

Disfunções olfativas e complicações neurológicas em pacientes com COVID-19

Olfactory dysfunctions and neurological complications in patients with COVID-19

Disfunciones olfativas y complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19

Isabella Cristina Mendes Rossa¹, Rebecca Benicio Stocco²,
Marcos Roberto Curcio Pereira³, Maria Fernanda Braga Vilacio Pinto⁴,
Mariana de Oliveira Trintinalha⁵, Carlos Alexandre Twardowschy⁶

1.Acadêmica de Medicina, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba-PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5885-7854>

2.Acadêmica de Medicina, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba-PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3328-3583>

3.Acadêmico de Medicina, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba-PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2637-8856>

4.Acadêmica de Medicina, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Curitiba-PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0447-9912>

5.Residente de Neurologia, Departamento de Neurologia, Hospital Universitário Cajuru. Curitiba-PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7872-9446>

6.Chefe do Serviço de Neurologia, Departamento de Neurologia, Hospital Universitário Cajuru. Curitiba-PR, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3667-0412>

Resumo

Introdução. Casos de pneumonia de etiologia desconhecida, mas com características semelhantes a um quadro viral, foram identificados na China no final de 2019. Pesquisadores constataram o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 como o causador dessa infecção, a qual foi denominada COVID-19. A COVID-19 pode estar associada à injúria cerebral. Dois mecanismos de chegada do vírus até o cérebro: via hematogênica e disseminação neuronal retrógrada, esta envolve o sistema olfatório. Os distúrbios olfativos podem indicar injúria cerebral e associação com complicações neurológicas. **Objetivos.** Analisar a associação entre disfunções olfativas e complicações neurológicas na COVID-19. **Método.** Estudo retrospectivo observacional. **Resultados.** Foram avaliados 989 prontuários. Comorbidades mais prevalentes: hipertensão arterial sistêmica (47,3%), diabetes mellitus (25,2%) e dislipidemia (24,2%). Sintomas mais prevalentes: cefaleia (22,3%), astenia (15,5%), anosmia (8,3%), ageusia (5,0%). Presença de AVC prévio foi preditor de morte, 52% desses pacientes evoluíram para óbito. Cefaleia, anosmia e/ou ageusia foram preditoras de quadro mais leve, visto que 14%, 10,2% e 10,2% evoluíram para óbito, respectivamente. Rebaixamento do nível de consciência (RNC), confusão mental e AVC durante o internamento foram preditores de óbito, visto que, respectivamente, 54,5%, 70% e 60% dos pacientes evoluíram para óbito. **Conclusão.** Presença de AVC prévio, RNC, confusão mental e Acidente Vascular Cerebral durante o internamento foram preditores de óbito. Anosmia, ageusia e cefaleia foram relacionadas a desfechos favoráveis.

Unitermos. COVID-19; Anosmia; Olfato; Manifestações neurológicas

Abstract

Introduction. Cases of pneumonia of unknown etiology, but with characteristics similar to a viral condition, were identified in China in late 2019. Subsequently, researchers found severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 to be the cause of this infection, which was named COVID-19. The COVID-19 may be associated with brain injury. Two mechanisms are proposed for the virus to reach the brain: the hematogenous route and retrograde neuronal dissemination, the latter involving the olfactory system. Thus, olfactory disturbances may indicate the occurrence of brain injury and may be associated with neurological complications.

Objective. To analyze the association between olfactory dysfunctions and neurological complications in patients with COVID-19. **Method.** A retrospective observational study. **Results.** In total, the medical records of 989 hospitalized patients were evaluated. The most prevalent symptoms among patients were headache (22.3%), asthenia (15.5%), anosmia (8.3%), ageusia (5.0%). Among patients with headache, anosmia, and aging symptoms, 14%, 10.2%, and 10.2% died, respectively. The occurrence of lowered consciousness level (LCL), mental confusion, and stroke were related to 54.5%, 70%, and 60% of deaths, respectively. **Conclusion.** The occurrence of LCL, mental confusion, and stroke during hospitalization were considered predictors of death. On the other hand, the neurological manifestations of anosmia, ageusia, and headache were related to favorable outcomes.

