

# Alterações secundárias no covid-19: uma revisão bibliográfica

*Secondary changes in covid-19: a bibliographic review*

*Cambios secundarios en covid-19:  
una revisión de la literatura*

Katriele Neri Lima<sup>1</sup>, Aline Ferreira Cavalcante Souza<sup>2</sup>,  
Ana Paula Rodrigues Camargo<sup>3</sup>, Diogo Pereira Cardoso de Sá<sup>4</sup>

1. Discente do curso de Fisioterapia, Centro Universitário São Francisco de Barreiras, UNIFASB, UNINASSAU. Barreiras-BA, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9242-6196>

2. Discente do curso de Fisioterapia, Centro Universitário São Francisco de Barreiras, UNIFASB, UNINASSAU. Barreiras-BA, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-0153>

3. Especialista em Fisioterapia Neurofuncional, Mestranda em Ciência e Tecnologia Aplicada à Saúde, Docente do Centro Universitário São Francisco de Barreiras, UNIFASB, UNINASSAU, Barreiras-BA, Brasil. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0418-7477>

4. Especialista em Fisioterapia Neurológica e Mestrando em Ciência e Tecnologia Aplicada à Saúde. Docente do Centro Universitário São Francisco de Barreiras, UNIFASB, UNINASSAU, Barreiras-Bahia, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9119-4917>

---

## Resumo

**Introdução.** O surto da nova doença de coronavírus (COVID-19) na China se espalhou pelo mundo, tornando-se uma emergência de grande preocupação internacional. O novo coronavírus pertence às espécies  $\beta$  dos coronavírus, que são transmitidos principalmente através de gotículas respiratórias. Podendo os sintomas da infecção envolver vários sistemas, incluindo respiratório, gastrointestinal, musculoesquelético e neurológico. **Objetivo.** Relatar a percepção de alterações secundárias de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 em aspectos neurológicos, cognitivos e funcionais. **Método.** Trata-se de uma revisão bibliográfica, com busca nas bases de dados PubMed e Science Direct, entre o período de abril de 2020 e maio de 2021. **Resultados.** A presença dos distúrbios gustativos e olfativos se apresentaram em 5 dos estudos examinados, além de outros sintomas mais comuns como a cefaleia e tontura. Sobre a Síndrome de Guillain-Barré (SGB), quatro dos estudos analisados apresentaram casos de pacientes com diagnóstico de SGB e SARS-CoV-2, mostrando uma possível associação entre as patologias, assim como no acidente vascular cerebral. **Conclusão.** As manifestações neurológicas apresentaram ocorrência frequente no curso da doença. Com grande parte destas alterações acontecendo em estágios iniciais da infecção, ocorrendo ou não em conjunto aos sintomas típicos da infecção. Podendo até mesmo serem as únicas manifestações da infecção, bem como, serem as responsáveis por maiores complicações no quadro clínico dos pacientes. **Unitermos.** COVID-19; Coronavírus; manifestações neurológicas

---

## Abstract

**Introduction.** The outbreak of new coronavirus disease (COVID 19) in China has spread around the world becoming an emergency of great international concern. The new coronavirus belongs to the  $\beta$  species of coronavirus, which are transmitted mainly through respiratory droplets. The symptoms of the infection may involve several systems, including respiratory, gastrointestinal, musculoskeletal, and neurological. **Objective.** To report the perception of secondary alteration in patients with SARS-CoV-2 infection in neurological, cognitive, and functional aspects. **Method.** It is a bibliographic review, searching PubMed and Science Direct databases, between April 2020 and May 2021. **Results.** The presence of taste and smell disorders was present in 5 of studies examined, in addition to other more common symptoms such as headache and dizziness. About Guillain-Barré syndrome (SGB), four of the studies analyzed presented cases of patients diagnosed with GBS and SARS-CoV-2, showing a possible association between pathologies, as well as in stroke. **Conclusion.** Neurological manifestations

frequently occurred in the course of the disease. With most of these changes occurring in the stages of the infection, whether they were occurring in conjunction with the typical symptoms of the infection. It may even be the only manifestation of the infection, as well as being responsible for major complications in the clinical condition of patients.

**Keywords.** COVID-19; Coronavirus; neurological manifestations

---

## Resumen

**Introducción.** El brote de la nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19) en China se ha extendido por todo el mundo, convirtiéndose en una emergencia de gran preocupación internacional. El nuevo coronavirus pertenece a la especie  $\beta$  de coronavirus, que se transmiten principalmente a través de gotitas respiratorias. Los síntomas de la infección pueden afectar a varios sistemas, incluidos el respiratorio, gastrointestinal, musculoesquelético y neurológico.

