

Manifestações neurológicas secundárias à infecção pelo SARS-CoV-2

Neurological manifestations secondary to SARS-CoV-2 infection

DOI:10.34117/bjdv7n9-027

Recebimento dos originais: 02/08/2021

Aceitação para publicação: 02/09/2021

Gabrielle Dutra Ziminiani

Graduanda em Medicina pela Universidade Brasil, Fernandópolis, Brasil. (2016-2021)

Universidade Brasil – Campus Fernandópolis/SP.

São José do Rio Preto-SP, Brasil.

E-mail: gabiziminiani@hotmail.com

Ana Carolina Genaro Pissolato

Graduanda em Medicina pela Universidade Brasil, Fernandópolis, Brasil.(2016-2021)

Universidade Brasil – Campus Fernandópolis/SP.

Monções/SP, Brasil.

E-mail: anaa@genaro@gmail.com

Luciana Estevam Simonato

Doutora, Departamento de Propedêutica Clínica e Patologia da Universidade Brasil,

Fernandópolis, Brasil

Universidade Brasil – Campus Fernandópolis/SP.

End.Estrada projetada F1, S/N Fazenda Santa Rita, Fernandópolis - SP, 15600-000

E-mail: lucianasimonato@gmail.com

RESUMO

Introdução. O SARS-CoV-2 foi descrito pela primeira vez em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, e rapidamente se espalhou pelo mundo, causando uma pandemia com milhares de mortes. Com o avanço da doença, observou-se que além da habilidade do vírus em afetar células do trato respiratório, também afetaria as células do sistema nervoso. É descrito que o SARS-CoV-2 se dissemine por alguns mecanismos principais, via receptor da ECA2 ou ainda trans-sináptica. **Objetivo.** O objetivo deste estudo é enumerar quais as manifestações neurológicas mais comuns decorrentes da infecção da Covid-19, correlacionado com a fisiopatologia. Dentre elas, destacaram-se a cefaleia, tontura, mialgia e anosmia/disgeusia como afecções de alta prevalência. Condições graves como acidente vascular cerebral e encefalopatia também foram descritos, porém em menor número. **Metodologia.** O tema foi abordado através de um estudo observacional transversal, com base em artigos publicados de abril a maio de 2021. **Conclusão.** Apesar de poucos estudos acerca do tema, o que se observa é que os principais sintomas neurológicos associados à Sars-Cov-2 são anosmia, ageusia e cefaleia.

Palavras-Chave: COVID-19, Manifestações Neurológicas, Fisiopatologia.

ABSTRACT

Introduction. SARS-CoV-2 was first described in Wuhan, China, in December 2019, and quickly spread around the world, causing a pandemic with thousands deaths. As the disease progressed, it was observed that in addition to the virus ability to affect respiratory

tract cells, it would also affect nervous system cells. It's described that SARS-CoV-2 is disseminated by some main mechanisms: the ACE2 receptor ou trans-synaptic. Objective. The objective of this study is to list the most common neurological manifestations from Covid-19 infection, correlated with pathophysiology. Among the most common neurological manifestations secondary to infection, headache, dizziness, myalgia and anosmia/dysgeusia stand out as highly prevalent conditions. Severe conditions such as stroke and encephalopathy have also been described, but in fewer numbers. Methodology. The topic was addressed through a cross-sectional observational study, based on articles published from april to may 2021. Conclusion. Despite few studies on the subject, what is observed is that main neurological symptoms associated with Sars-Cov-2 are anosmia, ageusia and headache.

Keywords: COVID-19, Neurological Manifestations, Pathophysiology.

1 INTRODUÇÃO

Os coronavírus, assim definidos pela sua microscopia que se assemelha a uma coroa, são RNA vírus de fita simples da família *Coronaviridae*. Este é responsável por infecções em diversos aparelhos, sobretudo em via respiratória, com espectro clínico variável (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

As síndromes respiratórias agudas decorrente dos coronavírus acontecem no mundo há cerca de 17 anos, no entanto, foi em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, que foram descobertas cepas capazes de infectar humanos, chamadas de SARS-CoV-2, cuja recombinação genética resultou em um alto nível de transmissibilidade (NUNES, 2020; NEEDHAM, 2020).

