

Revisão de literatura

Alterações neurológicas em pacientes com COVID-19: revisão integrativa

Neurological changes in patients with COVID-19: integrative review

Lierlly Leitão de Oliveira¹, Ednara de Oliveira², Diana Renata da Costa³, João Paulo Farias da Silveira⁴, João Henrique Lima Freitas⁵, Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur⁶

¹Universidade Estadual do Ceará. E-mail: lierllyl@gmail.com;

²Universidade Federal do Acre. E-mail: ednara.oliveira27@gmail.com;

³Universidade Federal do Acre. E-mail: diananutric@gmail.com;

⁴Centro Universitário Christus. E-mail: jospafarias@gmail.com;

⁵Universidade de Fortaleza. E-mail: joaohenriquelfl4@gmail.com;

⁶Universidade Estadual do Ceará. E-mail: bachurtati@gmail.com.

Resumo: A COVID-19, infecção ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2, surgiu em dezembro de 2019 causando pandemia. Sabe-se que essa doença afeta não somente o sistema respiratório, mas também o sistema nervoso, foco dessa presente pesquisa. O objetivo do presente estudo foi realizar um levantamento na literatura acerca das alterações neurológicas relacionadas à COVID-19. Trata-se de uma revisão integrativa, para a qual foram pesquisados artigos dentro da temática, publicados em inglês e português, no período de janeiro de 2020 a fevereiro de 2022, nas bases de dados Medline, Scopus e Embase. O vírus SARS-CoV-2 pode ser encontrado no líquido cefalorraquidiano, afetando diretamente o sistema nervoso central, importante centro de resposta funcional do corpo humano. Uma das principais vias de entrada neuronal do vírus é pela cavidade nasal utiliza-se do bulbo olfatório, causando infecção nas células endoteliais da barreira hematoencefálica, que invade os terminais dos nervos periféricos e adentra no sistema nervoso através das sinapses. Outrossim, os sintomas mais frequentes nesses indivíduos acometidos pela doença são: cefaleia, acidente vascular isquêmico, tontura, mialgia encefalopatia tóxica e entre outros sintomas. Destaque-se que os problemas psicológicos têm caráter importante, uma vez que existe relatos que os pacientes doentes manifestaram depressão e ansiedade. A COVID-19 pode acarretar problemas neurológicos e psicológicos entre os pacientes recuperados da infecção, o que se prolonga por dois meses pós recuperação da doença, cabendo aos pacientes informar sobre os sintomas aos profissionais de saúde.

Palavras-chave: SARS CoV-2; COVID-19; doenças do sistema nervoso; adultos.

Abstract: COVID-19, an infection caused by the SARS-CoV-2 virus, emerged in December 2019 causing a pandemic. It is known that this disease affects not only the respiratory system, but also the nervous system, the focus of this research. The objective of the present study was to carry out a survey in the literature about the neurological changes related to COVID-19. This is an integrative review, for which articles on the subject were searched, published in English and Portuguese, from January 2020 to February 2022, in Medline, Scopus and Embase databases. The SARS-CoV-2 virus can be found in the cerebrospinal fluid, directly affecting the central nervous system, an important functional response center in the human body. One of the main routes of neuronal entry of the virus is through the nasal cavity, it uses the olfactory bulb, causing infection in the endothelial cells of the blood-brain barrier, which invades the terminals of peripheral nerves and enters the nervous system through synapses. Furthermore, the most frequent symptoms in these individuals affected by the disease are: headache, ischemic stroke, dizziness, myalgia, toxic encephalopathy and other symptoms. It should be noted that psychological problems have an important character, since there are reports that sick patients manifested depression and anxiety. COVID-19 can cause neurological and psychological problems among patients recovered from the infection, which lasts for two months after recovery from the disease, and it is up to patients to inform health professionals about the symptoms.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; nervous system diseases; adults.

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 (*coronavirus disease -19*, do inglês) é uma infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2, patógeno que afeta, principalmente, o sistema respiratório, podendo causar pneumonia viral e insuficiência respiratória hipoxêmica aguda (AVDEEV et al., 2021). No entanto, observa-se uma relação da COVID-19 com problemas neurológicos, uma vez que muitos pacientes apresentam manifestações relacionadas a alterações no sistema nervoso (WANG et al., 2021).

Os sintomas neuropsíquicos mais comumente relatados em pacientes com COVID-19 são cefaleia, vertigem e depressão. No entanto, tem sido descrito, também, o acometimento do sistema nervoso central e periférico, manifestando-se através de convulsões, encefalite, encefalopatia hipóxica, mielopatia medular, anosmia e entre outros. As alterações neuropsíquicas podem ocorrer durante a infecção viral ou como sequelas pós-infecção (GOMES; MEDEIROS FILHO; SOUSA, 2020; KHEDR et al., 2021).

