

# DOENÇA NEUROLÓGICA COMO COMPLICAÇÕES DA COVID-19: UMA REVISÃO DA LITERATURA

## NEUROLOGICAL DISEASE AS COMPLICATIONS OF COVID-19: A LITERATURE REVIEW

Marcos Tadeu Guardia Júnior<sup>1</sup>

Nathália Espírito Santo Campos<sup>2</sup>

Kevin Steven Philippart<sup>3</sup>

Letícia Sayuri Shiraishi<sup>4</sup>

Lucas Domingos Ribeiro<sup>5</sup>

Luciana Ventura Tauyr<sup>6</sup>

**Resumo:** As complicações neurológicas são muito pertinentes no atual cenário de pandemia. O vírus possui a proteína Spike, a qual liga-se ao receptor Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) presente no organismo, desencadeando a infecção. Essa enzima está presente em abundância no epitélio respiratório, o que explica a predominância de sintomas respiratórios; porém ainda é encontrada nos neurônios e nas células da glia, tornando o Sistema Nervoso Central (SNC) um possível alvo do patógeno. O objetivo é destacar as principais complicações neurológicas oriundas da infecção pelo agente coronavírus de síndrome respiratória aguda (SARS-CoV-2). Dessa forma, realizamos a busca de literatura com base nos descritores “Covid 19”, “Neurological disease” and “Complications”, com

---

1 Acadêmico da Faculdade de Medicina Ceres – FACERES, São José do Rio Preto – SP

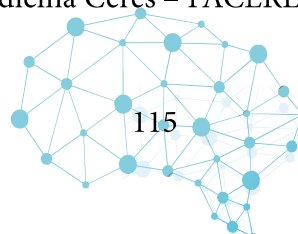
2 Acadêmica da FCMMG - Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – MG, Brasil

3 Acadêmico da UNINOVE - Universidade Nove de Julho, São Paulo – SP, Brasil

4 Acadêmica da UNINOVE - Universidade Nove de Julho, São Paulo – SP, Brasil

5 Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade de Itaúna - UIT, Itaúna-MG, Brasil

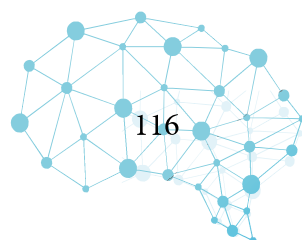
6 Acadêmica da Faculdade de Medicina Ceres – FACERES, São José do Rio Preto – SP, Brasil



período de publicação entre 2020 e 2021 nas plataformas MEDLINE, PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), UpToDate e World Health Organization. As complicações neurológicas mais persistentes encontradas foram: afasia, disgeusia, doenças cerebrovasculares e as encefalopatias. As manifestações neurológicas advindas do COVID-19 são uma realidade, bem como complexas; sendo necessário mais estudos para maior avaliação e análise das consequências derivadas da infecção por este vírus.

**Palavras Chaves:** COVID-19; SARS-CoV-2; Complicações neurológicas

**Abstract:** Neurological complications are very relevant in the current pandemic scenario. The virus has the Spike protein, which binds to the Angiotensin-Converting Enzyme 2 receptor (ACE2), receptor present in the body, triggering the infection. This enzyme is present in abundance in the respiratory epithelium, which explains the predominance of respiratory symptoms; however it is still found in neurons and glial cells, making the Central Nervous System (CNS), a possible target of the pathogen. The objective is to highlight the main neurological complications resulting from infection by the coronavirus agent of acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). Thus, we conducted a literature search based on the descriptors “Covid 19”, “Neurological disease” and “Complications”, with publication period between 2020 and 2021 on the MEDLINE, PubMed, Latin American and Caribbean Literature in Science Sciences platforms (LILACS), UpToDate and World Health Organization. The most persistent neurological complications found were: aphasia, dysgeusia, cerebrovascular diseases and encephalopathies. The neurological manifestations arising from COVID-19 are a reality and very complex, so further studies are needed to further evaluation and analysis of the consequences caused



by this virus infection.

