

Alterações Neurológicas na Covid-19: uma Revisão Sistêmática

Neurological Changes at Covid-19: a Systematic Review

*Cambios neurológicos en Covid-19: una revisión
sistématica*

Maria Jussara Medeiros Nunes¹, Jean Carlos Souza Silva², Lucidio Clebeson de Oliveira³, Gabriel Victor Teodoro de Medeiros Marcos⁴, Amélia Carolina Lopes Fernandes⁵, Wedney Livanio de Sousa Santos⁶, Fausto Pierdoná Guzen⁷, José Rodolfo Lopes de Paiva Cavalcanti⁸, Dayane Pessoa de Araújo⁹

1. Discente de Enfermagem, Departamento de Enfermagem, Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Mossoró-RN, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3324-0081>

2. Biólogo, Mestrando em Ciências Fisiológicas, Laboratório de Neurologia Experimental, Departamento de Ciências Biomédicas/FACS, Mossoró-RN, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8344-5512>

3. Enfermeiro, Doutor em psicobiologia, docente da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte-UERN, Mossoró-RN, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2033-7546>

4. Discente de Enfermagem, Departamento de Enfermagem, Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Mossoró-RN, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9956-0136>

5. Enfermeira, doutoranda em Ciências Fisiológicas, Docente da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte-UERN, Mossoró-RN, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4153-2110>

6. Neurologista, Mossoró-RN, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9753-6298>

7. Farmacêutico, doutor em psicobiologia, Laboratório de Neurologia Experimental, docente do Departamento de Ciências Biomédicas/FACS, Mossoró-RN, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5458-7236>

8. Enfermeiro, doutor em psicobiologia, Laboratório de Neurologia Experimental, docente do Departamento de Ciências Biomédicas/FACS, Mossoró-RN, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1554-3249>

9. Enfermeira, doutora em Farmacologia pela UFC, Laboratório de Neurologia Experimental, docente do Departamento de Enfermagem/UERN, Mossoró-RN, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2366-4024>

Resumo

Introdução. A doença causada pelo novo SARS-CoV-2, Covid 19, possui capacidade de infectar diferentes células do corpo humano. Destarte para as células do SNC que podem ser infectadas juntamente com sistema respiratório. Estudos comprovam também a existência de sintomas neurológicos em pacientes com COVID-19. **Objetivo.** Revisar o material bibliográfico existente que descrevem os impactos neurológicos associados a COVID-19. **Método.** A estratégia de busca dos dados utilizados contou com estudos obtidos por meio de cinco bases de dados. Cada fonte de dados utilizou-se os filtros: título, assunto e tipo. O descritor Neurological foi combinado utilizando o operador booleano AND com os descritores: Coronavirus COVID-19 e *Nervous System Diseases* e seus correspondentes respectivos na língua portuguesa. **Resultados.** O Sars-cov-2 possui capacidade de neuroinvasão, assim como os outros tipos de corona vírus. A agressividade dos sintomas pode variar de sintomas mais leves até predispor a doenças cerebrovasculares agudas, em especial, nos pacientes com comorbidades (HAS eDM). Período de aparecimento dos sintomas pode ser em média 1-2 após aparecimento dos sintomas respiratórios. Em pacientes hipertensos os sintomas respiratórios podem ser amenizados, acarretando maior atenção para investigação e diagnóstico.

Conclusão. Este estudo oferece novas e importantes informações clínicas sobre a COVID-19 e alterações neurológicas com alta contribuição aos profissionais da área da saúde em ampliarem o espectro de visão da doença além dos distúrbios cardiorrespiratórios,

demonstrando a evolução clínica da doença para manifestações neurológicas associadas. Além de também auxiliá-los na identificação dos possíveis agravos em pacientes com COVID-19 e distúrbios neurológicos pré-existentes.

Unitermos. COVID-19; SARS-CoV-2; Manifestações Neurológicas

Abstract

Introduction. The disease caused by the new SARS-CoV-2, Covid-19, can infect distinct cells from the human body. Thus, the CNS cells that might get infected along with the respiratory system. Proven researches also show neurological symptoms in patients with COVID-19.

Objective. To review existing bibliographic material describing the neurological impacts associated with COVID-19. **Method.** The search strategy for the data used included studies obtained through five databases. Each data source used the filters: title, subject and type. The Neurological descriptor was combined using the Boolean operator AND with the descriptors: Coronavirus COVID-19 and Nervous System Diseases and their respective correspondents in Portuguese. **Results.** Sars-cov-2 is capable of neuroinvasion, just like other types of coronaviruses. The aggressiveness of symptoms can range from milder symptoms to predisposing of acute cerebrovascular diseases, especially in patients with comorbidities (SAH and DM). Onset period of symptoms can be on average 1-2 after the appearance of respiratory symptoms. In hypertensive patients, respiratory symptoms can be alleviated, leading to greater attention for investigation and diagnosis. **Conclusion.** This research offers new and important clinical information on COVID-19 and neurological changes with a high contribution to healthcare professionals in broadening the visible spectrum of the disease in addition to cardiorespiratory disorders, demonstrating the clinical evolution of the disease for associated neurological manifestations. In addition to helping them to identify possible problems in patients with COVID-19 and pre-existing neurological disorders.

