

Mecanismos de neuroinvasão por SARS-CoV-2 e suas manifestações e complicações neurológicas: uma revisão de literatura

Mechanisms of neuroinvasion by SARS-CoV-2 and its manifestations and neurological complications: a literature review

DOI:10.34119/bjhrv6n6-099

Recebimento dos originais: 13/10/2023

Aceitação para publicação: 13/11/2023

Ana Beatriz Maldonado Dantas

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário São Lucas (UNISL), Grupo Afya

Endereço: Rua Alexandre Guimarães, 1927, Areal, Porto Velho – RO, CEP: 76804-373

E-mail: maldonadodantas@gmail.com

Gerson Jhoseph Lima dos Santos

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)

Endereço: Rua das Ararás, 241, Eldorado, Porto Velho – RO, CEP: 76811-678

E-mail: gerson.jhoseph1234@gmail.com

Gabriel Gomes Ranite

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário São Lucas (UNISL), Grupo Afya

Endereço: Rua Alexandre Guimarães, 1927, Areal, Porto Velho – RO, CEP: 76804-373

E-mail: gabrielranite95@gmail.com

William Rodrigues da Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário São Lucas (UNISL), Grupo Afya

Endereço: Rua Alexandre Guimarães, 1927, Areal, Porto Velho – RO, CEP: 76804-373

E-mail: williamrodriguesdasilva92@gmail.com

Sergio Daniel Fanola Justiniano

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário São Lucas (UNISL), Grupo Afya

Endereço: Rua Alexandre Guimarães, 1927, Areal, Porto Velho – RO, CEP: 76804-373

E-mail: dfjsergio@gmail.com

RESUMO

Desde a pandemia da COVID-19, manifestações e complicações neurológicas foram cada vez mais descritas como importantes impactos da infecção pelo SARS-CoV-2. Decorrente deste fato, diversos estudos foram feitos visando corroborar com a elucidação dos mecanismos fisiopatológicos deste quadro neurológico. Várias manifestações neurológicas foram associadas à COVID-19, desde as mais brandas, como disfunções olfatórias e gustativas, até as mais graves, como o acidente vascular cerebral. Em vista disso, observa-se que essa problemática pode apresentar repercussões a curto, médio e longo prazo, sendo de grande relevância para estudos. Logo, esse estudo teve como objetivo apresentar as repercussões da pandemia da

COVID-19 sob a óptica da fisiopatologia e, principalmente, nas manifestações e complicações neurológicas, demonstrando a importância da temática nesse cenário. O método utilizado foi a revisão literária, através das bases de dados PubMed, buscando compilar e demonstrar as informações mais relevantes até o momento. Espera-se incentivar e subsidiar estudos padronizados posteriores sobre o COVID-19 para melhor abordagem terapêutica por meio da compreensão da sua fisiopatologia.

Palavras-chave: manifestações neurológicas, complicações neurológicas, fisiopatologia, infecção COVID-19.

ABSTRACT

Since the COVID-19 pandemic, neurological manifestations and complications have been increasingly described as important impacts of SARS-CoV-2 infection. As a result of this fact, several studies were carried out aiming to corroborate the elucidation of the pathophysiological mechanisms of this neurological condition. Several neurological manifestations have been associated with COVID-19, from the mildest, such as olfactory and taste disorders, to the most serious, such as stroke. In view of this, it is observed that this problem can have repercussions in the short, medium and long term, being of great relevance for studies. Therefore, this study aimed to present the repercussions of the COVID-19 pandemic from the perspective of pathophysiology and, mainly, in neurological manifestations and complications, demonstrating the importance of the topic in this scenario. The method used was a literary review, through the PubMed databases, seeking to compile and demonstrate the most relevant information to date. It is expected to encourage and support further standardized studies on COVID-19 for a better therapeutic approach through understanding its pathophysiology.

Keywords: neurological manifestations, neurological complications, pathophysiology, COVID-19 infection.

1 INTRODUÇÃO

O novo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) foi responsável pela pandemia da doença por coronavírus 2019 (COVID-19), declarada em 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Desde o princípio, a COVID-19 é lembrada como uma doença com manifestações do trato respiratório, entretanto, manifestações e complicações neurológicas foram frequentemente descritas. Apesar da Disfunção Olfatória (DO), ou anosmia, ser a mais documentada entre as manifestações neurológicas, outras complicações importantes, como Acidente Vascular Cerebral (AVC), devem ser elucidadas a fim de obter-se um diagnóstico precoce e devido manejo da doença (A IZQUIERDO-DOMÍNGUEZ et al., 2020) (LUO, W. et al., 2021).

Como já mencionado, a COVID-19 está altamente documentada pelo seu impacto no sistema respiratório, devido à facilidade de ligação do SARS-CoV-2 com as células do epitélio respiratório. Tal afinidade decorre do fato da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) agir como receptor funcional do vírus, presente em abundância nas células epiteliais alveolares do

tipo II (A IZQUIERDO-DOMÍNGUEZ et al., 2020). Porém, tal enzima está presente em diversos outros órgãos, bem como, em menor escala, no sistema nervoso central (SNC), sendo esta a principal hipótese da invasão do vírus a esse sistema. Além disso, hipóteses também descrevem uma via por transporte axonal retrógrado, que inicia com a infecção do epitélio respiratório e termina no bulbo olfativo (KHATOON, F.; PRASAD, K.; KUMAR, V., 2022).

Dentro do SNC, as lesões neurológicas causadas pela COVID-19 ocorrem por vários mecanismos, como a lesão direta, lesão por hipóxia e lesão imunomediada. A lesão direta ocorre por fixação viral no parênquima neural por proteínas neuronais, dineínas e cinesinas, mediadas pela via hematogênica ou por vias olfativas, acarretando encefalite viral. Já a lesão por hipóxia sucede de baixa saturação de oxigênio nos vasos, levando ao aumento do metabolismo anaeróbico com acúmulo de ácido e posterior dilatação vascular cerebral, edema cerebral, liberação de citocinas e obstrução da permeabilidade vascular, podendo haver aumento da pressão intracraniana em casos avançados. Por fim, o mecanismo imunomediado decorre de uma resposta imunitária exacerbada, na qual provocaria uma “tempestade de citocinas” em que há elevados níveis de interleucinas (YADAV et al., 2021). Particularmente, a interleucina-6 (IL-6) parece ser a mais danosa, visto que esta pode ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE), sendo uma das chaves para a compreensão das complicações neurológicas da COVID-19 (COOMES, E. A.; HOURMAZD HAGHBAYAN., 2020).

O presente artigo visa abordar a forma como o SARS-CoV-2 afeta o sistema nervoso e suas possíveis complicações, por meio de uma revisão da literatura evidenciando as principais hipóteses, teorias e todo o conhecimento sobre a temática em questão. Sob esse viés, tem-se que o SARS-CoV-2 apresenta um certo tropismo pelo SNC, o qual é demonstrado pelas manifestações neurológicas constatadas em indivíduos portadores desta infecção, como tontura e dor de cabeça (sintomas mais comuns associados), além de disfunções olfativas e gustativas. Nesse contexto, tal neurotropismo ocorre devido à interação entre alguns fatores, como mutações em genes específicos que exacerbam a virulência do SARS-CoV-2 e fatores humanos individuais, sendo a imunossupressão uma das condições mais importantes (CAROD-ARTAL, 2020).