Keywords. COVID-19; anosmia; olfactory; diseases of the nervous system

Resumen

Introducción. A finales de 2019 se identificaron en China casos de neumonía de etiología desconocida, pero con características similares a una afección viral. Los investigadores descubrieron que el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave era la causa de esta infección, que se denominó COVID-19. El COVID-19 puede estar asociado a lesiones cerebrales. Dos mecanismos de llegada del virus al cerebro: vía hematológica y diseminación neuronal retrógrada, esta última implicando al sistema olfativo. Los trastornos olfativos pueden indicar lesión cerebral y asociación con complicaciones neurológicas. **Objetivos.** Analizar la asociación entre trastornos olfativos y complicaciones neurológicas en COVID-19. **Método.** Estudio observacional retrospectivo. **Resultados.** Se evaluaron 989 historias clínicas. Comorbilidades más prevalentes: hipertensión arterial sistémica (47,3%), diabetes mellitus (25,2%) y dislipidemia (24,2%). Síntomas más prevalentes: cefalea (22,3%), astenia (15,5%), anosmia (8,3%), ageusia (5,0%). La presencia de ictus previo fue predictor de muerte, el 52% de estos pacientes evolucionaron a muerte. La cefalea, la anosmia y/o la agusia fueron predictores de un cuadro más leve, ya que el 14%, el 10,2% y el 10,2% evolucionaron hacia la muerte, respectivamente. La disminución del nivel de conciencia (NLR), la confusión mental y el ictus durante la hospitalización fueron predictores de muerte, ya que el 54,5%, el 70% y el 60% de los pacientes fallecieron, respectivamente. **Conclusiones.** La presencia de ictus previo, el NCR, la confusión mental y el ictus durante la hospitalización fueron predictores de muerte. La anosmia, la ageusia y la cefalea se relacionaron con resultados favorables.

Palabras clave. COVID-19; Anosmia; Olfacción; Manifestaciones neurológicas

Trabalho realizado no Hospital Marcelino Champagnat. Curitiba-PR, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 28/05/2023

Aceito em: 21/12/2023

Endereço para correspondência: Isabella CM Rossa. R. Capitão Amin Mosse 11. Alto Boqueirão. Curitiba-PR, Brasil. Email: isabella.rossa@pucpr.edu.br

INTRODUÇÃO

Casos de pneumonia de etiologia desconhecida, mas com características semelhantes a um quadro viral, foram identificados na China no final de 2019¹. Posteriormente, os investigadores descobriram que o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) era a causa desta infecção, que foi denominada COVID-19². Estudos indicam que o SARS-CoV-2 utiliza o receptor da enzima de conversão

da angiotensina II (ECA2) para se ligar à proteína *spike* presente na superfície celular³ e com isso adentrar a célula.

Os sintomas mais comuns da COVID-19 incluem febre, tosse, dispneia, mialgia, fadiga, disfagia e rinorreia¹. Embora os sintomas do trato respiratório sejam os mais prevalentes nos doentes infectados, a COVID-19 pode desencadear sintomas extrapulmonares, uma vez que a ECA2 é uma proteína de membrana que se encontra amplamente expressa em outros os órgãos⁴.

Neste sentido, para além do envolvimento pulmonar, a COVID-19 pode estar associada a lesões cerebrais⁵. Estudos indicam que os danos cerebrais ocorrem provavelmente por múltiplos mecanismos⁴. Casos graves de COVID-19 são caracterizados por uma alta concentração de citocinas inflamatórias, promovendo uma condição chamada de "tempestade de citocinas". A ocorrência desta condição está associada ao aumento da permeabilidade vascular, instabilidade de placas de gordura e danos sistêmicos, os quais podem promover lesão cerebral⁶.

