

Manifestações Neurológicas em Pacientes que Contraíram Covid-19: uma revisão integrativa da literatura

Neurological Manifestations in Patients Who Contracted Covid-19: an integrative literature review

DOI:10.34117/bjdv7n7-115

Recebimento dos originais: 07/06/2021

Aceitação para publicação: 06/07/2021

Jhonson Tizzo Godoy

Médico, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: PUC Minas

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115.

E-mail: jhonsontizzo@gmail.com

Milla Giancristofaro Dutra

Discente de Medicina, pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -
SUPREMA

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais,
CEP: 36033-003.

E-mail: millagiancristofaro@gmail.com

Alexandre Antonio Agnolin

Discente de Medicina, pela Universidad Privada del Este.

Instituição: Universidad Privada del Este, Sede central.

Endereço: Avenida. Ñe embucu esq. Caazapá, Ciudad Presidente Franco, Py. CEP:
7700.

E-mail: xandagnolin@hotmail.com

Ana Teresa Bittencourt Avila

Discente de Medicina, pela Universidade José do Rosário Vellano

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano, campus Belo Horizonte

Endereço: Rua Líbano, 66, Bairro Itapoã - Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP: 31710-
030.

E-mail: anateavila@yahoo.com.br

Carolina Bohn Faccio

Discente de Medicina, pela Universidade Luterana do Brasil

Instituição: Universidade Luterana do Brasil

Endereço: Avenida Farroupilha, 8001, Bairro São José - Canoas, Rio Grande do Sul,
CEP: 92425-020.

Email: carolbfbf@gmail.com

Elaine Maria Souza

Discente de Medicina, pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Instituição: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Endereço: Rodovia MGT 367 Km 583, 5000 - Diamantina/Alto da Jacuba, Minas Gerais, CEP: 39100-000.
Email: elaine.maria.souza@hotmail.com

Giovana Lima de Almeida

Discente de Medicina, pela Universidade Católica de Pernambuco
Instituição: Universidade Católica de Pernambuco
Endereço: Rua do Príncipe, 526, Bairro Boa Vista - Recife, Pernambuco, CEP: 50050-900.
E-mail: giovanaalimaa16@gmail.com

Karen Karollinne Dikauá Santos Feitosa

Graduada em Medicina, pela Universidade Federal do Amazonas - UFAM
Instituição: Universidade Federal do Amazonas - UFAM
Endereço: Avenida General Rodrigo Octávio Jordão Ramos, 1200, Bairro Coroado I - Manaus, Amazonas, CEP: 69067-005.
E-mail: karenkdfeitosa@gmail.com

Larissa Magalhães de Moraes Lopes

Graduada em Medicina, pela Faculdade de Medicina de Itajubá - FMI
Instituição: Faculdade de Medicina de Itajubá - FMI
Endereço: Avenida Renó Júnior, 368, Bairro São Vicente - Itajubá, Minas Gerais, CEP: 37502-138.
E-mail: larissa_mml@hotmail.com

Maria Luiza Franco de Oliveira

Discente de Medicina, pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA
Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP: 36033-003.
E-mail: marialuizafranco@gmail.com

Sthefanie Ferreira Caires Aguiar

Discente de Medicina, pelo Centro Universitário UNIFAMINAS Muriaé
Instituição: UNIFAMINAS
Endereço: Avenida Cristiano Ferreira Varella, 655, Bairro Universitário - Muriaé, Minas Gerais, CEP: 36880-000.
E-mail: sthefaniefca@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: O espectro da infecção do SARS-CoV-2 é amplo e predomina o acometimento respiratório. Estudos recentes, no entanto, têm demonstrado cada vez mais o acometimento extra respiratório, incluindo alterações neurológicas diversas. A presente revisão discorre sobre as principais manifestações neurológicas decorrentes da infecção por SARS-CoV-2 e suas consequências para os infectados. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram MEDLINE/PubMed, Scielo e LILACS. Os seguintes descritores foram utilizados: “Neurological manifestations”, “COVID-19” e “Neurological symptoms”.

