

Complicações Neurológicas do SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 Neurological Complications

DOI:10.34119/bjhrv3n5-274

Recebimento dos originais: 08/09/2020

Aceitação para publicação: 21/10/2020

Marilia Rosa Silva

Aluna de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas

(UFMS/CPTL)

Endereço: UNID. II: Av. Ranulpho Marques Leal, 3484, Três Lagoas, MS, Brasil – CEP 79613-000

E-mail: mariliarosa3@hotmail.com

Fabiano Pereira Rocha da Costa

Aluno de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas

(UFMS/CPTL)

Endereço: UNID. II: Av. Ranulpho Marques Leal, 3484, Três Lagoas, MS, Brasil – CEP 79613-000

E-mail: fabiano.costa@ufms.br

Lindemberg Barbosa Júnior

Aluno de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas

(UFMS/CPTL)

Endereço: UNID. II: Av. Ranulpho Marques Leal, 3484, Três Lagoas, MS, Brasil – CEP 79613-000

E-mail: lindembergbarbosajunior@hotmail.com

Stephanie Moreira

Aluna de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas

(UFMS/CPTL)

Endereço: UNID. II: Av. Ranulpho Marques Leal, 3484, Três Lagoas, MS, Brasil – CEP 79613-000

E-mail: tephi.moreira@gmail.com

Rayssa Gonçalves Galvão

Aluna de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas

(UFMS/CPTL)

Endereço: UNID. II: Av. Ranulpho Marques Leal, 3484, Três Lagoas, MS, Brasil – CEP 79613-000

E-mail: rayssaggalvao@hotmail.com

André Valério da Silva

Doutor em Biologia Geral e Aplicada, Professor Adjunto da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, campus de Três Lagoas UFMS/CPTL

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS/CPTL)

Endereço: Laboratório de Anatomia Humana/UNID. II: Av. Ranulpho Marques Leal, 3484
Brasil – CEP 79613-000

E-mail: andre.valerio@ufms.br

RESUMO

O novo coronavírus (SARS-CoV-2), causador da doença COVID-19, foi descrito pela primeira vez em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, e rapidamente se espalhou pelo planeta, causando centenas de milhares de mortes. Nesse contexto, muitas pesquisas surgiram e evidências sugerem que esse coronavírus possui tanto a habilidade de afetar células do trato respiratório e do trato gastrointestinal, quanto células do sistema nervoso central (SNC) e/ou periférico (SNP). O objetivo foi elaborar uma revisão integrativa de literatura sobre as manifestações e complicações neurológicas relacionadas ao SARS-CoV-2. A pesquisa foi realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores *coronavirus infections*, *complications* e *neurology*, com os filtros textos completos e últimos 5 anos, totalizando 20 publicações. Após a análise dos artigos, 11 foram selecionados. Diversos aspectos puderam ser observados, os quais foram agrupados em 4 categorias: Fisiopatologia, complicações centrais, periféricas e demais complicações. É proposto que o SARS-CoV-2 possa atuar por alguns mecanismos principais, direto via receptor da enzima conversora de angiotensina-2 ou ainda trans-sináptica, e/ou indireto, como na coagulação intravascular disseminada ou tempestade de citocinas. Dentre as manifestações neurológicas, destacaram-se a cefaleia, tontura, mialgia e anosmia como afecções de alta prevalência. Condições graves como acidente vascular cerebral, encefalopatia e síndrome de Guillian-Barré também foram relatados. Diante da incerteza da fisiopatologia viral no SNC, levanta-se a hipótese de possíveis danos neurológicos crônicos, sendo que apenas o acompanhamento a longo prazo dos pacientes recuperados permitirá conclusões precisas sobre como o tecido nervoso responderá após a infecção aguda. A pandemia pelo SARS-CoV-2 levantou problemas e limitações relacionados ao atendimento à saúde. Somado aos mecanismos desconhecidos e com conhecimento restrito às poucas publicações de relatos até então, o acompanhamento de pacientes com acometimento nervoso pelo COVID-19 precisa ser realizado de modo a elucidar a completa extensão da doença.

Palavras-Chave: Infecção por coronavírus, complicações, neurologia.

ABSTRACT

The new coronavirus (SARS-CoV-2), which causes the disease COVID-19, was first described in Wuhan, China, in December 2019, and quickly spread across the planet, causing hundreds of thousands of deaths. In this context, much research has emerged and evidence suggests that this coronavirus has both the ability to affect cells in the respiratory and gastrointestinal tracts, as well as cells in the central nervous system (CNS) and / or peripheral (SNP). The objective was to develop an integrative literature review on the neurological manifestations and complications related to SARS-CoV-2. The research was carried out at the Virtual Health Library (VHL), using the descriptors *coronavirus infections*, *complications* and *neurology*, with the full text filters and the last 5 years, totaling 20 publications. After analyzing the articles, 11 were selected. Several aspects could be observed, which were grouped into 4 categories: Pathophysiology, central, peripheral complications and other complications. It is proposed that SARS-CoV-2 may act by some main mechanisms, directly via the angiotensin-2-converting enzyme receptor or even trans-

synaptic, and / or indirect, as in disseminated intravascular coagulation or cytokine storm. Among the neurological manifestations, headache, dizziness, myalgia and anosmia stood out as conditions of high prevalence. Serious conditions like stroke, encephalopathy and Guillian-Barré syndrome have also been reported. In view of the uncertainty of viral pathophysiology in the CNS, the hypothesis of possible chronic neurological damage is raised, and only long-term follow-up of recovered patients will allow precise conclusions about how the nervous tissue will respond after acute infection. The SARS-CoV-2 pandemic raised problems and limitations related to health care. In addition to the unknown mechanisms and with knowledge restricted to the few reports published so far, the monitoring of patients with nervous involvement by COVID-19 needs to be carried out in order to elucidate the complete extent of the disease.

Keywords: Coronavirus infection, complications, neurology.