A taxonomia SARS-CoV-2 começou a ser instituída em fevereiro de 2020 e se tornou a forma de se referir à nova cepa da família *Coronaviridae* em espectro mundial. Horas após, no mesmo dia, a OMS renomeou a doença, de forma oficial, para COVID-19 (BAIG, 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 é decorrente da disseminação viral. A ocorrência de sintomas neurológicos pode ocorrer tanto com a transferência retrógrada viral através do epitélio olfativo quanto com a ruptura da barreira hematoencefálica (BHE), em que o vírus é disseminado pela via hematogênica, o que explica a maior evidência de sintomas respiratórios e neurológicos (AHMAD, 2020).

Dentre os sintomas neurológicos até então observados se destacam alteração de olfato e paladar, denominadas hiposmia/anosmia e disgeusia/ageusia como principais manifestações a nível de sistema nervoso periférico, além da mialgia, cefaleia e vertigem, do sistema nervoso central. Outras manifestações como a encefalopatia e acidente

vascular encefálico são comuns a casos mais graves e em menor proporção (ELLUL, 2020; PAYBAST, 2020).

2 OBJETIVOS

O presente estudo tem por objetivo a revisão literária sobre a fisiopatologia da COVID-19 que corrobora para as manifestações neurológicas mais prevalentes da mesma, com intuito de esclarecer os sintomas predominantes entre os doentes. Diante disso, torna-se indispensável a elaboração de textos como tal para aprimorar o conhecimento científico em profissionais, acadêmicos e leigos acerca do tema.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional transversal que fora planejado para responder a questão norteadora “*Quais as principais manifestações neurológicas relacionadas à Covid-19?*” foi acessada a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed) e a biblioteca Scielo – Scientific Electronic Library Online, cujos artigos foram selecionados de abril a maio de 2021, além de artigos publicados recentemente em congressos de neurologia e infectologia e nas revistas brasileiras e internacionais.

Por meio da busca avançada, utilizando-se os termos delimitadores de pesquisa, “Covid-19” “neurological manifestations” com o operador “and” para interligar as palavras-chaves.

Este processo envolveu atividades de busca, identificação e análise de dados. O período de estudos justifica-se pelo fato de que o tema ainda é pouco abordado.

4 DESENVOLVIMENTO

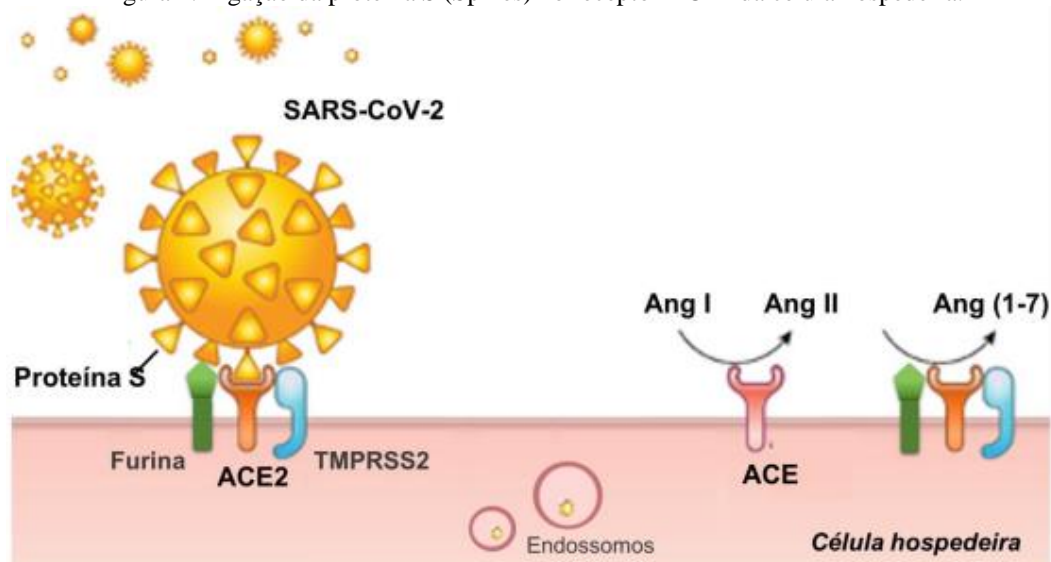
4.1 NEUROTROPISMO

É sabido que o Corona vírus pode atingir o Sistema Nervoso, por isso o “neurotropismo”, afinidade pelo Sistema (SILVA, 2020).