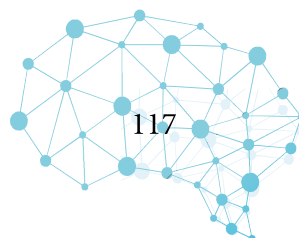
**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Neurologic complications

## INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China, foram relatados os primeiros casos da doença coronavírus (COVID-19). Esta é uma doença infecciosa causada pelo agente coronavírus de síndrome respiratória aguda (SARS-CoV-2) que, em março de 2020, decorrente da rápida transmissão pelo mundo foi decretada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS). (VALENTIR, 2020)

A enfermidade é causada por um vírus de RNA de fita simples e sabe-se que a união da proteína spike viral com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), presente no organismo, provoca a infecção. Essa enzima está presente em maior número nos pulmões, o que justifica a prevalência de sintomas respiratórios em indivíduos infectados pela doença. Porém, esta enzima ainda é encontrada em outros tecidos, como o coração, rim e, em especial, neurônios e células da glia, por isso é coerente o Sistema Nervoso Central tornar-se alvo do patógeno (SINGH, 2020), causando danos ou alterações neurológicas, como tontura, anosmia, hipogeusia, neuralgia, encefalopatia, doenças cerebrovasculares agudas e entre outras (AHMAD; RATHORE, 2020). A causa destes sintomas ainda não é clara, e a fisiopatologia aponta para fatores autoimunes multifatoriais, como a neuroinflamação sucedida com a tempestade de citocinas (BRANDÃO, 2021).

Diante desse contexto, o presente estudo é uma revisão de literatura para analisar e comparar as doenças neurológicas em decorrência do COVID-19.



## **OBJETIVO**

Tendo em vista a atual construção dos quadros neurológicos causados pelo COVID-19, destacar as principais complicações neurológicas, por meio desta revisão, é importante para integrar e agrupar as novas evidências contidas em trabalhos recentes pré-existentes sobre o assunto em questão. Além disso, este trabalho também torna-se relevante, para que haja a desconstrução da visão que a doença é uma condição exclusivamente respiratória.

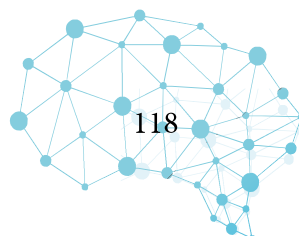
## **MÉTODOS**

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados MEDLINE, PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), UpToDate e World Health Organization. Foram selecionados estudos em inglês e português obtidos a partir dos seguintes descritores: “Covid 19”, “Neurological disease” and “Complications”, com período de publicação entre 2020 e 2021.

## **RESULTADOS**

As complicações neurológicas são comuns nos pacientes hospitalizados com COVID-19. Cerca de 80% destes pacientes apresentam sintomas neurológicos em algum momento do curso da doença. As manifestações neurológicas principais estão resumidas na Tabela 01.

**Tabela 01** - Manifestações neurológicas principais da COVID-19



| <i>Locais</i>              | <i>Manifestações e complicações</i>                                      |
|----------------------------|--|
| Sistema Nervoso Central    | Doença Cerebrovascular<br>Encefalopatia<br>Meningoencefalite             |
| Sistema Nervoso Periférico | Doença neuromuscular (Síndrome de Guillain-Barré)<br>Anosmia e disgeusia |

### **Fisiopatologia**

Os mecanismos que vão desencadear as complicações neurológicas nos pacientes infectados pela COVID-19 são diversos e, em sua maioria, multifatoriais. Resumidamente, as complicações podem ser decorrentes do efeito direto do SAR-CoV-2, como também pela resposta sistêmica à infecção vigente.<sup>7</sup>

- **Infecção viral direta no Sistema Nervoso Central**

A entrada do vírus na célula humana, representada na figura 01, é mediada pela interação do Spike viral com o receptor celular ACE2, que é expressa no epitélio das vias aéreas humanas, parênquima pulmonar, endotélio vascular e células do intestino delgado - auxiliado pela serina transmembrana protease 2 (TMPRSS2). Esses receptores, ACE2, também estão disseminados no cérebro,