1 INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19, foi descrito pela primeira vez em Wuhan, na China, em dezembro de 2019. Em poucos meses, a nova doença obteve dimensões globais e foi responsável por centenas de milhares de mortes (MUNHOZ *et al.*, 2020). Devido a seu enorme impacto econômico e social, pesquisadores e profissionais de saúde agiram rapidamente para sequenciar o vírus, elucidar a fisiopatologia da doença, determinar as possíveis vias de transmissão e testar terapêuticas. Os estudos demonstraram inúmeras semelhanças entre SARS-CoV e SARS-CoV-2, que incluem a apresentação clínica com predileção pelas vias aéreas inferiores e o mesmo receptor de entrada nas células, o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) (BRADLEY *et al.*, 2020).

A apresentação clínica da COVID-19 pode variar de uma infecção assintomática até um envolvimento multissistêmico. Em uma grande parcela dos casos, os sintomas são clinicamente indistinguíveis dos da gripe comum, como febre (90%), tosse (70%), mialgia e fadiga (50%), dor de cabeça (8%) e diarreia (5%). Em uma menor proporção, podemos observar casos graves de desconforto respiratório intenso (MUNHOZ *et al.*, 2020). Embora o novo coronavírus preferencialmente cause disfunções nos sistemas respiratório e cardiovascular, vários pacientes também apresentaram manifestações neurológicas, que incluem tontura, anosmia, hipogeusia, neuralgia, encefalopatia, doenças cerebrovasculares agudas e lesão muscular esquelética (AHMAD; RATHORE, 2020). Esse acometimento neurológico é a razão da internação em até 20% dos pacientes que necessitam de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), os quais apresentam maior risco de mortalidade (FOTUHI *et al.*, 2020).

A fisiopatologia relacionada ao sistema nervoso e o potencial neurotrópico do novo coronavírus ainda precisa ser melhor estabelecido, mas provavelmente é um acometimento heterogêneo e multifatorial, que inclui o envolvimento direto do cérebro devido à SARS-CoV-2,

fatores autoimunes, inflamação (“tempestade de citocinas”), efeitos colaterais de drogas utilizadas no tratamento da doença, distúrbios metabólicos e a própria neuropatia de cuidados intensivos. (MUNHOZ *et al.*, 2020) Logo, descrever melhor o acometimento neurológico e elucidar as vias de envolvimento do sistema nervoso pode facilitar o atendimento e o tratamento dos pacientes com SARS-CoV-2.

2 OBJETIVO

O trabalho teve como objetivo elaborar uma revisão integrativa de literatura sobre as manifestações e complicações neurológicas relacionadas, até o presente momento, à infecção por SARS-CoV-2.

3 MÉTODO

A pesquisa foi realizada em 26 de julho de 2020, na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores “*coronavirus infections*” AND “*complications*” AND “*neurology*”. Os filtros empregados foram textos completos e publicações que ocorreram nos últimos 5 anos, totalizando 20 publicações.

Os critérios de exclusão utilizados foram artigos que não se enquadram no escopo do objetivo do trabalho, tais como orientações para o manejo de pacientes com patologias neurológicas durante a pandemia e análise de impactos secundários. Do resultado anterior, nove publicações foram excluídas e 11 foram selecionadas para o presente trabalho.

4 RESULTADOS

Os resultados da pesquisa encontram-se sumarizados conforme os quadros abaixo e acompanhados de uma pequena descrição dos aspectos mais relevantes quanto a eles.

Do total de 20 artigos selecionados, nove foram excluídos, pois não se adequam completamente ao objetivo do trabalho, tendo enfoque mais geral sobre os impactos da pandemia no manejo dos pacientes na neurologia.

O quadro 1 demonstra o objetivo e metodologia adotada ao longo dos artigos selecionados em nosso trabalho, bem como seus níveis de evidência, adotados segundo Atallah, Trevisani e Valente (2001), e ano de publicação.

Quadro 1: Código do artigo, título, autor, método, nível de evidência e ano das publicações.

Código	Título	Autor(es)	Objetivo	Método	Nível de evidência	Ano de publicação
A1	Neurobiology of COVID-19	Fotuhi, Majid; Mian, Ali; Meysami, Somayeh; Raji, Cyrus A.	Resumir os relatórios publicados sobre pacientes com COVID-19 com sintomas neurológicos, com foco no entendimento atual dos autores da fisiopatologia do SARS-CoV-2 no sistema nervoso. Destacar a importância de identificar pacientes com problemas neurológicos sem sintomas típicos de COVID-19, a fim de reduzir o risco de propagação do vírus em unidades de neurologia para pacientes internos e/ou externos.	Revisão	VI	2020
A2	COVID-19 and SARS-Cov-2 infection: pathophysiology and clinical effects on the nervous system	Abboud, Hilal; Abboud, Fatima Zahra; Kharbouch, Hanane; Arkha, Yasser; El Abbadi, Najia; El Ouahabi, Abdessamad.	Discutir os aspectos neurológicos relatados na literatura até o momento, incluindo as evidências e os caminhos da neuroinvasão do COVID-19 e os principais distúrbios neurológicos, bem como perspectivas futuras e os possíveis efeitos a longo prazo.	Revisão bibliográfica	VI	2020
A3	Guillain-Barré syndrome following COVID-19: a newly emerging post-infectious complication	Webb, Silas; Wallace, Victoria Cj; Martin-Lopez, David; Yogarajah, Mahinda	Ajudar a adicionar o pequeno corpo de evidências em desenvolvimento com o primeiro caso publicado de Síndrome de Guillain-Barré secundário ao COVID-19 no Reino Unido.	Relato de caso	VI	2020
A4	COVID-19, SARS and MERS: a neurological perspective	Ng Kee Kwong, Koy Chong; Mehta, Puja R; Shukla, Garima; Mehta, Arpan R.	Revisar a associação histórica entre complicações neurológicas e coronavírus altamente patogênicos, incluindo SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2.	Revisão	VI	2020

