

Alterações no sistema nervoso em decorrência de contaminação por SARS-COV-2: revisão sistemática

Changes in the nervous system due to SARS-COV-2 contamination: systematic review

Cambios en el sistema nervioso por contaminación por SARS-COV-2: revisión sistemática

Jorge Gomes do Nascimento¹, Willian Serra de Almeida²

1. Fisioterapeuta, Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento Regional, Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Presidente Prudente-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4358-4109>

2. Fisioterapeuta, Especialista em Fisioterapia Cardiorrespiratória, Unyleya. Presidente Prudente-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0704-7982>

Resumo

Introdução. O Vírus SARS-CoV-2, causador do COVID 19, tem a capacidade de infectar os seres humanos, atingindo uma vasta gama de células e tecidos. Destacando sua predileção para o sistema respiratório, atingindo também o Sistema Nervoso. Pesquisas têm demonstrado sequelas neurológicas em pacientes contaminados por COVID-19. **Objetivo.** Revisar a bibliografia existente que delineiam as injurias causadas por COVID-19 ao tecido neurológico. **Método.** A pesquisa fundamentou seus dados por meio de busca em bancos de dados. Foi usado como filtros de pesquisa; título, assunto e tipo. O descritor *Neurological* foi associado utilizando o operador booleano AND com os descritores: Coronavirus COVID-19 e *Nervous System* e seus respectivos correspondentes em português. **Resultados.** Assim como os demais tipos de corona vírus, o Sars-cov-2 possui capacidade de neuroinvasiva. A sintomatologia, pode sofrer variações ponde essa ser leves ou graves predispondo a aparição de agravos cerebrovascular, com predominância em pacientes com comorbidades pré-existentes. O período de manifestação dos sintomas pode ocorrer em média de um a 2 dias após aparecimento dos sintomas respiratórios. **Conclusão.** Este estudo apresenta novos e importantes subsídios a respeito da COVID-19 e as alterações ao tecido do sistema nervoso fomentando subsídio aos profissionais da área da saúde em ampliar a perspectiva da doença além dos distúrbios cardiorrespiratórios, evidenciando o progresso clínico da doença para manifestações neurológicas associadas.

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

Abstract

Introduction. The SARS-CoV-2 Virus, cause of COVID 19, has the ability to infect humans, reaching a wide range of cells and tissues. Highlighting its predilection for the respiratory system, also reaching the Nervous System. Research has demonstrated neurological sequelae in patients infected with COVID-19. **Objective.** To review the existing literature that outlines the injuries caused by COVID-19 to neurological tissue. **Method:** The research substantiated its data through a search in databases. It was used as search filters; title, subject and type. The Neurological descriptor was associated using the Boolean AND operator with the descriptors: Coronavirus COVID-19 and Nervous System and their respective correspondents in Portuguese. **Results.** Like other types of corona virus, Sars-cov-2 has neuroinvasive capacity. The symptomatology may vary depending on whether it is mild or severe, predisposing to the appearance of cerebrovascular disorders, predominantly in patients with pre-existing comorbidities. The period of manifestation of symptoms can occur on average 1 to 2 days after the appearance of respiratory symptoms. **Conclusion.** This study presents new and important subsidies regarding COVID-19 and changes to the nervous system tissue, encouraging health professionals to broaden the perspective of the disease beyond

cardiorespiratory disorders, evidencing the clinical progress of the disease for associated neurological manifestations.

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

RESUMEN

Introducción. El virus SARS-COV-2, causador del COVID 19, tiene la capacidad de infectar a los humanos, llegando a una amplia gama de células y tejidos. Destacando su predilección por el sistema respiratorio, llegando también al sistema nervioso. La investigación ha demostrado secuelas neurológicas en pacientes infectados con COVID-19. **Objetivo.** Revisar la literatura existente que describe las lesiones causadas por COVID-19 en el tejido neurológico. **Método.** La investigación sustentó sus datos a través de una búsqueda en bases de datos. Se utilizó como filtros de búsqueda; título, tema y tipo. El descriptor neurológico fue asociado mediante el operador booleano and con los descriptores: coronavirus COVID-19 y sistema nervioso y sus respectivos correspondientes en portugués. **Resultados.** Al igual que otros tipos de coronavirus, el SARS-COV-2 tiene capacidad neuroinvasiva. La sintomatología puede variar según sea leve o grave, predisponiendo a la aparición de trastornos cerebrovasculares, predominantemente en pacientes con comorbilidades preexistentes. El período de manifestación de los síntomas puede ocurrir en promedio de 1 a 2 días después de la aparición de los síntomas respiratorios. **Conclusión.** Este estudio presenta nuevos e importantes subsidios con respecto a la covid-19 y las alteraciones del tejido del sistema nervioso, incentivando a los profesionales de la salud a ampliar la perspectiva de la enfermedad más allá de los trastornos cardiorrespiratorios, evidenciando la evolución clínica de la enfermedad por manifestaciones neurológicas asociadas.