**Objetivo.** Reportar la percepción de cambios secundarios en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en aspectos neurológicos, cognitivos y funcionales. **Método.** Se trata de una revisión de la literatura, con búsqueda en las bases de datos PubMed y Science Direct, entre abril de 2020 y mayo de 2021. **Resultados.** La presencia de trastornos del gusto y del olfato estuvo presente en 5 de los estudios examinados, además de otros síntomas más comunes como dolor de cabeza y mareos. En cuanto al Síndrome de Guillain-Barré (SGB), cuatro de los estudios analizados presentaron casos de pacientes diagnosticados de SGB y SARS-CoV-2, mostrando una posible asociación entre patologías, así como en ictus. **Conclusión.** Las manifestaciones neurológicas ocurren con frecuencia en el curso de la enfermedad. La mayoría de estos cambios ocurren en las primeras etapas de la infección, se produzcan o no junto con los síntomas típicos de la infección. Incluso pueden ser las únicas manifestaciones de la infección, además de ser responsables de importantes complicaciones en la condición clínica de los pacientes.

**Palabras clave.** COVID-19; Coronavirus; Manifestaciones neurológicas

---

Trabalho realizado no Centro Universitário São Francisco de Barreiras – UNIFASB - UNINASSAU, Barreiras-Bahia, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 01/07/2021

Aceito em: 05/10/2021

Endereço de correspondência: Diogo Pereira Cardoso de Sá. BR 135, Km 01, nº 2341. Bairro Boa Sorte, Barreiras-BA, Brasil. CEP 47805-270. E-mail: [diogodesa@fasb.edu.br](mailto:diogodesa@fasb.edu.br)

---

## INTRODUÇÃO

O surto da nova doença de coronavírus (COVID-19) na China se espalhou pelo mundo, tornando-se uma emergência de grande preocupação internacional. Os novos coronavírus pertencem às espécies  $\beta$  dos coronavírus, que são transmitidos principalmente através de gotículas respiratórias e contato próximo. Tendendo, geralmente, a atacar primeiro os pulmões que induzem ao acúmulo de líquido seroso, exsudatos de fibrina e formação de membrana hialina nos alvéolos<sup>1</sup>.

Os sintomas da infecção pelo novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) começam a aparecer após um período de 5-6 dias, sendo que o período sintomático entre o início e o fim dos sintomas é de aproximadamente 14 dias, onde este período depende do sistema imunológico e da idade do paciente<sup>2</sup>.

Os principais sintomas apresentados pelo SARS-CoV-2, são relacionados aos de uma infecção aguda sem nenhum status de portador, com características de uma síndrome inespecífica, que inclui febre, tosse seca e fadiga<sup>3</sup>. Sendo assim, vários dos sistemas podem estar envolvidos, incluindo respiratório como (tosse, falta de ar, dor de garganta, rinorreia, hemoptise e dor no peito), gastrointestinal (diarreia, náusea e vômito), musculoesquelético (dor muscular) e neurológico (dor de cabeça ou confusão).

Com relação aos achados, ligados à tomografia computadorizada (TC) de tórax, os aspectos mais comuns relatados nestes pacientes, foram opacidades em vidro fosco e áreas de consolidação, por vezes com morfologia arredondada e distribuição periférica<sup>4</sup>.

Vale salientar que infecção por SARS-CoV-2 não afeta apenas os pulmões. O baço é reduzido, com sangramento e necrose focal, a quantidade de linfócitos diminui por causa da necrose, os macrófagos proliferam com a fagocitose, o baço e os linfonodos reduzem os linfócitos T CD4 e CD8, lesão cardiovascular primária grave onde cardiomiócitos podem apresentar degenerações e necrose, infiltração

intersticial, desepitelização dos vasos, vasculites e formação de micro-trombos<sup>5</sup>.

Quanto ao sistema nervoso central (SNC), pode-se relatar a disgeusia, hiposmia e alterações da consciência ou manifestações neuropsicológicas, o parênquima cerebral mostra-se com hiperemia, edema e degeneração neuronal. Ademais a disseminação hematogênica parece ser responsável pela "neuroinvasão" da SARS-CoV-2 com o envolvimento das vias nervosas central e periférica, com consequências de miopatia, neuropatia da doença crítica e até Síndrome de Guillain-Barré (SGB)<sup>6</sup>.