Em suma, é de extrema importância elucidar as complicações neurológicas da COVID-19, visto que tal patologia evoluiu rapidamente ao nível de pandemia e o conhecimento sobre o seu processo patológico ainda está sendo estudado. Dessa maneira, várias hipóteses fisiopatológicas foram sendo elaboradas e descritas na literatura para compreender o mecanismo de acometimento do sistema nervoso pelo SARS-CoV-2. Dado o exposto, o presente tema visa contribuir com estes estudos e relatos através da revisão de artigos recentes

e estudos atualizados sobre os mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas e sequelas neurológicas causada pelo COVID-19, contribuindo com o conhecimento dos leitores e interligar os estudos sobre este tema, para que as complicações neurológicas não sejam subestimadas e tenham um diagnóstico precoce, diminuindo sua mortalidade e sequelas neurológicas.

2 METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho científico, foram revisadas, analisadas e sintetizadas a partir das escritas científicas sobre as complicações do COVID-19 direcionadas ao sistema nervoso com base na percepção dos dados pesquisados em bases de pesquisas PubMed. Foram considerados artigos e dissertações, disponíveis em texto completo em português, inglês ou espanhol, publicados entre 2020 e 2022, com exceção de uma publicação de 1994.

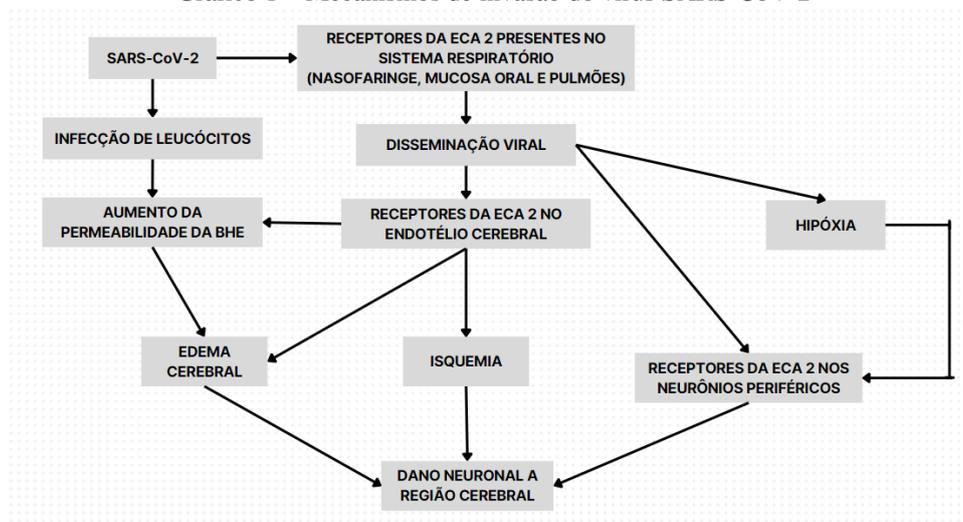
Como estratégia de busca, para a elaboração da revisão bibliográfica com natureza qualitativa, foram aplicados os seguintes DeCS (Health Science Descriptors), inseridas no título/resumo da obra, adaptando-se à língua utilizada nas publicações: i) manifestações neurológicas e pandemia do COVID-19; ii) complicações neurológicas e pandemia do COVID-19; e iii) pandemia do COVID-19 e neuropatias. Foram excluídos os estudos que apresentaram um ou mais destes critérios de exclusão: i) estudos com texto completo não disponível; e ii) estudos que, pelo resumo, não respondem à pergunta norteadora. Os rastreios que abordavam assuntos repetidos ou muito semelhantes foram escolhidos com a intenção de priorizar aqueles que oferecessem informações mais aprofundadas e pertinentes para a prática clínica.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Em 2022, nos Estados Unidos da América, foi publicada uma revisão sistemática abordando alguns dos mecanismos pelos quais o vírus do COVID-19 invade o Sistema Nervoso Central (SNC), chamados de “mecanismos de neuroinvasão”, entretanto, é citado que os mecanismos geralmente são extrapolados a partir do conhecimento de outros vírus (HENSLEY; MARKANTONE; PRESCOTT, 2022). Antes de sua disseminação, é importante lembrar que o SARS-CoV-2 é um vírus com facilidade para ligação com os receptores da enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), a qual está presente em diversas partes do corpo, porém em abundância no sistema respiratório (A IZQUIERDO-DOMÍNGUEZ et al., 2020). A partir de tal ligação, o vírus inicia seu processo de disseminação, sendo que um dos mecanismos citados é a invasão pelo SARS-CoV-2 nos terminais nervosos periféricos, que, assim, se dissemina retrogradamente via transporte de axônios, obtendo acesso ao SNC. Além disso, dados celulares

humanos sugerem que o vírus prospera em neurônios dopaminérgicos, levando a hipótese de que as disseminações transinápticas, além de causar complicações neurológicas, também causam problemas no centro cardiorrespiratório no tronco cerebral, colaborando para as manifestações respiratórias. Outro mecanismo citado traduz-se na hipótese da ligação do vírus pelas proteínas Spike com glicoproteínas nas células endoteliais, onde é armazenado em vesículas e torna-se capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Tal ideia é apoiada na detecção do SARS-CoV-2 dentro das células endoteliais dos capilares neurais durante procedimentos de autópsias. Entretanto, em outros estudos, foram encontradas poucas evidências em autópsias de replicação viral dentro do SNC. Ademais, foi citado o mecanismo que envolve células não-neurais, como células sustentaculares no epitélio olfatório, e, por fim, o mecanismo de infecção dos leucócitos pelo vírus, que forneceria um caminho para o cérebro durante as fases de alta inflamação e extravasamento capilar (HENSLEY; MARKANTONE; PRESCOTT, 2022).

Gráfico 1 – Mecanismos de invasão do vírus SARS-CoV-2



Fonte: adaptado de Nikitina; Chimagomedova; Levin (2022).

Os autores também citam os principais sinais e sintomas devido a esses mecanismos de invasão: alteração no paladar e olfato, cefaléia, alteração do nível de consciência, manifestações psiquiátricas, hipercoagulabilidade, convulsões, distúrbios de movimento, distúrbios no sistema nervoso periférico, mielite transversa, encéfalo mielite miálgica, síndrome da fadiga crônica, disfunção autonômica e distúrbios oculares (HENSLEY; MARKANTONE; PRESCOTT, 2022). Apesar do conhecimento desses processos patológicos de neuroinvasão, a todo momento novas descobertas são feitas e atualizadas sobre a patogénia do COVID-19.

Aprofundando nas manifestações e complicações neurológicas, em uma publicação de 2020, realizada na Espanha, é feita uma revisão da literatura sobre disfunção olfatória (DO) relacionada com a COVID-19. No estudo, é relatado o possível mecanismo patogênico da DO baseado em seu efeito sobre o neuroepitélio respiratório, através da ligação do vírus SARS-CoV-2 com seu receptor funcional, a ECA2, presente inclusive no SNC, impactando o olfato e a gustação. Tal tropismo foi relacionado à achados em autópsias de pacientes com COVID-19, como hiperemia e edema no tecido nervoso cerebral, neurônios degenerados, ácidos nucleicos do vírus no líquido cérebro-espinhal (LCE) e no tecido nervoso. Os autores reuniram estudos de diversos países com resultados sobre a prevalência da DO em pacientes com COVID-19, que variou de 5% a 85%, mas que apresentavam limitações por não realizarem busca ativa dos casos, mas sim relatar demandas espontâneas (A IZQUIERDO-DOMÍNGUEZ et al., 2020).