Palabras clave: Sistema nervioso; Manifestaciones neurológicas; SARS-COV-2; COVID-19

Trabalho realizado na Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Presidente Prudente-SP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 31/07/2023

Aceito em: 05/10/2023

Endereço para correspondência: Jorge Gomes do Nascimento. Email: jgn.jorgegomes@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda; Coronavírus (SARS-COV) foi detectada há mais de uma década. No entanto somente em dezembro de 2019, no distrito de Wuhan, na China uma mutação do vírus denominada de SARS-CoV-2, adquiriu a capacidade de ser transmitida para seres humano, por meio de uma recombinação genética entre as múltiplas famílias de SARS-COV, que vem a ser um vírus de RNA de fita simples cujo tamanho molecular genômico corresponde a 29.903 PB (*pares de base*)^{1,2}. A via de propagação do vírus ocorre por gotículas respiratórias, seu período de incubação compreende entre 4-5 dias, e os sintomas desenvolvem em média de 11,5 dias^{3,4}. Diante deste cenário evidenciou a

problemática do alto grau de transmissibilidade e de infecção e letalidade em um alto número de pessoas em um curto intervalo de tempo¹⁻⁵. A nova variante do vírus rapidamente alastrou se pelo mundo, causando altas taxas de letalidade em diversos grupos, com índices maiores em grupos de risco com doenças preexistentes e idosos. O SARS-CoV-2, também cognominado por COVID-19 apresentam uma gama ampla de sintomas, que podem apresentar se de forma branda a se confundirem com os sintomas da influenza, ou em forma mais agressiva a causar lesões pulmonares aguda e falência de diversos órgãos podendo culminar em óbito. Estudos têm demonstrado que o SARS-CoV-2, afeta muito além do sistema respiratório podendo este acometer células do sistema nervoso central, causando perturbações neurológicas tais como; dor de cabeça, tontura, anosmia, disgeusia e déficit de consciência^{1,5,6}. Diante de achados clínicos acredita-se que o SARS-CoV-2 tenha alto potencial neuroinvasivo⁵⁻⁷. Desta forma o presente estudo tem por objetivo, revisar os materiais bibliográficos que descrevam os agravos neurológicos em decorrência a COVID-19. Visando embasar as produções de conhecimento científico na área, faz se necessário à elaboração de estudos que corroborem com a temática em questão, contribuindo no respaldo de futuros trabalhos.

MÉTODO

Esse trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados *Pubmed*, *Lilacs*, *Medline*, no

período de 2020 e 2023. As palavras-chave utilizadas foram "SARS-CoV-2", sistema nervoso e suas correspondentes em inglês "nervous system". Foram adotados como critérios de exclusão artigos que abordavam a temática com embasamento significativo nos respectivos achados. Somando-se todas as bases de dados, foram encontrados 137 artigos. Após a leitura dos títulos dos artigos, observou-se que dentre eles repetiam-se em diferentes bases e outros não preenchiam os critérios deste estudo. Foram então selecionados 91 artigos para leitura do resumo e excluídos os que não condiziam com o escopo deste estudo. Sendo a maior parte das exclusões artigos não referindo a distúrbios neurológicos pós-COVID-19. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 56 artigos que preenchiam os critérios inicialmente proposto e que foram lidos na íntegra. Na seleção final, foram excluídos os artigos que não apresentavam relevância ao assunto, foram usados 30 artigos como base. Nos resultados em que se faz referência à população estudada, tornou-se por base os indivíduos que participaram da avaliação inicial e os que efetivamente apresentavam sequelas neurológicas.

