

# CAPÍTULO 23

## MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS CAUSADAS PELA COVID-19

*Palavras-chave: "COVID-19", "Manifestações neurológicas", "SARS-CoV-2".*

**ALIPIO HENRIQUE OLIVEIRA PRADO<sup>1</sup>**  
**JOÃO FÉLIX DE MATTOS PASTRO<sup>1</sup>**  
**FERNANDA DE FREITAS MEDEIROS DE SOUZA<sup>1</sup>**  
**VIVALDO PALMA LIMA FILHO<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Discente – Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS BH

## INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda causada pelo novo coronavírus, conhecido como SARS-CoV-2 surgiu em dezembro de 2019 acometendo de modo severo diversos países, sendo o Brasil um dos principais. A doença foi previamente detectada na cidade de Wuhan, na China, mas sua característica de rápido contágio e origem desconhecida intensificou sua capacidade de infectar inúmeras pessoas, sendo considerada, em março de 2020, uma pandemia.

De acordo com estudos feitos e divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o vírus pode ser transmitido por contato, pelo ar, por fômites, além de outras maneiras como a possibilidade de transmissão por via intra-uterina. (WHO, 2020).

Existem cerca de sete tipos de vírus da família corona, nesse sentido de acordo com Zubair (2019), três deles causam doenças severas em humanos e possuem manifestações neurológicas. O HCoV-OC43 é um vírus dessa família que, segundo mostram os estudos, detém a capacidade de infectar neurônios, inclusive com potencial de causar diversas manifestações no sistema nervoso.

Além disso, a primeira síndrome respiratória aguda, conhecida como SARS-CoV-1, possui mecanismo de infecção parecido, já que também acomete o sistema nervoso central, podendo causar manifestações neurológicas e até a morte devido à intensa infiltração inflamatória no sistema. Todos esses vírus conhecidos ajudaram na descoberta de alguns padrões de infecção dos vírus da família corona, conhecidos assim em razão da presença de proteínas em espículas na sua cápsula viral, criando uma espécie de coroa (ZUBAIR *et al.*, 2019).

Apesar de ser conhecida a fisiopatologia da doença, ainda não se sabe se existe um neurotropismo do vírus, apesar de as manifestações neurológicas serem observadas em

uma parcela considerável da população infectada.

O objetivo deste estudo foi, pela observação das descrições, ampliar o conhecimento sobre a expressão da doença, além dos sintomas clínicos de gripe ou resfriado, entendendo a fisiopatologia das manifestações neurológicas e classificando-as, desde as mais simples como o surgimento de anosmia, ageusia e cefaleia até os mais graves, como os eventos agudos cerebrovasculares, síncope e acidentes vasculares cerebrais.

## MÉTODO

O presente estudo é uma revisão sistemática de literatura que foi realizada com intuito de analisar as principais manifestações neurológicas causadas pela infecção do vírus da COVID-19. A pesquisa foi realizada nas plataformas Scielo, PubMed, *Journal of the American Medical Association: JAMA Neurology* e *New England Journal of Medicine* com a busca definida pelos termos de pesquisa a seguir: “SARS-CoV-2”, *neurological manifestations of COVID-19*, “coronavírus”, “pandemic”, “neurology”, “neurological manifestations”, “neuropathogenesis”, “coronavírus pathophysiology”, “SARS-CoV-2 brain infection” e seus equivalentes em português.

Os ensaios clínicos em andamento ou concluídos que são citados nas referências utilizadas foram identificados usando o termo de pesquisa de “*disease search term coronavirus infection*” em Clinical Trials, a pesquisa observou os trabalhos no período de abril de 2020 a agosto de 2021, sendo que todos os artigos observados foram no idioma em inglês e sem definição de data limite de publicação. Na seleção dos trabalhos foi priorizado artigos relevantes para a medicina geral e especializada em neurologia.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os coronavírus são envelopados, possuem RNA de fita simples como material genético e podem ser encontrados em humanos, em animais mamíferos e em aves. Além das manifestações respiratórias que dão o nome à síndrome, o vírus também causa manifestações gastrointestinais e neurológicas. (ZHU *et al.*, 2019). Pelas recombinações genéticas e variações, os vírus da família corona podem se adaptar e infectar novos hospedeiros. De acordo com Wiersinga (2020), os morcegos foram os hospedeiros da SARS-CoV-2 que, quando ingeridos, acabaram infectando os humanos intermediados pelo hospedeiro.