Sobre as bases fisiopatológicas do SARS-CoV-2, estas podem ser divididas em aspectos indiretos, que se pautam na tempestade de citocinas, com sintomas de cefaleia, confusão mental, ataxia, crises convulsivas e doenças cerebrovasculares, valendo dizer que as manifestações neurológicas secundárias do SARS-CoV-2 resultam da desregulação generalizada da homeostase devido doenças pulmonares, renais, hepáticas e lesão cardiovascular<sup>7</sup>.

Sobre o aspecto direto, este se baseia na influência da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) agindo diretamente à nível de tronco encefálico e bulbo, de forma que o vírus pode entrar no cérebro e depois se espalhar para áreas específicas no SNC, incluindo o tálamo e o tronco cerebral. Além da teoria com relação ao epitélio nasal e nervo olfatório com disseminação transináptica, com apresentação de sintomas de anosmia, hiposmia e disgeusia juntamente à

disfunção do SARS-CoV-2 nos mecanismos de processamento olfativo e gustativo<sup>8</sup>.

Portanto, o objetivo deste estudo, se baseia em relatar a percepção de alterações secundárias de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 em aspectos neurológicos, cognitivos e funcionais.

## **MÉTODO**

### **Busca sistemática**

Este artigo consiste em uma revisão bibliográfica onde foi realizada uma busca, entre o período de abril de 2020 e maio de 2021, nas bases de dados *PubMed* e *Science Direct*.

Os descritores utilizados foram "COVID-19", "Coronavírus", "manifestações neurológicas", escolhidos e identificados de acordo com a lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo associados aos descritores booleanos "and" e "or". Desta forma, publicações relevantes foram procuradas manualmente, após isso foram executadas buscas de estudos do tipo ensaio clínico que relatavam as bases fisiopatológicas do SARS-CoV-2 e suas alterações secundárias com envolvimento do sistema nervoso e funcionalidade, assim como, estudos de caso, pesquisas quantitativas ou do tipo randomizado.

### **Critérios de seleção**

Os seguintes critérios de inclusão para análise foram utilizados: (1) Idioma em inglês ou português (2) Ensaio clínico aberto, quantitativa, relato de caso, série de casos,

observacionais e randomizado, independente do desenho do estudo ou técnica de randomização. (3) Visualização das alterações secundárias que apresentem consequências neurológicas e/ou motoras em decorrência da infecção por SARS-CoV-2. Em contrapartida, os critérios de exclusão foram: estudos de revisão sistemática e de literatura, mesmo que abordassem as alterações secundárias provenientes da infecção por SARS-CoV-2, seja nos seus aspectos neurológicos, cognitivos ou funcionais, assim como os protocolos de ensaios clínicos, estudos em andamento, relatos de resultados parciais e aqueles publicados em anos inferiores a 2015.

Quanto aos participantes, considerou-se para inclusão os estudos com pacientes idosos, adultos e infantis, de ambos os sexos, independente da presença de condições preexistentes e com as manifestações de ordem neurológica e/ou motora apresentadas antes ou após a confirmação do diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2 por meio de exame laboratorial.

### **Extração de dados**

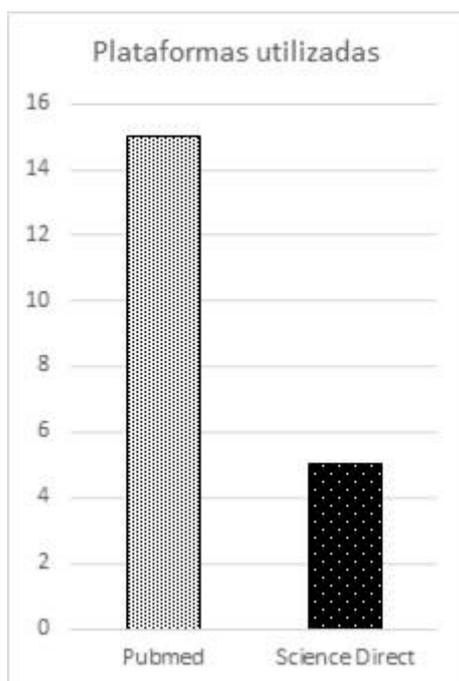
Os resumos dos artigos alcançados foram analisados por dois revisores para determinação de quais teriam seu texto completo revisado e incluído, levando em conta os demais critérios de elegibilidade. Caso houvesse discordância entre os dois examinadores, um terceiro analisaria os estudos. Estes três revisores fazem parte de um grupo de estudos. Após examinados, os artigos selecionados

para composição da amostra tiveram as seguintes variáveis extraídas: autor, ano, tipo de estudo, amostra (número de pacientes, sexo e idade) e os resultados alcançados.