Keywords. COVID-19; SARS-CoV-2; Neurological Manifestations

Resumen

Introducción. La enfermedad causada por el nuevo SARS-CoV-2, Covid 19, tiene la capacidad de infectar diferentes células del cuerpo humano. Por lo tanto, para las células del SNC que pueden infectarse junto con el sistema respiratorio. Los estudios también demuestran la existencia de síntomas neurológicos en pacientes con COVID-19. **Objetivo.** Para revisar el material bibliográfico existente que describe los impactos neurológicos asociados con COVID-19. **Método.** La estrategia de búsqueda de los datos utilizados incluyó estudios obtenidos de cinco bases de datos. Cada fuente de datos utilizó los filtros: título, tema y tipo. El descriptor neurológico se combinó utilizando el operador booleano Y con los descriptores: coronavirus COVID-19 y enfermedades del sistema nervioso y sus respectivos correspondientes en portugués. **Resultados.** Sars-cov-2 es capaz de neuroinvasión, al igual que otros tipos de virus corona. La agresividad de los síntomas puede variar desde síntomas más leves hasta predisposición a enfermedades cerebrovasculares agudas, especialmente en pacientes con comorbilidades (HSA y DM). El período de inicio de los síntomas puede ser en promedio de 1 a 2 después del inicio de los síntomas respiratorios. En pacientes hipertensos, los síntomas respiratorios pueden mitigarse, lo que resulta en una mayor atención para la investigación y el diagnóstico. **Conclusiones.** Este estudio ofrece información clínica nueva e importante sobre COVID-19 y los cambios neurológicos con una gran contribución a los profesionales de la salud en la ampliación del espectro de visión de la enfermedad además de los trastornos cardiorrespiratorios, lo que demuestra la evolución clínica de la enfermedad para las manifestaciones neurológicas asociadas. Además de ayudarlos a identificar posibles problemas en pacientes con COVID-19 y trastornos neurológicos preexistentes.

Palabras clave. COVID-19; SARS-CoV-2; Manifestaciones neurológicas

Trabalho realizado na Universidade do Estado do Rio Grande do Norte-UERN, Mossoró-RN, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 23/07/2020

Aceito em: 19/10/2020

Endereço de correspondência: Dayane P Araújo, R. Atirador Miguel Antônio da Silva Neto, S/N - Aeroporto, Mossoró-RN, Brazil, CEP 59607-360, Tel: + 55 (84) 3315-2248. E-mail: dayanepessoa@uern.br

INTRODUÇÃO

A Síndrome Aguda Respiratória Coronavírus (SARS-CoV) mostrou-se ao mundo cerca de 17 anos atrás. No mês de dezembro de 2019, um novo tipo de coronavírus (SARS-CoV-2) adquiriu a capacidade de infectar humanos por meio de recombinação genética entre espécies. O impacto dessa nova problemática evidenciou o alto grau de transmissibilidade desse vírus e sua capacidade infectar rapidamente um grande número de pessoas em um pequeno intervalo de tempo¹⁻³.

Especialistas sugerem que a doença se originou no distrito de Wuhan, na China, em dezembro de 2019. Sendo que, atualmente, segue em fluxo crescente de novos casos notificados. A chegada de uma pandemia de modo repentino causou revolução na comunidade científica, que busca incessantemente em entender as características moleculares do patógeno e os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo óbito de muitos pacientes.

A doença provocada pelo SARS-CoV-2 é conhecida como COVID-19 (Doença do Coronavírus 19) que possui sintomas que variam desde aos similares à influenza como também a problemas mais graves como lesão pulmonar aguda e falência de vários órgãos e até mesmo a morte. A sintomatologia da COVID-19 inclui: febre, tosse, fadiga, hemoptise e dispneia. Em casos mais graves, existe a ocorrência de pneumonia, síndrome do desconforto respiratório (SDRA), problemas cardíacos agudos, e falência de múltiplos órgãos^{1,4-6}.

Outrossim, o SARS-CoV-2 também possui a capacidade de infectar diferentes células do corpo humano. Destarte para as células do sistema nervoso central que podem ser infectadas juntamente com sistema respiratório. Estudos comprovam também a existência de sintomas neurológicos em pacientes com COVID-19, tais como: dor de cabeça, anosmia, disgeusia, tontura e consciência prejudicada^{1,3}.

De modo geral, a COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, que é um vírus de RNA de fita simples de tamanho molecular genômico de 29.903 PB (pares de base)^{1,2}. O SARS-CoV-2 pertence ao mesmo clado de beta-coronavírus de que as espécies de SARS-CoV e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV)³. O vírus compõe a sétima classificação dos coronavírus conhecidos por infectar seres humanos; dentre os que causam sintomas mais graves estão o SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 enquanto HKU1, NL63, OC43 e 229E estão relacionados a sintomas leves⁴.

A via de transmissão do SARS-CoV-2 é por gotículas respiratórias, com períodos de incubação entre 4-5 dias, atingindo média de 11,5 dias para desenvolverem os sintomas^{5,6}.