RESULTADOS: No mundo foram reportadas diversas manifestações neurológicas como as centrais (cefaleia, tontura, convulsões, meningite/encefalite, déficit cognitivo, AVC), periféricas (analgesia, anosmia) e musculoesqueléticas. As mais frequentemente observadas foram tontura e cefaléia. **DISCUSSÃO:** O mecanismo de neuro invasão ainda não está totalmente esclarecido, mas as evidências mostram que se deve haver lesão direta, imunomediada ou decorrente de hipóxia, além de eventos secundários relacionados a distúrbios sistêmicos, como sepse, hiperpirexia hipercoagulabilidade etc. A agressividade dos sintomas pode variar desde as mais leves até predispor manifestações graves como doenças cerebrovasculares agudas. **CONCLUSÃO:** As manifestações neurológicas apresentaram-se sob diferentes formas e ainda são necessários mais ensaios clínicos para analisar a fisiopatologia do SARS-CoV-2 no sistema nervoso, assim como suas consequências tardias.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, Manifestações Neurológicas, Infecções por Coronavírus.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The spectrum of SARS-CoV-2 infection is large and respiratory involvement predominates. Recent studies, however, have increasingly characterized extra-respiratory involvement, including several neurological changes. This review discusses the main neurological manifestations from Covid-19 and its consequences for the infected. **METHODOLOGY:** This is an integrative literature review. The databases used were MEDLINE / PubMed, Scielo and LILACS. The following descriptors were used: “neurological manifestations”, “COVID-19” and “neurological symptoms”. **RESULTS:** All over the world, several neurological manifestations have been reported, such as central (headache, dizziness, seizure, meningitis/encephalitis, cognitive deficit, stroke), peripheral (ageusia, anosmia) and musculoskeletal. The most observed ones were dizziness and headache. **DISCUSSION:** The neuroinvasion mechanism is not yet fully clear, but evidence shows that there must be direct injury, immune-mediated or due to hypoxia, in addition to secondary events related to systemic disorders, such as sepsis, hyperpyrexia and hypercoagulability. **CONCLUSION:** Neurological manifestations present themselves in different forms and further clinical trials are needed to analyze the pathophysiology of SARS- CoV-2 in the nervous system, as well as its late consequences.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Neurological Manifestations, Coronavirus Infection.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus (SARS-CoV-2) foi identificado na cidade de Wuhan - na China -, o qual rapidamente causou uma epidemia de alarde mundial que se alastrou em proporções aceleradas. Dessa forma, em março de 2020, foi decretada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a pandemia do Covid-19¹. De acordo com dados da OMS, aproximadamente 127 milhões de pessoas foram contaminadas pelo Covid-19 até 28 de março de 2021 e, dentre elas, 2.769.696 morreram².

O SARS-CoV-2 é constituído por um genoma de RNA de fita simples, cercado por cápsula de bicamada lipídica. Tal vírus tem um complexo processo de entrada em células hospedeiras, de maneira que ele se conecta ao receptor celular e funde seu envelope com a membrana da célula, liberando seu nucleocapsídeo no citoplasma. Em seguida, a multiplicação do RNA viral e a síntese proteica são estimulados e, assim, ocorre a formação de novas partículas virais resultantes do agrupamento do genoma viral e das proteínas sintetizadas. A partir desse estágio, novas partículas são liberadas e outras células são infectadas, espalhando o vírus pelo organismo. Ademais, vale mencionar que o receptor da enzima conversora de angiotensina II (ECA II) é o canal utilizado pelo coronavírus para a entrada na célula hospedeira¹.

O espectro da infecção apresenta-se amplo, desde pacientes assintomáticos até pacientes com sintomas graves que podem evoluir a óbito³. Dentre os sintomas mais frequentes, pode-se citar febre e comprometimento das vias aéreas, incluindo congestão nasal, dor de garganta, tosse, produção de expectoração e falta de ar. Entretanto, a infecção por SARS-CoV-2 também pode acometer outros órgãos e apresentar manifestações extra respiratórias, como alterações no sistema nervoso. Segundo estudos, cerca de um terço dos pacientes infectados com o vírus desenvolvem sintomas neurológicos⁴. Destes, os mais relatados são cefaléia, tontura, consciência prejudicada e disfunção de paladar e olfato⁵. Além disso, as principais complicações do quadro incluem encefalopatia, doenças cerebrovasculares agudas, comprometimento da consciência e lesão muscular esquelética⁶. As manifestações neurológicas podem ocorrer devido a uma invasão direta do cérebro, acarretada pela interação entre SARS-Cov-2 e receptores da ECA II, localizados nas células da glia e nos neurônios ou com efeitos indiretos ao SNC (Sistema Nervoso Central)³.

A fim de colaborar com o conhecimento acerca das consequências dessa infecção viral, a presente revisão integrativa tem como objetivo reunir informações relacionadas ao estudo das manifestações neurológicas decorrentes da infecção por SARS-CoV-2 e suas consequências para os infectados.

2 METODOLOGIA

Este estudo constitui uma revisão integrativa da literatura. Para o levantamento dos artigos, realizou-se uma busca entre os dias 07/04/2021 e 12/04/2021 nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-

Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações na língua inglesa: “Neurological manifestations”, “COVID-19” e “Neurological symptoms”, sendo que suas variações foram obtidas através do MESH. Foram selecionados ensaios clínicos controlados e randomizados, ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões da literatura e meta-análises.

Os critérios de inclusão utilizados para a seleção dos artigos foram: artigos publicados na língua inglesa; artigos disponíveis na íntegra que abordassem a temática referente a manifestações neurológicas associadas a infecção por COVID-19 e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados a partir de 2020. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados anteriormente ao ano de 2020; artigos que abordam as alterações neurológicas por COVID-19 em faixa etária pediátrica e estudos experimentais *in vitro* ou com uso de animais.

