



Complicações neurológicas associadas à COVID-19: Revisão sistemática das evidências sobre manifestações, complicações e os mecanismos patológicos



<https://doi.org/10.56238/levv15n40-028>

Julia Garcia Stela

Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca - SP

Laura Giacometti Bittar

Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca - SP

Fabício Francisco da Silva Júnior

Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca - SP

Pedro Paulo Frias

Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca - SP

Guilherme Sberni Rodrigues

Ana Clara Junqueira Tedeschi

Isadora de Pádua Beretta Gonzalez

Centro Universitário Municipal de Franca (FACEF), Franca – SP

Giovanna Cristina Ferreira dos Santos

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba – MG

Maria Julia da Costa

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba – MG

Beatriz Pantano dos Santos

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba – MG

Ruan Júnior Lopes Bicalho

Médico pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) - Marília - SP, Clínico Geral e gastroenterologista

RESUMO

Objetivo: Analisar a complexa interação sinérgica entre o Covid-19 e as manifestações neurológicas ocasionadas pela infecção, explorando as implicações clínicas e epidemiológicas e fisiopatológicas. Busca-se também avaliar os desafios diagnósticos enfrentados pelos pacientes e discutir as estratégias de saúde pública. Metodologia: É uma revisão sistemática focada em entender os aspectos principais da coinfeção de Covid-19 e os sintomas neurológicos. A pesquisa foi guiada pela pergunta: ‘Quais são os mecanismos biológicos e imunológicos subjacentes à interação entre SARS-CoV-2 e o desenvolvimento de complicações neurológicas e como eles afetam a susceptibilidade, progressão da



doença e as manifestações clínicas dos doentes?’ Para encontrar respostas, foram realizadas buscas na base de dados PubMed usando quatro descritores combinados com o termo booleano “AND”: Guillain-Barre Syndrome, COVID-19, SARS-CoV-2 e COVID-19 Vaccines. Isso resultou em 562 artigos. Sendo selecionado 19 artigos para análise. Resultados: Evidencia-se que o envolvimento neurológico associado à COVID-19 abrange uma ampla variedade de manifestações, desde sintomas mais brandos, como cefaleia e distúrbios do olfato e paladar, até complicações mais graves, como encefalopatia, encefalite, convulsões e acidentes vasculares cerebrais (AVC). Essas manifestações parecem ser influenciadas por mecanismos como inflamação sistêmica, hipóxia, invasão viral direta do sistema nervoso central (SNC) e respostas imunológicas exageradas, o que pode resultar em danos irreversíveis ao tecido nervoso. Conclusão: A revisão destaca a importância do diagnóstico precoce e do monitoramento clínico rigoroso para melhorar os desfechos.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, Complicações neurológicas, Manifestações clínicas.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, teve início um surto de pneumonia de origem viral na cidade de Wuhan, na China, vinculado a um novo coronavírus, denominado inicialmente como vírus de Wuhan ou novo coronavírus em 2019. O que começou como uma epidemia local evoluiu para uma pandemia global com consequências graves. Em fevereiro de 2020, foi estabelecida uma nomenclatura oficial para o novo vírus: 'coronavírus (CoV) tipo 2 associado à síndrome respiratória aguda grave (SARS)' (SARS-CoV-2), pela doença que provoca, COVID-19. A Organização Mundial da Saúde declarou a epidemia como uma emergência de saúde pública de interesse internacional em 30 de janeiro de 2020, e posteriormente como uma pandemia mundial. Até 3 de maio de 2020, a pandemia havia afetado mais de 200 países, com 3.349.786 casos confirmados como COVID-19, incluindo 238.628 mortes em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu o surto de COVID-19 como uma pandemia ligada à síndrome respiratória aguda grave (CAROD-ARTAL, 2020) (RODRÍGUEZ et al., 2022) (WANG et al., 2020).