O mecanismo pelo qual o SARS-CoV-2 atinge o Sistema Nervoso Central pode ser justificado, de forma geral, por duas vias de disseminação. Uma delas é a via hematogênica, que ocorre pela interação do vírus via proteína S (Spikes) com uma proteína presente nas células do epitélio respiratório denominada ACE2 (PERROTA, 2020).

De acordo com estudos, células gliais e neurônios expressam, de forma semelhante ao trato respiratório, a proteína ACE2, o que torna o vírus com potencial neurotrópico (NETLAND, 2008).

Figura 1. Ligação da proteína S (Spikes) no receptor ACE2 da célula hospedeira.



Fonte: Muniyappa e Gubbi, 2020 (71).

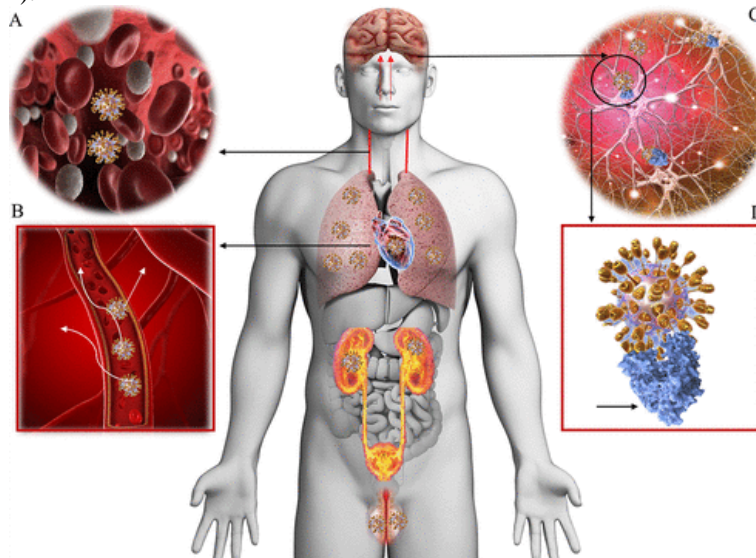
A disseminação do SARS-CoV-2 via hematogênica possibilita uma posterior contaminação da circulação cerebral onde há uma menor pressão de perfusão (ZHE XU, 2020).

O trânsito sanguíneo lento dentro da microcirculação pode predispor a interação entre a proteína S viral e o receptor ECA2 existente no endotélio, o que favorece o acesso viral ao tecido neuronal e suas posteriores repercussões (ZHE XU, 2020).

Embora seja possível a infecção do SNC via hematogênica, é sabido que a principal via de infecção é a via olfativa por intermédio da mucosa nasal, onde ocorre migração viral para o bulbo olfatório, podendo ascender ao córtex (ZHE XU, 2020).

As proteínas TMPRSS2 e ECAII, presentes nas células do epitélio olfatório, são partes importantes desse processo, possibilitando a entrada do vírus nas células neuronais. A protease TMPRSS2 cliva a proteína S e permite que se ligue à ECA2 (ALARCO, 2021).

Figura 2. Distribuição nos tecidos dos receptores ACE2 em humanos. (A) Disseminação do vírus por todo o corpo por meio da corrente sanguínea (B). O neurotropismo pode ocorrer por meio da circulação ou pela via transcribrial nasal superior, atingindo o tecido nervoso (C) onde se liga aos receptores ACE2 via proteína Spikes (D).



Fonte: ACH Chemical Neuroscience, Volume 11.

Como resultado da penetração viral ao tecido nervoso, há uma resposta inflamatória que culmina em necrose do tecido local e consequente alteração no olfato e paladar (ALARCO, 2021).

Dentre as manifestações neurológicas mais evidentes até o presente momento, destacam-se as secundárias ao acometimento do Sistema Nervoso Periférico. Outras alterações, potencialmente mais graves, embora mais raras, também são observadas, nas quais se destacam: encefalopatia, estado confusional e AVC isquêmico (ALARCO, 2021).