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas: primeiramente, procedeu-se à busca nas bases de dados a partir dos descritores, tendo-se obtido um total de 109 artigos (100 no PUBMED, 04 no Scielo e 05 no LILACS). A segunda etapa consistiu em triagem por meio da leitura do resumo dos referidos artigos para verificação do cumprimento dos critérios de elegibilidade e identificação de duplicatas. Nessa etapa foram descartados um total de 59 artigos (56 do PUBMED e 03 do LILACS). Em seguida procedeu-se à leitura completa dos artigos tendo-se excluído aqueles que não eram pertinentes ao tema e/ou não descreviam a metodologia do estudo. Por conseguinte, a presente revisão integrativa da literatura foi elaborada a partir de 35 artigos que cumpriram com os critérios de elegibilidade e relevância.

3 RESULTADOS

As alterações e manifestações neurológicas ocasionadas pela COVID-19 foram reportadas por todo o mundo. O primeiro estudo a avaliar essas manifestações na COVID-19 relatou que elas ocorreram em 36,4% dos 214 pacientes estudados⁷. Pode-se classificar essas manifestações em três categorias: centrais (dor de cabeça, tontura, perda de consciência, AVC), periféricas (analgesia e anosmia) e musculoesqueléticas⁸.

3.1 MANIFESTAÇÕES CENTRAIS

De acordo com o relatório de um estudo observando 2014 pacientes, a manifestação neurológica mais comum foi a tontura (16,8%), seguida de dor de cabeça

(13,1%), consciência prejudicada (7,5%), CDV aguda (2,8%), ataxia (0,5%) e convulsão (0,5%)⁹.

3.1.1 Tontura

A tontura foi a característica mais citada em um dos estudos, mostrando-se afetar aproximadamente 17% dos pacientes analisados¹¹. Outro estudo realizado na cidade de Wuhan (China) que observou 214 pacientes hospitalizados reportou que dor de cabeça e tontura são os sintomas neurológicos mais frequentes, com 17% e 13%, respectivamente¹⁰.

3.1.2 Cefaléia

Um estudo transversal realizado recentemente, com uma amostra de 130 pacientes diagnosticados com a doença, demonstrou que a cefaleia era comumente bilateral, de intensidade severa e predominantemente na região frontal. Na maioria dos pacientes (62%), a dor ocorreu nas primeiras 24h da doença. Quase todos os pacientes (94%) preencheram os critérios para cefaléia atribuída a infecção viral sistêmica¹¹.

Alguns tipos de cefaleia foram descritos, destacando-se a tensional, predominante nas fases iniciais da doença, e a decorrente de hipóxia e inflamação, que advém da tempestade de citocinas, ocorrendo na fase inflamatória da doença. Alguns estudos demonstraram que a cefaléia ocorreu em uma média de 6 a 13% dos pacientes, porém, houve um estudo francês que demonstrou até 82% de ocorrência do sintoma¹¹.

Uma revisão sistemática recente de pacientes com a presença do SARS-CoV-2 relatou que a prevalência média de cefaléia foi de apenas 8%. Em um estudo em Zhejiang 34% dos pacientes relataram cefaléia e atualmente considera-se uma queixa predominante em uma série de relatos, juntamente a febre, tosse, odinofagia e dispneia¹².

A cefaléia, eventualmente, pode indicar meningite relacionada a COVID-19 ou, até mesmo, trombose do seio venoso¹¹.

3.1.3 Eventos Cerebrovasculares

Até o momento, apenas estudos de coorte menores ou casos únicos, portanto não adequados para a análise quantitativa, foram capazes de relatar eventos cerebrovasculares, meningoencefalite e convulsões⁵.

Em um estudo realizado em Wuhan, aproximadamente 5% dos pacientes tiveram algum quadro de doença cerebrovascular. Cinco pacientes tiveram AVC isquêmico e 01

com hemorragia. Em todos os casos foram encontrados diversos sinais de inflamação aumentada, quando comparados a pacientes sem alterações cerebrovasculares. Esses sinais de inflamação foram principalmente a proteína C reativa e os D-dímeros elevados. Dentre esses pacientes com as alterações, a maioria era idoso e teve infecção respiratória grave¹³.

Em Wuhan, no hospital Tongji, 449 pacientes com COVID-19 foram estudados. Todos apresentavam quadro grave e 99 deles fizeram uso de heparina (principalmente a de baixo peso molecular) durante 7 dias ou mais. Também houve correlação positiva entre o nível dos D-dímeros, o tempo de protrombina e a idade, porém, a contagem das plaquetas e a mortalidade em 28 dias não foi relacionada. Também não foi registrada diferença na mortalidade durante esses 28 dias entre usuários e não usuários de heparina, porém, a mortalidade de 28 dias em pacientes com uso de heparina foi menor do que entre aqueles que não usaram em pacientes com D-dímeros maior que 6 vezes o limite superior do normal ou com sepse¹⁴.