Jasti et al. (2020) também discorre sobre o processo de anosmia e ageusia, relatando que a perda do olfato pós infecção viral é secundária à congestão inicial da cavidade nasal, o qual posteriormente resulta na perda de pelos finos, que são as terminações nervosas das células receptoras olfativas, tornando essas células ineficazes em sua função de captação de odores na cavidade nasal. Outra explicação possível relatada pelos autores é que o vírus se concentra em maior quantidade nas narinas causando inflamação do nervo olfativo e significativos danos estruturais, levando a anosmia. Quanto à ageusia, estudos demonstraram que a língua tem uma expressão maior de receptores ECA2 quando comparada com os tecidos bucais e gengivais, o que representa uma alta taxa de ligação viral a esses receptores, levando à ageusia por danos aos receptores gustativos.

Sob a óptica do tropismo do SARS-CoV-2 com as células do SNC, um estudo brasileiro de 2020 ressalta a importância de entender as rotas virais até o SNC por sugerirem a gravidade das infecções (TULIUS; LIMA; ARAUJO, 2020). Os autores descrevem a rota do vírus através dos nervos olfatórios por transporte axonal como via mais comum à anosmia, porém a via hematogênica (através do endotélio vascular), demonstrada por estudos experimentais em macacos que observaram o trajeto do CoV ao cérebro, parece estar relacionada a uma infecção do SNC e manifestações mais graves (CABIRAC et al., 1994) (TULIUS; LIMA; ARAUJO, 2020). O SARS-CoV-2 apresenta de 10 a 20 vezes mais afinidade com os receptores da ECA2, indicando que sua interação com tais receptores no SNC pode iniciar um ciclo viral com dano neuronal. O estudo relata desordens neurológicas em algumas infecções virais respiratórias, ressaltando que em CoVs previamente vistas já haviam manifestações como convulsões febris, tontura, perda de consciência, encefalomielite e encefalite. O estudo também descreve alguns relatos de caso em que, além da disfunção olfativa e gustativa, foi observado casos de condições

raras, como: encefalopatia necrosante, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller-Fisher, polineurite craniana e até mesmo presença do vírus no lobo frontal que foi fatal em paciente com Parkinson. Dentre todos os casos, o AVC foi a desordem neurológica mais frequente, inclusive em pacientes mais novos (TULIUS; LIMA; ARAUJO, 2020).

Nesse contexto, tendo em vista as queixas de vários pacientes acerca da perda do paladar durante a infecção pelo SARS-CoV-2, um estudo coreano de 2020 retrata um relato de caso onde estão evidenciadas disfunções olfativas e gustativas em um paciente com espondilite anquilosante tratado com etanercepte durante a COVID-19. Assim, apesar de existir um consenso acerca da anosmia e ageusia como sintomas frequentes na fase inicial da infecção pelo SARS-CoV-2, o presente estudo busca esclarecer como os agentes imunossupressores afetam tais manifestações neurológicas. Nesse contexto, uma paciente de 53 anos com hipertensão arterial sistêmica controlada com o inibidor do fator de necrose tumoral alfa, foi diagnosticada com COVID-19. Um mês após isso, tal paciente apresentou anosmia e ageusia, ambos confirmados por testes neurológicos, dois dias antes da conversão soronegativa do SARS-CoV-2. Assim, tem-se que tais manifestações podem ter sido retardadas pelo uso de etanercepte durante a COVID-19. Logo, apesar do desconhecimento acerca dos mecanismos patológicos exatos presentes na disfunção olfativa e gustativa durante a infecção por COVID-19, tendo os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 como a principal porta de entrada para o vírus, sugere-se uma associação de tais sintomas com o medicamento citado (LEE; LEE., 2020). Entretanto, o artigo apresenta algumas limitações, dentre elas, o fato de ser um relato de um único caso, tendo uma escassez de informações e ausência de situações semelhantes retratadas na literatura. Além disso, tem-se o pouco conhecimento da fisiopatologia da COVID-19 como um fator limitante.

Embora as vias de entrada do vírus SARS-CoV-2 sejam bem documentadas, Vonck et al. (2020), em um estudo retrospectivo europeu de 2020, enfatizou que, apesar da tempestade de citocinas pró-inflamatórias, estados propensos de ocorrer no estado de desbalanço metabólico e insultos cerebrais, como convulsões e epilepsias, não são muito relatadas e não há como afirmar que estas decorrem devido ao COVID-19. O estudo ainda descreve que manifestações neurológicas foram observadas em 36,4% em 214 pacientes de Wuhan, mais comuns em pacientes com infecção severa (45,5%) e que, dentre as doenças cerebrovasculares, observa-se a elevação de proteína C reativa (PCR) e D-Dímero como sinais prévios de complicações, em que muitos casos evoluem para acidente vascular cerebral (AVC).

Destacando a necessidade de descrever as principais complicações neurológicas decorridas da COVID-19, um estudo de revisão sistemática em 2020 analisou 87 artigos sobre

as manifestações neurológicas em pacientes maiores de 18 anos de idade. O estudo relata que desordens de olfato e gustação, principalmente anosmia, parecem estar presentes na maioria dos pacientes, especialmente em mulheres e pessoas com diagnóstico prévio de rinite alérgica. Diferentes relatos descrevem diferentes sintomas neurológicos, porém o AVC aparece em 41% dos relatos, 26% reportaram disfunções olfativas e/ou gustativas, 18% relataram encefalopatia, 10% mencionaram meningoencefalite, 4% alegaram convulsões e o restante (14%) discorreram sobre outras manifestações, que incluem: consciência afetada, edema cerebral, cefaleia, tontura, mania aguda, hipertensão intracraniana, desmielinização cerebral, vasculopatia e alterações no EEG (ORRÙ et al., 2020).

Em outro estudo de revisão sistemática da Índia, Yadav et al. (2021) analisaram 21 artigos selecionados, no qual os resultados demonstraram que houve acometimento do SNC em 36,4% dos pacientes portadores do vírus, sendo a cefaléia a manifestação neurológica mais comum, enquanto no Sistema Nervoso Periférico foi a perda do olfato e paladar. Além disso, há uma taxa de 14% de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) progredirem para complicações neurológicas pelo COVID-19. O estudo também descreve a Síndrome de Long Haule, uma doença crônica do COVID-19 que ocorre possivelmente devido a uma resposta imune deficitária ou presença de HLA específico, que impossibilita a remoção viral completa.

Nessa perspectiva, o AVC possui papel de destaque dentre as complicações neurológicas da COVID-19, foco de uma publicação de 2020, realizada na Itália, que relata o caso de 6 pacientes mais novos do que 55 anos que foram diagnosticados com AVC e COVID-19, entre março e abril de 2020. Febre, mialgia, tosse e dispneia foram os sintomas mais comuns e a área mais envolvida foi a artéria cerebral média, com pacientes apresentando baixo comprometimento dos pulmões e alto nível de D-Dímero. 5 indivíduos obtiveram alta e 1 foi à óbito. Os autores consideram que a infecção por COVID-19 gera um estado pró-inflamatório e de hipercoagulabilidade, além de hipóxia e imobilização, as quais contribuem para risco maior de eventos tromboembólicos arteriais e venosos (ASHRAFI et al., 2020). Tal estudo alicerça que o papel imunobiológico do hospedeiro na resposta exacerbada frente ao COVID-19 é a principal causa de complicações.

Rhenson et al. (2022) também destacou o papel da tempestade de citocinas no estado pró-inflamatório, responsável por algumas complicações em pacientes já curados, como: neurogênese hipocampal prejudicada, oligodendrócitos diminuídos e desmielinização. Os autores citam que, como o vírus COVID-19 consegue evitar a vigilância imunológica inata se opondo a sinalização do interferons (IFN) tipo 1, efeitos benéficos dos inibidores de Janus

Kinase (JAK) na COVID-19 grave podem ser obtidos, incluindo a inativação de IFN-tipo 2, que substitui o efeito negativo silenciando a via do IFN-tipo 1.