4.2 MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

4.2.1 Hiposmia e Disgeusia

A hiposmia com ou sem disgeusia transitórias são sintomas comuns na COVID-19, podendo atingir até 80% de prevalência. Costumam surgir nos primeiros 8 dias de doença, podendo preceder os sintomas constitucionais, e, dessa forma, servem de marcador diagnóstico. Possuem recuperação, geralmente, no espaço de 4 semanas (HARAPAN, 2021).

Não se trata de um sintoma patognomônico da doença, no entanto, na abordagem ao doente, a presença destes sintomas deve levantar a suspeita diagnóstica. Tem etiologia apontada por mecanismos neurotrópicos virais de acesso ao SNC por meio da circulação sistêmica ou por intermédio da mucosa nasal via axonal retrógrada (CARMONA, 2021).

Estudos anatomopatológicos e de imagem sugerem que o processo de lesão axonal seja secundário à microangiopatia inflamatória do epitélio nasal, o que leva a necrose do tecido e consequente alteração sensorial (CARMONA, 2021).

4.2.2) Mialgia

As mialgias são queixas frequentes em doentes com COVID-19. A sua prevalência é muito variável e se destaca na topografia dos membros inferiores, podendo comprometer ainda membros superiores (CARMONA, 2021).

Quanto à fisiopatologia, estudos sugerem que citocinas inflamatórias podem ser o principal mecanismo predisponente da mialgia, embora ainda seja incerto se o sintoma é decorrente de inflamação viral sistêmica ou diretamente por invasão muscular (HARAPAN, 2021).

O sintoma é, no geral, autolimitado, não causando comprometimento significativo do prognóstico do paciente (HARAPAN, 2021).

4.3 MANIFESTAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

4.3.1) Cefaleia

A cefaleia é um sintoma inespecífico, que frequentemente está associado à vertigem e alterações vestibulares. Sua prevalência é de aproximadamente 40% dentre os casos diagnosticados (CARMONA, 2021).

Estudos sugerem duas fases de cefaleia associadas a infecção pela COVID-19, sendo a primeira uma dor difusa e moderada presente nos 7 primeiros dias decorrente da infecção viral sistêmica (HARAPAN, 2021).

Após a primeira semana o mecanismo seria atribuído ao aumento de citocinas decorrentes da resposta inflamatória exacerbada, cursando com fotofobia e rigidez de nuca (HARAPAN, 2021).

Tem-se, ainda, evidências de pacientes sem história prévia de cefaleia com dor incapacitante e recorrente após a COVID-19, criando uma relação entre o evento da doença e a seqüela neurológica (HARAPAN, 2021).

Portanto, a cefaleia pode variar de uma queixa autolimitada ao período inflamatório da doença até um quadro persistente pós cura da mesma (HARAPAN, 2021).

4.3.2) Encefalopatia e síndrome confusional

É um sintoma comum nos casos mais graves de COVID-19, podendo afetar até 40% dos doentes. Tem relação com a hipóxia secundária ao acometimento pulmonar, o que prejudica a perfusão cerebral (CARMONA, 2021).

Embora inespecíficos, deve-se realçar que nos doentes idosos, a encefalopatia e a síndrome confusional podem ser a forma mais comum de apresentação da doença (CARMONA, 2021).

4.3.3) AVC

Pacientes com infecção por SARS-CoV-2, especialmente idosos em estado grave, parecem ser mais suscetíveis a desenvolver doença cerebrovascular, incluindo hemorragia cerebral e acidente vascular cerebral isquêmico (CARMONA, 2021).

Os casos descritos até o presente momento indicam que grande parte dos pacientes com doença cerebrovascular isquêmica tinha oclusão de grandes vasos e/ou múltiplos territórios afetados (CARMONA, 2021).

Embora alguns dos eventos relatados tenham sido os primeiros na história médica desses pacientes, a maioria dos casos já apresentava outros fatores de risco cerebrovasculares, como hipertensão, diabetes mellitus, hiperlipidemia, tabagismo ou história prévia de AVC (CARMONA, 2021).