O coronavírus é um vírus envolto por uma cápsula e possui um dos maiores genomas entre os vírus de RNA de fita simples com sentido positivo, variando entre 26 e 32 quilobases. O termo 'coronavírus' deriva do seu aspecto em forma de coroa, visível através da microscopia eletrônica, devido à presença de glicoproteínas em espícula ao redor de sua membrana. O coronavírus pertence à subfamília *Ortocoronavirinae*, da família *Coronaviridae*, ordem *Nidovirales* (CAROD-ARTAL, 2020). Até o momento, foram identificadas seis famílias de coronavírus, sendo que o novo SARS-CoV-2 representa uma significativa ameaça à saúde humana. Quatro desses coronavírus estão associados a doenças respiratórias sazonais leves, que correspondem a 15-30% das infecções do trato respiratório superior com alta prevalência global (RODRÍGUEZ et al., 2022).

Há evidências crescentes de complicações neurológicas detectadas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. A neuroinvasão viral pode ocorrer por diversas vias, como entrada pelo nervo olfatório, transferência transsináptica entre neurônios infectados, migração de leucócitos através da barreira hematoencefálica (BHE) ou infecção do endotélio vascular (JHA et al., 2021).

O comprometimento do sistema nervoso pode ser devido a uma ação direta do vírus sobre o tecido nervoso e/ou uma ação indireta através da ativação de mecanismos imunológicos. Enquanto a primeira ação pode ocorrer durante a fase aguda da doença, a segunda pode se manifestar dias, semanas ou até meses após essa fase. Muitas infecções virais podem prejudicar a estrutura e função do sistema nervoso, resultando em condições como encefalite, encefalopatia tóxica e doenças desmielinizantes pós-infecciosas. Os coronavírus podem invadir os tecidos nervosos envolvendo macrófagos, micróglia ou astrócitos com função imunológica, e causar danos nervosos por meio de infecção direta (via circulatória e neuronal), hipóxia, lesão imunológica, ataque às enzimas ACE2 e outros mecanismos (BEGHI et al., 2020).

O espectro clínico da infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é extenso, abrangendo desde infecções assintomáticas, doenças leves do trato respiratório superior, até pneumonias graves com insuficiência respiratória, que às vezes levam à morte. As queixas neurológicas mais comuns na COVID-19 incluem anosmia, ageusia e cefaleia, além de outras manifestações como febre, fadiga, mialgia, tosse seca e diarreia. Também foram registrados casos de coma, convulsões, acidente vascular cerebral, encefalopatia e comprometimento da consciência em 2020. A identificação e compreensão do conjunto de doenças neurológicas associadas à COVID-19 podem resultar em melhores desfechos clínicos e protocolos terapêuticos mais eficientes (JHA et al., 2021) (ROMOLI et al., 2020).

O objetivo deste trabalho é examinar a complexa interação sinérgica entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o surgimento de manifestações neurológicas, explorando as implicações clínicas e epidemiológicas dessa coinfeção. Pretende-se também avaliar os desafios diagnósticos e terapêuticos enfrentados pelos pacientes coinfectados e discutir as estratégias de saúde pública que têm contribuído para a melhoria dos resultados clínicos.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender sobre os principais aspectos acerca da relação presente entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e as manifestações neurológicas associadas, bem como demonstrar os mecanismos fisiopatológicos e o quadro clínico, objetivando garantir uma maior elucidação clínica dessas patologias. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): ‘Quais são os mecanismos biológicos e imunológicos subjacentes à interação entre SARS-CoV-2 e o desenvolvimento de manifestações neurológicas e como eles afetam a susceptibilidade, progressão da doença e às manifestações clínicas dos doentes?’

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados quatro descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Guillain-Barre Syndrome, COVID-19, SARS-CoV-2 e COVID-19 Vaccines. A estratégia de busca utilizada na base de dados PMC foi: (Guillain-Barre Syndrome) AND (COVID-19), (Guillain-Barre Syndrome) AND (SARS-CoV-2) e (Guillain-Barre Syndrome) AND (COVID-19 Vaccines). Desta busca foram encontrados 562 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além disso, estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 562 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 31 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 19 estudos para compor a coletânea.