A inflamação aguda causada pela infecção é geralmente associada a um estado pró-coagulante. Alguns estudos da Holanda e França sugerem que 20 a 30% dos pacientes graves apresentam coágulos por todo o corpo¹³.

De 214 casos, aproximadamente 2,8% apresentaram AVC, sendo 5 isquêmicos e 1 hemorrágico. Outra pesquisa com 211 casos apresentou 5,8% de AVC, sendo 11 isquêmicos e 1 hemorrágico¹¹.

O AVC isquêmico foi a alteração cerebrovascular mais comum entre os pacientes. Além disso, também foram relatados casos de hemorragia, trombose do seio venoso cortical e distúrbio de oclusão microvascular induzido por vasculite intracraniana¹¹. Em vários estudos, a incidência de AVC isquêmico, hemorrágico e trombose venosa cerebral foi de 0,4-4,9%, 0,2-0,9% e 0,3-0,5%, respectivamente⁷. Uma série de casos de Nova York reportou quatro pacientes com AVC isquêmico no estágio inicial da COVID-19¹³.

Em um estudo de Oxley et al. cinco pacientes COVID-19 positivos apresentaram AVC de grandes vasos, esses tinham uma idade inferior a 50 anos de idade e sem história anterior de acidente vascular encefálico. Depois de excluídas possíveis outras causas, o AVC foi atribuído à infecção por COVID-19¹². Quase metade dos pacientes observados (48,8%) apresentaram lesões cerebrovasculares, após observações feitas em um estudo com 82 pacientes¹⁵.

Uma meta-análise recente com 46.248 pacientes infectados em 8 estudos diferentes da China demonstrou que as comorbidades mais prevalentes em pacientes com

COVID-19 foram hipertensão (17%) e diabetes mellitus (8%), seguidos de doenças cardiovasculares, que representavam 5%, os mesmos fatores de riscos para o AVC¹⁶.

No total de 370 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 foram relatados como tendo um AVC isquêmico agudo ou ataque isquêmico transitório em 37 estudos usados em uma revisão comparativa. Esses pacientes já apresentavam certas comorbidades o que os colocavam em um risco maior para eventos tromboembólicos¹².

3.1.4 Convulsão

Um estudo de coorte multicêntrico recente, com mais de 300 pacientes, não detectou convulsão em nenhum deles, apesar de ter detectado a presença de diversos fatores de risco com hipóxia, alguns eventos cerebrovasculares, sepse, entre outros. Em Wuhan, na China, uma análise retrospectiva de 214 pacientes hospitalizados relatou convulsão em um dos pacientes. Já em outro relato de caso recente, uma paciente de 78 anos apresentou estado epilético focal como sintoma inicial da COVID-19¹⁷.

Na série de pacientes na UTI em Estrasburgo, oito pacientes que realizaram eletroencefalografia tiveram detecção de alterações específicas, um paciente apresentou lentidão difusa bifrontal compatível com encefalopatia. Um paciente Iraniano foi admitido com novos ataques convulsivos generalizados e testou positivo para COVID-19, porém não houve evidência de invasão viral no SNC ou LCR¹³.

Devido a uma convulsão seguida de inconsciência, um paciente homem de 24 anos foi levado ao hospital e desenvolveu crises epiléticas generalizadas transitórias, diagnosticado com encefalite asséptica, posteriormente o seu líquido cefalorraquidiano testou positivo para SARS-CoV-2¹².

Os sintomas neurológicos mais graves, como convulsões, AVC e rebaixamento do nível de consciência, foram mais comuns em pacientes nos estágios finais da infecção, e esses sintomas foram responsáveis pelo aumento da mortalidade em pacientes afetados de forma grave¹².

3.1.5 Meningite e Encefalite

O primeiro caso de meningite associada a COVID-19 ocorreu no Yamanashi University Hospital, no Japão. Foi detectado o vírus no LCR que confirmou a invasão no SNC⁹. Foram observados 19 casos com COVID-19 confirmado com suspeita de encefalite, com base na presença achados como: sinais meníngeos, estado mental alterado, sinais neurológicos focais ou convulsões, sem melhor alternativa explicação, ou

achados de ressonância magnética sugestivos. Destes 68,4% ($n = 13$) receberam diagnóstico de meningoencefalite, os resultados de 5,3 % foram os mesmos para rombencefalite, encefalopatia hemorrágica necrosante agudas e encefalopatia. Nos 13 casos de meningoencefalite observados quatro amostras de LCR revelaram pleocitose linfocítica, dos quais duas tinham RT-PCR de SARS-CoV-2 positivo¹⁸.

De um total de 82 casos de manifestações neurológicas observadas, 23% dos pacientes tiveram encefalite ou encefalopatia¹⁵.

Em cerca de 33 casos relatados de meningoencefalite associada com a COVID-19, algumas manifestações importantes foram descritas, como delírio, alteração sensorial, convulsões, afasia, entre outros, sendo o mais comum a alteração sensorial (71% do pacientes)¹¹.