Além disso, o parênquima cerebral também pode ser danificado pela infecção direta com o SARS-CoV-2. São propostas duas vias de chegada do vírus ao cérebro⁷. Uma é a via hematogênica porque a presença de receptores ECA2 nos tecidos gliais, neurônios e vasos cerebrais permite que o vírus se estabeleça no cérebro⁸. A outra está associada ao sistema olfativo⁷, uma vez que é sugerido que o contato de gotículas contaminadas com o epitélio nasal permita que o SARS-CoV-2 atinja o nervo e o bulbo olfativo, e assim as

regiões subcorticais e corticais do cérebro^{9,10}. Assim, as perturbações olfativas podem indicar a ocorrência de lesão cerebral e podem estar associadas a complicações neurológicas. As alterações neurológicas associadas à COVID-19 incluem encefalite, acidente vascular cerebral e encefalopatia, entre outras^{1,2}.

Em um trabalho foi identificada uma incidência de cerca de 36,7% de complicações neurológicas em doentes hospitalizados¹. No entanto, em pacientes críticos essa incidência foi maior, principalmente devido a casos de acidente vascular cerebral e distúrbios de consciência¹. A maioria dos estudos aborda a incidência de distúrbios olfativos e manifestações neurológicas de forma independente. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi o de analisar a associação entre disfunções olfativas e complicações neurológicas em pacientes hospitalizados com COVID-19.

MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal, o qual obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, sob nº de CAAE 43526821.9.0000.0020.

Amostra

Os dados dos prontuários de 989 pacientes com COVID-19 internados entre março de 2020 e setembro de 2021 foram coletados do Hospital Marcelino Champagnat

(Curitiba-PR) e organizados em uma tabela do Excel. Os critérios de inclusão aplicados na pesquisa foram: pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico confirmado de COVID-19 e que necessitaram de internação. Já os critérios de exclusão foram: pacientes com distúrbio olfativo prévio.

Procedimento

As seguintes informações foram coletadas dos pacientes: idade, sexo, comorbidades, alterações neurológicas apresentadas no internamento e desfecho do caso.

Análise Estatística

Os resultados das variáveis quantitativas foram descritos por média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências e percentagens. A comparação dos casos com e sem anosmia em relação às variáveis quantitativas foi feita através do teste t de *Student* para amostras independentes ou do teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para as variáveis categóricas, as comparações foram feitas através do teste exato de Fisher ou do teste do qui-quadrado. Para a análise dos fatores associados ao óbito, foram ajustados modelos de Regressão Logística e estimados valores de *Odds Ratio* e apresentados intervalos de confiança a 95% para esta medida de associação. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1 StataCorpLP, USA.

RESULTADOS

A análise apresentada a seguir foi realizada com dados de 989 pacientes com COVID-19 admitidos durante o período de março de 2020 a setembro de 2021.

A Tabela 1 apresenta as características demográficas e comorbidades prévias dos pacientes. No total, foram avaliados os prontuários de 989 pacientes internados, sendo 350 do sexo feminino e 639 do sexo masculino. A média de idade dos pacientes foi em torno de $58,0 \pm 16,7$ (19-98). As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial (47,3%), diabetes mellitus (25,2%) e dislipidemia (24,2%). Além disso, cerca de 39% dos doentes tinham 0 ou 1 comorbilidade, enquanto 61% tinham 2 ou mais comorbilidades.

Tabela 1. Variáveis demográficas e comorbidades prévias.