A5	Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review	Munhoz, Renato Puppi; Pedroso, José Luiz; Nascimento, Fábio Augusto; Almeida, Sergio Monteiro de; Barsottini, Orlando Graziani Povoas; Cardoso, Francisco Eduardo; Teive, Hélio A Ghizoni.	Revisar os dados existentes, incluindo epidemiologia, fisiopatologia e dados clínicos e laboratoriais dos achados neurológicos no COVID-19.	Revisão Sistemática	I	2020 (Preprint)
A6	The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries	Román, Gustavo C; Spencer, Peter S; Reis, Jacques; Buguet, Alain; Faris, Mostafa El Alaoui; Katrak, Sarosh M; Láinez, Miguel; Medina, Marco Tulio; Meshram, Chandrashekar; Mizusawa, Hidehiro; Öztürk, Serefnur; Wasay, Mohammad.	Descrever as manifestações neurológicas do COVID-19 envolvendo o sistema nervoso e músculo, além de alterações precoces de olfato e paladar. E posteriormente criar um conjunto de registros neurológicos internacionais COVID-19 para coletar e reunir dados sobre efeitos agudos, crônicos e de longa latência na infecção no sistema nervoso.	Revisão	VI	2020
A7	Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in neurology and neurosurgery: A scoping review of the early literatura.	Wilson, Mitchell P; Jack, Andrew S.	Avaliar o status atual da literatura do COVID-19 no que se refere à neurologia e neurocirurgia.	Revisão de Escopo	VI	2020
A8	Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update.	Whittaker, Abigail; Anson, Matthew; Harky, Amer.	Revisar na literatura as manifestações neurológicas da SARS-CoV-2 e analisar os impactos dessas manifestações na prática clínica e sobre a mortalidade nesses	Revisão Sistemática	I	2020

			pacientes.			
A9	Neurology during the pandemic. Is COVID-19 changing the organisation of Neurology Departments?	Hernández Ramos, F J; Palomino García, A; Jiménez Hernández, M D.	Exemplificar as adaptações de um serviço de neurologia, durante a pandemia, objetivando continuar tratando sua própria patologia.	Carta ao editor	VI	2020
A10	Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review	Ahmad, Imran; Rathore, Farooq Azam	Atualizar os neurologistas e médicos que trabalham com casos suspeitos de COVID-19 sobre as possíveis apresentações e complicações neurológicas resultantes dessa nova infecção viral.	Revisão narrativa	VI	2020
A11	COVID-19 and neuromuscular disorders	Guidon, Amanda C; Amato, Anthony A.	Revisar o conhecimento atual sobre (1) DNM relacionados, direta ou indiretamente ao COVID-19; (2) o ajuste das práticas clínicas para prevenir a propagação do coronavírus e cuidado de pacientes com DNM; e (3) adaptação dos programas de educação e treinamento neuromuscular.	Revisão bibliográfica	VI	2020

Dos artigos selecionados, apenas dois deles, A4 e A10, foram publicados no mesmo meio, o *Journal of clinical neuroscience*. A diversidade nos meios de publicação pode ser justificada pelo atual interesse mundial em pesquisas sobre a COVID-19. O quadro 3 abaixo especifica os meios de publicação de cada artigo.

Quadro 2: Meios onde os artigos foram publicados.

Meio de publicação	Quantidade de publicações
Acta neurologica scandinavica	1 (A8)
BMJ case reports	1 (A3)
Clinical neurology and neurosurgery	1 (A7)
Journal of alzheimer's disease	1 (A1)
Journal of clinical neuroscience	2 (A4; A10)
Journal of the neurological sciences	1 (A6)
Neurología (Barcelona. Ed. impresa)	1 (A9)
Neurology	1 (A11)
SciELO Preprints	1 (A5)
World neurosurgery (Online)	1 (A2)

Os principais resultados encontrados ao longo da revisão integrativa são demonstrados no quadro 3 abaixo. Em síntese, a infecção pelo SARS-CoV-2 apresentou importante correlação com uma ampla gama de complicações neurológicas, estendendo-se desde complicações eminentemente periféricas, como o acometimento neuromuscular, ao comprometimento do sistema nervoso central com impacto direto em sintomas clínicos para os pacientes. Além disso, importantes síndromes neurológicas decorrentes da COVID-19 puderam ser identificadas nos trabalhos analisados.

Quadro 3: Código do artigo e síntese dos resultados.