3.1.6 Déficit Cognitivo

Estudos relataram um comprometimento de estado mental em até 9% dos pacientes hospitalizados, principalmente nos casos mais graves¹¹. Uma recente série de casos retrospectivos da China relatou que 22% dos que morreram de COVID-19 vivenciaram episódios de delírios enquanto apenas 1% das que se recuperaram experimentaram esses episódios⁸. A agitação e a confusão mental foram comuns, afetando mais de 2/3 dos pacientes em UTI⁷.

3.1.7. Infecções do Sistema Nervoso Central

Acredita-se que a infecção do SNC com envolvimento do centro cardiorrespiratório no tronco encefálico pode estar associada à morte de pacientes infectados pela COVID-19. Outra associação relatada foi a tempestade de citocinas, presente nos casos mais graves na fase inflamatória da doença¹³. Ao serem realizados estudos neuropatológicos em pacientes com COVID-19, observou-se padrões diferenciados de dano ao SNC, principalmente alterações isquêmicas e hemorrágicas e em minoria foi constatado casos de lesões inflamatórias. Relatos demonstraram que as vias do tronco cerebral podem ser afetadas pelo vírus, causando disfunção respiratória indireta, além de lesão pulmonar direta¹⁹.

Um único caso sugeriu infiltração de SARS-CoV-2 em células neurais e endoteliais²⁰. Alguns estudos mostraram que receptores de proteína TMPRSS2 são expressos nas células neuronais, o que facilita a infecção cerebral pelo SARS-CoV-2. O vírus pode atingir o cérebro se invadir as células de alta expressão de ACE2 no epitélio

olfatório. Após invadirem as células olfatórias, elas migram para células neuronais maduras com baixa expressão de ACE2, e então são transportadas por meio dos axônios até o cérebro. Alguns estudos com animais demonstraram que a expressão de ACE2 e TMPRSS2 tem a tendência de aumentar com a idade. Se isso ocorrer também nos humanos, explicaria o fato de o vírus se acumular mais facilmente em pessoas idosas¹⁶.

Poucos são os estudos neuropatológicos atualmente disponíveis, neles os resultados foram inespecíficos ou nenhuma anormalidade foi detectada. Essa falta de homogeneidade é provavelmente influenciada pelo fato de que os pacientes com COVID-19 apesar de submetidos à análise neuropatológica e mostrarem sinais de envolvimento do SNC, apresentavam características neurológicas diferentes e muito possivelmente doenças neurológicas diferentes²¹. Ainda não está bem estabelecido se a disfunção neurológica é resultado de uma lesão viral direta ou se faz parte do curso natural da doença sistêmica¹⁹.

3.2 MANIFESTAÇÕES PERIFÉRICAS

A disfunção de olfato e paladar foi presente em muitos relatos, chegando a 90% dos pacientes. São mais relatados em pacientes europeus quando comparados aos asiáticos, o que pode estar relacionado a variabilidade genética dos receptores ACE2, ou a mutações na cepa do vírus¹¹. Anosmia ou analgesia podem ocorrer de forma idiopática ou associada a algum dano ao sistema nervoso²². Mesmo sem obstrução ou secreção (80% dos casos), os pacientes relataram a ausência de olfato¹¹.

Estudos recentes indicam que o marcador precoce da infecção pelo SARS-CoV-2 é a anosmia, pois essa perda parcial do olfato é um dos sintomas mais encontrados nos pacientes. Em um estudo com 357 pacientes, a maioria deles (85,6%) tiveram disfunção olfatória, 79,6% eram anosmáticos e 20,4% eram hipósmicos. Esses sintomas podem ser considerados como um dano direto aos neurônios receptores de olfato, que são localizados no epitélio olfatório. Além disso, as células do epitélio olfatório expressam receptores de ACE2, que são necessários para a infecção do SARS-CoV-2 em humanos¹⁶.

Não existe tratamento para a anosmia e analgesia e sua recuperação é variável em cada indivíduo, podendo ocorrer até 3 semanas após²².

3.3 MANIFESTAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS

Diversas manifestações musculoesqueléticas foram identificadas ao longo dos estudos. Observando-se 82 pacientes, 23 deles apresentaram distúrbios

neuromusculares¹⁵. A doença de Parkinson foi detectada em um paciente de 70 anos, cerca de 2 meses após a infecção pelo SARS-CoV-2. A fadiga ou a mialgia são muito citadas pelos pacientes, sendo sintomas extremamente comuns, com variação de 10 a 74% nos relatos¹¹. Uma revisão sistemática realizada de dezembro de 2019 a fevereiro de 2020 que totalizou 1.994 pacientes com COVID-19 evidenciou que 35,8% deles apresentaram mialgia ou fadiga²².