Variável	Classificação	Resultado
Idade (anos) média \pm dp (min-max)		58,0 \pm 16,7 (19-98)
Sexo	Feminino	350 (35,4%)
	Masculino	639 (64,6%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	Não	521 (52,7%)
	Sim	468 (47,3%)
Diabetes Mellitus	Não	740 (74,8%)
	Sim	249 (25,2%)
Síndrome Coronariana Crônica	Não	916 (92,6%)
	Sim	73 (7,4%)
Acidente Vascular Encefálico Prévio	Não	964 (97,5%)
	Sim	25 (2,5%)
Asma	Não	953 (96,4%)
	Sim	36 (3,6%)
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	Não	955 (96,6%)
	Sim	34 (3,4%)
Dislipidemia	Não	750 (75,8%)
	Sim	239 (24,2%)
Número de comorbidades	0 ou 1	386 (39%)
	2 ou mais	603 (61%)

As alterações neurológicas da COVID-19 observadas nos pacientes estão descritas na Tabela 2 e na Figura 1. As alterações mais prevalentes entre os 989 doentes foram: cefaleia (22,3%), astenia (15,5%), anosmia (8,3%), ageusia (5,0%), rebaixamento do nível de consciência (1,1%), confusão mental (1,0%) e sonolência (0,9%).

Tabela 2. Principais alterações neurológicas apresentadas pelos pacientes hospitalizados com COVID-19.

Variável	Classificação	Resultado
Anosmia	Não	907 (91,7%)
	Sim	82 (8,3%)
Ageusia	Não	940 (95%)
	Sim	49 (5%)
Astenia	Não	836 (84,5%)
	Sim	153 (15,5%)
Rebaixamento do nível de consciência	Não	978 (98,9%)
	Sim	11 (1,1%)
Sonolência	Não	980 (99,1%)
	Sim	9 (0,9%)
Rebaixamento e/ou sonolência	Não	970 (98,1%)
	Sim	19 (1,9%)
Confusão mental	Não	979 (99%)
	Sim	10 (1%)
Cefaleia	Não	768 (77,7%)
	Sim	221 (22,3%)
AVC isquêmico durante internamento	Não	984 (99,5%)
	Sim	5 (0,5%)

A Tabela 3 mostra os dados de desfecho dos casos e o tempo de internação. Entre os 989 pacientes, 218 faleceram e 771 receberam alta. A mediana do tempo de internação foi de 8 dias, sendo 15 dias para os pacientes que foram a óbito e 7 dias para os que receberam alta.

Figura 1. Principais alterações neurológicas apresentadas pelos pacientes hospitalizados com COVID-19.

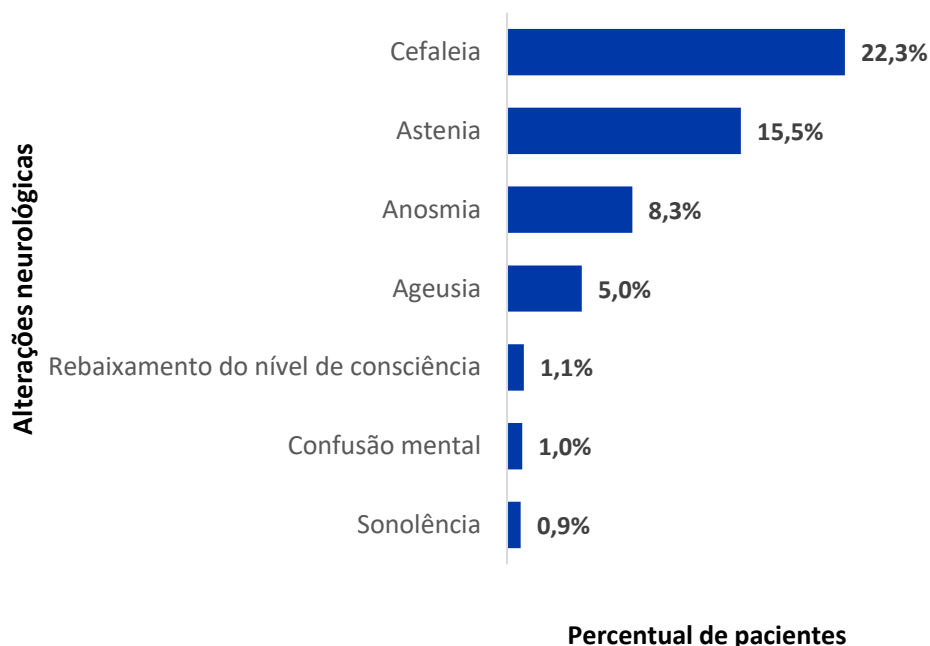


Tabela 3. Desfecho (alta ou óbito) e tempo de internamento.