Código	Resultados
A1	A infecção pelo SARS-CoV-2 pode causar alterações no sistema nervoso central (SNC) como anosmia ou ageusia, doença cerebrovascular e encefalopatia; e alterações no sistema nervoso periférico (SNP) como lesões graves nos nervos cranianos, nervos periféricos e músculos, podendo causar síndromes como Guillian-Barré, Miller-Fisher e polineurite craniana. Na fisiopatologia, o SARS-CoV-2 se liga a enzima conversora de angiotensina 2 para conseguir se adentrar às células de diversos órgãos humanos, como nariz, pulmões, fígado, vasos sanguíneos, sistema imunológico e cérebro. Com essa ligação pode ocorrer liberação de citocinas e ativação da cascata de coagulação, relacionadas às manifestações clínicas da doença. Pode ocorrer também a entrada direta do vírus no cérebro, como ocorre com outros coronavírus, possibilitando para a desmielinização e neurodegeneração. As alterações neurológicas foram divididas por estágios de neurocovid, da anosmia à encefalopatia em estágios I, II e III. O estresse e altos níveis de citocinas decorrente da doença, podem levar a uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e neurocognitivos, configurando-se como complicações a longo prazo da COVID-19, além de doença de Parkinson e esclerose múltipla. Pacientes com Alzheimer ou outras doenças neurológicas têm maior risco de desenvolver COVID-19 por não serem capazes de seguir as recomendações das autoridades de saúde pública em relação à prevenção por SARS-CoV-2.
A2	Existem evidências convincentes de que o SARS-CoV-2 pode afetar o sistema nervoso, com danos e alterações neurológicas. Esses distúrbios neurológicos são agrupados em várias categorias, variando de sintomas inespecíficos e moderados, como dor de cabeça, mialgia e hiposmia a sintomas graves, incluindo doença cerebrovascular e infecções intracranianas. Sintomas neurológicos graves, como doença cerebrovascular aguda, ocorrem apenas em uma minoria de pacientes com fatores de risco usuais e estão associados a um resultado ruim. No entanto, a maioria dos pacientes com COVID-19 exibe apenas sintomas neurológicos leves.
A3	Existe um reconhecimento crescente de uma ligação entre COVID-19 e síndrome de Guillain-Barré (SGB), com três relatos de casos internacionais e uma série de casos de cinco pacientes até o momento da publicação do presente artigo. O caso de SGB associado ao COVID-19, apresentado neste artigo, foi o primeiro do Reino Unido. Homem de 57 anos com história há um dia de fraqueza progressiva dos membros e disestesia nos pés, com dificuldade de ficar em pé sem ajuda e parestesia nos pés. Há uma semana apresentou tosse leve, dor de cabeça, mialgia e mal-estar. O swab de RNA nasofaríngeo de SARS-CoV-2 foi positivo. Punção lombar revelou alta proteína do líquido cefalorraquidiano (LCR) (0,51 g/L), com glicose e contagem de células normal. Não foram encontrados organismos na coloração de gram e a PCR viral, incluindo o RNA de SARS-CoV-2, foi negativa. Os resultados dos estudos de condução nervosa atenderam os critérios eletrodiagnósticos para polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda / SGB. O tratamento foi realizado com imunoglobulina intravenosa 2g/kg, dividida em 5 dias. Embora haja evidências emergentes da ligação entre COVID-19 e SGB, são necessárias mais pesquisas para investigar se o fenótipo da SGB associada ao COVID-19 segue um curso parainfeccioso ou classicamente pós-infeccioso.
A4	COVID-19, SARS e MERS se manifestam principalmente como doenças respiratórias, que são ocasionalmente acompanhadas por manifestações gastrointestinais. O COVID-19 apresenta-se com mais frequência como pneumonia, com seus sinais e sintomas associados, incluindo febre, tosse seca e falta de ar, com alterações radiológicas características das opacidades pulmonares bilaterais. Evidências recentes

	sugerem que a fisiopatologia do COVID-19 também pode envolver o sistema nervoso. Atualmente, não está claro como o SARS-CoV-2 invade o SNC humano. Um dos mecanismos sugeridos é a disseminação hematogênica, outra via possível é através de rotas neuronais retrógradas, ou pode ser que o vírus obtenha acesso ao SNC pela via olfatória. Ainda é difícil determinar como as diferentes características neurológicas se relacionam com a fisiopatologia geral, ou seja, se resultam direta ou indiretamente de infecção viral, ou através de outros mecanismos, como hipóxia, sepse ou falência de múltiplos órgãos. As principais manifestações encontradas foram: doença cerebrovascular aguda, sintomas do músculo esquelético, consciência comprometida, hipogeusia, hiposmia, encefalopatia, mielite aguda, etc.
A5	As manifestações neurológicas mais comuns da infecção por SARS-CoV-2 foram: doença cerebrovascular (2,8-5,7%); encefalopatia (9%), SGB (raro); anosmia/ageusia (5,1- 88%); mialgia (10,7 – 54%) e dor de cabeça (8 – 34%).
A6	Os achados de doença neurológica por COVID-19, foram: <u>Sintomas no SNC:</u> Dor de cabeça; Agitação e delírio; Consciência prejudicada; Anosmia, hiposmia; Disgeusia; Doença cerebrovascular; hipoperfusão frontotemporal; Tromboses arteriais e venosas; Hemorragia subaracnóide; Encefalopatia necrosante hemorrágica aguda; meningoencefalite; encefalopatia; convulsões; mielite; <u>Sintomas no SNP e músculo:</u> Dor neurítica, SGB, Sd. De miller Fischer, mialgias, miopatia, rabdomiólise.
A7	Os resultados encontrados referente aos sintomas neurológicos por COVID-19, mais frequentes foram: dor de cabeça (11 a 13%), tontura (8 a 17%) e nível alterado de consciência (8 a 9%). Em até 5% dos casos, incluindo hipogeusia, hiposmia ou anosmia e neuralgia. Menos comumente, doença cerebrovascular aguda (3%), epilepsia (1%) e ataxia (1%) também foram relatadas.
A8	Na literatura pesquisada, encontrou-se que dor de cabeça e anosmia foram as manifestações neurológicas mais comuns da infecção por SARS-CoV-2. Dentre os sintomas menos comuns estão acidentes cerebrovasculares, convulsões e casos isolados de Síndrome de Guillain-Barré. Também observou-se que aqueles com infecções graves apresentaram maior probabilidade de sofrer de complicações neurológicas.
A9	Cita que na primeira série publicada $\frac{1}{3}$ dos pacientes apresentaram sintomas neurológicos, geralmente observados em casos mais graves, idosos e pacientes com outras comorbidades. É citado que o neurotropismo ocorra, possivelmente, através do epitélio do bulbo olfativo, a partir das terminações nervosas da via retrógrada transináptica ou via hematogênica com manifestações neurológicas citadas foram: anosmia, disgeusia, mialgias, fadiga, cefaléia, rompimento da barreira hematoencefálica pela ação prejudicial no receptor endotelial ECA2. As principais alterações no nível de consciência, encefalite, ataxia, síndrome de Guillain-Barré, encefalopatia necrosante aguda, neuralgia do trigêmeo, envolvimento do centro cardiorrespiratório no bulbo, mielite e aumento das complicações vasculares cerebrais.
A10	Sugere que a COVID-19 resulta em dano neurológico provável por dois mecanismos: lesão cerebral - hipóxica e um dano imunológico mediado no SNC. Conforme a análise das séries de casos e artigos publicados, as manifestações e complicações neurológicas da COVID-19 podem ser divididas em centrais e periféricas. Centrais: tontura, cefaléia, doença cerebrovascular aguda, consciência prejudicada, mielite, encefalopatia necrosante hemorrágica aguda, encefalopatia, encefalite, epilepsia e