Ademais, um estudo russo publicado em 2022 busca entender as principais complicações neurológicas do COVID-19, destacando também o AVC. Nessa revisão sistemática, as complicações neurológicas foram observadas em 36,7% em pacientes com COVID-19, incluindo o sexo masculino, idade maior que 65 anos, tabagismo, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares como fatores de vulnerabilidade. Foi analisado que entre 20% e 55% dos pacientes hospitalizados demonstraram sinais laboratoriais de coagulopatia a partir de dados como aumento do nível de D-dímero, alongamento do tempo da trombina, trombocitopenia moderada e diminuição dos níveis de fibrinogênio. Além disso, 58% dos pacientes com COVID-19 apresentam anticorpos antifosfolípeos que acarretam o estado de hipercoagulabilidade e trombótico. Os autores observam que na fase aguda da doença, o AVC isquêmico é mais frequentemente observado, ocorrendo em 90,3% dos casos, sendo que 65% a 70% dos casos tem causa idiopática, enquanto 9,9% a 22% dos casos ocorrem devido ao embolismo cardíaco. A encefalopatia causa degradação das funções cognitivas e são vistas de 43% a 66,8% em pacientes hospitalizados pela COVID-19. O estudo ainda relata a cerebrolisina como tratamento mais efetivo no AVC decorrente da COVID-19, pela sua ação de suporte neuronal por neuroregeneração e neuroplasticidade, além de diminuir a inflamação neuronal (NIKITINA; CHIMAGOMEDOVA; LEVIN, 2020).

Zhao et al. (2021) também relatou na China que os pacientes com COVID-19 apresentam uma taxa 7,5 vezes maior de sofrer AVC isquêmico do que pacientes com Influenza. Esta doença cerebrovascular ocorre mais frequentemente em pacientes com infecções graves (5,7%), podendo ser o sintoma principal, sendo a maioria de forma isquêmica e pequena parte hemorrágica, estipulando-se que a causa da hemorragia seja devido à trombocitopenia.

Ainda que as produções supracitadas corroborem com a imunofisiopatologia disseminada na comunidade de saúde, possuem limitantes de força de evidência, como: não realizar um estudo de meta-análise. Em contraponto, em um estudo mais robusto na China, Luo et al. (2021) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise sobre as características do AVC isquêmico após infecção por SARS-CoV-2. A pesquisa selecionou, ao todo, 280 pacientes com AVC isquêmico e COVID-19, que representam 2% da prevalência em 26.691 participantes. As proporções combinadas de hipertensão (66%), dislipidemia (48%) e diabetes (40%) também foram associadas à condição. A causa ainda é nebulosa, porém a hipótese mais aceita atualmente refere-se à tempestade de citocinas inflamatórias, que causam um estado de

hipercoagulabilidade e dano endotelial, sem deixar de lado a relação dos receptores de ECA2 e sua função de gatilho para eventos vasoconstritores (SCHOLZ, et al.).

Dentre os relatos de casos que diferem do AVC, Karapanayiotides et al. (2020), nos Estados Unidos, descreveram o quadro de um paciente com COVID-19 associada a leucoencefalite hemorrágica aguda (LEHA) com hemorragia macroscópica localizada nos gânglios da base, rodeados por edema que se estendia até a ínsula e com padrão de desmielinização concêntrico. A análise de líquido cefalorraquidiano (LCR) foi negativa para SARS-CoV-2, o que não garante uma invasão direta do vírus ao SNC. O paciente evoluiu bem e com regressão da hemorragia, controverso ao que normalmente ocorre. Não se sabe se o bom prognóstico está associado ao uso prévio de anakinra ou ao COVID-19.

Outro relato de caso de Kakakdia et al. (2020) dos Estados Unidos da América, baseia-se na ocorrência de encefalopatia leve com lesão reversível de esplênio (MERS) em um paciente infectado pelo SARS-CoV-2. O relatório em questão apresentou um caso de MERS em um paciente com anticorpos de COVID-19 e marcadores pró-inflamatórios elevados, além de apresentar febre, encefalopatia, e alterações neurológicas incluindo desorientação, desatenção e bradifrenia sem déficits locais, com total resolução em um período de duas semanas. Concluindo, os autores propuseram uma possível associação da resposta autoimune do nosso organismo frente à infecção pelo SARS-Cov-2, evidenciada anteriormente em outros quadros de autoimunidade do COVID-19, ao quadro de MERS, demonstrado no relato de caso abordado. No entanto, tal estudo apresenta algumas limitações, por se basear em suposições devido ao pouco conhecimento científico atual referente à fisiopatologia da MERS e ao mecanismo de autoimunidade como resposta à infecção pelo SARS-CoV-2. Porém, tal artigo possui um caráter inovador ao ser o primeiro trabalho a associar a infecção do COVID-19 ao quadro clínico de MERS.

A Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível também foi alvo de um relato de caso, no qual Cariddi et al. (2020) descrevem o quadro de uma mulher com 64 anos, hipertensa, dislipidêmica e com Fibrilação Atrial que testou positivo em teste de swab nasofaríngeo para SARS-CoV-2. Os autores explicam que a Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível ocorre quando há acometimento do nível de consciência de forma aguda, cefaléia, distúrbios visuais e convulsões concomitante à edema vasogênico, envolvendo as regiões parietais e occipitais de maneira bilateral. Esta síndrome está relacionada à invasão do SARS-CoV-2 pelos receptores da ECA-2, podendo alcançar a região cerebral e causar disfunção endotelial cerebrovascular da barreira hematoencefálica, cursando com edema vasogênico.

Por fim, Shahid et al. (2021) apresentou um relato de caso de infecção pelo SARS-CoV-19 com progressão para paralisia diafragmática unilateral. Os autores destacam que a COVID-19 pode afetar não somente as vias aéreas superiores e o pulmão, como também o músculo diafragmático, devido ao seu potencial de invasão de tecidos musculares nervosos, provocando hipóxia consequentemente.

À vista disso, uma revisão de literatura acerca das manifestações neurológicas da COVID-19 publicada no ano de 2020, demonstra 2 séries de casos que retratam as complicações que abrangem tal assunto. O primeiro é uma série de casos retrospectivos sobre manifestações neurológicas da China, que relataram os pacientes em dois grupos. O grupo de doentes graves tinha 88 pacientes, enquanto havia 126 pacientes no grupo de não doentes graves. Os pacientes do grupo gravemente doente eram significativamente mais velhos ($58,2 \pm 15$ anos Vs. $48,9 \pm 14,7$ anos) com condições comórbidas, especialmente hipertensão. Surpreendentemente, o grupo gravemente doente tinha sintomas menos típicos do coronavírus, como febre e tosse seca. Os sintomas do SNC relatados foram significativamente mais comuns em casos graves, em que houve tontura e cefaleia. O segundo artigo é uma série de casos prospectivos de 58 pacientes da França. Conforme avaliado pelo método de avaliação para a escala CAM-ICU da unidade de terapia intensiva, a agitação foi o sintoma mais comum 40/58 (69%) seguido pela confusão 26/40 (65%). Os sinais do trato corticoespinhal estavam presentes em 39/58 (67%) e uma síndrome disexecutiva no momento da alta foi observada em 14/39 (36%). Assim, evidenciou-se o fato das manifestações neurológicas na infecção pelo SARS-CoV-2 não serem tão incomuns, sendo necessária uma detecção e tratamento adequado precoce para evitar complicações futuras mais graves (KANWAR; BAIG; WASAY, 2020).