Quando o SARS-CoV-2 infecta células que expressam a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2) e os receptores de superfície TMPRSS2 (células das vias aéreas, células epiteliais alveolares, células endoteliais vasculares e macrófagos no pulmão) o ciclo viral induz a célula a sofrer piroptose que resulta na liberação de padrões moleculares

associados ao dano, como por exemplo ATP, ácidos nucleicos e oligômeros de ASC. A sinalização parácrina em células epiteliais e macrófagos alveolares induz a inflamação local mediada pelos fatores inflamatórios: IL-6, IP-10, proteína inflamatória 1 α (MIP1 α), MIP1 β e MCP1. Essas moléculas sinalizam a anafilaxia e diapedese de monócitos circulantes e linfócitos para a zona de infecção promovendo um feedback positivo na inflamação local mediada pela liberação de Interferon-gama (IFN γ) pelos linfócitos. O acúmulo de células imunes e a superprodução de mediadores inflamatórios podem lesionar o trato respiratório^{5,7,8}.

Ainda, a mucosa nasal e o trato gastrointestinal também são sugeridos como via de entrada devido a sua maior expressão de ECA-2. Achados clínicos apontam para perturbações neurológicas em alguns pacientes representados por sintomas de anosmia e ageusia. Sendo assim, acredita-se que o SARS-CoV-2 tenha potencial neuroinvasivo³.

Com esse entendimento, o presente estudo tem por objetivo revisar o material bibliográfico existente que descreve os impactos neurológicos associados a COVID-19. Pensando em fortalecer as produções de conhecimento científico na área, torna-se fundamental a elaboração de estudos que demonstram clareza ao abordar a temática em questão para assim engrandecer as discussões e respaldar futuros trabalhos.

Busca-se responder o seguinte questionamento: A infecção por SARS-CoV-2 é capaz de provocar danos ao sistema neurológico?

MÉTODO

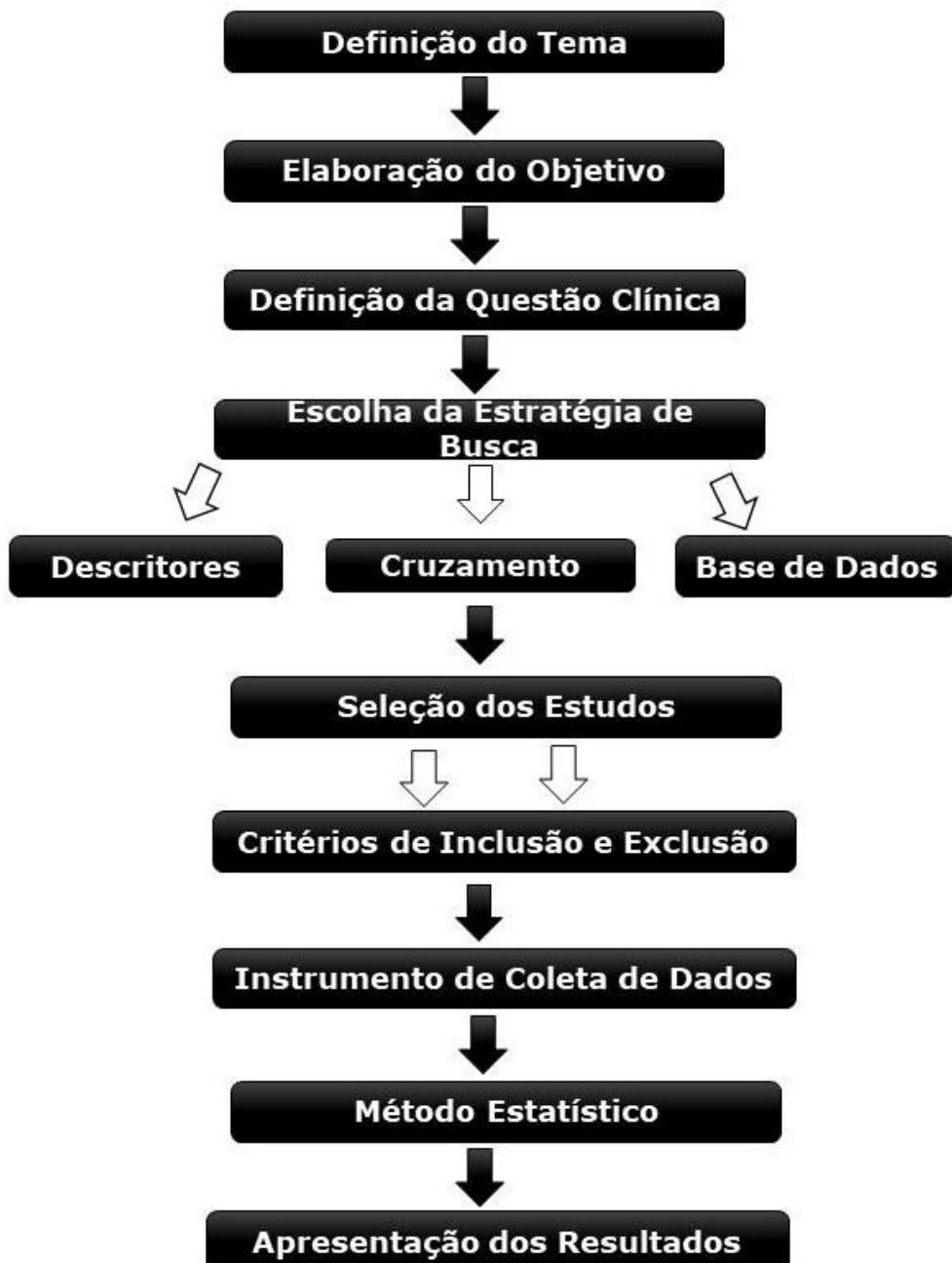
Neste artigo foi realizada uma revisão de literatura sendo está uma metodologia de extremo rigor, por meio da qual se objetiva identificar os estudos sobre um determinado tema, aplicando métodos explícitos e sistematizados de busca; avaliar a qualidade estudos, assim como sua elegibilidade e relevância para o contexto pesquisado; selecionar os estudos que tenham a capacidade de fornecer Evidências Científicas, disponibilizando sua síntese para facilitar a implementação na Prática Baseada em Evidências⁹.