	ataxia. Periféricas: hipogeusia, hiposmia, neuralgia, síndrome de Guillain-Barré e lesão muscular esquelética. Essas complicações são vistas principalmente em pacientes graves e, em alguns casos, podem preceder os sintomas respiratórios ou muitos podem ser os únicos sintomas nos pacientes com COVID-19.
A11	As complicações relacionadas a COVID-19 podem envolver a precipitação de distúrbio neuromuscular novo, a exacerbação de distúrbio pré-existente, assim como efeitos colaterais relacionados ao tratamento da coronavírus.

De acordo com os assuntos abordados ao longo dos artigos selecionados para nossa revisão integrativa, eles foram caracterizados em 4 categorias, que são:

Quadro 4: Categorias, códigos dos artigos e porcentagem.

Categorias	Códigos	Porcentagem
Aspectos Fisiopatológicos	A1, A2, A4, A7, A9 e A10	54,54%
Acometimento Central	A1, A2, A5, A6, A8 e A10	54,54%
Acometimento Periférico	A1, A2, A3, A4, A5, A6, A8, A9, A10 e A11	90,90%
Demais Complicações	A1, A2 e A8	27,27%

5 DISCUSSÃO

5.1 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS:

O SARS-CoV-2 é um vírus RNA de fita simples que utiliza o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) para se aderir às células hospedeiras que o contenha (WILSON; JACK, 2020).

Foi considerado que o SARS-CoV-2 possui semelhança quanto aos mecanismos fisiopatológicos com outros coronavírus, como a “*Severe Acute Respiratory Syndrome*” (SARS) e a “*Middle East Respiratory Syndrome*” (MERS). O principal alvo do coronavírus é o epitélio respiratório, entretanto, também foram encontrados receptores da ECA-2 nas células da glia no cérebro e nos neurônios da coluna vertebral (AHMAD; RATHORE, 2020).

O acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) ou periférico (SNP) ainda não foi completamente elucidado, mas postula-se a ocorrência por múltiplos fatores, diferenciando-se em forma direta pelo vírus ou indireta pela atividade inflamatória e imunológica. A forma direta pode ocorrer com a transferência viral trans-sináptica (transferência retrógrada) através do epitélio olfativo, da lâmina cribriiforme do osso etmóide ou por terminais nervosos periféricos; e a ruptura da barreira hematoencefálica (BHE), em que o vírus é disseminado pela via hematogênica. A forma indireta ocorre por lesão cerebral hipóxica ou dano imunológico, em que a primeira é causada pela pneumonia grave que leva à hipóxia, e esta gera vasodilatação, hipercarbia e metabolismo anaeróbio com acúmulo de conteúdo tóxico, culminando em edema cerebral e, conseqüentemente, danos cerebrais. A segunda é causada principalmente por uma tempestade de citocinas inflamatórias, que produz extravasamento de líquido dos vasos sanguíneos, ativação do complemento e da cascata de coagulação, resultando em coagulação intravascular disseminada, edema cerebral e dano ao SNC. Ainda sobre a forma indireta, a atuação no receptor da ECA-2, gera um aumento no nível de angiotensina II, podendo causar aumento na pressão arterial sistêmica e elevação no risco de hemorragia cerebral e AVE (AHMAD; RATHORE, 2020; KWONG *et al.*, 2020; ABBOUD *et al.*, 2020; FOTUHI *et al.*, 2020).

Com base nos mecanismos fisiopatológicos, Fotuhi *et al.* (2020) propôs a realização de um estadiamento “NeuroCovid” que podem servir como um norteador para discussões futuras e investigações. No estágio I, a ligação do SARS-CoV-2 nos receptores da ECA-2 é limitada às células epiteliais nasais e gustativas, e a tempestade de citocinas é mínima e controlada, gerando apenas alterações no olfato e paladar, com evolução autolimitada. No estágio II, o vírus gera uma resposta imune mais robusta, com altos níveis de citocinas, os quais aumentam os níveis de ferritina, proteína C reativa e dímero D; inicia-se um estado hipercoagulável com formação de coágulos sanguíneos, podendo resultar em derrames devido a oclusão arterial ou trombose venosa; e a resposta imune e/ou o mimetismo molecular também podem causar vasculite nos músculos ou nervos (cranianos, periféricos). Por fim, no estágio III, a tempestade de citocinas rompe a BHE, com infiltração de produtos inflamatórios e outros conteúdos sanguíneos (como as partículas do vírus) no meio cerebral; o que gera edema e lesão cerebral, levando a delirium, encefalopatia e/ou convulsões; além disso, a ação do vírus aumenta os níveis de angiotensina II, aumentando a resistência vascular periférica e a pressão arterial sistêmica, aumentando o risco de hemorragia intracraniana (FOTUHI *et al.*, 2020).

Em uma série publicada, aproximadamente 33% dos pacientes apresentaram sintomas neurológicos devido ao neurotropismo demonstrado através do epitélio do bulbo olfativo ou pelo

rompimento da BHE, por meio da ação no receptor da ECA-2. Cerca de 10% dos casos graves apresentaram acidentes vasculares encefálicos (AVE) devido à estado protrombótico tardio, relação com a ECA-2 no endotélio vascular, encefalopatia relacionada às células e neurônios da glia ou pelos efeitos secundários da tempestade de citocinas inflamatórias (RAMOS; GARCIA; HERNANDEZ, 2020).