Neste contexto, o objetivo da presente pesquisa bibliográfica foi realizar um levantamento na literatura acerca das alterações neurológicas relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica conduzida como revisão integrativa de literatura, na qual o estudo permite a análise e a síntese dos dados de pesquisa, ademais a descrição da interpretação sobre os resultados obtidos (LEITE et al., 2019).

Assim, este estudo seguiu as seguintes etapas metodológicas: delineamento do tema e da pergunta norteadora, definição das bases e dos descritores utilizados na pesquisa, definição dos critérios de inclusão e exclusão, análise das informações extraídas, fichamento dos artigos com detalhamento dos estudos selecionados, descrição dos resultados e apresentação da revisão.

Deste modo, dentro da temática “COVID 19 e alterações neurológicas”, a pergunta norteadora da pesquisa consistiu em: “Quais as alterações neurológicas observadas em pacientes adultos afetados pela COVID-19?”.

A pesquisa bibliográfica foi realizada em março de 2022, sendo conduzida nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (MEDLINE), Scopus e Embase. O processo de busca contou com os seguintes descritores: "COVID19", "Neurological Disorder" e "Central Nervous System Infection"; selecionados nas bases de dados de descritores *Medical Subject Headings* (MeSH), Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e *Embase Subject Headings* (Emtree). O operador booleano “AND” foi adotado para associar os descritores (Tabela 1).

Tabela 1. Combinação de descritores nas bases de dados eletrônicos MEDLINE, Scopus e Embase, 2022.

Base de dados	Combinação de descritores	Artigos recuperados
MEDLINE	“COVID19” AND "nervous system diseases”	698
	"COVID-19" AND "central nervous system infections"	22
SCOPUS	“COVID19” AND "nervous system diseases”	7
	"COVID-19" AND "central nervous system infections"	99
EMBASE	“COVID19” AND "nervous system diseases”	141
	"COVID-19" AND "central nervous system infections"	45

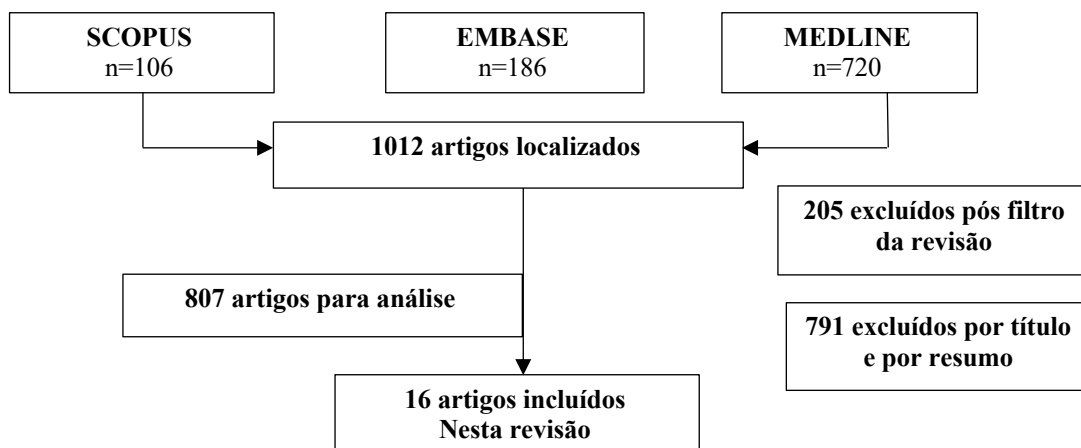
Fonte: Próprio autor.

Para a seleção dos estudos, os critérios de inclusão consistiram em selecionar artigos originais, disponíveis na íntegra, publicados em inglês ou português entre 2020 e 2022 que abordassem a temática do acometimento neurológico associado a COVID-19 em pacientes adultos. Paralelamente, foram excluídos: editoriais, revisões, relato

de caso, teses, dissertações, artigos incompletos e estudos originais que não abordassem a temática pretendida.

O processo de busca, avaliação e seleção dos artigos seguiu as etapas representadas pelo fluxograma da Figura 1.

Figura 1. Fluxograma do processo de busca, avaliação e seleção dos artigos.



3 RESULTADOS

Para a apresentação resultados, os artigos foram analisados e, a partir desta análise, foram coletados os

achados que respondessem à pergunta norteadora previamente definida. O resumo dos principais achados, encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Resumo da análise dos artigos incluídos nesta revisão.