Ainda discorrendo sobre as manifestações neurológicas, Tan et al. (2020) realizou uma revisão sistemática na Austrália e Estados Unidos da América, no qual concluiu que as principais manifestações incluem: fadiga (33,2%), dispneia neurológica (26,7%), mialgia (16%), cefaleia (9,2%) e náuseas (5,1%). Além disso, o artigo discorre sobre as manifestações periféricas e centrais junto ao manejo clínico e de complicações trombóticas da COVID-19. Os autores ressaltam que há uma grande variedade das manifestações neurológicas, devido ao potencial neuroinvasivo do SARS-CoV-2. Não obstante, uma análise brasileira de 2023 também evidenciou tais sintomas, porém, no estudo, a cefaleia foi mais prevalente (65,8%) em comparação com a fraqueza muscular (51,8%) dentre 1.194 pessoas estudadas. Porém, os autores ressaltam que tais dados foram autorreferidos pelos pacientes estudados.

Outras manifestações neurológicas foram descritas em uma revisão sistemática clínica da Suíça e Bélgica, do ano de 2020, na qual houve análise de 42 artigos (16 séries de casos e

26 relatos de casos) que observaram 903 pacientes com manifestações neurológicas decorrentes do SARS-CoV-2. Obteve-se que 826 (91%) foram compatíveis com invasão direta e 445 (53%) destes apresentaram hipoanosmia ou anosmia, 371 (45%) relataram disgeusia ou ageusia, 4 (0,5%) apresentaram meningoencefalite, 3 (0,3%) apresentaram ambliopia por impacto no nervo óptico, em 1 caso (0,1%) ocorreu envolvimento do 3º Nervo Craniano (Oculomotor), 1 (0,1%) teve sintomas compatíveis de mielite e 1 (0,1%) manifestou sintomas da Síndrome da Maldição de Ondine, que indica envolvimento do tronco cerebral (SCOPPETTUOLO; BORRELLI; NAEIJE, 2020).

Por conseguinte, corroborando com o ponto de vista abordado, Adorni et al. (2020) realizaram um estudo transversal que possui o objetivo principal de associar a relação de sintomas auto relatados hospitalizados. Foi evidenciado que, das 171.310 pessoas que responderam à pesquisa, 4392 dos 4785 entrevistados com resultados conhecidos do teste NPS com os resultados do teste de swab nasofaríngeo do COVID-19 em indivíduos não foram hospitalizados. Dentre estes, mais de 19% (856 pessoas) apresentaram testes NPS positivos, relatando mialgia, distúrbios olfativos e do paladar, tosse e febre, enquanto 7,7 % encontram-se assintomáticos. Assim, a análise de regressão múltipla mostrou que distúrbios olfativos e do paladar, mialgia e tosse estavam associados à positividade do NPS. Desse modo, tais resultados e evidências sugerem que os sintomas autorreferidos pelos indivíduos em questão são indicadores confiáveis da infecção por SARS-CoV-2. Assim, cerca de 12,1% dos entrevistados sintomáticos não foram diagnosticados e devidamente tratados, contribuindo para a propagação da infecção.

Reforçando os mecanismos patológicos citados anteriormente, uma revisão sistemática, de 2020, demonstra o neurotropismo do SARS-CoV-2 por meio de manifestações neurológicas dos indivíduos portadores da infecção. Carod-Artal (2020) descreve que os fatores virais (mutações em genes específicos que aumentam a virulência do SARS-CoV-2) e os fatores associados ao hospedeiro (idade, comorbidades, imunossupressão), além da interação entre os vírus e o hospedeiro, são as condições que podem explicar o diferente nível de neurotropismo, invasão do SNC e neurovirulência do SARS-CoV-2 nos hospedeiros humanos. Em primeiro lugar, tem-se que os mecanismos patogênicos subjacentes após danos neurológicos, sejam eles relacionados com fatores específicos do hospedeiro individual ou se são devido a fatores associados à neurovirulência e neurotropismo do SARS-CoV-2. O grau real de neurotropismo do SARS-CoV-2 ainda deve ser monitorado; a presença de SARS-CoV-2 no líquido cefalagraxiado de pacientes que sofrem de COVID-19 e encefalite deve ser demonstrada; e a análise e sequenciação do vírus em amostras de tecido necropsia. Assim, apesar de trazer dados

científicos concretos e importantes acerca do tema abordado, tal estudo apresenta uma limitação comum aos outros artigos dessa área de pesquisa, que consiste na falta de conhecimento científico relacionado ao mecanismo associado às complicações neurológicas, o seu tipo e gravidade no que diz respeito aos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

Já em um estudo alemão de 2022, Meyer et al. (2022) revisou como o SARS-CoV-2 afeta o cérebro, sugerindo alterações metabólicas corticais e subcorticais em casos de encefalite pós-infecciosa, além de possível associação a processos neurodegenerativos, lesões focais como a hiposmia, reversão de disfunção frontoparietal em até 6 meses em pacientes na UTI e, por último, análise sobre a síndrome pós-COVID-19. A partir disso, a imagem molecular pode ser usada para o entendimento do acometimento nervoso central do COVID-19, destacando os métodos PET e SPECT. Os autores observaram que grande parte dos pacientes internados apresentam encefalopatia devido ao COVID-19 (cerca de 70%). Ademais, observa-se que as alterações do SNC dependem do envolvimento temporal, no qual a longo prazo há sintomas como comprometimento cognitivo subjetivo e fadiga, que ocorre com maior predominância em pacientes com menos de 50 anos e tem taxa de hospitalização menor que 30%. O uso da imagem do PET-CT não prova a causalidade, porém é útil para compreensão dos mecanismos da doença e fornecer complicações importantes por correlacionar as alterações metabólicas na região frontoparietal no acometimento da encefalopatia por COVID-19.

A Síndrome Neurológica Pós-Covid também foi alvo de uma revisão sistemática na Austrália em 2020, caracterizada por manifestações como fraqueza muscular e outras formas de miopatias, relatadas em sobreviventes de SARS-COV em Hong Kong. Tissa; Crewther, (2020) ainda relataram os efeitos a longo prazo no humor e as alterações neurológicas associadas a infecção do SNC como, depressão, alteração do sono, ansiedade, efeitos observados por 70 médicos. Outrossim, os autores descrevem um outro estudo com 714 pacientes na China, o qual comprovou que 97% dos pacientes apresentaram transtorno de estresse pós-traumático grave (TEPT) após a infecção por COVID-19.

Em vista da análise de complicações pós-COVID, um relato de caso de 2022 analisa o quadro de um paciente de 46 anos, sem sequelas neurológicas prévias, com Diabetes Mellitus tipo 2 há 2 anos e hipertensão arterial sistêmica há 6 meses (ambos com tratamento). Suárez-Sánchez et al. (2022) relataram que o paciente apresentou mal-estar geral, rinorreia, astenia, febre, dispneia crescente e dor torácica opressiva, realizou PCR para SARS-CoV-2 que foi positivo, logo em seguida medindo 63% de saturação em ar ambiente e agravo da dispneia levando a internação. Após alta hospitalar, houve dificuldade de concentração, perda de memória recente, dispneia moderada, diminuição da força muscular dos membros, dificuldade

para deambular, dor em região occipital irradiando para parte cervical com intensidade 8/10. Realizou-se estudo das velocidades de condução nervosa, potenciais evocados somatossensoriais e eletromiografia das extremidades inferiores e superiores que foram compatíveis com polineuropatia mista pós-COVID, que acometeu as 4 extremidades. A partir deste caso, os autores apresentam a Síndrome de Nevoeiro e Neuropatia Mista como possíveis complicações da doença pós-COVID-19, as quais podem ter mortalidade menor com preparo e capacitação adequados para detecção dos sintomas neurológicos. Porém, em casos de portadores de doenças crônicas, é difícil a distinção da causa das manifestações neurológicas pelo estado Pós-COVID-19 ou pela exacerbação da doença crônica. Já a Névoa Mental, ou “Brain Fog”, não tem mecanismo claro, mas pode ocorrer em virtude de alta carga viral em pacientes com COVID-19 envolvendo o SNC, acarretando comprometimento metabólico neuronal e assim levar ao estado neuroinflamatório, ruptura da barreira hematoencefálica, microvasculite e hipóxia.