6 ACOMETIMENTO CENTRAL

Os sintomas e as complicações neurológicas durante a infecção por SARS-CoV-2 têm sido relatados com maior frequência à medida que novas séries de casos são publicadas. Geralmente, os sintomas neurológicos centrais mais frequentes são cefaleia, tontura e alteração do nível de consciência. No entanto, apesar de menos comuns, a doença cerebrovascular e a encefalopatia podem ser consideradas como fatores de risco para um desfecho desfavorável em pacientes com COVID-19. Portanto, elucidamos alguns dos achados da literatura atual sobre essas afecções do SNC.

6.1 DOENÇA CEREBROVASCULAR

Com o aumento do número de casos graves de COVID-19, observou-se que esses pacientes estavam mais suscetíveis a desenvolver alguma doença cerebrovascular - acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), acidente vascular cerebral hemorrágico ou trombose venosa cerebral (ROMÁN *et al.*, 2020; MUNHOZ *et al.*, 2020). A análise dos trabalhos, nos leva a inferir que eventos isquêmicos possam ser mais prevalentes em relação aos hemorrágicos, no entanto, isso ainda não deve ser totalmente afirmado devido a recente temporalidade e necessidade de estudos mais aprofundados e com maior número de pacientes. Descrevemos a seguir algumas inferências atuais sobre essas complicações.

Eventos isquêmicos: até o momento, foi sugerido que pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 possam apresentar sintomas neurológicos agudos em 2,8% a 6%, sendo que até 80% pode ter origem isquêmica (ABBOUD *et al.*, 2020). O mecanismo fisiopatológico mais aceito é explicado pelo estado de hipercoagulabilidade desenvolvido pelos pacientes, em consequência da intensa formação de citocinas inflamatórias desencadeada pela infecção viral, podendo encontrar níveis altos de proteína C reativa, ferritina, interleucina-6, d-dímero, entre outros (FOTUHI *et al.*, 2020). Além disso, um possível cardioembolismo devido lesão cardíaca relacionada à infecção viral também pode ser a origem de trombos que chegam ao SNC (ABBOUD *et al.*, 2020). Em relação aos pacientes que estariam mais propensos a sofrer eventos isquêmicos do SNC, as séries

de casos citam pacientes graves, aqueles que possuem fatores de risco tradicionais para eventos cerebrovasculares tromboembólicos - hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e obesidade – e os que necessitam de permanência prolongada em Unidade de Terapia Intensiva associada à imobilidade (WHITTAKER; ANSON; HARKY, 2020). No entanto, é preciso destacar, que casos de AVCi foram relatados em pacientes jovens e saudáveis, que inclusive podem não apresentar os sintomas clássicos da infecção viral. Whittaker, Anson e Harky (2020) citam o estudo de Oxley *et al.* (2020), que apresenta 2 casos de pacientes jovens, 33 e 37 anos, previamente saudáveis que tiveram AVC de grandes vasos.

Eventos hemorrágicos: ainda é pouco conhecido o mecanismo pelo qual o COVID-19 pode causar hemorragia intracerebral. É proposto que a ligação viral ao ECA-2 diminua a conversão da angiotensina 2 e, assim, níveis mais altos dessa substância provocam vasoconstrição e aumento da resistência vascular periférica resultando em um aumento de pressão sanguínea, que contribui para a ruptura dos vasos do SNC (FOTUHI *et al.*, 2020; ABBOUD *et al.*, 2020). Ahmad e Rathore (2020) citam um caso de hemorragia intracraniana apresentado no trabalho de Sharifi-Razavi, Karimi e Rouhani (2020) de um paciente de 79 anos admitido com Escala de Coma de Glasgow 7 e histórico de febre e tosse. Esse, apresentou RT-PCR da secreção nasofaríngea positivo para SARS-CoV-2 e na tomografia de crânio foi identificado sangramento extenso, os autores destacaram que o paciente não tinha comorbidade conhecida e que seus níveis plaquetários e PT/INR eram normais no momento da admissão hospitalar, o que os levou a associarem a causa hemorrágica ao receptor ECA-2.

6.2 ENCEFALOPATIA, ENCEFALITE E MENINGITE

Febre, rigidez no pescoço, confusão e/ou alteração no estado mental e convulsões são alguns dos sintomas relatados em pacientes com SARS-CoV-2 no ambiente hospitalar. Até o momento, a análise dos estudos demonstra que é mais provável que a COVID-19 desencadeie uma encefalopatia imunomediada do que uma encefalopatia viral direta (FOTUHI *et al.*, 2020). Como citado na categoria de fisiopatologia, os danos à BHE permitem a passagem de muitas citocinas e mediadores inflamatórios, bem como de partículas virais, a intensa resposta inflamatória e a passagem de material sanguíneo provocam convulsões e encefalopatia, e a própria infecção direta pode lesar diretamente os neurônios. A encefalopatia tóxica infecciosa/aguda ocasiona edema cerebral e pode apresentar sintomas clínicos que incluem cefaleia, disforia, delirium e, em formas graves raras, levar ao coma (ABBOUD *et al.*, 2020).

Apesar de a infecção viral direta poder ocorrer e causar meningite e/ou encefalite, atualmente, existem poucos relatos da detecção do SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou no cérebro. Um caso relatado por Moriguchi *et al.* (2020) foi citado por Román *et al.* (2020), homem de 24 anos com cefaleia, febre, fadiga, convulsões e que no pós-ictal apresentava rigidez de pescoço, apresentou LCR-RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, sendo que o exame da secreção nasofaríngea foi negativo. As poucas evidências existentes, sugerem que os sintomas de meningite ou encefalite podem tanto ser os primeiros sintomas apresentados pelo paciente, quanto os primeiros sintomas podem ser os respiratórios (ABBOUD *et al.*, 2020).