Esta pesquisa parte da Prática Baseada em Evidências (PBE) que implica na avaliação dos estudos existentes sobre uma temática de forma consciente, explícita e criteriosa. Assim, os trabalhos são selecionados com rigor científico, organizando-os para em seguida, difundi-los dentre a comunidade com o intuito de subsidiar a tomada de decisões clínicas¹⁰.

Buscando propiciar um processo de construção fidedigno e com o mínimo de viés possível, realizou-se a elaboração de um protocolo conforme apresenta a Figura 1, que se caracteriza como um documento através do qual são registrados os passos a serem transcorridos durante o estudo, como questão de pesquisa, justificativa de escolha

do tema, objetivos, percurso metodológico, tipo de análise, entre outros.

Figura 1. Etapas da construção do Protocolo de Pesquisa.



O estudo foi desenvolvido na Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN, campus Mossoró-RN. A estratégia de busca de dados utilizada contou com estudos obtidos por meio das seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciência da Saúde (LILACS/Bireme), *Science Direct*, *Web of science* e na biblioteca *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO). Para cada fonte de dados utilizou-se os filtros: título, assunto e tipo.

Os termos utilizados na busca dos artigos são padronizados pelo *Medical Subject Heading* (MeSH) e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). O descritor *Neurological* foi combinado utilizando o operador booleano AND com os descritores: *Coronavirus COVID-19* e *Nervous System Diseases* e seus correspondentes respectivos na língua portuguesa. Foi feito o fichamento com alguns elementos considerados básicos: questão/problema de investigação, objetivos, procedimentos metodológicos de coleta e análise de dados e principais resultados.

A questão norteadora do estudo foi: "A infecção por SARS-CoV-2 é capaz de provocar danos ao sistema neurológico?". Utilizamos material do ano de 2020 visto que se trata de uma problemática recente. Ressalta-se que serão excluídos os artigos com as limitações metodológicas pobemente documentadas, descrição inadequada dos fatores de conclusão e das características da amostra, ausência de análise ajustada para fatores de conclusão e tipo

de estudo: revisão, resenha e artigos não disponíveis na íntegra, editorial, nota ao editor, revisão sistemática, revisão de literatura, trabalhos do tipo meta análise. Ademais todos os artigos encontrados e disponíveis que se enquadrem no presente estudo serão analisados. Como critérios de inclusão têm-se os trabalhos disponíveis na íntegra nas fontes de dados selecionados. Trabalhos em todas as línguas foram analisados.

A avaliação da elegibilidade dos estudos efetivou-se através da pergunta e o tipo de estudo, dividida em três etapas: I. Leitura do título; II. Leitura dos resumos; III. Leitura dos trabalhos completos. A Figura 2 representa o quantitativo encontrado em cada fonte de coleta.

Todos os materiais coletados estão sob a guarda dos pesquisadores e foram armazenados sob a forma de arquivos digitais em nuvem de armazenamento compartilhado exclusivamente com os pesquisadores. As informações serão armazenadas por um prazo mínimo de cinco anos, podendo ser solicitadas a qualquer momento durante esse período. Após este período serão deletadas.