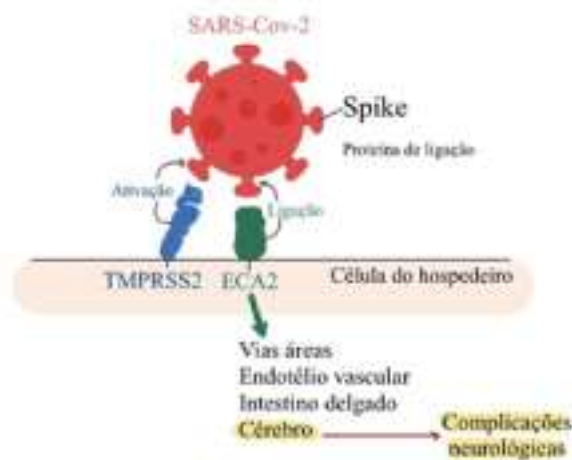
---

<sup>7</sup> Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (AHMAD; RATHORE, 2020), (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (NAJJAR, 2020)



incluindo o córtex motor, porção posterior do giro cingulado, ventrículos, substância negra, bulbo olfatório, giro temporal médio, núcleo do trato solitário, medula ventrolateral e núcleo vago dorsal, sendo esses locais, portanto, possíveis áreas de vulnerabilidade ao vírus.<sup>8</sup>

**Figura 01** - infecção direta do SARS-Cov-2 na célula humana



- **Alta resposta imunológica**

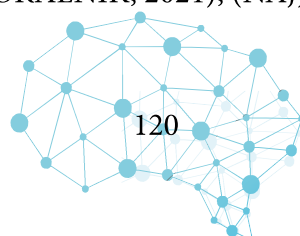
É evidente que em pacientes criticamente enfermos pela COVID-19 em decorrência da infecção é gerada uma alta resposta imunológica, culminando em uma inflamação sistêmica grave e apresentações neurológicas associadas. O quadro corrobora-se pela liberação de citocinas pró-inflamatórias que se manifesta com febre persistente, marcadores inflamatórios elevados, cursando com achados de linfopenia e elevação da proteína C reativa (PCR).<sup>9</sup>

Altos níveis dessas citocinas pró-inflamatórias circulantes na corrente sanguínea po-

---

8 Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (AHMAD; RATHORE, 2020), (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (NAJJAR, 2020)

9 Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (AHMAD; RATHORE, 2020), (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (NAJJAR, 2020)



dem causar confusão mental e alteração do nível de consciência. Ademais, pelo excesso de resposta imunológica estas citocinas podem agredir o tecido dos vasos sanguíneos, promovendo uma consequente fragilidade vascular, aumentando a probabilidade de ocorrência de hemorragia no SNC.<sup>10</sup>

- **Disfunção do sistema renina-angiotensina**

Como falado anteriormente, o SARS-Cov-2 utiliza a ACE2 como seu ponto de entrada nas células, sendo esta enzima responsável por converter a angiotensina II em angiotensina 1-7, que tem propriedades vasodilatadoras, neuroprotetoras e antiproliferativa. Diante disso, ao vírus ligar-se à ACE2, efeitos secundários cardiovasculares e cerebrovasculares podem ser desencadeados por causa desta disfunção do sistema renina-angiotensina.<sup>11</sup>

- **Hipoxemia**

Além dos mecanismos já citados, a hipoxemia, uma das manifestações mais prevalentes nos pacientes com COVID-19 grave, também pode causar danos ao SNC. Em decorrência da insuficiência respiratória e da tempestade de citocinas pró-inflamatórias, a quantidade de oxigênio transportada para os tecidos pode-se tornar insuficiente; diante disso, um quadro de encefalopatia hipóxica pode ser estabelecido.<sup>12</sup>

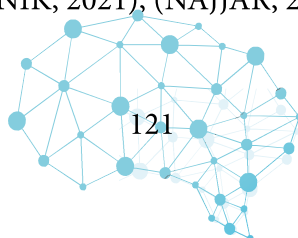
### **Anosmia e disgeusia**

---

10 Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (AHMAD; RATHORE, 2020), (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (NAJJAR, 2020)

11 Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (AHMAD; RATHORE, 2020), (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (NAJJAR, 2020)

12 Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (AHMAD; RATHORE, 2020), (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (NAJJAR, 2020)