Referência	Local	Alterações neurológicas	Tipo de estudo	Amostra (n)
Mao et al., 2020	China	Tontura, cefaleia, perda de paladar e olfato, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico e convulsões	Transversal	214
García-Moncó et al., 2020	Espanha	Encefalia, edema cerebral, elipesia, encéfalo mielite, tontura, convulsões, ataques isquêmico cerebrais e transitórios	Transversal	35
Bozzetti et al., 2021	Itália	Hiposmia, fadiga, mialgia, memória prejudicada e cefaleia	Transversal	193
Deeb et al., 2021	Emirados Árabes Unidos	Cefaleia, tontura, hiposmia, mialgia, neuropatia periférica, doença cerebrovascular aguda e encefalopatia	Observacional retrospectivo	33
Flores-silva. Et al., 2021	México	Cefaleia, mialgia, anosmia e delírio	Transversal	1072
Frontera et al., 2021	Estados Unidos	Encefalopatia tóxica/metabólica, convulsão, acidente vascular cerebral e lesão hipóxica/isquêmica.	Observacional multicêntrico	4491
García-Azorín et al., 2021	Espanha	Acidente vascular cerebral, convulsões, neuromusculares, saúde mental alterado, anosmia e cefaleia.	Observacional multicêntrico	223
Graham et al., 2021	Estado Unidos	Depressão, ansiedade, fadiga persistente, confusão cognitivo, visão turva e mialgia	Transversal	150
Huang et al., 2021	Estados Unidos	Distúrbio da consciência, acidente vascular cerebral, marcha instável, cefaleia, síncope, alteração aguda da visão e hemorragia intracraniana	Retrospectivo	282
Karadaş et al., 2021	Não informado	Cefaleia	Clínico prospectivo	339
Khedr et al., 2021	Egito	Cefaleia, vertigem, depressão e convulsão	Coorte prospectivo	439
Langavan et al., 2021	Paris, França	Encefalite e acidente vascular cerebral	Série de casos retrospectivo	26
LE et al., 2021	Não informado	Cefaleia, convulsões, distúrbios vasculares e de visão	Observacional multicêntrico	35177
Neiad, et al., 2021	Irã	Dor de cabeça, problemas de sono, hiposmia/anosmia, tontura, hipogusia, problemas de memória, distúrbios auditivos, paralisia e convulsões	Transversal	891
Romagnolo et al., 2021	Itália	Doenças cerebrovasculares e distúrbios cognitivos	Coorte	334
Wang et al., 2021	China	Coma, reflexo pupilar lento, cefaleia, encefalopatia aguda, epilepsia, rigidez do pescoço e transtorno psiquiátrico	Diagnósticos	8

4 DISCUSSÃO

Para a apresentação e discussão dos resultados, elaborou-se a divisão em três tópicos centrais: locais e mecanismos de atuação do vírus no sistema nervoso; comorbidades neurológicas desenvolvidas pelos pacientes com COVID-19 e problemas psicológicos advindos da infecção pelo COVID-19.

Locais e mecanismos de atuação virais no sistema nervoso

O vírus SARS-CoV-2 pode ser encontrado no líquido cefalorraquidiano (LCR) o que sugere uma atuação fisiopatológica sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). Nesse sentido, há duas vias principais de acesso, uma via hematológica, relacionada a alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) com influência da inflamação sistêmica sobre o tecido nervoso, e uma via transneuronal, onde o vírus presente na cavidade nasal utiliza o bulbo olfatório como rota de acesso ao SNC, dessa forma, o vírus causa infecção das células endoteliais da BHE, invade os terminais nervosos periféricos e adentra o sistema nervoso através das sinapses (WANG et al., 2021). Além disso, há a atuação viral sobre o Sistema Nervoso Periférico (SNP) que pode estar relacionada com a mielopatia por oclusão da artéria espinhal anterior, secundária a pneumonia causada pela COVID-19, e do mimetismo molecular entre o epítipo do vírus e proteínas da mielina que resultaria em uma síndrome desmielinizante como a síndrome de Guillain-Barré (KHEDR et al., 2021; KARADAS et al., 2020).