Desfecho	n (%)
Alta	771 (78%)
Óbito	218 (22%)
Tempo de internamento	Mediana (min-max)
Geral	8 (0-214)
Óbito (tempo de sobrevivência)	15 (1-112)
Alta	7 (0-214)

Comparação dos casos com e sem anosmia

A Tabela 4 apresenta os dados referentes ao sintoma anosmia. Na análise realizada, 82 dos pacientes relataram anosmia. A média de idade desses pacientes foi de $51,7 \pm 16,1$ (19-87). O sexo masculino foi o que mais referiu

anosmia (56,1%) em comparação com o sexo feminino (43,9%). Nenhum dos doentes com diminuição do nível de consciência, sonolência, confusão ou acidente vascular cerebral isquêmico durante o internamento apresentou anosmia. 51,2% dos doentes com 0 ou 1 comorbilidade apresentavam anosmia e 48,8% dos doentes com 2 ou mais comorbilidades apresentavam este sintoma. 45,1% dos doentes com ageusia apresentavam anosmia. 36,6% dos doentes com cefaleias apresentavam anosmia.

Tabela 4. Comparação entre anosmia e outras variáveis.

Variável	Classificação	ANOSMIA		p*
		Não	Sim	
Idade (anos) média±dp (min-max)		58,6±16,7 (20-98)	51,7±16,1 (19-87)	<0,001
Sexo	Feminino	314 (34,6%)	36 (43,9%)	0,116
	Masculino	593 (65,4%)	46 (56,1%)	
Acidente Vascular Encefálico	Não	882 (97,2%)	82 (100%)	0,258
	Sim	25 (2,8%)	0 (0%)	
Asma	Não	878 (96,8%)	75 (91,5%)	0,024
	Sim	29 (3,2%)	7 (8,5%)	
Número de comorbidades	0 ou 1	344 (37,9%)	42 (51,2%)	0,024
	2 ou mais	563 (62,1%)	40 (48,8%)	
Ageusia	Não	895 (98,7%)	45 (54,9%)	<0,001
	Sim	12 (1,3%)	37 (45,1%)	
Astenia	Não	763 (84,1%)	73 (89%)	0,268
	Sim	144 (15,9%)	9 (11%)	
Rebaixamento do nível de consciência	Não	896 (98,8%)	82 (100%)	0,614
	Sim	11 (1,2%)	0 (0%)	
Sonolência	Não	898 (99%)	82 (100%)	1
	Sim	9 (1%)	0 (0%)	
Rebaixamento e/ou sonolência	Não	888 (97,9%)	82 (100%)	0,394
	Sim	19 (2,1%)	0 (0%)	
Confusão mental	Não	897 (98,9%)	82 (100%)	1
	Sim	10 (1,1%)	0 (0%)	
Cefaleia	Não	716 (78,9%)	52 (63,4%)	0,002
	Sim	191 (21,1%)	30 (36,6%)	
AVC isquêmico durante internamento	Não	902 (99,4%)	82 (100%)	1
	Sim	5 (0,6%)	0 (0%)	
Tempo de internamento (dias)	Mediana (min-max)	9 (0-214)	6 (0-144)	0,004

*Teste t de Student para amostras independentes (idade); teste não-paramétrico de Mann-Whitney (tempo de internamento); teste exato de Fisher (variáveis categóricas).