5 CONCLUSÃO

A partir da análise literária disponível até o presente momento, concluímos que a fisiopatologia envolvida na COVID-19, embora ainda em estudo, se baseia na ação dos receptores ECA-2 e no acesso viral direto ao sistema nervoso via epitélio olfatório.

Tal mecanismo explica o fato dos principais sintomas neurológicos estarem relacionados à lesão do epitélio olfatório – Anosmia e disgeusia e resposta às citocinas inflamatórias disseminadas via hematogênica – cefaleia.

Dada a vigência da pandemia pelo SARS-CoV-2, inúmeras pesquisas referentes ao tema estão em desenvolvimento, logo, as implicações neurológicas a longo prazo e dados estatísticos mais precisos serão futuramente descritos, o que tende a auxiliar nos estudos como este descrito.

REFERÊNCIAS

ALARCO, R.; HUARCAYA, J.V. Potenciales mecanismos de neuroinvasión del SARS-CoV-2: una revisión de la literatura actual. **Rev Neuropsiquiatria**, Peru, v.84, n.1, p.25-32, 2021. Disponível em <https://doi.org/10.20453/rnp.v84i1.3935>

Ministério da Saúde. **Protocolo de manejo clínico para o novo-coronavírus (2019-nCoV)**. Brasil, 2020, 1. ed. Disponível em <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2021.

BAIG, A. M.; KHALEEQ, A.; ALI, U.; SYEDA, H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. **ACS Chem. Neuroscience**, United States, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00122>. Acesso em: 26 abr. 2021.

PERROTA, F.; MATERA, N. G.; CAZZOLA, M.; BIANCO, A. **Severe respiratory SARS-CoV2 infection: Does ACE2 receptor matter?** *Respiratory Medicine*, 168 v., 105996, julho de 2020. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105996. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105996>.

NETLAND, J., MEYERHOLZ, D. K., MOORE, S., CASSELL, M., PERLMAN, S. **Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2**. *Journal of Virology* 82 v. (15), 7264–75. Dezembro de 2020. DOI: 10.1128/JVI.00737-08. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>.

XU, Z., SHI, L., WANG, Y., ZHANG, J., HUANG, L., ZHANG, C., et al. **Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome**. *The Lancet Neurology*, 8 v., 420-422 p. Fevereiro de 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)

ELLUL, M. A., BENJAMIN, L., SINGH, B., LANT, S., MICHAEL, B. D., EASTON, A., et al. **Neurological associations of COVID-19**. *The Lancet Neurology*. 19 v., 767-783 p. Setembro de 2020. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0, Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).

LAI, CC., KO, WC., LEE, PI., JEAN, SS., HSUEH, PR. **Extra-respiratory manifestations of COVID-19**. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 56 v. 106024. Agosto de 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106024>.

Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D et al. **Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARSCoV**. *Nature Communications*. 11 v. (1):1620. Março de 2020. DOI:10.1038/s41467-020-15562-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>.

DAS, G.; MUKUKHERJEE, N.; GHOSH, S. **Neurological Insights of COVID-19 Pandemic**. *ACS Chemical Neuroscience*, 11 v. 1206-1209 p. Abril de 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00201>.

NEEDHAM EJ, C.; SHY, C.; AJ, MENON, DK. **Neurological Implications of COVID-19 Infections.** Neurocritical Care, 32 v. 667-671 p. Junho de 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.1007/s12028-020-00978-4>.

ANDERSEN, K. G., RAMBAUT, A., LIPKIN, W. I., HOLMES, E.C., GARRY, R.F. **The proximal origin of SARS-CoV-2.** Nature Medicine, 26 v., 450-452 p. Março de 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>

HARAPAN, B. N., YOO, H.J. **Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19).** Journal of Neurology, 268 v. 3059-3071 p. Janeiro de 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10406-y>.

BELVIS, R. **Headaches during COVID-19: my clinical case and review of the literature.** Headache – The Journal of Head and Face Pain. 60 v. 1422-1426 p. Julho de 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/head.13841>.

SILVA, M. E., SILVA, W. M., SILVA, G. M. et al. **Manifestações Neurológicas Provocadas pela COVID-19: uma revisão integrativa da literatura.** Brazilian Journal of Development. 6 v. No 7, 52155-52163 p. Julho de 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n7-750>.