## RESULTADOS

Na realização da primeira triagem foram analisados 53 artigos com base nos títulos e seus respectivos resumos, bem como o ano de publicação, tipo de estudo e idioma, dos quais 22 foram excluídos. Em seguida, os estudos previamente selecionados foram analisados na íntegra, sendo que 20 se enquadraram nos critérios de seleção para o desenvolvimento do estudo, permitindo a fundamentação teórica do assunto pesquisado. A Figura 1 apresenta a quantidade de estudos analisados e incluídos em cada plataforma.

Figura 1. Quantidade estudos analisados e incluídos em cada plataforma.



Dentre os estudos analisados destaca-se entre os achados, referentes as manifestações neurológicas, a presença dos distúrbios gustativos e/ou olfativos se apresentando em 5 dos estudos examinados, além de outros sintomas mais comuns como a cefaleia e tontura. Sobre a SBG, 4 dos estudos analisados, apresentaram casos de pacientes com diagnóstico de SGB e SARS-CoV-2 mostrando uma possível associação entre as patologias. Concomitante, foram analisados 5 estudos que mostraram a relação de pacientes diagnosticados com acidente vascular cerebral (AVC) e SARS-CoV-2, demonstrando, a nível fisiopatológico, uma possibilidade de relação entre elas. Ademais, as características dos estudos analisados e incluídos se encontram inseridas na Tabela 1, expondo o tipo de estudo, amostra (número de participantes, idade e sexo) e os principais resultados relatados.

## **DISCUSSÃO**

Dentre os principais sintomas observados nos pacientes infectados pela SARS-CoV-2 encontram-se a febre, tosse seca e a fadiga. Entretanto, vêm sendo observado a presença de sintomas atípicos no momento do diagnóstico, a exemplo de manifestações neurológicas como cefaleias, languidez, caminhada instável e mal-estar, bem como hemorragia cerebral e AVC isquêmico<sup>9</sup>. Assim como náuseas, vômitos, perda da capacidade em sentir cheiros e sabores<sup>10</sup>.

Tabela 1. Análise descritiva dos estudos analisados.

<b>Autor e ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Resultados</b>
ALBERTI et al., 2020 <sup>21</sup>	Estudo de caso único.	n=1 (M), idade: 71 anos.	SGB com parestesia nas extremidades, fraqueza simétrica, flacidez, tetraparesia grave, ausência de reflexo profundo e do potencial de ação do nervo sural.
ALTUNISIK et al., 2021 <sup>26</sup>	Estudo retrospectivo	n=51 (M=29, F=22), idade: entre 52 e 53 anos.	16 pacientes apresentaram sintomas neurológicos: cefaleia (mais comum) associados a tontura, consciência prejudicada, diminuição do olfato e diminuição sentido do paladar.
AVULA et al., 2020 <sup>15</sup>	Série de casos.	n=4 (M=1, F=3), idade: 73 a 88 anos.	AVC agudo.
FILATOV et al., 2020 <sup>23</sup>	Estudo de caso único.	n=1 (M), idade: 74 anos.	Encefalopatia, incapacidade para verbalizar e de seguir comandos.
FRONTERA et al., 2021 <sup>28</sup>	Prospectivo, multicêntrico e observacional.	n= 4.491, idade: ≥ 18 anos.	606 pacientes desenvolveram um novo distúrbio neurológico, com encefalopatia tóxica/metabólica, convulsão, AVC e lesão hipóxica/isquêmica (diagnósticos mais comuns).
GUAN et al., 2020 <sup>11</sup>	Estudo de coorte.	n=1099 (M=58,1%, F=41,9%), idade mediana: 47 anos.	Febre (43,8%), fadiga (38,1%), mialgia ou artralgia (14,9%) e cefaleia (13,6%).
HELMS et al., 2020 <sup>14</sup>	Série observacional.	n=58, idade mediana: 63 anos.	Encefalopatia, agitação, confusão, sinais difusos do trato corticoespinal e AVC isquêmico (em 2 pacientes).
LECHIEN et al., 2020 <sup>19</sup>	Estudo de coorte.	n=417 (M=154, F=263), idade média: 36,9 anos.	Distúrbios olfativos (85,6% com a maior parte anosmáticos) e gustativos (88,8%) constantes e inalterados ao longo dos dias.
MAO et al., 2020 <sup>13</sup>	Estudo retrospectivo e observacional.	n=214 (M=87, F=127), idade média: 52,7 anos.	Tontura e cefaleia as mais comuns das manifestações referentes ao SNC e no SNP o comprometimento no paladar e olfato.
MEPIEL et al., 2021 <sup>25</sup>	Observacional e retrospectivo	n= 222 (M=136, F=86), idade mediana: 65 anos.	Encefalopatia (n=67), síndrome cerebrovascular isquêmica aguda (n=57), encefalite (n=21) e SGB (n=15).
PELLITERO et al., 2020 <sup>12</sup>	Estudo de caso único.	n=1 (F), idade: 30 anos.	Instabilidade e desequilíbrio contínuo, presença de náuseas, vômitos, anosmia e ageusia.
POYIADIJI et al., 2020 <sup>24</sup>	Relato de caso.	n=1 (F), idade: 58 anos.	Encefalopatia hemorrágica necrosante aguda.
SEDAGHAT et al., 2020 <sup>22</sup>	Relato de caso.	n=1 (M), idade: 65 anos.	SGB com fraqueza progressiva aguda das extremidades inferiores distais evoluindo para os membros proximais e tetraplegia e paresia facial bilateralmente.
SILVA et al., 2021 <sup>27</sup>	Estudo observacional	n= 1.072 (M=697, F=375), idade média: 53,2 anos.	Dos pacientes, 163 desenvolveram uma nova complicação neurológica. Dor de cabeça (41,7%), mialgia (38,5%), disgeusia (8%) e anosmia (7%) foram os sintomas neurológicos mais comuns na apresentação hospitalar.
SOHAL et al., 2020 <sup>18</sup>	Relato de caso.	n=1 (M), idade: 72 anos	Crises temporais esquerdas e ondas agudas temporais esquerdas que eram epileptogênicas, além de movimentos tônicos nas extremidades superiores.
TUNÇ et al., 2020 <sup>16</sup>	Série de casos.	n=4 (M=2, F=2), idade: entre 45 e 77 anos	AVC isquêmico agudo.