Avaliação da associação da anosmia e outros fatores com o desfecho óbito

A Tabela 5 apresenta as variáveis relacionadas aos pacientes que foram a óbito. A média de idade dos pacientes com esse desfecho foi de $69,4 \pm 15,1$ anos (OR 1,06 IC 95% 1,05-1,07). Em relação ao sexo, não houve diferença significativa no percentual de óbitos, pois foram registrados em 21,4% dos pacientes do sexo feminino e 22,4% dos pacientes do sexo masculino (OR 1,06; IC 95% 0,77-1,45). Em relação às comorbidades, a presença de pelo menos uma foi considerada relevante, uma vez que 30,3% dos pacientes com essa característica foram a óbito, contra 9,1% dos pacientes sem comorbidades que foram a óbito (OR 4,37; IC 95% 2,96-6,44). A influência da asma não pôde ser estabelecida, pois 25% dos pacientes com esta comorbidade foram a óbito, embora 21,9% dos pacientes sem a doença tenham tido o mesmo desfecho (OR 1,19; IC 95% 0,55-2,56). A presença de AVC prévio foi considerada um importante preditor de óbito, uma vez que 52% dos pacientes com a comorbidade foram a óbito (OR 4,01; IC 95% 1,80-8,92). Relativamente às manifestações neurológicas, o sintoma de cefaleia esteve relacionado com um baixo risco de morte, uma vez que 14% dos doentes com cefaleia morreram, em comparação com 24,3% dos doentes sem este sintoma que tiveram o mesmo desfecho (OR 0,51; IC 95% 0,33-0,77). A presença de anosmia foi observada como um preditor de doença mais branda, uma vez que 10,2% dos pacientes com estes sintomas morreram, em

comparação com 22,7% de mortes em pacientes sem este sintoma (OR 0,21; IC 95% 0,08-0,53).

Tabela 5. Associação de anosmia e outros fatores com o desfecho de óbito.

Variável	Classificação	n	Óbito n (%)	p	OR (IC95%)
Idade (anos) (média±dp)	Alta: 54,8±15,7 Óbito: 69,4±15,1			<0,001	1,06 (1,05–1,07)
Sexo	Feminino	350	75 (21,4)	0,730	1,06 (0,77–1,45)
	Masculino	639	143 (22,4)		
Acidente Vascular Encefálico Prévio	Não	964	205 (21,3)	<0,001	4,01 (1,80–8,92)
	Sim	25	13 (52)		
Asma	Não	953	209 (21,9)	0,663	1,19 (0,55–2,56)
	Sim	36	9 (25)		
Número de comorbidades	Não	386	35 (9,1)	<0,001	4,37 (2,96–6,44)
	Sim	603	183 (30,3)		
Anosmia	Não	940	213 (22,7)	<0,001	0,21 (0,08–0,53)
	Sim	49	5 (10,2)		
Ageusia	Não	940	213 (22,7)	0,048	0,39 (0,15–0,99)
	Sim	49	5 (10,2)		
Astenia	Não	836	180 (21,5)	0,365	1,20 (0,81–1,80)
	Sim	153	38 (24,8)		
Rebaixamento do nível de consciência	Não	978	212 (21,7)	0,016	4,34 (1,31–14,3)
	Sim	11	6 (54,5)		
Rebaixamento e/ou sonolência	Não	970	204 (21)	<0,001	10,5 (3,73–29,5)
	Sim	19	14 (73,7)		
Confusão mental	Não	979	211 (21,6)	0,002	8,49 (2,18–33,1)
	Sim	10	7 (70)		
Cefaleia	Não	768	187 (24,3)	0,001	0,51 (0,33–0,77)
	Sim	221	31 (14)		
AVC isquêmico durante internamento	Não	984	215 (21,8)	0,067	5,36 (0,89–32,3)
	Sim	5	3 (60)		

*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, $p < 0,05$

O mesmo resultado foi encontrado para os pacientes com ageusia, onde 10,2% dos pacientes com este sintoma morreram, em comparação com 22,7% dos pacientes sem este sintoma (OR 0,39; IC 95% 0,15-0,99). O rebaixamento do nível de consciência foi considerado um preditor de morte, uma vez que 54,5% dos doentes com este sintoma morreram (OR 4,34; IC 95% 1,31-14,3). A ocorrência de

confusão mental foi associada a um desfecho desfavorável, uma vez que 70% dos pacientes com esta condição foram a óbito (OR 8,49; IC 95% 2,18-33,1). A presença de AVC isquêmico durante a internação foi considerada um preditor de desfecho desfavorável, pois 60% dos pacientes que apresentaram esse quadro evoluíram para óbito (OR 5,36; IC 95% 0,89-32,3).