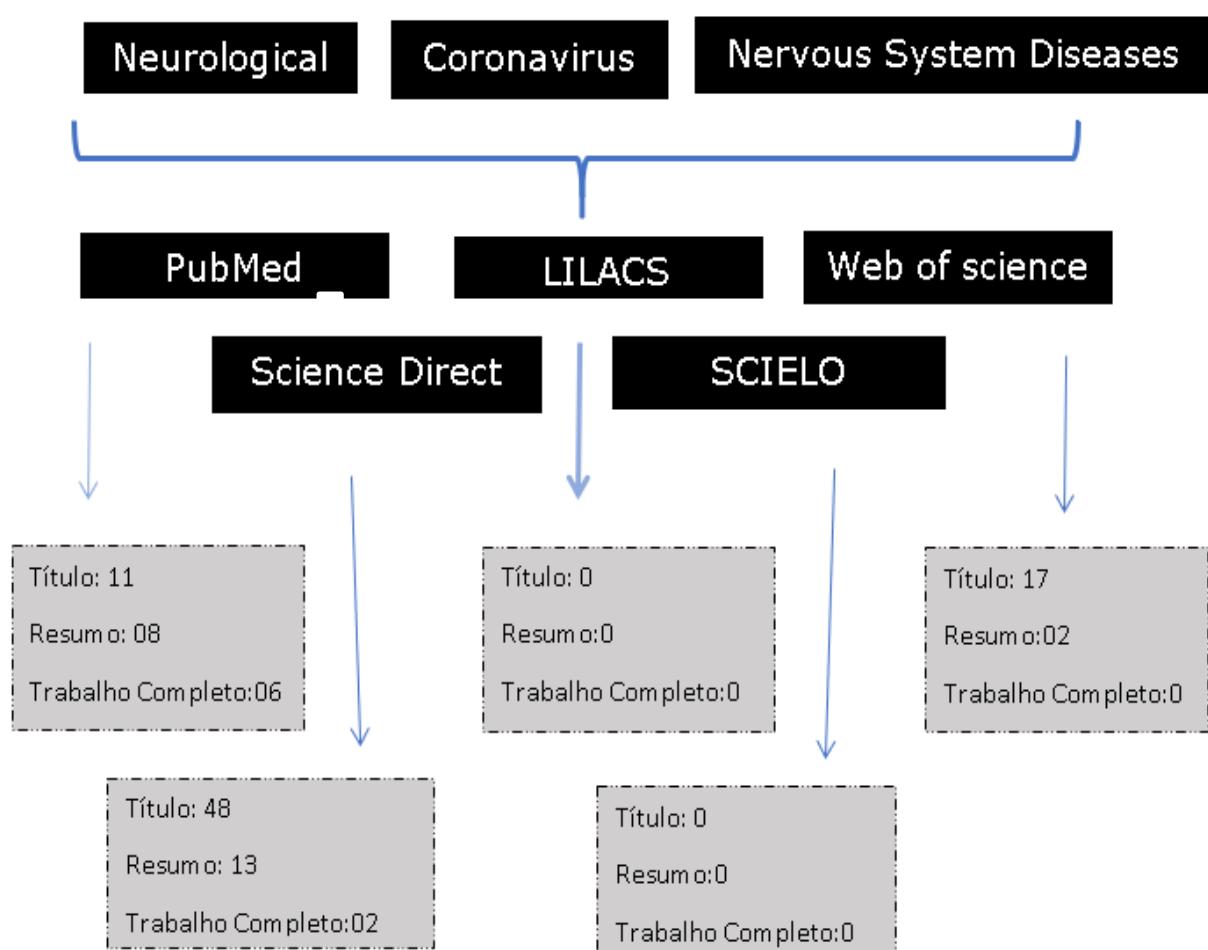
O quantitativo de trabalhos encontrados pode ser visto abaixo, na Figura 2 que traz um diagrama com as principais fases da coleta. Os resultados foram descritos a partir de uma análise qualitativa dos dados extraídos.

Toda a pesquisa foi avaliada através da diretriz de relato PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta análises) que é uma espécie de *check-list* composta

por 27 itens que confirmam a validade da revisão e seu padrão de confiabilidade.

Os estudos foram avaliados individualmente, pelos pesquisadores buscando destacar as potencialidades com base em critérios que identifiquem suas potencialidades como: escrita; percurso metodológico e clareza do trabalho (Quadro 1).

Figura 2. Resultados por etapa (título e resumo), da busca nas Bases de Dados e Bibliotecas, 2020.



Quadro 1. Relação de trabalhos selecionados para composição dos resultados.

Base	Referência
Science direct	Pallanti 2020 ¹¹ . Importance of SARs-Cov-2 anosmia: From phenomenology to neurobiology. Comprehensive Psychiatry- Istituto di Neuroscienze Firenze, Florence.
Science direct	Tunç 2020 ¹² . Coexistence of COVID-19 and acute ischemic stroke report of four cases. J Clin Neurosci. Rockville -EUA.
PUBMED	Mao 2020 ¹³ . Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.
PUBMED	Zayet 2020 ¹⁴ . Encephalopathy in patients with COVID-19: 'Causality or coincidence?'
PUBMED	Liguori 2020 ¹⁵ . Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection.
PUBMED	Heneka 2020 ¹⁶ . Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease.
PUBMED	Toscano 2020 ¹⁷ . Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2.
PUBMED	Helms 2020 ¹⁸ . Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection.

RESULTADOS

No tocante às manifestações neurológicas da COVID-19, inicialmente, podem-se mapear experiências relacionadas aos dados de epidemias anteriores, como é o caso do surto mundial de SARS em 2002-2003, existem diversos relatos de pacientes que manifestaram complicações neurológicas quando acometidos com a doença, sendo mais associados a imobilização prolongada, choque séptico e cardiogênico^{11,12}.

Já para a pandemia de COVID-19, os principais sintomas incluem: tontura, dor de cabeça, boca seca, diminuição da consciência e convulsão, não se restringindo

somente a estes. Os sintomas são comuns tanto em pacientes com histórico de distúrbios neurológicos pré-existentes, como também em pacientes que não apresentam^{4,13,21}.