RESULTADO E DISCUSSÃO

A fisiopatologia da infecção por SARS-CoV2 assemelha-se as implicações inerentes a infecção por SARS CoV causando agravos as vias aéreas levando o corpo a gerar uma resposta inflamatória grave, sendo esse processo mais invasivo em pacientes em pacientes componentes do grupo

da terceira idade^{3,6,7}. Lesões neurológicas já foram detectadas anteriormente em pacientes acometidos por infecção por MERS-CoV e SARS-CoV que compartilha uma gama de semelhanças genômicas⁸⁻¹⁰, com ênfase nas regiões gênicas inerentes a codificação dos domínios de ligação com os respectivos receptores¹¹⁻¹⁴. Corroborando assim que em tanto o SARS-Cov quanto o SARS-CoV-2 apresentam pontencial similar em acometer tecido cerebral. Estudos evidenciam em autópsia de pacientes acometidos por SARS-CoV-2, a detecção de ácido nucléico da SARS-CoV no tecido cerebral e no líquido cefalorraquidiano¹²⁻¹⁵.

Estudos têm demonstrado que os demais CoVs, tem como via de infecção aos terminais do sistema nervoso periféricos (SNP) e subsequentemente chega ao Sistema Nervoso Central (SNC) por via intracelular nas rotas sinápticas^{5,16,17}. Estudo realizado em camundongos transgênicos demonstrou que quando administrado por via nasal o SARS-CoV e o MERS-CoV, são altamente capazes de atingir as células do tecido cerebral^{17,18}.

Dentre as vias de ascensão ao SNC pelo SARS-CoV e o MERS-CoV, apresentam predileção pelas, via nervos olfatórios, nervos vagos de aferência pulmonar e sistema nervoso entérico¹⁹. Desta forma esses vírus por meio de transporte vesicular retrógado usando como via as vias nervosas já aludidas anteriormente, chegam ao sistema nervoso central. A via hematológica comum é tida como uma via alternativa²⁰.

Dentre as alterações hemodinâmicas de coagulação significativas, a coagulação intravascular disseminada induzida por inflamação (CID) tem sua incidência aumentada em paciente cujo tratamento é realizado em UTI. Pacientes jovens podem desenvolver em decorrência da CID uma importante isquemia cerebrovascular evoluindo para um acidente vascular cerebral isquêmico de grandes vasos^{18,20,21}.

Grupos de pessoas que já apresentam fatores preexistentes de risco vascular, Acidente Vascular Isquêmico, estão correlacionados a sequelas mais agressivas em decorrência da contaminação por COVID-19, outro grupo que apresentou maior gravidade no percurso do processo infeccioso e pós infecção, são os idosos que com alterações na hemodinâmica vascular inerente ou não ao processo de envelhecimento, esses são grupos que necessitam de maior atenção diante da agressividade da doença^{22,23}.

Diante dos estudos analisados entende-se que o SARS-CoV-2 não se limita a afetar apenas o sistema respiratório, mas também possui a capacidade neuroinvasivas, acometendo desta forma o Sistema Nervoso Central. Resultado de autópsia de pacientes com COVID-19 evidenciaram que o tecido cerebral apresentava se edemaciado, hiperêmico e com processo de neurodegeneração em alguns neurônios^{11,24,25}.

A via olfativa representa a principal via de infecção do SNC por vírus neurotrópicos, afetando a mucosa nasal, podendo chegar ao cérebro pelo trato olfativo, desde os

estágios iniciais da infecção^{15,19,20} podendo esse ainda deslocar do bulbo olfativo para o córtex, os gânglios da base e o mesencéfalo, afetados durante o processo de propagação¹⁶⁻²⁶.

Por meio dos mecanorreceptores e quimiorreceptores nos pulmões e vias aéreas inferiores, é possível estabelecer rota conectada à sinapse até o centro cardiorrespiratório medular, possibilitando o SARS-CoV chegar ao tronco cerebral^{16,17,27}.

Diante dessas conjecturas podem elucidar as afecções neurológicas ocasionadas pelo COVID-19.

A entrada de SARS-CoV-2 nas células humanas é mediada, sobretudo por um receptor celular; enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), no epitélio das vias aéreas, no parênquima pulmonar e nas células do intestino delgado o que justificaria alguns dos achados clínicos como a cefaleia, náusea e vômito mais correlacionado ao acometimento gastrointestinal do que ao SNC pela SARS-CoV-2²⁸.

Em pacientes com COVID-19 principalmente os que compõe o subgrupo grave, é apontado uma possível imunossupressão, tendo em vista a contagem de linfócitos, apresentando-se esta, menor nos pacientes com sintomas neurológicos^{21,23,29,30}.