DISCUSSÃO

A hipótese de acesso do SARS-CoV-2 ao SNC através do sistema olfativo tem sido analisada, principalmente porque a hiposmia é um dos sintomas mais frequentes da COVID-19. As alterações olfativas em doentes com COVID-19 têm um início súbito, geralmente acompanhado por outros sintomas gerais de infecção¹¹. Num estudo realizado em França, verificou-se que a disfunção olfativa surge normalmente no prazo de 5 dias após a infecção por SARS-CoV-2, com uma duração média de 8,96 dias¹². Quanto à recuperação da função olfativa, verificou-se que 75% dos doentes voltaram ao normal 8 dias após a resolução da infecção¹¹.

Em outro estudo foi observado que a anosmia estava mais associada a casos não graves de COVID-19¹³. O presente estudo corrobora esse resultado, uma vez que o percentual de óbitos foi maior nos pacientes que não relataram anosmia (22,7%) em relação aos que relataram (10,2%). Além disso, nenhum dos casos de acidente vascular cerebral, rebaixamento do nível de consciência,

sonolência e confusão mental foram associados à anosmia. A taxa de anosmia (8,3%) e ageusia (5%) encontrada entre os pacientes do nosso estudo foi considerada baixa em comparação com a encontrada em outras pesquisas. Isso porque nosso estudo envolveu pacientes hospitalizados, que tendem a ter apresentações moderadas a graves da COVID-19, enquanto as disfunções olfativas estão presentes em formas mais leves da doença¹¹, e esse mesmo cenário foi observado em outros estudos que avaliaram pacientes hospitalizados¹⁴.

As manifestações neurológicas da COVID-19 podem envolver o sistema nervoso central, periférico e musculoesquelético, podendo variar de complicações leves a graves¹⁵. Nos casos de baixa gravidade, os sintomas neurológicos tendem a ser mal-estar, tonturas, cefaleias, bem como anosmia e ageusia^{1,15}. A incidência de complicações neurológicas é elevada especialmente nos casos graves de COVID-19, sendo descrita em cerca de 30% dos pacientes hospitalizados, podendo chegar a 85% dos pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)¹. A ocorrência de AVC isquêmico foi considerada pouco frequente na COVID-19, estando presente em cerca de 1-3% dos doentes internados^{1,16}. No nosso estudo, 0,5% dos doentes tiveram um AVC durante o internamento, e 60% destes casos evoluíram para morte, caracterizando a gravidade do quadro em doentes hospitalizados com COVID-19. Infere-se que a COVID-19 tenha alguma influência nos casos de AVC, uma vez que infecções em geral aumentam o

risco de sua ocorrência¹⁷. Além disso, o estado pró-trombótico^{1,18} relacionado à COVID-19 aumenta a susceptibilidade a eventos cerebrovasculares, como visualizado em uma série de autópsias, onde foram observados microtrombos generalizados e manchas de infarto em amostras de tecido cerebral¹⁹. Assim, o intenso estado inflamatório desencadeado pela "tempestade de citocinas"²⁰ e a lesão vascular endotelial presente nos casos de COVID-19 podem aumentar o risco de eventos isquêmicos²¹.