O SARS-CoV-2 parece possuir preferência por determinados receptores cerebrais como o receptor comum da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), encontrados normalmente nas células gliais e nos neurônios cerebrais. A ligação do vírus a esses receptores pode danificar o tecido cerebral com consequente rompimento da barreira hematoencefálica, descontrole da pressão arterial e, em casos mais graves, Acidente Vascular Cerebral (AVC) (DEEB et al., 2021; KHEDR et al., 2021; KHALEFAH e KHALIFAH, 2020). Este último, também pode estar relacionado com o aumento de citocinas inflamatórias em resposta ao dano endotelial, como IL-6, ativação do sistema complemento e cascata de coagulação, contribuindo para os eventos trombóticos a nível cerebral em resposta a presença do SARS-CoV-2 (DEEB et al., 2021; TRIGO et al., 2020; KARADAS et al., 2020).

Outro receptor importante a ser afetado por esse patógeno é o receptor de dopamina. Khalefah e Khalifah (2020) citam que os receptores dopaminérgicos estão associados ao acesso de alguns vírus ao SNC, como o HIV e o vírus da encefalite japonesa, e essa ligação seria semelhante a que ocorre com o vírus da covid-19, além disso, o SARS-CoV-2 eleva os níveis de dopamina tendo como consequência a inibição das funções inatas e adaptativas do sistema imune contribuindo para a sobrevivência do vírus e o aumento das chances de complicações clínicas graves.

Finalmente, além dos danos diretos ao tecido cerebral, o SARS-CoV-2 pode causar danos secundários

em decorrência da inflamação e edema alveolares, com hipoventilação, acúmulo de compostos tóxicos, hipóxia e, consequente, inchaço neuronal, edema e lesão cerebral (KARADAS et al., 2020; DEEB et al., 2021; KHEDR et al., 2021).

Comorbidades neurológicas desenvolvidas pelos pacientes com COVID-19

Estudos realizados entre 2020 e 2022 relacionaram o aparecimento de manifestações e sintomas neurológicos em pacientes com diagnóstico de COVID-19 que variam de leves a graves e podem afetar tanto o Sistema Nervoso Central quanto o Sistema Nervoso Periférico. Entre os mais prevalentes estão o AVC isquêmico, tontura, mialgia, encefalopatia tóxica ou metabólica, hipogeusia, anosmia, encefalite, “nevoeiro cerebral” e comprometimento da consciência. Porém, a prevalência de determinados sintomas em detrimento dos demais tem relação com o momento da coleta de dados e o público de pacientes analisados, diferindo caso estivessem internados, em Unidades de Terapia Intensiva ou acompanhados a nível ambulatorial (KHEDR et al., 2021; GARCÍA-AZORÍN et al., 2021; GARCÍA-MONCÓ, et al., 2020; SHOUMAN, et al., 2021; FLORES-SILVA, et al., 2021; FRONTERA, et al., 2020; DEEB, et al., 2021; BOZZETTI et al., 2021; AZORÍN, et al., 2021; LANGAVANT et al., 2021; GRAHAM, et al., 2021; CHUANG et al., 2021).

Outras manifestações neurológicas foram menos descritas nos estudos analisados, a exemplo da Síndrome de Guillain-Barré citada pelos autores Khedr et al. (2021), Deeb et al., (2021) e Langavant et al. (2021), além de hiperidrose, convulsões, síncope, ataxia, marcha instável, distúrbios auditivos e visuais (SHOUMAN, et al. 2021; KHEDR et al., 2021; MAO et al., 2020; CHUANG et al., 2021; NEJAD et al., 2021). Nestes estudos, não foi possível estabelecer se esses sintomas são causas primárias do vírus ou secundárias a outros distúrbios neurológicos da COVID-19, mas que em igual importância contribuem para o grupo de sintomatologia desta doença.

A variação das manifestações do SARS-CoV-2 sobre o sistema nervoso pode estar relacionada às diferentes formas de acesso do vírus a este sistema, que varia desde a invasão dos terminais sinápticos até a entrada pela BHE (KHEDR et al., 2021).

Problemas psicológicos advindos da infecção pelo COVID-19

As principais manifestações psicológicas relacionadas à COVID-19 têm sido a depressão e a ansiedade (FLORES-SILVA et al., 2021). Romagnolo et al. (2020) relacionaram o desenvolvimento de comorbidades neuropsicológicas com a gravidade da COVID-19, e evidenciaram uma relação íntima entre as comorbidades neurológicas, principalmente déficit cognitivos e doenças cerebrovasculares, com uma maior gravidade da infecção causada por SARS-CoV-2. Graham et al. (2021), por sua vez, demonstraram que os sintomas de depressão e ansiedade representaram cerca de 42% dos

casos da sua amostra, e que esses sintomas permaneceram por cerca de seis semanas após a infecção viral. Além disso, os pacientes apresentaram qualidade de vida prejudicada nos domínios cognitivos, tendo, principalmente, perda da memória de trabalho e da atenção em comparação com a população não afetada.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo destaca que existe uma relação da COVID-19 com o desenvolvimento de problemas neurológicos e psicológicos entre os pacientes recuperados da infecção, estendendo-se por cerca de dois meses, mesmo após o desaparecimento do vírus no sistema humano. Assim, é necessário que pacientes e familiares fiquem atentos para informar aos médicos a existência desses sintomas, tanto para o levantamento de dados epidemiológico, quanto para o acompanhamento e tratamento adequados. É notória, portanto, a relação do vírus SARS-CoV-2, de forma direta ou indireta, com alterações neurológicas e psicológicas, não apenas afetando