A presença de receptores ACE2 no músculo esquelético é uma provável causa da infecção muscular, mas também é especulada a patologia relacionada ao sistema imunológico. Além disso, casos graves de COVID que exigem hospitalização prolongada na UTI também contribuem para miopatias e neuropatias relacionadas à doença. A maioria das manifestações de distúrbio de movimentos ocorreram na segunda ou terceira semana da doença, o que sugere fortemente que o fenômeno autoimune pós-infeccioso tenha sido a provável patogênese da doença¹¹.

4 DISCUSSÃO

Observou-se uma expansão de estudos que versam sobre as manifestações extrapulmonares do SARS-CoV-2. Embora os mecanismos precisos ainda careçam de melhor esclarecimento, as evidências acerca do acometimento neurológico sugerem três vias principais: 1) lesão viral direta; 2) lesão imunomediada; 3) lesão decorrente de hipóxia. Apontam-se como possíveis mecanismos de neuroinvasão a disseminação hematogênica ou via neuronal, a qual é relacionada à encefalite viral. Postula-se que tal mecanismo seria possibilitado pela ligação do SARS-CoV-2 aos receptores expressos na superfície neuronal^{23,24}.

Por sua vez, as lesões decorrentes da hipóxia cerebral - mais comuns na segunda semana da doença - estão associadas à vasodilatação e edema cerebral, de forma que relacionam-se com o surgimento de cefaléia e tontura. Ademais, a diminuição do aporte de oxigênio ao tecido cerebral pode ainda contribuir para a resposta imunomediada, a qual aumenta a resposta pró-inflamatória e gera a denominada “tempestade de citocinas”, predispondo acidentes cerebrovasculares^{23,24}.

Dessarte, notou-se que os eventos cerebrovasculares possuem caráter multifatorial, de maneira que vão além da “tempestade de citocinas”. Além desta, outros fatores que podem ser citados são a hipercoagulabilidade, lesão endotelial e mecanismo cardio-embólico. Realça-se ainda que a doença cerebrovascular, assim como o acometimento muscular (que altere LDH e CK), estão particularmente associadas à

infecção grave. Destaca-se a importância da identificação precoce das manifestações neurológicas que podem impactar positivamente no desfecho clínico²⁵.

O risco de desenvolvimento de convulsões associadas à infecção por COVID-19 de um modo geral é relativamente baixo, como apresentado nos resultados. No entanto, diferentes mecanismos fisiopatológicos associados ao COVID-19 podem teoricamente reduzir os limiares convulsivos por uma possível neuroinvasão do SARS-CoV-2, mas também devido à mecanismos como febre, hipoxemia, eventos cerebrovasculares e tempestade de citocinas. Na literatura foi visto que não houve evidências clínicas de um maior risco convulsivo em pacientes portadores prévios de epilepsia²⁶.

A encefalite, por sua vez, é caracterizada pelo início agudo de febre, vômitos, convulsões e diminuição ou alteração da consciência²⁷. Mesmo rara, a encefalite por SARS-CoV-2 foi relatada em vários casos, embora isso tenha sido baseado em achados clínicos e de imagem, uma vez que é o isolamento do vírus é muito difícil devido a disseminação do SARS-CoV-2 ser transitória²⁸. A fisiopatologia não é clara, mas pode estar relacionada ao edema secundário à lesão inflamatória versus infecção viral direta²⁸. Semelhante a outros casos de encefalite, necessita de suportes agressivos e tratar o aumento da pressão intracraniana. Os sintomas mais graves foram mais comuns em pacientes nos estágios finais da infecção, aumentando a mortalidade. Foram relatadas diversas síndromes associadas à infecção por SARS-CoV-2 que cursam com encefalite como a Encefalite Necrotizante Aguda, Encefalite leve ou Encefalopatia com lesão esplênica reversível, Leucoencefalopatia, Síndrome de Encefalopatia Reversível Posterior e Meningoencefalite^{9,11,18}.

Sabe-se que a infecção por SARS-CoV-2 tem a capacidade de piorar a demência e doenças neurodegenerativas prévias. Segundo uma avaliação retrospectiva dos registros de saúde do Reino Unido na plataforma OpenSAFELY do Reino Unido indicou uma taxa de risco de 2,16 em associação com demência ou AVC pré-existente³⁰. Foi visto também em um estudo que um terço dos pacientes no momento da alta tiveram evidências de comprometimento cognitivo e déficit motor. Isso é importante porque o COVID-19 em geral afeta clinicamente mais os idosos e assim estão mais suscetíveis a sofrer um declínio cognitivo³¹.