A encefalopatia necrosante aguda é um distúrbio raro devido infecções virais que ocorre provavelmente como consequência da tempestade de citocinas, principalmente IL-6, com consequente rompimento da BHE e danos diretos ao parênquima, levando à disfunção cerebral. Esse acometimento foi relatado recentemente em pacientes com SARS-CoV-2, resultando em convulsões, confusão mental e acometimento hepático (ABBOUD *et al.*, 2020; AHMAD; RATHORE, 2020).

Por fim, outros sintomas do SNC são citados pelos artigos, por exemplo, a presença de cefaleia e tontura é relatada como sintomas menores em pacientes com COVID-19 em diversos trabalhos, mas sem mecanismos fisiopatológicos e detalhamentos mais complexos explicitados (AHMAD; RATHORE, 2020). Além disso, a epilepsia, distúrbio de paralisia e consciência também são citados e associados a lesões intracranianas em pacientes com COVID-19 (ABBOUD *et al.*, 2020).

7 ACOMETIMENTO PERIFÉRICO

As complicações relacionadas ao SNP estão diretamente relacionadas à topografia da lesão. Nesse sentido, a COVID-19 apresentou-se capaz de induzir manifestações neurológicas periféricas de modo amplo, produzindo desde miopatias e polirradiculoneuropatias até disfunções quimiossensoriais com potencial de propiciar invasão ao SNC.

7.1 MIOPATIA

Fadiga e mialgia têm sido frequentemente relatadas em pacientes hospitalizados com COVID-19. De mesmo modo, níveis elevados de proteína creatina-quinase (CK) têm sido observados em pacientes admitidos sugerindo que a COVID-19 pode causar miosite viral (GUIDON; AMATO, 2020). Além disso, a miopatia do paciente crítico também tem sido relacionada em razão das internações de longa duração em pacientes infectados por SARS-CoV-

2 (WHITTAKER; ANSON; HARKY, 2020). Apesar dessa relação, o curso temporal da apresentação clínica em pacientes com COVID-19 sugere um padrão de não tão somente de miopatia relacionada aos cuidados de saúde, mas componentes de miosite e vasculite (FOTUHI, *et al.*, 2020).

7.2 SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

É sabido que há infecções virais (*influenza*, H1N1, Zika, vírus Epstein-Barr) relacionadas ao desenvolvimento da Síndrome de Guillain-Barré (SGB) em razão do mimetismo molecular entre proteínas virais e proteínas presentes nos nervos periféricos (como os gangliosídeos). Uma série de 5 casos de SGB identificados dentre 1.200 pacientes internados com COVID-19 em um hospital da Itália mostrou uma incidência de 0.42%, a qual é consideravelmente mais alta do que a incidência da SGB na população geral, sugerindo uma possível relação causal (WEBB *et al.*, 2020). Embora primeiros relatos associando a SGB à COVID-19 tenham causalidade incerta (GUIDON; AMATO, 2020), o número de relatos tornou-se expressivo.

Além disso, foram identificados também pacientes com uma forma grave da SGB denominada Síndrome de Miller-Fisher, na qual há a tríade de arreflexia, ataxia e oftalmoplegia internuclear. Estes pacientes apresentaram testes sorológicos positivos para o anticorpo anti-gangliosídeo GD1b-IgG. (FOTUHI *et al.*, 2020; ROMÁN *et al.*, 2020).

Outro aspecto importante diz respeito à evolução da SGB. Essa síndrome possui fenótipo clássico denominado “pós-infeccioso”. Contudo, observou em pacientes com COVID-19 manifestações concomitantes à evolução da doença, que tem sido denominada com um padrão “parainfeccioso”, o qual não pode ser explicado integralmente pelos mecanismos comuns e tem sido compreendidas sob a óptica da tempestade de citocinas e da hiperinflamação (WHITTAKER; ANSON; HARKY, 2020).

7.3 DISTÚRBIOS DE OLFATO E PALADAR

Esse grupo de manifestações estende-se desde a hiposmia até a anosmia com ageusia e tem sido relatado de modo frequente entre os pacientes de COVID-19. Em um estudo com 417 pacientes de caso leve ou moderado foi encontrado uma prevalência de 85,6% e 88% em sintomas olfatórios e gustativos, respectivamente. (ABBOUD *et al.*, 2020).

Em razão do mecanismo já conhecido de invasão mediada por receptores para ECA-2 (ABBOUD *et al.*, 2020) e sabendo-se da grande concentração destes receptores nas mucosas nasal e oral, é possível que essas manifestações estejam relacionadas com a invasão das células

receptoras sensitivas dos epitélios olfatório e gustatório. Outro aspecto importante diz respeito se o mecanismo se dá apenas à nível periférico e/ou central. Relatos com recuperação da sensibilidade olfatória têm sido publicados de modo a sugerir que, se tratando de uma perda transitória, possivelmente não haveria invasão central (FOTUHI *et al.*, 2020).

Atualmente sabe-se que diversas condições neurológicas podem levar a esse comprometimento quimiossensorial, tais como a Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer e a Esclerose Múltipla (MUNHOZ *et al.*, 2020). Contudo, essas patologias cursam com um comprometimento de ordem central. Além disso, o vírus SARS-CoV já foi relatado como causador de uma invasão direta do SNC através da placa cribiforme do osso etmoide (ABBOUD *et al.*, 2020), o que levanta suspeitas quanto a possibilidade de lesão central em bulbo olfatório (ROMÁN *et al.*, 2020) ou núcleo do trato solitário (FOTUHI *et al.*, 2020). Corroboram essa hipótese o fato das células da glia também terem apresentado positivo para a expressão de receptores os quais utilizados pelo SARS-CoV-2 para invasão celular (AHMAD; RATHORE, 2020). Outros mecanismos também têm sido levantados como a possibilidade de invasão central via fluxo neuronal retrógrado (RAMOS; GARCÍA; HERNÁNDEZ, 2020) ou mesmo hematogênica (KWONG *et al.*, 2020).