Nos casos mais leves, disfunções olfativas e gustativas são mais comuns. Enquanto nos casos que evoluem para unidades de terapia intensiva, mostram sintomas característicos e mais acentuados como agitação, confusão e sinais do trato corticoespinhal, como reflexos tendinosos intensificados e clônu^s⁶.

A hiposmia e hipogeusia tem etiologia apontada por mecanismos neurotrópicos virais de acesso ao SNC por meio da circulação sistêmica ou através da lâmina cribriforme do osso etmoidal². A neuroinvasão viral e a subsequente lesão neuronal central também foram propostas para contribuir na patogênese da doença. A interação SARS-CoV-2 com os receptores de ECA2 podem relacionar-se aos episódios de hemorragia intracerebral encontrados em alguns casos, resultando na inativação do receptor e consequente disfunção na regulação da pressão arterial²².

Síndromes como a de Guillain-Barré e a de Miller-Fisher também já foram relatadas como sinais subagudos após o desenvolvimento dos sintomas de COVID-19^{20,23}. Além destas, clinicamente marcantes são os casos relatados de síndromes inflamatórias multissistêmicas do tipo Kawasaki em crianças e adolescentes^{18,24}.

Dentre os possíveis mecanismos patogênicos do SARS-CoV-2 no SNC, são apontados quatro possíveis, muito

embora sugeridos de modo combinado: encefalite viral direta, inflamação sistêmica, disfunção de órgão periférico (fígado, rim, pulmão) e alterações cerebrovasculares^{23,25}. Isolados ou em combinação, estes mecanismos colocam os sobreviventes de COVID-19 em risco de desenvolver consequências neurológicas de longo prazo, agravando sintomas pré-existentes ou início de um novo. No geral, estudos mostram que um terço dos pacientes tem evidências de comprometimento cognitivo ou motor no momento da alta, sendo mais acentuado nos grupos de risco, como por exemplo, os idosos^{17,26,27}.

Os sintomas neurológicos encontrados nos estudos apresentam um certo de grau de equivalência, dentre os sintomas neurológicos leves podemos destacar a cefaleia, anosmia, disgeusia, náuseas, irritabilidade e consciência prejudicada são relatados na grande maioria dos estudos analisados^{18,28}.

Ressaltamos que a COVID-19 pode predispor a doenças cerebrovasculares agudas em pessoas com que apresentam algum tipo de comorbidades, tais como, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e/ou Diabetes Mellitus (DM), doenças devido a inflamação excessiva, imobilização, hipóxia, e coagulação intravascular difusa^{14,15,20,25,29}.

Dessa forma, a predominância de infecção mais grave se torna evidente em pacientes com comorbidades nos estudos analisados. pacientes com HAS apresentam menos sintomas respiratórios, porém são mais propensos a desenvolver manifestações neurológicas especialmente

doença cerebrovascular aguda e distúrbio consciente. A maioria das manifestações neurológicas em pacientes com HAS ocorreu no início da doença (o tempo médio de internação foi de 1-2 dias)^{14,15,20,25,29}.

Nos estudos analisados, os pacientes apresentaram os sintomas neurológicos em média 3 a 4 dias após o início dos sintomas respiratórios, a paresia de hemiface, disartria, hemiparesia, perda do nível de consciência, hemipoestesia e ataxia são sintomas encontrados em menor frequência^{14,15,20,25,29}.

A encefalopatia ocorre frequentemente concomitante a infecções de maior gravidade^{22,27}. Especialistas descrevem a coagulação intravascular disseminada e tromboembolismo venoso induzido pelo SARS-CoV-2 como uma disfunção da coagulação, que provavelmente explicaria manifestações cerebrovasculares do COVID-19 como trombose venosa cerebral ou hemorragia intra-cerebral^{11,12}.

A distribuição baseada em sexo dos pacientes acometidos pela COVID-19 mostra que pacientes do sexo feminino relatam mais sintomas relacionados ao sistema nervoso central do que homens. Em particular, hiposmia, disgeusia, dor de cabeça, tontura, dormência/parestesia, sonolência diurna e dor muscular são mais frequentes em mulheres que em homens. Essa diferença baseada no sexo pode ser atribuída às respostas imunes humorais e inatas a infecções virais mais acentuadas em mulheres do que homens^{11,14,15,25,29}.

Após relatos clínicos de respiração involuntária, hiposmia e augesia em pacientes com COVID-19, apontou-se que o SARS-CoV-2 pudesse induzir graves complicações nos neurônios, mais especificamente na medula oblonga, responsável por coordenar a atividade cardiorrespiratória^{20,22,27,30}.

O cérebro expressa ECA-2, o potencial alvo de invasão do SARS-CoV-2 em humanos. Recentemente foi comprovada a detecção de RNA viral de SARS-CoV-2 em líquido cefalorraquidiano mesmo com teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 em amostra nasofaringia negativa^{7,8}. Alterações na parede do ventrículo lateral direito, no lobo temporal mesial direito e hipocampo foram indicaram a possibilidade de meningite por SARS-CoV-2.