Tabela 1 (cont.). Análise descritiva dos estudos analisados.

<b>Autor e ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Resultados</b>
VOLLONO et al., 2020 <sup>17</sup>	Relato de caso.	n=1 (F), idade:78 anos.	Estado epiléptico focal, afasia fluente, paralisia do nervo facial central direito, pronação do braço direito e desvio da perna direita.
YIN et al., 2020 <sup>10</sup>	Estudo de caso único.	n=1 (M), idade: 64 anos.	Exame neurológico indicando mal estado mental, MMII apresentando clônus positivo no tornozelo, sinais de Babinski e Chaddock e rigidez três dedos abaixo da mandíbula.
ZAIN et al., 2021 <sup>29</sup>	Relato de caso.	n=1 (F), idade: 23 meses.	RM do cérebro revelou realce anormal ao longo do segmento canalicular do VII craniano direito estendendo-se até o primeiro joelho, sugestivo de neurite do nervo craniano, com queda facial.
ZHAO et al., 2020 <sup>20</sup>	Estudo de caso único.	n=1 (F), idade: 61 anos.	SGB após apresentar perda de força muscular e arreflexia em MMII, além de fadiga.

**AVC** - Acidente Vascular Cerebral; **F** - Feminino; **M** - Masculino; **MMII** - Membros inferiores; **RM** - Ressonância magnética; **SGB** - Síndrome de Guillain-Barré; **SNC** - Sistema Nervoso Central; **SNP** - Sistema Nervoso Periférico.

Um estudo de coorte realizado na China mostrou que ainda estava entre as características clínicas mais prevalentes, nos 1099 pacientes incluídos, a febre, seguida de tosse e fadiga<sup>11</sup>.

Numa outra vertente, observa-se que as manifestações neurológicas vêm se mostrando com ocorrência frequente no curso da doença. O caso apresentado de uma paciente, com clínica neurológica como a única manifestação, com instabilidades e desequilíbrios contínuos, incapacidade de andar sem auxílio e sem referência aos sintomas típicos da SARS-CoV-2<sup>12</sup>.