Ainda sobre a Síndrome Pós-Covid, na Alemanha também houve uma revisão sistemática em 2022 dedicada ao tema. Os autores reforçam que o COVID-19 pode gerar consequências neurológicas, sendo predominantemente no período pós-agudo. Nesse sentido, o Long-COVID (LCS) e a Síndrome Pós-COVID-19 (PCS) são destaques, ocorrendo principalmente manifestações de cefaléia (44%), déficit cognitivos, neuropatia, mialgia e fadiga. Além disso, tal período pode levar a maior possibilidade (aumento de 50%) de ocorrer doença cerebrovascular, como Acidente Vascular Cerebral (AVC) e Isquemia Transitória. É evidenciado que deve haver acompanhamento sobre os sintomas neurológicos que persistem após 3 meses e, caso seja confirmado uma resposta imune envolvida, o tratamento imunomodulador deve ser individualizado, possibilitando a realização de tratamento sintomático e de neuroreabilitação (FRANKE; BERLIT; PRÜSS, 2022).

Dentre os déficits cognitivos, um estudo brasileiro de 2022 evidenciou que problemas de memória foi a mais prevalente, ocorrendo em 71,43% dos pacientes avaliados com Síndrome pós-COVID através do Mini Exame do Estado Mental. Ademais, outros sintomas prevalentes, relatados pelos pacientes, foram: irritabilidade, dificuldade para resolver problemas e impaciência. A hipótese levantada para os problemas de memórias, descritos como mais intrigantes, foi multifatorial, envolvendo danos diretos pelo vírus ao córtex e estruturas subcorticais adjacentes, bem como trauma psicológico e efeitos indiretos devido ao comprometimento sistêmico (SOUZA V; SOUZA L; ZANELLA, 2022).

Por fim, ainda a respeito da associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e os mecanismos de dano neurológico, uma revisão sistemática com metanálise de 2022 propõe 3

hipóteses teóricas para elucidar os fenômenos observados. Segundo a primeira teoria, os mecanismos patogênicos responsáveis pelas complicações neurológicas de longo prazo na infecção pelo SARS-CoV-2, possui duas fases, uma aguda, a qual está ligada à patogênese relacionada ao início das complicações neurológicas observadas em paciente infectados pelo COVID-19, e outra pós-aguda, associada à patogênese responsável pela persistência duradoura das complicações neurológicas pós-COVID. A segunda teoria aborda os sintomas pós-COVID sob a perspectiva de um sistema dinâmico, destrinchando os seus conceitos fundamentais, como atratores, criticidade e parâmetros associados. A terceira e última teoria consiste na associação do neurofeedback como uma terapia útil e promissora para complicações neurológicas pós-COVID (ORENDÁČOVÁ; KVAŠŇÁK, 2022). Porém, vale ressaltar que, apesar de trazer um assunto bem elaborado e baseado em evidências científicas concretas, tal estudo apresenta algumas limitações, como o conhecimento limitado acerca da fisiopatologia exata e duração geral das complicações neurológicas pós-COVID.

Sob esse viés, um artigo indiano publicado no ano de 2020 consiste em uma revisão sistemática na qual associa a ocorrência de distúrbios neurológicos com a infecção pelo COVID-19. O artigo, além de discutir os mecanismos pelos quais o vírus SARS-CoV-2 pode afetar o sistema nervoso, também aborda a importância de reconhecer e tratar essas manifestações neurológicas, pois podem ter consequências a longo prazo para os pacientes. Os autores destacam a importância de reconhecer e tratar as manifestações neurológicas da COVID-19, além de enfatizar a necessidade de investimentos em pesquisa e infraestrutura para uma melhor compreensão dos efeitos do vírus no sistema nervoso (AGGARWAL; SINGHAL; BHATT, 2020).

Tabela 1: Referente aos principais achados nos artigos selecionados

| AUTOR, ANO | TIPO DE ESTUDO | PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES |
|-----------------------------------|-----------------------|---|
| Izquierdo-Dominguez, et al., 2020 | Revisão de Literatura | O receptor funcional do COVID é a ECA2, fato que pode causar desde Disfunção Olfatória até hiperemia e edema no tecido nervoso cerebral, neurônios degenerados, ácidos nucleicos do vírus no líquido cérebro-espinal (LCE) e no tecido nervoso, o que justifica complicações mais graves. |
| Tulius, et al., 2020 | Revisão de Literatura | Manifestações neurológicas mais graves ocorrem por via hematogênica, ou endotélio vascular. |
| Orrù, et al., 2020 | Revisão Sistemática | O AVC foi a complicação mais prevalente. |
| Vonck, et al., 2020 | Revisão de Literatura | A elevação do PCR e do D-Dímero são sinais de evolução para AVC. |
| Luo, et al., 2021 | Revisão Sistemática | A tempestade de citocinas pro-inflamatórias ativa um estado de hipercoagulabilidade e dano endotelial, induzindo complicações como o AVC. |

| | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--|
| | com meta-análise | |
| Karapanayiotides, et al., 2020 | Relato de Caso | Propagação do COVID-19 por via hematoencefálica e aumento da permeabilidade devido inflamação sistêmica podem estar envolvidos na LEHA. |
| Kakadia, et al., 2020 | Relato de Caso | Possível associação da resposta autoimune do nosso organismo frente à infecção pelo SARS-Cov-2 ao quadro de MERS, demonstrado no relato de caso abordado. |
| Aggarwal, et al., 2020 | Revisão Sistemática | Discute os mecanismos pelos quais o vírus SARS-CoV-2 pode afetar o sistema nervoso e a importância de reconhecer e tratar precocemente. |
| Orendáčová, Kvašňák, 2022 | Revisão Sistemática com meta-análise | Associação do neurofeedback como uma terapia útil e promissora para complicações neurológicas pós-COVID. |
| Adorni, et al., 2020 | Estudo Transversal | Distúrbios olfativos e do paladar, mialgia e tosse estavam associados à positividade do NPS, sugerindo que os sintomas autorreferidos pelos indivíduos em questão são indicadores confiáveis da infecção por SARS-CoV-2. |
| Carod-Artal, et al., 2020 | Revisão Sistemática | Os fatores virais e os fatores associados ao hospedeiro, bem como a interação entre os vírus e o hospedeiro, são as condições certas que podem explicar o diferente nível de neurotropismo, invasão do SNC e neurovirulência. |
| Lee, et al., 2020 | Relato de Caso | Evidencia-se disfunção olfatória e gustativa em uma paciente com EA tratada com etanercepte durante COVID-19, discutindo se este agente afeta positiva ou negativamente o curso da COVID-19 em humanos. |
| Hensley, et al., 2022 | Revisão Sistemática* | Discute os mecanismos de invasão do vírus e compara com autópsias prévias. |
| Wijeratne, et al., 2020 | Revisão Sistemática* | Enfatiza os mecanismos fisiopatológicos, evidenciando a alta mortalidade dos idosos com a presença de processos inflamatórios crônicos de baixo grau e níveis de ECA-2 fora da normalidade. |
| Renson, et al., 2022 | Revisão Sistemática* | Enfatiza algumas morbidades em pacientes já curados, como, neurogênese hipocampal prejudicada, oligodendrócitos diminuídos e desmielinização. |
| Kumar, et al., 2020 | Revisão de Literatura. | Aborda diferentes manifestações clínicas envolvendo SNC e SN periférico. |
| Nikitina, et al., 2021 | Revisão Sistemática* | Evidencia manifestações neurológicas durante e pós-COVID-19 em idosos. Além disso, trata a ativação de processos oxidativos pelo vírus como impedimento das funções mitocondriais. |
| Jasti, et al., 2020 | Revisão Sistemática* | Alguns dos sintomas respiratórios são secundários a invasão pelo vírus ao centro respiratório. O vírus infecta principalmente as células nervosas da medula oblonga. Além disso, encefalopatia hemorrágica necrosante aguda ocorre devido à tempestade de citocinas intracraniana, que leva a quebra da barreira hematoencefálica, |
| Yadav, et al., 2021 | Revisão Sistemática | Relata que diferentes mecanismos levam a diferentes manifestações. Ademais, a síndrome de Long Haule é a doença crônica do COVID-19 que ocorre possivelmente por resposta imune deficitária ou presença de HLA específico que impossibilita remoção viral completa. |
| Scoppettuolo, Borrelli, Naije, 2020 | Revisão Sistemática | Identificou que a maioria dos pacientes estudados foram compatíveis com invasão direta e apresentaram hipoanosmia ou anosmia e disgeusia ou ageusia, além de uma minoria apresentar meningoencefalite, ambliopia, envolvimento do 3º Nervo Craniano (Oculomotor), mielite e sintomas da síndrome da maldição de Ondine, que indica envolvimento do tronco cerebral . |
| Meyer, et al., 2022 | Revisão Sistemática | Grande parte dos pacientes internados apresentam encefalopatia devido ao COVID-19 (cerca de 70%) e observa-se que as alterações do SNC dependem do envolvimento temporal. O uso da imagem do PET-CT não |

| | | |
|--------------------------------------|---------------------|---|
| | | prova a causalidade, porém é útil para compreensão dos mecanismos da doença e fornecer complicações importantes por correlacionar as alterações metabólicas na região frontoparietal no acometimento da encefalopatia por COVID-19 . |
| Franke, Berlit, Pruss, 2022 | Revisão Sistemática | O Long-COVID (LCS) e a síndrome pós-COVID-19 (PCS) podem manifestar déficit cognitivos, neuropatia, mialgia, cefaleia e fadiga. Além de ocorrer maior possibilidade (aumento de 50%) de ocorrer doença cerebrovascular. |
| Nikitina, Chimagomedova, Levin, 2022 | Revisão Sistemática | Na fase aguda do COVID-19, o AVC isquêmico é o mais frequente observado, sendo que a maioria dos casos tem causa idiopática. A encefalopatia causa degradação das funções cognitivas e são vistas de 43% a 66,8% em pacientes hospitalizados por COVID-19. |
| Zhao, et al., 2021 | Revisão Sistemática | Pacientes com COVID-19 apresentam uma taxa maior de sofrer AVC isquêmico do que pacientes com influenza. |
| Cariddi, et al., 2020 | Relato de Caso | Artigo relata caso de Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível, relacionada à invasão do SARS-CoV-2 pelos receptores da ECA-2, podendo alcançar a região cerebral causando disfunção endotelial cerebrovascular da barreira hematoencefálica cursando com edema vasogênico. |
| Suárez-Sánchez, et al., 2022 | Relato de Caso | Observou-se a Síndrome de Nevoeiro e Neuropatia Mista como possíveis complicações da doença pós-COVID-19. |
| Shahid, et al., 2021 | Relato de Caso | Caso de SARS-CoV-2 com progressão para paralisia diafragmática unilateral, o que indica que a COVID-19 pode afetar o musculo diafragmático. |
| Souza V; Souza L; Zanella, 2022 | Relato de Casos | Problemas de memória foram os déficits cognitivos mais prevalentes na Síndrome Pós-COVID, provavelmente devido à danos diretos pelo vírus ao córtex e estruturas subcorticais adjacentes, bem como trauma psicológico e efeitos indiretos devido ao comprometimento sistêmico. |

Fonte: os Autores (2023)

4 CONCLUSÃO

Em suma, nota-se que, apesar das manifestações e complicações respiratórias possuírem maior destaque no meio popular e científico pela infecção por SARS-CoV-2, as manifestações e complicações neurológicas não devem ser subestimadas. Ademais, notou-se que a infecção pelo vírus da COVID-19 pode causar manifestações tanto no sistema nervoso periférico, com a tal referida anosmia, quanto no sistema nervoso central. Neste último, observa-se complicações difusas, sendo que o Acidente Vascular Cerebral foi o mais prevalente e discutido. Além disso, não se deve esquecer que alterações nesse sistema podem ocorrer até mesmo após a resolução da infecção, manifestando-se, principalmente, como a Síndrome Pós-COVID. Deve-se disseminar a importância de reconhecer e tratar tais condições neurológicas decorridas do COVID-19, pois podem ter consequências fatais ou a longo prazo para os pacientes. Logo, esta revisão bibliográfica tem como objetivo fomentar e subsidiar estudos posteriores sobre o COVID-19 para melhor abordagem terapêutica por meio da compreensão de toda sua fisiopatologia. Todavia, muitos estudos possuem diferentes metodologias e diferentes populações estudadas, portanto, faz-se necessário mais estudos padronizados para

que se possa compreender os efeitos do vírus no sistema nervoso e, assim, buscar o manejo adequado para a problemática.

