical characteristics of patients with pneumonia infected with the new 2019 coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. **J Med Virol**, 2019.

EDWARD, J. N., et al. Neurological implications of COVID-19 infections. **NeuroCritical Care Society**, 2020.

HAO, L. I., et al. Involvement of the nervous system in SARS-CoV-2 infection. **Nature**, 2020.

HUANG, et al. Clinical characteristics of patients infected with the new coronavirus 2019 in Wuhan, China. **Articles**, 2020.

HUI, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. **International Journal Infectious Diseases**, 2020.

LAU, K.K., et al. Possível infecção do sistema nervoso central por coronavírus SARS. **Emerg Infect Dis**. v. 10, n 2, p. 342 – 344, 2004.

LI, Y. C.; BAI, W. Z.; HASHIKAWA, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of patients with COVID-19, **J. Med. Virol**, 2020.

MAO, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. **Med Rxiv**, 2020.

MARCONI, M.A.; LAKATOS, E.M. **Técnicas de pesquisa**. 6. ed. São Paulo: Editora Atlas, 2018.

MICHALICOVA, A.; Bhide, K.; Bhide, M.; KOVAC, A.; How viruses infiltrate the central nervous system. **Acta Virol**, v. 61, n. 4, p. 393–400, 2017.

MONTALVAN, V., et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a review Systematic. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, 2020.

MORIGUCHI, et al. A first case of meningitis / encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. **Int J Infect Dis**, 2020.



PAYBAST, S., et al. New Coronavirus Disease (COVID-19) and Central Nerves System complications: what the neurologist needs to know. **Acta Neurologica Taiwanica**, v 29, n, 1, 2020.

POYUIADJI, et al. Acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy associated with COVID-19: characteristics of CT and MRI. **Radiology**, 2020.

SACHDEVA, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. **Journal of Dermatological Science**, v. 98, n. 2, p. 75–81, 2020.

SOUNG, A.; KLEIN, R.S. Viral encephalitis and neurological diseases: focus on astrocytes. **Trends in Molecular Medicine**, v. 24, n. 11, p. 950–962, 2018.

TAMMARO, A. et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 2020.

WANG, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 2020.

WRIGHT, E. J.; BREW, B. J.; WESSELINGH, S. L.; Pathogenesis and diagnosis of viral infection Nervous system infections. **Neurol Clin**, v. 26, n. 3, p. 617-633, 2008.

WU, Y., et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses, Brain. **Behavior, and Immunity**, 2020.

XIANG, et al. First case of 2019 new coronavirus disease with encephalitis. **ChinaXiv**, 2020.

XU, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the new 2019 coronavirus (SARS-Cov-2) outside Wuhan, China: retrospective case series. **The BMJ**, 2020.

YANG, D.; LEIBOWITZ, J. L. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. **Virus Research**, 2015.