8 DEMAIS COMPLICAÇÕES

Alguns efeitos do SARS-CoV-2 podem se manifestar meses ou anos após a infecção. Isso ocorre, possivelmente, pois os neurônios contêm níveis significativos de ECA-2 e, portanto, o SARS-CoV-2 pode penetrá-los e interromper seu mecanismo celular de produção de energia e dobra de proteínas. Esse desdobramento anômalo e a agregação de proteínas nos pacientes que se recuperaram da infecção aguda por SARS-CoV-2 podem, teoricamente, levar a degeneração cerebral tardia. Além disso, a tempestade de citocinas e os pequenos derrames, lesões e altos níveis de inflamação no cérebro, também, tem relação com possíveis consequências neurológicas tardias (FOTUHI *et al.*, 2020).

Essas complicações neurocognitivas e neuropsiquiátricas, foram levantadas, devido ao vínculo entre a SARS-CoV-1 e o maior risco de desenvolver doença de Parkinson e esclerose múltipla. (FOTUHI *et al.*, 2020).

Somado a isso, a falta de permeabilidade dos vasos sanguíneos cerebrais representa uma barreira à invasão de vírus, mas também limita a eliminação de vírus em caso de invasão cerebral. Devido a ausência de antígeno do complexo principal de histocompatibilidade nas células nervosas, a eliminação dos vírus é limitada e depende do papel das células T citotóxicas e do

apoptose dos neurônios infectados. Esses fatores contribuem para a existência crônica de vírus e podem facilitar a exacerbação de danos neurológicos (ABBOUD *et al.*, 2020).

Na prática isso gera algumas implicações, pois os exige que os pacientes com sintomas graves por SARS-CoV-2, sejam monitorados rigorosamente quanto a progressão dos sintomas neurológicos. Portanto, a documentação detalhada e o acompanhamento a longo prazo de pacientes com SARS-CoV-2 recuperados possibilitarão chegar a conclusões mais precisas sobre as consequências a longo prazo (WHITTAKER; ANSON; HARKY, 2020).

9 CONCLUSÃO

O SARS-CoV-2 acomete principalmente o sistema respiratório, responsável pelos seus principais sintomas, no entanto, os sintomas neurológicos têm se tornando cada vez mais prevalentes com dados que sugerem o acometimento de até 1/3 dos pacientes hospitalizados. A fisiopatologia ainda não é totalmente esclarecida, mas acredita-se que o mecanismo envolva a ação nos ECA-2 ou mesmo uma ação viral direta no tecido nervoso. Os principais sintomas e complicações neurológicas relatados variam de quadro leves – cefaleia, mialgia, hiposmia – à graves como AVC, encefalopatia e SGB. Diante do cenário de uma doença nova, é importante salientar que esses dados representam os relatos e séries de casos disponíveis atualmente, e que no futuro podem sofrer modificações. Importa-se, por conseguinte, um maior número de pesquisas, com maiores graus de evidência, para o estabelecimento da fisiopatologia do SARS-CoV-2 no sistema nervoso humano. Ademais, foi observado que o acometimento neurológico em pacientes com COVID-19 colaborou para a sobrecarga de serviços de atendimento à saúde, em especial neurológicos, os quais tiveram que se adaptar tanto no manejo quanto em garantir o acesso de pacientes no contexto de emergências neurológicas. Por fim, destacamos a necessidade de alto índice de suspeita de sintomas neurológicos em pacientes sabidamente com COVID-19 ou mesmo aqueles casos potencialmente suspeitos, buscando prevenção e tratamento adequado a fim de evitar desfecho desfavorável à vida do paciente.

REFERÊNCIAS

ABBOUD, Hilal *et al.* COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. **World Neurosurgery**, 2020.

AHMAD, Imran; RATHORE, Farooq Azam. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. **Journal of Clinical Neuroscience**, 2020.

BRADLEY, Benjamin T. *et al.* Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. **The Lancet**. V. 396. Jul, 2020.

FOTUHI, Majid *et al.* Neurobiology of COVID-19, **Journal of Alzheimer's Disease**. n. 76, v. 1, p. 3-19, 2020.

GUIDON, Amanda C.; AMATO, Anthony A. COVID-19 and neuromuscular disorders. **Neurology**. v. 94, n. 22, p. 959-969, 2020.

KWONG, Koy Chong Ng Kee *et al.* COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. **Journal of Clinical Neuroscience**, 2020.

MORIGUCHI, Takeshi *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. **International Journal of Infectious Diseases**, 2020.

MUNHOZ, Renato Puppi. *et al.* Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. **SciELO Preprints**. 2020.

OXLEY, Thomas J. *et al.* Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 20, p. e60, 2020.

RAMOS, FJ Hernández; GARCÍA, A. Palomino; HERNÁNDEZ, MD Jiménez. Neurología ante la pandemia.¿ Está el COVID-19 cambiando la organización de los Servicios de Neurología?. **Neurologia (Barcelona, Spain)**, 2020.

ROMÁN, Gustavo C; *et al.* The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. **Journal of the Neurology Sciences**. V. 414. Jul, 2020.

SHARIFI-RAZAVI, A.; KARIMI, N.; ROUHANI, N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental?. **New microbes and new infections**, v. 35, 2020.

WEBB, Silas *et al.* Guillain-Barré syndrome following COVID-19: a newly emerging post-infectious complication. **BMJ Case Reports CP**, v. 13, n. 6, p. e236182, 2020.

WHITTAKER, Abigail; ANSON, Matthew; HARKY, Amer. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. **Acta Neurologica Scandinavica**. V. 142. Jul, 2020.

WILSON, Mitchell P; JACK, Andrew S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in neurology and neurosurgery: A scoping review of the early literatura. **Clinical neurology and neurosurgery**. V. 193. Jun, 2020.