Sobre o mecanismo patogênico pelo qual a infecção produz o envolvimento neurológico, não há evidências claras. Recentemente, a ECA2 foi identificada como o receptor funcional da SARS-CoV-2, presente em vários órgãos humanos, incluindo o sistema nervoso e o músculo esquelético. Explicando os resultados do estudo em que

setenta e oito dos pacientes apresentaram sintomas neurológicos (40 vs 38) como doenças cerebrovasculares agudas (5 vs 1), comprometimento da consciência (13 vs 3) e lesão muscular esquelética (17 vs 6)<sup>13</sup>.

Foi observado em um total de 26 dos 40 pacientes, a presença de confusão mental, sinais difusos do trato corticoespinal com reflexos tendinosos aumentados e clônus do tornozelo<sup>14</sup>. E a presença de uma síndrome dexexecutiva, consistindo em uma desatenção, desorientação ou movimentos mal organizados em resposta ao comando motor, relatada em grande parte dos pacientes.

Quatro pacientes apresentaram AVC agudo e doença de SARS-CoV-2 confirmados por PCR (reverse-transcriptase polymerase chain reaction)<sup>15</sup>. Sendo observado que a PCR elevada e o dímero D, são achados que indicam alto estado inflamatório e anormalidades com cascata de coagulação, sendo, portanto, um aspecto importante nos AVCs com a infecção pelo vírus. Apoiando-se no conhecimento que infecções virais recentes aumentam o cardioembolismo e a embolia arterio-arterial podendo ser coadjuvantes no aparecimento de um AVC, com o mecanismo de hipercoagulabilidade, levando à formação de macro e micro trombos nos vasos.

Consoante a outro estudo, houve o relato de 4 casos de AVC com diagnóstico simultâneo de SARS-CoV-2. Os achados, sugerem que doenças cerebrovasculares isquêmicas podem se desenvolver simultaneamente no curso de SARS-CoV-2, independentemente do processo crítico da

doença. O aumento da inflamação prevista pelos níveis de PCR e dímero D pode desempenhar um papel na formação de isquemia, estando neste estudo, três dos pacientes com níveis elevados de dímero-D e dois com altos níveis de PCR<sup>16</sup>.

Foi relatado que a propensão neuroinvasiva é uma característica comum dos coronavírus, sendo capaz de entrar nas células que expressam a ECA2, como as células e neurônios da glia<sup>17</sup>. O paciente deste estudo, desenvolveu um estado focal epiléptico como a apresentação inicial da infecção por SARS-CoV-2 no contexto de uma epilepsia pós-encefalítica controlada, sendo possível hipotetizar que a SARS-CoV-2 possa desencadear convulsões por meio de um mecanismo patogênico neurotrópico.

Foi observado por meio do eletroencefalograma (EEG) seis crises e ondas agudas temporais esquerdas que eram epileptogênicas em um paciente<sup>18</sup>. Embora a relação do SARS-CoV-2 com a encefalite seja desconhecida, acredita-se que o vírus se move pelo nervo olfatório ou nervos cranianos. E que além da infecção viral, a resposta imune do hospedeiro, causa uma tempestade de citocinas, danos na barreira hematoencefálica e aumento da migração de leucócitos, podendo ser um mecanismo para a causa da encefalite.

Concomitante a infecção por SARS-CoV-2, distúrbios gustativos e olfativos foram encontrados de forma constante e inalterados ao longo de dias na maior parte dos pacientes incluídos em estudo<sup>19</sup>. Esses autores ainda observaram que não houve associação entre as comorbidades e o

desenvolvimento dessas disfunções, nem tão pouco da rinorreia ou obstrução nasal com a disfunção olfativa. No entanto a febre apresentou associação com a anosmia.

No que se refere às consequências motoras, em um relato de caso único, foi observada uma paciente que apresentou primeiramente perda de força muscular e arreflexia em membros inferiores e fadiga no quarto dia, sendo observado após a realização de exames laboratoriais linfocitopenia e trombocitopenia, além de hiperproteínoorraquia no exame do líquido, confirmando o diagnóstico de SGB<sup>20</sup>. Apresentado no sétimo dia, sinais e sintomas característicos da infecção por SARS-CoV-2. Achados que levaram os autores a sugerem uma possível associação entre a SGB e a infecção por SARS-CoV-2.

Essa possível correlação entre a SGB e a SARS-CoV-2 também foi descrita, onde um paciente de 71 anos, apresentou manifestações clínicas da SGB, com diagnóstico confirmado no mesmo período da infecção por SARS-CoV-2<sup>21</sup>. Dentre os sinais e sintomas apresentados destacam-se a parestesia nas extremidades dos membros, fraqueza simétrica com evolução rápida para um quadro flácido e grave de tetraparesia, ausência de reflexo profundo dos tendões, ausência do potencial de ação do nervo sensorial do nervo sural.