CONCLUSÃO

Os achados neurológicos encontrados nos estudos predominantemente incluem hiposmia, hipogeusia, mialgias

cefaleia e tontura, menos comum, porém também encontrado distúrbios graves miosite, polineuropatia, doenças cerebrovasculares e com menor índice encefalite. Esses achados neurológicos já foram anteriormente relatados em epidemias de coronavírus com os vírus MERS-CoV e SARS-CoV. Mais elementos são necessários para constituir a incidência, resultados e mecanismos causais interligados a COVID-19 e encefalite polineuropatia e acidente vascular cerebral. Contudo, a infecção direta do sistema neurológico parece ser uma condição rara. Há uma extensiva sobreposição da faixa etária em que as pessoas geralmente desenvolvem doença neurodegenerativa ou cerebrovascular e idade de risco para a maioria das infecções por COVID-19. Diante do exposto torna se imprescindível cautela e cuidados neurológicos prospectivos em pacientes com histórico de contaminação pelo COVID-19, mesmo após os sintomas mais recorrentes da doença tendo abrandado.

De maneira ampla, a COVID-19 tem apresentado manifestações neurológicas no período imediato de maneira branda na grande maioria dos pacientes, já nos grupos de risco, os agravos neurológicos têm surgido de maneira mais acentuada. Com o avanço das pesquisas novos dados surgirão, embasando os profissionais da neurologia para os desafios decorrente a pandemia de COVID-19. Em suma podemos coligir, que profissionais da saúde, precisam se atentar há um possível aumento de casos de sequelas neurológicas em sobreviventes da COVID-19. Ao mesmo tempo, devem amparar seus pacientes com alterações

nerológicas, cujas necessidades não dissipam no período pandêmico, no entanto se tornam ainda mais peculiares. Além do que, torna se impreterível o mapeamento da predisposição para o desenvolvimento de agravos neurológicos tardio, em pacientes pós-COVID-19. Estudos prospectivos se fazem necessários para averiguar prováveis conexões entre infecções por SARS-CoV-2 agudas e subagudas e sequelas neurológicas de longo prazo nesta coorte de pacientes. Deste modo, pesquisar os prováveis impactos a longo prazo de caráter neuroinvasiva do vírus possibilita identificar plausíveis riscos futuros de avanço de doenças neurodegenerativas como Esclerose Múltipla e doença de Parkinson.

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/acchemneuro.0c00122>
3. 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://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
4. 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>
5. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:1206-9. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00201>
6. Pallanti S. Importance of SARs-Cov-2 anosmia: From phenomenology to neurobiology. *Compr Psychiatry* 2020;100:152184. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2020.152184>
7. 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>
8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. Conklin J, Frosch MP, Mukerji S, Rapalino O, Maher M, Schaefer PW, *et al.* Cerebral Microvascular Injury in Severe COVID-19. *MedRxiv* 2020;2020.07.21.20159376. <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.20159376>
12. 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>
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. 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)
17. 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://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
18. 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. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
19. Biadsee A, Biadsee A, Kassem F, Dagan O, Masarwa S, Ormianer Z. Olfactory and Oral Manifestations of COVID-19: Sex-Related Symptoms—A Potential Pathway to Early Diagnosis. *Otolaryngol Neck Surg* 2020;163:722-8. <https://doi.org/10.1177/0194599820934380>

20. 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>
21. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther* 2020;26:499-501. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00174>
22. Kantonen J, Mahzabin S, Mäyränpää MI, Tynnen 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>
23. 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;93:1193. <https://doi.org/10.1002/jmv.26027>
24. Sousa CMS, Sousa AAS, Gurgel LC, Brito EAS, Sousa FRS, Santana WJ, *et al.* Contribuição da atividade física para a qualidade de vida dos idosos: Uma Revisão Integrativa da Literatura. *Rev Psicol* 2019;13:425-33. <https://doi.org/10.14295/online.v13i46.1891>
25. 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. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>
26. Yan B, Sun Y, Fu K, Zhang Y, Lei L, Men J, *et al.* Effects of glyphosate exposure on gut–liver axis: Metabolomic and mechanistic analysis in grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*). *Sci Total Environ* 2023;902:166062. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.166062>
27. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology* 2020;296:E119-20. <http://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
28. 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. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00174>
29. 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>
30. 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>