REFERÊNCIAS

AVDEEV, S. N. et al. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*, v.39, p.154-157, 2021.

BOZZETTI, S. et al. Neurological symptoms and axonal damage in COVID-19 survivors: are there sequelae?. *Immunologic Research*, v.69, n.6, p.553-557, 2021.

CHUANG, D. T. et al. Neurological manifestations as primary presentation of COVID-19 in hospitalized patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, v.143, n.5, p.569-574, 2021.

DEEB, A. et al. Neurological Presentations of COVID-19: characteristic features in a case series of hospitalized patients from Abu Dhabi, UAE. *Biomed Research International*, v.2021, p.1-10, 2021.

FLORES-SILVA, F. D. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *Plos One*, v.16, n.4, p.1-12, 2021.

FRONTERA, J. A. et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology*, v.96, n.4, p.575-586, 2020.

GARCÍA-AZORIN, D. et al. Neurological presentations of COVID-19: Findings from the Spanish Society of Neurology neuroCOVID-19 registry. *J Neurol Sci.*, v.423, p.2-11, 2021.

GARCÍA-MONCÓM, J. C. et al. Neurological reasons for consultation and hospitalization during the COVID-19 pandemic. *Neurological Sciences*, v.41, n.11, p.3031-3038, 2020.

GOMES, A. S.; MEDEIROS FILHO, O. B.; SOUSA, M. N. A. de Associação entre o COVID-19 e manifestações neurológicas. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, p.88950 - 88961, 2020.

GRAHAM, E. L. et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Annals Of Clinical and Translational Neurology*, v.8, n.5, p.1073-1085, 2021.

KARADAŞ, Ö.; ÖZTÜRK, B.; SONKAYA, A. R. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurological Sciences*, v.41, n.8, p. 1991-1995, 2020.

KHALEFAH, M. M.; KHALIFAH, A. M. Determining the relationship between SARS-CoV-2 infection, dopamine, and COVID-19 complications. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, v.15, n.6, p.550-553, 2020.

KHEDR, E. M. et al. Surveillance Study of Acute Neurological Manifestations among 439 Egyptian Patients with COVID-19 in Assiut and Aswan University Hospitals. *Neuroepidemiology*, v.55, n.2, p.109-118, 2021.

LANGAVANT, L. C. et al. Clinical description of the broad range of neurological presentations of COVID-19: A retrospective case series. *Rev Neurol (Paris)*, v.3, n.177, p.275-282, 2021.

LE, T. T.; et al. Multinational characterization of neurological phenotypes in patients hospitalized with COVID-19. *Scientific Reports*, v.11, n.1, p.1-13, 2021.

LEITE, D. F. B; PADILHA, M.; CECATTI, J. G. Approaching literature review for academic purposes: The Literature Review Checklist. *Clinics*, v.74, p.1403-1403, 2019.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, v.77, n.6, p.683-690, 2020.

NEJAD, J. H. et al. Neurological symptoms of COVID-19 infection; a cross-sectional study on hospitalized COVID-19 patients in Iran. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v. 210, p. 106-985, 2021.

ORELLANA, J.D.Y.; MARRERO, L.; HORTA, B.L.; Excesso de mortes por causas respiratórias em oito metrópoles brasileiras durante os seis primeiros meses da pandemia de COVID-19. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 5, n.37, 2021.

ROMAGNOLO, A. et al. Neurological comorbidity and severity of COVID-19. *Journal Of Neurology*, v. 268, n. 3, p. 762-769, 2020.

SHOUMAN, K. et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. **Clinical Autonomic Research**, v. 31, n. 3, p. 385-394, 2021.

TRIGO, J. et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. **The Journal of Headache and Pain**, v. 21, n. 94, 2020.

WANG, H. et al. Next-Generation Sequencing and Proteomics of Cerebrospinal Fluid From COVID-19 Patients with Neurological Manifestations. **Front. Immunol**, v.12 n.9, 2021.