## *Estudos em Neurologia*

A alteração do paladar (disgeusia) e a perda do olfato (anosmia) são sintomas comuns com diversos relatos de pacientes com COVID-19. Esses sinais podem indicar o início da manifestação do vírus e normalmente, não são acompanhados de obstrução nasal ou outros sintomas de rinite no organismo. Isso é provavelmente devido ao dano viral direto nos receptores olfativos e gustativos, podendo ocorrer na ausência de congestão ou corrimento nasal. Atualmente, não é possível determinar se haverá uma recuperação completa das funções olfatórias e gustativas ou quanto tempo isso levará. Além disso, há indícios que o SARS-CoV-2 pode invadir o SNC através do epitélio olfatório e da interface neuro-mucosa.<sup>13</sup>

### **Encefalopatia**

A encefalopatia inclui qualquer doença cerebral que altera o funcionamento ou estrutura do cérebro. Essas manifestações têm sido muito comuns em pacientes críticos com COVID-19, e pode ser o sintoma primário para essa doença.

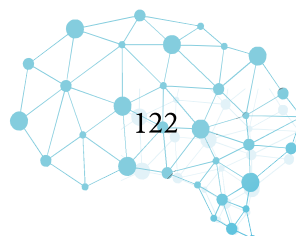
Os fatores de risco para encefalopatia incluem idosos, deficientes visuais, histórico da doença de Parkinson, derrame e uso de medicações psicoativas. (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021)

### **Doença Cerebrovascular**

Em pacientes com COVID-19, o estado pró-inflamatório - melhor citado na fisiopatologia da doença - pode contribuir para o dano direto do endotélio vascular. Ademais, o estado de hipercoagulabilidade no quadro de COVID-19, corroborado pela elevação significativa do dímero-D (VALENTIR

---

13 Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (VAIRA, 2020)





, 2020). Essas condições citadas contribuem para a patogênese dos eventos tromboembólicos, isto é, estão diretamente relacionados com a prevalência do acidente vascular cerebral (AVC) na doença em questão. (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021)

### **Doença neuromuscular**

A síndrome de Guillain-Barré é uma polineuropatia que causa fraqueza muscular. Foram relatados raros casos após a COVID-19; contudo, uma associação causal entre a COVID-19 e a síndrome é incerta. A maioria dos pacientes com essas duas comorbidades apresentou fraqueza progressiva e ascendente dos membros e, alguns relatórios sugerem que os sintomas parecem progredir mais rapidamente e mais graves comparados aos típicos da síndrome. (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021)

Diante do exposto, ainda não há uma associação direta entre COVID-19 e a síndrome de Guillain-Barré, sendo necessário a promoção de novos estudos para investigar essa causa.

### **Meningoencefalite**

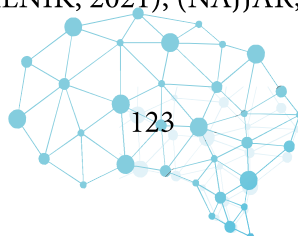
Meningoencefalite viral e autoimune aparente e confirmada foram relatadas em alguns pacientes infectados pelos coronavírus. O quadro apresentou-se com cefaléia, fadiga, febre, convulsões e alteração do estado mental. Cabe ressaltar que esta complicação neurológica é rara<sup>14</sup>.

### **Doença neurodegenerativa**

As doenças neurodegenerativas são identificadas na verdade como fator de risco para CO-

---

14 Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (AHMAD; RATHORE, 2020), (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (NAJJAR, 2020)



## *Estudos em Neurologia*

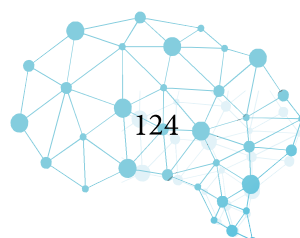
VID-19, sendo essa associação ainda obscura. Sugere-se que indivíduos com quadro demencial por dependerem de cuidados de terceiros para manter suas medidas de higiene e prevenção de saúde há a contribuição para o risco de infecção. Mas, ainda não está claro se a Doença de Alzheimer e a doença de Parkinson - as duas doenças neurodegenerativas mais prevalentes em idosos - estão associadas com a infecção por COVID-19 e as suas complicações. (SINGH, 2020)

Também é questionado se a neuromodulação futura é uma complicação de longo prazo pelo coronavírus nos pacientes com doença neurodegenerativa já estabelecida. (FERINI-STRAMBI; SALSONE, 2020).