Em um relato de caso que o mecanismo de formação de SGB em pacientes infectados com SARS-CoV-2, ainda não foi totalmente investigado, contudo, uma das hipóteses, salienta que a estimulação de células e citocinas

inflamatórias tendo como resultado a criação de processos imunomediados, podendo induzir a produção de anticorpos contra gangliosídeos específicos que geralmente aparecem como certas formas de SGB<sup>22</sup>.

Dentre outras manifestações neurológicas apresentadas na infecção por SARS-CoV-2 observou-se em um paciente de 64 anos, clônus positivo no tornozelo nos dois MMII sendo mais pronunciado no membro esquerdo, sinais de *Babinski* e *Chaddock* positivos, mal estado mental com consciência alternando entre letargia e irritabilidade, além de respostas incoerentes<sup>10</sup>.

Em um estudo anterior, foi relatado um caso de um paciente com 74 anos com condições preexistentes, como o AVC cardioembólico, e que veio a apresentar encefalopatia, estado mental alterado, sendo incapaz de realizar qualquer comando, no entanto, capaz de mover todas as extremidades e reagir a estímulos nocivos<sup>23</sup>. Segundo os autores, como a infecção por SARS-CoV-2, causa maiores complicações em idosos e naqueles com condições preexistentes, pacientes com condições neurológicas prévias e sintomas respiratórios agudos têm um risco aumentado de encefalopatia na apresentação inicial.

A encefalopatia necrosante aguda (ENA) é uma complicação rara da gripe e de outras infecções virais que tem sido relacionada a tempestades de citocinas intracranianas. Contudo, subgrupo de pacientes com SARS-CoV-2 grave pode ter uma síndrome de tempestade de citocinas, que induzem a essas reações. Nas imagens de TC

de cabeça, de uma paciente diagnosticada com SARS-CoV-2, foram demonstradas hipoatenuação simétrica dentro do tálamo medial bilateral e nas imagens da ressonância magnética cerebral lesões que aumentam a borda hemorrágica dentro do tálamo bilateral, lobos temporais mediais e regiões subinsulares<sup>24</sup>.

A ENA se apresenta principalmente em crianças, detendo de consequências à nível de incapacidade motora severa, movimentos involuntários, incluindo distonias e discinesias orais, valendo ressaltar que o tratamento fisioterapêutico nesta se faz de extrema relevância em aspectos cognitivos e motores<sup>24</sup>.

Um ponto que vale enfatizar, segundo dados de estudo a respeito das manifestações neurológicas é que estas foram significativamente mais comuns em infecções graves, estando mais presentes nos pacientes com maior idade<sup>13</sup>. Sendo que os mesmos se apresentaram mais propensos a ter outros distúrbios subjacentes, como a hipertensão, no entanto com menos sintomas típicos da SARS-CoV-2. A maioria dessas manifestações neurológicas ocorre no início da doença com tempo médio de 1 a 2 dias.

Em outro estudo realizado, destaca-se que dos 222 pacientes avaliados, 67 apresentaram encefalopatia, 57 síndromes cerebrovascular isquêmica aguda, 21 apresentaram encefalite e 15 a SGB<sup>25</sup>. Os autores ainda relataram que, o amplo espectro de manifestações neurológicas associadas à infecção por SARS-CoV-2, provavelmente está relacionada a diferentes vias

patogênicas desta. Ademais, a alta proporção de pacientes com encefalopatia tinha distúrbios neurodegenerativos preexistentes, podendo refletir em um o comprometimento cognitivo crônico, com o aparecimento de uma infecção aguda.

Os resultados de outro estudo apontaram sintomas neurológicos em 16 pacientes e lesão muscular em 10 pacientes<sup>26</sup>. O sinal neurológico mais comum foi a cefaleia presente em 9 dos 10 pacientes com sintomas neurológicos, destes, 7 pacientes apresentaram tontura, 4 com a consciência prejudicada, 3 com diminuição do olfato e mais 3 com diminuição sentido do paladar. Uma das teorias é a de que o movimento para o cérebro é através da placa cribiforme na vizinhança do bulbo olfatório.

Ao incluir manifestações neurológicas inespecíficas em estudo, como cefaleia, anosmia, disgeusia e mialgia, a frequência aumentou para 69,3%, o que é ligeiramente superior ao relatado em séries semelhantes com uma frequência geral de 56,4%<sup>27</sup>. Os mecanismos para o desenvolvimento dessas manifestações neurológicas permanecem incompletamente compreendidos, uma destas, inclui seu potencial neuroinvasivo através do sulco olfatório ou invasão direta do sistema nervoso através da corrente sanguínea.