### **Fisiopatologia**

O vírus, dentro do organismo, visa atacar as células alvo, tal como as células do trato respiratório, mais especificamente as células nasais, as brônquio-epiteliais e os pneumócitos. (WIERSINGA *et al.*, 2020)

O vírus SARS-CoV-2 compartilha homologia de sequência estreita com SARS-CoV-1. Dessa maneira, ambos utilizam as proteínas em espícula na superfície do vírus para se ligarem ao receptor da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2) nas células hospedeiras e, em seguida, usam a protease transmembrana, conhecida como TMPRSS2, para ativar o pico e permitir a entrada do vírus na célula (ZUBAIR *et al.*, 2020).

Ainda como exemplificado por Zubair (2020), o receptor ACE2 é o que determina a célula alvo do vírus e está presente em diversas células do corpo humano como as células do epitélio respiratório, as células renais e em grande parte das células do sistema nervoso, tais como os neurônios, oligodendrócitos e astrócitos. Nessas células, os receptores são encontrados na superfície da membrana celular e também no citoplasma, podendo evidenciar o que leva às manifestações neurológicas em pacientes infectados pelo novo coronavírus. Entretanto, o neuro-

tropismo não pode ser confirmado pelos estudos atuais, uma vez que as infecções virais possuem várias vias de ação, como as vias transsinápticas dos neurônios infectados, infecção pela via vascular, ou migração leucocitária por meio da barreira hematoencefálica.

O caminho da infecção mais aceito até agora, que indica o início das manifestações neurológicas, se dá pela entrada do vírus através da invasão do parênquima neuronal, por meio da mucosa nasal, acessando assim o sistema nervoso central por intermédio da lâmina crivosa, pelo bulbo olfatório ou via de transporte retrógrado do primeiro par de nervos cranianos (GUPTA *et al.*, 2020).

Nos estágios mais avançados da doença, quando a replicação viral está muito acentuada, a barreira endotelial dos tecidos que possuem células com os receptores ACE2 fica comprometida. Isso permite que o vírus se infiltre e promova uma resposta inflamatória intensa, recrutando células de defesa como monócitos e neutrófilos. Ademais, o SARS-CoV-2 promove uma ativação fulminante da coagulação que pode causar diversas outras manifestações clínicas, desde edema até possíveis acidentes vasculares encefálicos (AVE) (JOOST *et al.*, 2020).

### **Mecanismos fisiopatológicos de danos no SNC**

O dano cerebral do coronavírus pode ser causado de duas formas: lesão cerebral por hipóxia ou lesão imunomediada. O primeiro mecanismo pode ser causado pela hipóxia sistêmica causada pela pneumonia, que levam ao edema neuronal e cerebral, fato que causa as doenças neurológicas. Já na lesão imunomediada, os níveis elevados de citocinas inflamatórias e a ativação das células de defesa como macrófagos, linfócitos T e células endoteliais com posterior presença de interleucina 6 são os fatores principais dessa via de dano. A cascata ativada nesse cenário

pode levar a uma coagulação disseminada e lesão do órgão alvo, neste caso, o cérebro. (METHA *et al.*, 2020)

### **Manifestações Neurológicas**

De acordo com Jiang (2020), mais de 35% dos pacientes infectados que apresentam manifestações clínicas, desenvolvem algum tipo de manifestação neurológica causada pela doença, sendo que em alguns deles, os sintomas iniciais são neurológicos. Outrossim, existem evidências de que pacientes severamente infectados pelo novo coronavírus, apresentam maiores chances de manifestarem sintomas neurológicos na fase aguda da doença, caso observado nos dois primeiros dias de infecção (MAO *et al.*, 2020).