Um estudo determinou que as lesões inflamatórias seriam desencadeadores mínimos ao comprometimento do SNC e alterações isquêmicas e ou hemorrágicas teriam uma prevalência maior¹⁹. Em contrapartida, em outro estudo, os mecanismos implicados na patogênese da manifestações neurológicas incluem principalmente processos

imunomediados, hiperinflamação como resultado da síndrome de liberação de citocinas, inflamação para ou pós-infecciosa além de eventos secundários relacionados a efeitos de distúrbios sistêmicos, como sepse, hiperpirexia, hipóxia e hipercoagulabilidade³². Embora haja relatos de uma associação entre disfunção respiratória e lesão pulmonar com a infecção do SNC, o presente estudo não estabeleceu se o acometimento neurológico é primário ou secundário¹⁹. Em um estudo de coorte analisado, isso é diferente, os pacientes com sintomas neurológicos isolados em a admissão teve principalmente uma doença pulmonar moderada (81,5%) e apenas um pequeno número foi associado a doença respiratória grave e crítica (9,4% e 15,1%, respectivamente). Esses pacientes também experimentaram uma mortalidade mais baixa, sugerindo que uma doença neurológica primária pode ter um curso diferente em comparação com a síndrome respiratória³³.

Em um dos estudos analisados, a prevalência de pacientes que sofriam de lesões nervosas periféricas foi maior em pacientes europeus do que em pacientes asiáticos¹¹. O mesmo foi desenvolvido em uma coorte, na qual as características clínicas eram principalmente em pacientes caucasianos (81,7%), superando os asiáticos (4,3%)³³. Entre os principais sintomas periféricos está a disfunção olfatória que, ocorre devido a um comprometimento direto aos receptores dos neurônios olfatórios, e pelo desencadeamento de uma inflamação localizada promovida pela infecção do SARS-CoV-2 no revestimento interno da cavidade nasal, onde as células do epitélio expressam o receptor ECA II, que é utilizado pelo vírus para se infiltrar nas células²². Assim como, o comprometimento do olfato pode ser causado por uma inflamação no epitélio olfatório ou por danos aos neurônios receptores olfatórios. Seus resultados sugerem que o vírus SARS-CoV-2 se acumula primeiro nas células sustentaculares e, por interferirem em seu metabolismo, compromete a função dos neurônios receptores olfatórios. Esse dano causado pelo vírus pode prejudicar a sensação do olfato, como é frequentemente observado em pacientes com COVID-19³⁴.

De acordo com o estudo analisado considera-se que as manifestações musculoesqueléticas, como fadiga e mialgia são uma das principais características da COVID-19, sintomas que poderiam ser desencadeados pela resposta imunológica do organismo do paciente, assim como pelos receptores ECA II no músculo esquelético. Não descartando a hipótese de que, ao serem internados por um longo período, os pacientes podem desenvolver manifestações de distúrbio de movimentos¹¹. Da mesma maneira, os sintomas musculares também foram comuns em outro estudo, de modo que as lesões

musculoesqueléticas podem estar associadas também ao ECA II no músculo esquelético. No entanto, o SARS-CoV, usando o mesmo receptor, não foi detectado no músculo esquelético pelo exame post-mortem, dessa forma, ele especula que esses sintomas podem ser confirmados pelos níveis elevados de creatina quinase, já que, os pacientes com sintomas musculares tinham níveis mais elevados de creatina quinase e desidrogenase láctica do que aqueles sem sintomas musculares³⁵. Outro motivo foi a resposta imunológica prejudicial mediada por infecções que causaram as anomalias do sistema nervoso, pois citocinas pró-inflamatórias significativamente elevadas no soro podem causar danos ao músculo esquelético¹¹.

Entre os vieses dessa revisão, este estudo foi conduzido durante uma pandemia, o que implica em muitos estudos relacionados não publicados, podendo influenciar nos resultados, e a inclusão de estudos com tamanho de amostra muito pequeno. Sendo necessário mais estudos de coorte prospectivos para estabelecer que as manifestações neurológicas relatadas nos estudos não foram apenas casuais.

5 CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

Segundo os resultados obtidos através desta revisão integrativa da literatura, pode-se afirmar que o novo coronavírus desencadeia sintomatologia neurológica em categorias gerais, periféricas e musculoesqueléticas. Exibindo uma ampla gama de manifestações, desde uma anosmia até uma encefalite, apresentando como mais comuns tontura com 16,8% dos casos e cefaléia com 13,1%. De acordo com os dados existentes sobre a fisiopatologia, sabe-se que o vírus pode atuar no sistema nervoso central e/ou periférico através de seu mecanismo neuroinvasor. Vale ressaltar que essa revisão foi realizada durante a pandemia da Covid-19, de modo que as pesquisas realizadas e dados obtidos sobre o quadro clínico têm certas limitações até o momento. Nesse sentido, algumas dificuldades e desafios se fazem presente no diagnóstico e na conduta da doença, sendo necessários mais ensaios clínicos analisando a fisiopatologia do SARS-CoV-2, principalmente no que tange ao sistema nervoso, no qual podem ser desencadeadas diversas manifestações.