DISCUSSÃO

O mecanismo fisiopatológico se assemelha à infecção por SARS-CoV. Implicando em danos às vias aéreas resultantes de uma resposta inflamatória agressiva. Se agravando em idades mais avançadas^{5,7,19}.

É importante ressaltar que outros tipos de corona vírus também provocam lesão neurológica, como o SARS-CoV e MERS-CoV. O SARS-CoV e SARS-CoV-2 compartilham diversas semelhanças genômicas^{13,23}, principalmente as semelhanças das regiões gênicas responsáveis por codificar os domínios de ligação ao receptor^{4,12,23}. Sendo um apontamento plausível na razão pela qual o SARS-CoV e o

SARS-CoV-2 podem invadir o cérebro por mecanismos similares. Além disso, estudos mostraram a detecção de ácido nucleico da SARS-CoV no líquido cefalorraquidiano e no tecido cerebral na autópsia de pacientes acometidos pelo SARS-CoV²⁶.

Estudos apontaram que os outros CoVs apresentam como via primária de infecção os terminais nervosos periféricos e posteriormente faz o translado intracelular nas rotas sinápticas no Sistema Nervoso Central (SNC)^{3,30,31}. Tanto o SARS-CoV quanto o MERS-CoV foram capazes de infiltrar o cérebro de camundongos transgênicos quando administrados por via intranasal³¹.

Assim, dentre as vias percorridas em ascensão ao SNC pelos seus ancestrais, três rotas de migração são apontadas: a via nervos olfatórios, nervos vagos de aferência pulmonar e sistema nervoso entérico. Por meio dessas vias nervosas o SARS-CoV e MERS-CoV podem ascender ao SNC por transporte vesicular retrógrado. A via hematológica comum é proposta como via alternativa^{22,30}.

Alterações hemodinâmicas de coagulação, mais precisamente a coagulação intravascular disseminada induzida por inflamação (CID) aumenta entre estes pacientes tratados em UTI. A CID pode causar isquemia cerebrovascular em pacientes jovens evoluindo para acidente vascular cerebral isquêmico de grandes vasos^{22,25,27,29}.

Pacientes que já possuem fatores de risco vascular pré-existente, o acidente vascular cerebral isquêmico

correlacionou-se como complicações tardias na gravidade da infecção por COVID-19. Idosos com alterações na hemodinâmica vascular consequente da idade ou de patologia associada, mais uma vez, são grupos que merecem atenção especial para o acometimento desses agravos^{14,25,27,29}.

Diante dos estudos analisados entende-se que o SARS-CoV-2 além de afetar o sistema respiratório também possui habilidades neuro-invasivas infectando o sistema nervoso central. Resultados da autópsia de pacientes com COVID-19 mostraram que o tecido cerebral era hiperêmico e edemaciado e que alguns neurônios degeneravam^{20,23}.

A via principal da infecção do SNC por vírus neurotrópicos é a via olfativa, afetam a mucosa nasal, pode entrar no cérebro através do trato olfativo desde os estágios iniciais da infecção^{20,22,26,30,31} podem migrar do bulbo olfativo para o córtex, os gânglios da base e o mesencéfalo, que são afetados durante a propagação³⁰.

Além disso, existe a possibilidade de rota conectada à sinapse para o centro cardiorrespiratório medular a partir dos mecanorreceptores e quimiorreceptores nos pulmões e vias aéreas respiratórias inferiores. Os corona vírus podem invadir o tronco cerebral por meio de uma rota conectada à sinapse a partir dos pulmões e vias aéreas³¹. Essas hipóteses podem explicar as manifestações neurológicas causadas pela doença COVID-19.

Sabe-se que a entrada de SARS-CoV-2 nas células hospedeiras humanas é mediada principalmente por um

receptor celular: enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), que é expressa no epitélio das vias aéreas humanas, no parênquima pulmonar, mas também nas células do intestino delgado o que explicaria algumas das características clínicas como cefaleia, náusea e vômito, mais frequentemente relacionados à invasão gastrointestinal do que à invasão do SNC pela SARS-CoV-2²⁷.

É indicado ainda, uma possível imunossupressão em pacientes com COVID-19 com sintomas do SNC, especialmente no subgrupo grave, visto a contagem de linfócitos menor nos pacientes com sintomas neurológicos^{14,15,20,25,29}.

CONCLUSÃO

As manifestações neurológicas encontradas nos estudos incluem tontura, cefaleia, mialgias, hipogeusia e hiposmia, mas também destaca distúrbios menos comuns, mas mais graves, incluindo polineuropatia, miosite, doenças cerebrovasculares e raramente encefalite.

Essas manifestações neurológicas também foram relatadas em epidemias de coronavírus anteriores com os vírus SARS-CoV e MERS-CoV. Mais dados são necessários para estabelecer a incidência, resultados e mecanismos causais entre COVID-19 e acidente vascular cerebral, encefalite ou polineuropatia. No entanto, a infecção direta do sistema neurológico parece ser rara.