Apesar disso, mesmo com essas evidências de aparecimento precoce, as principais características neurológicas da doença acontecem em pacientes acometidos por COVID-19 em estágios mais avançados, as quais podem estar relacionadas com as causas inflamatórias, tromboembolismo e até pela hipóxia causada pela falha no sistema respiratório.

Além dos sintomas neurológicos, é sabido que os pacientes com COVID-19 podem apresentar sintomas neuropsiquiátricos, e eventualmente, algum grau de encefalite. Sendo assim, Cunfieli (2020) demonstra que dentre os pacientes infectados com sintomas respiratórios leves, 28-56% manifestaram ansiedade e comprometimento cognitivo, que estão associados a alterações cerebrais corticais. Ademais, usando uma coorte independente, foram encontrados sinais histopatológicos de dano cerebral em 25% dos indivíduos que morreram da doença. Todos os tecidos cerebrais afetados exibiram focos de infecção e replicação do vírus, particularmente nos astrócitos.

Pelos resultados obtidos por Cunfieli (2020) o novo coronavírus é capaz de atingir o cérebro, infectar os astrócitos e desencadear

mudanças neuropatológicas que contribuem para o funcionamento estrutural e funcional, causando alterações cerebrais nos pacientes.

Sendo assim, torna-se importante evidenciar as principais manifestações da doença relacionadas ao sistema nervoso central (SNC) para que estudos e o raciocínio clínico sejam desenvolvidos. As complicações neurológicas não estão limitadas ao SNC, visto que há relatos de complicações neuromusculares, incluindo casos de síndrome de Guillain-Barré e distúrbios musculares caracterizados por mialgias e níveis elevados de creatinaquinase. (MAO *et al.*, 2020)

Os sintomas neurológicos são agrupados em diversas categorias, tais quais:

### **Cefaleia**

Pouco se sabe da fisiopatologia dessa manifestação, entretanto na maioria dos achados bibliográficos, o sintoma é um dos principais citados como evidências clínicas de pacientes infectados pelo novo coronavírus.

Em Wuhan, na China, a prevalência da presença de cefaleia nos pacientes era entre 13% e 34% dos infectados. Acredita-se que mecanismos neuro inflamatórios têm sido invocados em algumas síndromes da cefaleia por meio de citocinas e quimiocinas que desencadeiam neurônios sensoriais nociceptivos. (MAO *et al.*, 2020; XIAO-WEI *et al.*, 2020). Além disso, estudos que observaram centros de cuidado secundários ou terciários de pacientes hospitalizados com COVID-19 também revelaram que a dor de cabeça era o sintoma mais relatado pelos pacientes, cerca de 38% (CHOU *et al.*, 2021).

Ademais, no âmbito dos pacientes jovens, estudos realizados em Nova York com 99 pacientes entre 0 e 20 anos de idade detectaram que o sintoma predominante também era a cefaleia, sendo presente em 13% dos pacientes de 0 a 5 anos de idade e 38% entre 13 a 20 anos (DUFORT *et al.*, 2020).



Todavia, apesar das evidências é importante que haja uma pesquisa das circunstâncias do paciente para tentar diferenciar se a dor está sendo causada pela doença ou se o paciente já possuía históricos de cefaleia recorrente.

### **Eventos Agudos Cerebrovasculares**

Os eventos agudos cerebrovasculares podem prejudicar a consciência. Nesse sentido, viu-se pelos dados obtidos e estudos feitos em Wuhan que cerca de 35% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 tinham prejuízos na consciência. (CRUNFLI *et al.*, 2020) Tal diminuição pode ser causada por inúmeros fatores como os acidentes vasculares encefálicos (AVE). Os números de pacientes que manifestaram AVE e eventos cardiovasculares somam cerca de 5% (AH-MED *et al.*, 2020).

Não obstante, é necessário esse destaque, já que os pacientes que manifestaram esse quadro foram idosos que já possuíam fatores de risco como HAS, além de presença de níveis de D-dímero elevados quando comparados com os pacientes mais estáveis acometidos pela COVID-19 (ZUBAIR *et al.*, 2020).