Em estudos anteriores, a ocorrência de diminuição do nível de consciência e confusão mental foi associada à COVID-19 grave¹⁹. Em nosso estudo, a presença de rebaixamento do nível de consciência e confusão mental foram considerados preditores de óbito, pois estiveram relacionados a 54,5% e 70% dos óbitos, respectivamente. Esses sintomas podem estar relacionados à encefalite, que ocorre raramente em casos leves de COVID-19, mas está presente na maioria dos pacientes com casos graves¹. Foram notificados vários casos de encefalite associados à COVID-19, que cumpriram os critérios estabelecidos, incluindo alteração do estado mental, febre, convulsões, leucócitos no LCR e anomalias cerebrais focais na neuroimagem. No entanto, continua a não ser claro se as alterações do estado mental representam encefalite resultante de envolvimento sistêmico ou diretamente causada pelo SARS-CoV-2. Estudos que utilizaram amostras de autópsias cerebrais de doentes com alterações neurológicas, verificaram que a

maioria das amostras não apresentava evidência de encefalite, e a grande maioria não apresentava RNA viral no LCR²¹. Estas evidências mostram que a invasão direta do parênquima cerebral é possível, mas que os danos sistêmicos podem ter um maior impacto no quadro de encefalite. Isso porque a intensa lesão pulmonar causada pela infecção²² pode reduzir a oxigenação cerebral e desencadear danos principalmente nas regiões mais vulneráveis à hipóxia, como o neocórtex, hipocampo e cerebelo²³.

Em relação ao tempo de internação, os pacientes que foram a óbito permaneceram internados por 15 dias em um cálculo mediano, enquanto os que receberam alta permaneceram por 7 dias. Esse dado reflete o grau de acometimento dos pacientes com casos graves de COVID-19, uma vez que o tempo de internação dos pacientes que foram a óbito foi cerca de 2 vezes maior do que o dos pacientes que receberam alta hospitalar.

CONCLUSÃO

Em nosso estudo, observamos que a presença de AVC prévio foi considerada um preditor de óbito. Além disso, a ocorrência de rebaixamento do nível de consciência, confusão mental e acidente vascular cerebral durante a internação também estiveram relacionados com o desfecho óbito. Por outro lado, as manifestações neurológicas de anosmia, ageusia e cefaleia foram relacionadas a desfechos favoráveis.

REFERÊNCIAS

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92:401-2. <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>
2. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
4. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Translat Stroke Res* 2020;11:322-5. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>
5. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, *et al.* Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Front Neurol* 2020;11:518. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00518>
6. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: From vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:291-4. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.04.001>
7. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol* 2020;77:1028-9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2125>
8. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med* 2020;8:e46-7. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
9. 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>
10. Li S-R, Tang Z-J, Li Z-H, Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:1021. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03883-y>
11. Bergmann CC, Lane TE, Stohlman SA. Coronavirus infection of the central nervous system: host-virus stand-off. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:121-32. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1343>
12. Wang K, Chen W, Zhou YS, Lian JQ, Zhang Z, Du P, *et al.* SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv* 2020;2020:1-10. <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>
13. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, *et al.* Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science* 2020;370:856-60. <https://doi.org/10.1126/science.abd2985>

14. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, *et al.* Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117:11727. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
15. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell* 2020;183:16-27. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.028>
16. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol* 2020;267:2179-84. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>
17. Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiogenesis Res* 2010;2:14. <https://doi.org/10.1186/2040-2384-2-14>
18. Nampoothiri S, Sauve F, Ternier G, Fernandois D, Coelho C, Imbernon M, *et al.* The hypothalamus as a hub for SARS-CoV-2 brain infection and pathogenesis. *BioRxiv* 2020;2020:1-46. <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.139329>
19. Erickson MA, Banks WA. Neuroimmune Axes of the Blood-Brain Barriers and Blood-Brain Interfaces: Bases for Physiological Regulation, Disease States, and Pharmacological Interventions. *Pharmacol Rev* 2018;70:278-314. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014647>
20. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, *et al.* Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020;11:827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
21. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, *et al.* Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. *The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience.* *MedRxiv* 2020;2020:1-24. <https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20099960>
22. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, *et al.* Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020;382:e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
23. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, *et al.* Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>