Há uma grande sobreposição da faixa etária em que as pessoas geralmente desenvolvem doença neurodegenerativa ou cerebrovascular e a idade de risco para a maioria das infecções por COVID-19. Diante do exposto, comprova-se uma necessidade de constante vigilância e cuidados neurológicos prospectivos nos pacientes acometidos pela COVID-19 mesmo após a atenuação dos sintomas mais recorrentes da doença.

De modo geral, até o momento, a COVID-19 apresenta manifestações neurológicas imediatas relativamente leves na maioria dos pacientes infectados. Nos pacientes com pertencentes aos grupos de risco, portadores de comorbidades, os distúrbios neurológicos estão apresentados de modo acentuado. Novos dados ainda surgirão com o avanço das pesquisas em andamento, de modo que profissionais da neurologia devem se preparar para os possíveis desafios encontrados no avanço da pandemia de COVID-19.

Podemos inferir que Neurologistas, psiquiatras e cuidadores devem ser alertados para um possível aumento desses casos em sobreviventes de COVID-19. Ao mesmo tempo, devem apoiar seus pacientes com alterações neurológicas, cujas necessidades não desaparecem durante a pandemia de COVID-19, mas se tornam ainda mais peculiares.

Além disso, mapear indícios de predisposição para o desenvolvimento de doenças neurológicas tardias nos sobreviventes da COVID-19 e suas terapêuticas são de

grande valia na força tarefa de combate à COVID-19. Estudos prospectivos ainda são necessários para investigar possíveis correlações entre infecções por SARS-CoV-2 agudas e subagudas e sequelas neurológicas de longo prazo nesta coorte de pacientes.

Dessa forma, estudar os possíveis impactos a longo prazo da natureza neuroinvasiva do vírus possibilita identificar prováveis riscos futuros de aumento da susceptibilidade de doenças neurodegenerativas como doença de Parkinson ou Esclerose Múltipla. Além de identificar possíveis agravos em pacientes com COVID-19 e distúrbios neurológicos pré-existentes.

REFERÊNCIAS

1. Needham EJ, Chou SHY, Coles AJ, Menon DK. Neurological Implications of COVID-19 Infections. *Neurocritical Care* 2020;32:667-71. <http://doi.org/10.1007/s12028-020-00978-4>
2. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:995-8. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122>
3. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:1206-9. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00201>
4. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26:450-2. <http://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
5. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20:363-74. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
6. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020;172:577-82. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
7. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol* 2020;215:108448. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>

- 8.Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, *et al.* Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020;33:1007-14. <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>
- 9.Danski MTR, Oliveira GLR, Pedrolo E, Lind J, Johann DA. Importância da prática baseada em evidências nos processos de trabalho do enfermeiro. *Cienc Cuid Saude* 2017;16:1-6. <https://doi.org/10.4025/cienccuidsaude.v16i2.36304>
- 10.Higgins J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. <http://handbook.cochrane.org>
- 11.Pallanti S. Importance of SARs-Cov-2 anosmia: from phenomenology to neurobiology. *Comprehens Psych* 2020;100:152184. <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2020.152184>
- 12.Tunç A, Ünlübaş Y, Alemdar M, Akyüz E. Coexistence of COVID-19 and acute ischemic stroke report of four cases. *J Clin Neurosci* 2020;77:227-9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.018>
- 13.Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- 14.Zayet S, Abdallah YB, Royer PY, Toko-Tchiundzie L, Gendrin V, Klopfenstein T. Encephalopathy in patients with COVID-19: 'Causality or coincidence?' *J Med Virol* 2020: 10.1002/jmv.26027. <https://doi.org/10.1002/jmv.26027>
- 15.Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, Sarmati L, Cesta N, Iannetta M, *et al.* Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun* 2020;88:11-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.037>
- 16.Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther* 2020;12:69. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>
- 17.Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, *et al.* Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;382:2574-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
- 18.Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020;382:2268-70. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- 19.Tsivgoulis G, Palaiodimou L, Katsanos AH, Caso V, Köhrmann M, Molina C, *et al.* Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:175628642093203. <https://doi.org/10.1177/1756286420932036>
- 20.Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, Chen YC, Lin YH, Chang SC, *et al.* Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol* 2004;61:1669-73. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.11.1669>

21. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020;87:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
22. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;92:552-5. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
23. Conklin J, Frosch MP, Mukerji S, Rapalino O, Maher M, Schaefer PW, et al. Cerebral Microvascular Injury in Severe COVID-19. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.20159376>
24. Biadsee A, Biadsee A, Kassem F, Dagan O, Masarwa S, Ormianer Z. Manifestações olfativas e orais de COVID-19: sintomas relacionados ao sexo - uma via potencial para o diagnóstico precoce. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163:722-8. <https://doi.org/10.1177/0194599820934380>
25. Kantonen J, Mahzabin S, Mäyränpää MI, Tynnenen O, Paetau A, Andersson N, et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol* 2020;0:1-5. <https://doi.org/10.1111/bpa.12889>
26. Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect* 2020;22:74-9. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.003>
27. Toljan K. Letter to the Editor Regarding the Viewpoint "Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism". *ACS Chem Neurosci* 2020;11:1192-4.
28. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* 2020;201187. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
29. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther* 2020;26:499-501. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00174>
30. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
31. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)