A presença de níveis anormais de D-dímero sinaliza o aumento da presença de produtos da degradação de fibrina que indica a possível formação de trombos. Acredita-se também que a perda ou o prejuízo da consciência pode ser causado por encefalopatias. Contudo, por mais que em outras síndromes respiratórias já tenham sido detectados casos de encefalopatias causadas pela infecção viral, para SARS-CoV-2 ainda não existem evidências de que o vírus tenha causado essa manifestação. Ainda, foram encontrados em alguns pacientes sintomas como anormalidades sensitivas e distúrbios de esfíncteres, mas não são sintomas comuns na

maioria dos pacientes que possuem acometimento neuronal.

### **Encefalopatia Necrosante Hemorrágica Aguda (ENA)**

Um relato de caso de encefalopatia necrosante hemorrágica aguda foi detectado nos EUA. Uma paciente de 50 anos, com diagnóstico positivo de COVID-19 e negativo para vírus de Herpes Simplex 1 e 2, Nilo Ocidental e vírus de Varicela Zoster. (POYI-ADJI *et al.*, 2020). A ENA é uma complicação rara de infecções virais como gripe, no qual o mecanismo proposto é provavelmente devido à tempestade de citocinas que resulta na ruptura da barreira hematoencefálica e danos ao parênquima cerebral.

### **Encefalite**

O primeiro caso de encefalite viral associada ao COVID-19 foi relatado no Japão. Um jovem de 24 anos, que cursava com febre seguida de convulsão e inconsciência e rigidez da nuca, foi submetido a uma tomografia computadorizada (TC). Após análise das imagens os autores concluíram que os achados de imagem sugeriam ventriculite lateral direita e encefalite, demonstrando por meio disso o potencial neuro invasivo do coronavírus (MORIGUCHI *et al.*, 2020).

### **Manifestações ligadas ao SNP**

#### **Anosmia e Ageusia**

A perda ou diminuição do paladar ou do olfato, conhecidas respectivamente como anosmia e ageusia, foram outros sintomas neurológicos dos pacientes infectados pelo novo coronavírus. A prevalência desses sintomas é bem elevada, como visto na Alemanha, 88,5% dos pacientes desenvolveram disfunções olfatórias e 88,0% desenvolveram disfunções do paladar (ZUBAIR *et al.*, 2020).

Disfunções olfatórias similares foram encontradas em pacientes infectados por SARS-CoV-1 em 2006 e, estudos feitos em animais indicam o mesmo. Tal distúrbio foi descrito por Mao (2020) elucidando que a via transneuronal pode disseminar pelo cérebro através das vias do bulbo olfatório, visto que os neurônios apresentam os receptores ACE2 e as enzimas proteolíticas que ativam as proteínas em espículas do vírus, as TM-PRSS2, explicando assim a perda ou diminuição dessa característica. Além disso, a invasão viral pode ocorrer por meio do endotélio vascular por transferência transsináptica entre os neurônios infectados ou por migração de glóbulos brancos através da barreira hematoencefálica (ZUBAIR *et al.*, 2020).

Além dos distúrbios do paladar e olfato, foram observados também alguns déficits de visão e neuralgia em alguns pacientes (XIAO-WEI *et al.*, 2020).

### **Síndrome de Guillan-Barré (SGB)**

Até o presente momento, alguns casos de SGB associados a infecção pela COVID-19 já foram notificados. Algumas das notificações dos casos analisados tiveram a apresentação dada por fraqueza aguda nos membros inferiores, fadiga severa, sintomas respiratórios, além de trombocitopenia e linfopenia. Nesses casos, pelos achados os autores concluíram ser sintomas consistentes de Síndrome de Guillan-Barré causada pela infecção de COVID-19 (ZHAO *et al.*, 2020). Além disso, alguns outros casos que foram diagnosticados com SGB tiveram manifestações de paralisia ascendente de rápida progressão levando a dificuldade respiratória (AHMED *et al.*, 2020), fraqueza nos membros inferiores e parestesia (TOSCANO *et al.*, 2020). Entretanto, apesar dos achados que relacionam a SGB e COVID-19 é necessário

estudos em grande escala para provar de forma mais assertiva esta relação causal.