### **Estatística**

Para ilustrar a prevalência das complicações neurológicas expomos 1 série de casos com 214 pacientes que descreve as manifestações neurológicas de pacientes hospitalizados com doença do coronavírus em Wuhan, China, em 2019. Neste grupo, foi observado a prevalência de 36,4% de sintomas neurológicos nos pacientes, sendo mais comum nos pacientes com sintomas graves da doença (45,5%). (MAO, 2019)

**Tabela 02** - Prevalência de sintomas neurológicos em uma série de casos realizada com pacientes hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China.



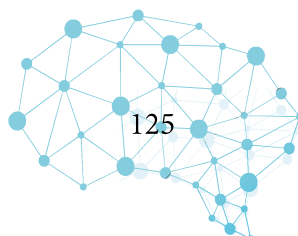
| <i>Locais</i>                             | <i>Manifestações e complicações</i>           |
|---|---|
| Sistema Nervoso Central <b>24,8%</b>      | Tontura <b>16,8%</b><br>Cefaléia <b>13,1%</b> |
| Sistema Nervoso Periférico <b>8,9%</b>    | Anosmia <b>5,6%</b><br>Disgeusia <b>5,1%</b>  |
| Lesão do músculo esquelético <b>10,7%</b> |   |

Além disso, o estudo também ressalta que os pacientes com infecção grave eram mais propensos a desenvolver manifestações neurológicas, especialmente doença cerebrovascular aguda, distúrbio da consciência e lesão do músculo esquelético. (MAO, 2019)

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As complicações neurológicas derivadas do COVID-19 são uma realidade no atual cenário. Tais como neuropatias, doenças cerebrovasculares, anosmia, disgeusia e dentre outras; portanto, o conhecimento sobre a fisiopatologia e a sua matriz ainda é escassa para o tratamento dessas enfermidades. Dessa forma, propõe-se a realização de mais estudos, inclusive de casos clínicos, para melhor avaliação e análise das consequências causadas por esse vírus neurologicamente.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



AHMAD, Imran; RATHORE, Farooq Azam. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 77, p. 8-12, jun 2020. Disponível em: <[10.1016/j.jocn.2020.05.017](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017)>.

BRANDÃO, A. S. et al. COVID-19 e complicações neurológicas: uma pequena revisão sistemática. *Revista Neurociência*, v. 29, p. 1-16, fev 2021. Disponível em: <<https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/11769/8425>>.

ELKIND, M.S.V.; CUCCHIARA, B. L.; KORALNIK, I.J. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions. *UpToDate*, abr 2021.

FERINI-STRAMBI, L.; SALSONE, M. COVID-19 and neurological disorders: are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? *Journal of Neurology*, V. 268, p. 409-419, jul 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-020-10070-8>>.

MAO, L et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.*, v. 77, n. 6, p. 683–690.

NAJJAR, S., et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation*, v. 17, n. 231, aug 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>>.

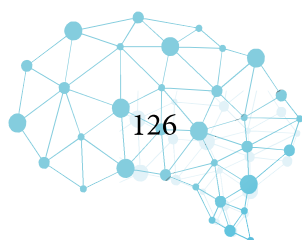
NEEDHAM, EJ et al. Implicações neurológicas das infecções por COVID-19. *Neurocrit Care*, v. 32, p. 667-671, abr 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>>.

SINGH, A. K., et al. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and neurodegenerative disorders, *Dermatol Ther*, mai 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261984/>>.

SOUZA, M. S., et al. Neurological complications of Covid-19: Narrative review. *Jornal Memorial da Medicina*, v. 2, n. 1, p. 29–37, dez 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.37085/jmmv2.n1.2020.pp.29-37>>.

TAHIRA, A.C; VERJOVSKI-ALMEIDA, S; FERREIRA, ST. Dementia is an age-independent risk factor for severity and death in COVID-19 inpatients. *Alzheimer ‘s Dement*, p. 1-14, abr 2021. Disponível em: <<https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.12352>>.

VAIRA, L. A. et al. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope*, v.130, p. 1787–1787, 2020.



VALENTIR, P., et al. COVID-19-Related Intracerebral Hemorrhage *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 12, p. 352, out 2020.

ZHOU, Fei, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, v. 395, p. 1054–62, mar 2020. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)>.