REFERÊNCIAS

1. Garg RK. Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: a Review. *Neurol India* 2020; 68: 560-72.
2. Organização Mundial de Saúde. Weekly Epidemiological Update on Covid-19 - 30 March 2021 [acesso em 07 abr 2021]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--31-march-2021>
3. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg* 2020; 140: 49-53.
4. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The Neurological Manifestations of COVID-19: a Review Article. *Neurol Sci* 2020; 41(7): 1667-71.
5. Chen X, Laurent S, Onur OA, et al. A Systematic Review of Neurological Symptoms and Complications of COVID-19. *J Neurol* 2021; 268(2): 392-402.
6. Ahmad I, Rathore FA. Neurological Manifestations and Complications of COVID-19: A Literature Review. *J Clin Neurosci* 2020; 77: 8-12.
7. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, et al. Neurological Manifestations of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis of Proportions. *Neurol Sci* 2020; 41(12): 3437-70.
8. Leonardi M, Padovani A, McArthur JC. Neurological Manifestations Associated with COVID-19: a Review and a Call for Action. *J Neurol* 2020; 267(6): 1573-6.
9. Kumar M, Thakur AK. Neurological Manifestations and Comorbidity Associated with COVID-19: an Overview. *Neurol Sci* 2020; 41(12): 3409-18.
10. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A Systematic Review and Current Update. *Acta Neurol Scand* 2020; 142(1): 14-22.
11. Desai I, Manchanda R, Kumar N, Tiwari A, Kumar M. Neurological Manifestations of Coronavirus Disease 2019: Exploring Past to Understand Present. *Neurol Sci* 2021; 42(3): 773-85.
12. Taher T, Sheikh AB, Anwar F, Khosa F. SARS-CoV-2: its Potential Neurological Manifestations and Plausible Mechanism: a Review Article. *Acta Neurol Belg* 2021; 121(2): 331-9.

13. Vonck K, Garrez I, De Herdt V, et al. Neurological Manifestations and Neuro-invasive Mechanisms of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2. *Eur J Neurol* 2020; 27(8): 1578-87.
14. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(8): 104941.
15. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological Involvement of Coronavirus Disease 2019: a Systematic Review. *J Neurol* 2020; 267(11): 3135-53.
16. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, Neurotropic and Neuroinflammatory Events of SARS-CoV-2: Understanding the Neurological Manifestations in COVID-19 Patients. *Neurol Sci* 2020; 41(10): 2657-69.
17. Vohora D, Jain S, Tripathi M, Potschka H. COVID-19 and Seizures: Is There a Link?. *Epilepsia* 2020; 61(9): 1840-53.
18. Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M. Update on Neurological Manifestations of COVID-19. *Life Sci* 2020; 257: 118063.
19. Werner C, Scullen T, Mathkour M, et al. Neurological Impact of Coronavirus Disease of 2019: Practical Considerations for the Neuroscience Community. *World Neurosurg* 2020; 139: 344-54.
20. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological Manifestations Associated with SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses: a Narrative Review for Clinicians. *Rev Neurol* 2021; 177(2): 51-64.
21. Pezzini A, Padovani A. Lifting the Mask on Neurological Manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol* 2020; 16(11): 636-44.
22. Munhoz RP, Pedroso JL, Nascimento FA, et al. Neurological Complications in Patients with SARS-CoV-2 Infection: a Systematic Review. *Arq Neuropsiquiatr* 2020; 78(5): 290-300.
23. Yadav R, Srivastava DK, Bajpai PK, Kumar R. Systematic Review of CNS Involvement and its Manifestations in SARS-CoV2 Positive Patients. *J Infect Public Health* 2021; 14(6): 734-9.

24. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should We Stimulate or Suppress Immune Responses in COVID-19? Cytokine and Anti-cytokine Interventions. *Autoimmun Rev* 2020; 19(7): 102567.
25. Yassin A, Nawaiseh M, Shaban A, et al. Neurological Manifestations and Complications of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a Systematic Review and Meta-analysis. *BMC Neurol* 2021; 21(1): 138.
26. Ellul M, Solomon T. Acute Encephalitis - Diagnosis and Management. *Clin Med*. 2018; 18(2): 155-9.
27. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a Clinical Manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun* 2020; 88: 945-6.
28. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osherov M, et al. Neurological Complications of Coronavirus Infection: a Comparative Review and Lessons Learned During the COVID-19 Pandemic. *J Neurol Sci* 2020; 417: 117085.
29. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors Associated with COVID-19 Related Death Using Open Safely. *Nature* 2020; 584(7821): 430-6.
30. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 382(23): 2268-70.
31. Espíndola OM, Gomes YCP, Brandão CO, et al. Inflammatory Cytokine Patterns Associated with Neurological Diseases in Coronavirus Disease 2019. *Ann Neurol* 2021; 89(5): 1041-5.
32. Travi G, Rossotti R, Merli M, et al. Neurological Manifestations in Patients Hospitalized with COVID-19: a Retrospective Analysis from a Large Cohort in Northern Italy. *Eur J Neurosci* 2021; 53(8): 2912-22.
33. Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11(11): 1555-62.
34. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77(6): 683-90.