### **Lesão Muscular Esquelética**

A definição para a lesão muscular foi a presença sérica elevada de creatina-quinase, acima de 200U/L. Foram observados nos estudos feitos por Mao (2020) que a lesão muscular esquelética estava presente em 17 pacientes no grupo de enfermos graves (19,3%) e em pacientes no grupo não grave (4,8%). Não se sabe ao certo se a lesão era devido a ação direta do vírus no tecido, visto que é possível que a resposta imune seja mediada pela infecção e que haja liberação de citocinas pró-inflamatórias, gerando lesões musculares esqueléticas.

### **Fatores de Risco para as manifestações neurológicas por infecção do COVID-19**

Algumas características basais podem ser observadas de acordo com os dados coletados até o momento acerca dos pacientes que tiveram as manifestações neurológicas.

Sendo assim, com base nessas características foi possível observar que idade avançada, sexo masculino, raça branca e distúrbios neurológicos preexistentes são considerados como fatores de risco para desenvolver sinais ou síndromes neurológicas após a infecção pelo COVID-19 (CHOU *et al.*, 2021).

## **CONCLUSÃO**

Apesar da fisiopatologia da COVID-19 ser conhecida, ainda é necessário que sejam realizados mais estudos para elucidar as manifestações neurológicas que o novo coronavírus pode causar, mesmo que uma parcela considerável de pacientes infectados as apresente. Dentre os sintomas mais obser-

vados pode-se citar cefaleia, anosmia, ageusia e eventos agudos cerebrovasculares, sendo que os pacientes que estão em estágio moderado ou grave da doença são os mais acometidos.

Além disso, foi demonstrado que há casos de pacientes que apresentaram certo grau de encefalite, essa ocupando o lugar de síndrome neurológica mais comum, presente em cerca de 50% dos pacientes hospitalizados. Outrossim, as manifestações neuropsiquiátricas e complicações neuromusculares como síndrome de Guillain-Barré bem como dis-

túrbios musculares caracterizados por mialgias e níveis elevados de creatina-quinase também estão presentes. Portanto, torna-se importante compreender efetivamente os mecanismos, diagnóstico e tratamento das manifestações neurológicas relacionadas a COVID-19 visando minimizar as repercussões da doença no sistema nervoso e seu impacto potencial no desfecho, uma vez que a presença desses sinais aumentou significativamente o risco de morte durante a hospitalização.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, V, *et al.* Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. IDCases 2020; 20: e00771.

CHOU, S H.-Y *et al.* Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19—A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. JAMA network open, v.4, n.5, p.e2112131, 2021.

CRUNFLI, F, *et al.* SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability. British Medical Journal, 18 de novembro, 2020.

DUFORT, E, *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. The New England Journal of Medicine, 23 de Julho, 2020.

GUPTA, A, *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine, Julho, 2020.

JIANG, F, *et al.* Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Journal of general internal medicine, 4 de Março, 2020.

JOOST, W, *et al.* Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Journal of the American Medical Association, 10 de Julho, 2020.

MAO, L, *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Journal of the American Medical Association, 10 de Abril, 2020.

MEHTA, P, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet (London, England), v. 395, n. 10229, p. 1033, 2020.

MORIGUCHI, T, *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. International Journal of Infectious Diseases, 2020.

POYIADJI, N. *et al.* COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features [e-pub ahead of print]. Radiology doi, v. 10.

WHO, *et al.* Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. World Health Organization, 9 de Julho, 2020.

XIAO-WEI, X, *et al.* Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China. British Medical Journal, 21 de Julho, 2020.

ZHAO, H, *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? The Lancet Neurology, v. 19, n. 5, p. 383, 2020.

ZHU, N, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. The New England Journal of Medicine, 20 de Fevereiro, 2020.

ZUBAIR, A, *et al.* Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019. Journal of the American Medical Association, 29 de Maio, 2020.