REFERÊNCIAS

- ADORNI, Fulvio et al. Self-Reported Symptoms of SARS-CoV-2 Infection in a Nonhospitalized Population in Italy: Cross-Sectional Study of the EPICOV19 Web-Based Survey. **JMIR public health and surveillance**, v. 6, n. 3, p. e21866–e21866, 18 set. 2020. DOI: [10.2196/21866](https://doi.org/10.2196/21866)
- AGGARWAL, A.; SINGHAL, T.; BHATT, M. Neurology and COVID-19: Acting now. Preparing for future. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 23, n. 4, p. 433–433, 1 jan. 2020. DOI: [10.4103/aian.AIAN_513_20](https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_513_20)
- ASHRAFI, F. et al. COVID-19-related strokes in adults below 55 years of age: a case series. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 8, p. 1985–1989, 24 jun. 2020. DOI: [10.1007/s10072-020-04521-3](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04521-3)
- BARROS, Gustavo et al. Analysis of neurological disorders in people who had COVID-19 in Brazil. *Brazilian Journal of Development*, v.9, n.5, p.17749-17758, 22 may. 2023. DOI: [10.34117/bjdv9n5-217](https://doi.org/10.34117/bjdv9n5-217)
- BHAVIKA, Kakadia et al. Mild encephalopathy with reversible splenium lesion (MERS) in a patient with COVID-19. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 79, p. 272–274, 1 set. 2020. DOI: [10.1016/j.jocn.2020.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.07.009)
- CABIRAC, G. F. et al. Entry of coronavirus into primate CNS following peripheral infection. **Microbial Pathogenesis**, v. 16, n. 5, p. 349–357, 1 maio 1994. DOI: [10.1006/mpat.1994.1035](https://doi.org/10.1006/mpat.1994.1035)
- CARIDDI, Lucia P. et al. Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in a COVID-19 patient. **Journal of Neurology**, v. 267, n. 11, p. 3157–3160, 24 jun. 2020. DOI: [10.1007/s00415-020-10001-7](https://doi.org/10.1007/s00415-020-10001-7)
- CAROD-ARTAL, Francisco J. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. **Revista De Neurologia**, v. 70, n. 09, p. 311–311, 1 jan. 2020. DOI: [10.33588/rn.7009.2020179](https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179)
- COOMES, E. A.; HOURMAZD HAGHBAYAN. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. **Reviews in Medical Virology**, v. 30, n. 6, p. 1–9, 26 ago. 2020. DOI: [10.1002/rmv.2141](https://doi.org/10.1002/rmv.2141)
- FRANKE, Christiana; BERLIT, Peter; PRÜSS, Harald. Neurological manifestations of post-COVID-19 syndrome S1-guideline of the German society of neurology. **Neurological Research And Practice**, [S.L.], v. 4, n. 1, 18 jul. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s42466-022-00191-y>.
- HENSLEY, M.; MARKANTONE, D. M.; PRESCOTT, H. C. Neurologic Manifestations and Complications of COVID-19. **Annual Review of Medicine**, v. 73, n. 1, p. 113–127, 27 jan. 2022. DOI: [10.1146/annurev-med-042320-010427](https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-010427)
- IZQUIERDO-DOMÍNGUEZ, A. et al. Olfactory Dysfunction in the COVID-19 Outbreak. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v. 30, n. 5, p. 317–326, 2 out. 2020. DOI: [10.18176/jiaci.0567](https://doi.org/10.18176/jiaci.0567)

JASTI, M. et al. A review of pathophysiology and neuropsychiatric manifestations of COVID-19. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 6, p. 2007–2012, 3 jun. 2020. DOI: [10.1007/s00415-020-09950-w](https://doi.org/10.1007/s00415-020-09950-w)

KANWAR, D.; BAIG, Abdul M.; WASAY, M. Neurological manifestations of COVID-19. **Journal of Pakistan Medical Association**, n. 0, p. 1–1, 1 jan. 2020. DOI: [10.5455/JPMA.20](https://doi.org/10.5455/JPMA.20)

KARAPANAYIOTIDES, Theodoros et al. Concentric demyelination pattern in COVID-19-associated acute hemorrhagic leukoencephalitis: a lurking catastrophe? **Brain**, v. 143, n. 12, p. e100–e100, 16 out. 2020. DOI: [10.1093/brain/awaa375](https://doi.org/10.1093/brain/awaa375)

KHATOON, F.; PRASAD, K.; KUMAR, V. COVID-19 associated nervous system manifestations. **Sleep Medicine**, v. 91, p. 231–236, 1 mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.07.005>

LEE, Jong M.; LEE, Sang J. Olfactory and Gustatory Dysfunction in a COVID-19 Patient with Ankylosing Spondylitis Treated with Etanercept: Case Report. **Journal of Korean Medical Science**, v. 35, n. 21, 1 jan. 2020. DOI: [10.3346/jkms.2020.35.e201](https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e201)

LUO, W. et al. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 4, p. 1731–1740, 15 out. 2021. DOI: [10.1007/s00415-021-10837-7](https://doi.org/10.1007/s00415-021-10837-7)

MEYER, Philipp T. et al. Molecular Imaging Findings on Acute and Long-Term Effects of COVID-19 on the Brain: a systematic review. **Journal Of Nuclear Medicine**, [S.L.], v. 63, n. 7, p. 971-980, 17 fev. 2022. Society of Nuclear Medicine. <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.121.263085>.

NIKITINA, A. Yu.; CHIMAGOMEDOVA, A. Sh.; LEVIN, O. S. Neurological Complications of COVID-19 in the Elderly. **Neuroscience And Behavioral Physiology**, [S.L.], v. 52, n. 5, p. 625-634, jun. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11055-022-01287-3>.

ORENÁČOVÁ, Mária; KVAŠŇÁK, Eugen. Possible Mechanisms Underlying Neurological Post-COVID Symptoms and Neurofeedback as a Potential Therapy. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 16, 31 mar. 2022. DOI: [10.3389/fnhum.2022.837972](https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.837972)

ORRÙ, Graziella et al. Neurological Complications of COVID-19 and Possible Neuroinvasion Pathways: A Systematic Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 18, p. 6688–6688, 14 set. 2020. DOI: [10.3390/ijerph17186688](https://doi.org/10.3390/ijerph17186688)

RENSON, T.; HAMIWKA, L.; BENSELER, S. M. Central nervous system manifestations of monogenic autoinflammatory disorders and the neurotropic features of SARS-CoV-2: Drawing the parallels. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, 10 ago. 2022. DOI: [10.3389/fped.2022.931179](https://doi.org/10.3389/fped.2022.931179)

SCOPPETTUOLO, Pasquale; BORRELLI, Serena; NAEIJE, Gilles. Neurological involvement in SARS-CoV-2 infection: a clinical systematic review. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, [S.L.], v. 5, p. 100094, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100094>.

SHAHID, Mubasshar et al. Unilateral Diaphragmatic Paralysis in a Patient With COVID-19 Pneumonia. **Cureus**, [S.L.], 6 nov. 2021. Cureus, Inc.. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.19322>. DOI: [10.1146/annurev-med-042320-010427](https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-010427)

SOUZA, Valdir P. J.; SOUZA, Luciana S.; ZANELLA, Juliane C. Síndrome pós COVID: alterações cognitivas em pacientes psiquiátricos, uma série de casos. **Brazilian Journal of Development**, v.8, n.10, p.68440-68460, 19 oct. 2022. DOI: [10.34117/bjdv8n10-224](https://doi.org/10.34117/bjdv8n10-224)

SUÁREZ-SÁNCHEZ, Donají et al. Post-Coronavirus Disease 2019 Triggers the Appearance of Mixed Polyneuropathy and Brain Fog: a case report. **Clinics And Practice**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 261-267, 25 abr. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/clinpract12030031>.

TAN, Lynn et al. Neurological implications of COVID-19: a review of the science and clinical guidance. **Bmj Neurology Open**, [S.L.], v. 2, n. 2, dez. 2020. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjno-2020-000101>.

TULIUS, M.; LIMA, Marco A.; ARAUJO, A. SARS-CoV-2: Should We Be Concerned about the Nervous System? *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 103, n. 3, p. 993–998, 2 set. 2020. DOI: [10.4269/ajtmh.20-0447](https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0447)

VONCK, Kristl et al. Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. **European Journal of Neurology**, v. 27, n. 8, p. 1578–1587, 16 jun. 2020. DOI: [10.1111/ene.14329](https://doi.org/10.1111/ene.14329)

WIJERATNE, Tissa; CREWETHER, S. G. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 419, p. 117179–117179, 1 dez. 2020. DOI: [10.1016/j.jns.2020.117179](https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117179)

YADAV, Ramakant et al. Systemic review of CNS involvement and its manifestations in SARS-CoV2 positive patients. **Journal Of Infection And Public Health**, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 734-739, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2021.03.005>.

ZHAO, Fangfang et al. Neurological Manifestations of COVID-19: causality or coincidence?. **Aging And Disease**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 27, 2021. Aging and Disease. <http://dx.doi.org/10.14336/ad.2020.0917>