A ocorrência de transtorno neurológico no contexto da infecção pelo SARS-CoV-2 esteve associada a um aumento de 38% no risco de morte hospitalar e 28% de menor

probabilidade de alta domiciliar, após ajuste para outros fatores<sup>28</sup>.

Por sua vez, o estudo com uma criança infectada pelo SARS-CoV-2, apresentou na ressonância magnética um realce anormal ao longo do segmento canalicular do VII craniano direito estendendo-se até o primeiro joelho, considerando o momento do início dos sintomas com a presença de infecção concomitante por COVID-19, é mais provável que se tratasse de uma neurite do nervo facial periférico induzida por COVID-19<sup>29</sup>.

## **CONCLUSÃO**

Dentre as alterações secundárias apresentadas nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 nos estudos analisados, observou-se que manifestações neurológicas são de ocorrência frequente no curso da doença. Grande parte destas alterações ocorrem junto aos estágios iniciais da infecção, se apresentando ou não em conjunto aos sintomas típicos da infecção. Mostrando inclusive uma possível associação da infecção pelo vírus com maiores complicações, como no caso da SGB e do AVC.

Por fim, vale enfatizar que apesar da ampla gama de estudos recentes sobre as características clínicas presentes na infecção pelo SARS-CoV-2, torna-se importante destacar as manifestações neurológicas, haja visto que estas podem ser as primeiras a se expressarem podendo até mesmo serem as únicas manifestações da infecção, bem como serem as responsáveis por maiores complicações no quadro

clínico dos pacientes com aumento nos casos de óbitos. Cabendo assim pesquisas subsequentes que possam elucidar melhor a fisiopatologia e implicações clínicas a fim de contribuir para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
2. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;92:441-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25689>
3. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, *et al.* Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020;295:685-91. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>
4. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology* 2020;296:E113-14. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200527>
5. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care* 2020;24:28. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2738-5>
6. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue distribution, hostvirus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:995-8. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
8. Desforges M, Coupanec AL, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, *et al.* Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses* 2019;12:14. <https://doi.org/10.3390/v12010014>
9. Wang HY, Li XL, Yan ZR, Sun XP, Han J, Zhang BW. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1-2. <https://doi.org/10.1177/1756286420917830>
10. Yin R, Feng W, Wang T, Chen G, Wu T, Chen D, *et al.* Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 2020;92:1782-4. <https://doi.org/10.1002/jmv.25888>

11. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
12. Pellitero SE, Ferrer-Bergua LG. Report of a Patient With Neurological Symptoms as the Sole Manifestation of SARS-CoV-2 Infection. *Neurologia* 2020;35:271-2. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.010>
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;10:e201127. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
14. Helms J, Kremer S, Merdji H, Jehl RC, 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>
15. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, *et al.* COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun* 2020;87:115-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.077>
16. Tunç A, Ünlübaşı 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>
17. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, Borghetti A, *et al.* Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: a case report. *Seizure* 2020;78:109-12. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.04.009>
18. Sohal S, Mossamat M. COVID-19 Presenting with Seizures. *IDCases* 2020;20:1-2. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00782>
19. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Siaty DR, Horoi M, Bom SDL, Rodriguez A, *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:2251-61. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
20. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020;19:383-4. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
21. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, *et al.* Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:1-5. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000741>
22. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci* 2020;76:233-5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>
23. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 2020;12:e7352. <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>
24. 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;296:E119-20. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>

25. Meppiel E, Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V, *et al.* Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:458-66. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.005>
26. Altunisik E, Sayiner HS, Aksoz S, Cil E, Ozgenc G. Neurological symptoms in COVID-19 patients. *Bratisl Med J* 2021;122:39-44. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2021\\_004](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_004)
27. Silva FDF, Grimshaw MG, Ferrer SIV, Hernández APV, Moreno RD, Samaniego DPT, *et al.* Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PLoS One* 2021;16:e0247433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247433>
28. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Verneti PM, *et al.* A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology* 2021;96:e575-86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010979>
29. Zain S, Petropoulou K, Mirchia K, Hussien A, Mirchia K. COVID-19 as a rare cause of facial nerve neuritis in a pediatric patient. *Radiol Case Rep* 2021;16:1400-4. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.03.063>