3 DISCUSSÃO

De acordo com as classificações descritas em alguns relatórios, de 4,8 milhões de casos identificados de COVID-19, complicações do sistema nervoso central (SNC) e do sistema nervoso periférico (SNP) foram observadas em 1.805-9.671 e 2.407-7.737 pacientes, respectivamente. O encéfalo, por desempenhar função vital, é resguardado de lesões de várias origens por diferentes mecanismos. O crânio é a principal proteção contra lesões físicas e é reforçado para proteger o tecido cerebral. A defesa contra patógenos e agentes químicos nocivos é feita principalmente pela barreira hematoencefálica (BHE), que é composta por células endoteliais que regulam de forma seletiva a passagem de substâncias presentes na circulação sanguínea para o SNC, como os anticorpos, o sistema complemento e fatores de coagulação. Para acessar um órgão tão bem protegido, o coronavírus 2 possui diferentes estratégias para invadir o SNC, contornando a BHE (HOSSEINI; NADJAFI; ASHTARY, 2021) (MENDONÇA FILHO et al., 2023).

O comprometimento do sistema nervoso pode ocorrer devido a uma ação direta desses vírus sobre o tecido nervoso e/ou a uma ação indireta por meio da ativação de mecanismos imunomediados. Embora a primeira ação possa ser observada durante a fase aguda da enfermidade, a segunda só pode ser percebida após dias, semanas ou até meses após a fase aguda. Muitas infecções virais podem comprometer a estrutura e função do sistema nervoso, manifestando-se como encefalite, encefalopatia tóxica e doença desmielinizante pós-infecciosa. Os coronavírus podem invadir os tecidos nervosos utilizando macrófagos, micróglia ou astrócitos com função imunológica, causando danos aos nervos através de vias de infecção direta (circulatória e neuronal), hipóxia, lesão imunológica, ataque às enzimas ACE2 e outros mecanismos (BEGHI et al., 2020).

A invasão ocorre por transporte axonal retrógrado do sistema olfativo, atravessando a BHE ou sendo carregada por células imunes infectadas. A proteína spike do SARS-CoV-2 se liga à enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) para internalização, embora outras proteínas de superfície possam atuar como cofator. O SARS-CoV-2 usa a ECA 2 e a serina protease 2 transmembranas (TMPRSS2) como receptores para se conectar às células e infectá-las. A ACE2, uma proteína de superfície presente em vários tipos de células, é altamente expressa no plexo coroide e encontrada em neurônios, astrócitos, oligodendrócitos e em células endoteliais. A invasão direta do vírus pode resultar em morte celular ou infiltração inflamatória de neutrófilos e macrófagos ativados ao invadir células endoteliais (endotelite), o que leva a danos às células endoteliais e tromboinflamação (VALDERAS et al., 2022) (ARIÑO et al., 2022).

O SARS-CoV-2 pode desencadear um estado hiperinflamatório, principalmente por meio da tempestade de citocinas e ativação macrofágica. Essa desregulação imunológica está associada a altos níveis de biomarcadores inflamatórios, como proteína C reativa, taxa de sedimentação de hemácias, fibrinogênio, dímero D, ferritina, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e procalcitonina. Esta síndrome de liberação de citocinas pode contribuir para muitos dos achados clínicos e laboratoriais relatados na COVID-19 grave: aumento de citopenias, coagulopatia, hiperferritinemia e outros reagentes de fase aguda (por exemplo, PCR, dímero D), dano endotelial e permeabilidade vascular. No encéfalo, essas citocinas podem comprometer a BHE e desencadear uma amplificação local, provocando uma resposta imune inata em células residentes que expressam receptores toll-like (HOSSEINI et al., 2021) (VALDERAS et al., 2022) (ARIÑO et al., 2022).

A infecção pelo SARS-CoV-2 é um potente gatilho dessa hiperativação imunológica, com altos níveis de citocinas podendo ser detectados em pacientes com COVID-19, tanto no soro quanto no LCR, com piores prognósticos e falência de múltiplos órgãos. Em particular, a IL-6 pode ser um biomarcador promissor para a gravidade e a tomada de decisão terapêutica, já que antagonizar a IL-6 diretamente ou por meio da via JAK-STAT demonstrou um melhor prognóstico em pacientes hospitalizados com COVID-19 com hipóxia e inflamação sistêmica. Esta tempestade de citocinas tem algumas características específicas da COVID-19, como ser frequentemente acompanhada de linfopenia, em contraste com outras enfermidades (ARIÑO et al., 2022).

Ao invadir o SNC, independentemente da via de acesso, o SARS-CoV-2 provoca a ativação da microglia. É relevante mencionar que as células gliais ativadas são marcadores de neuropatologias, lesões cerebrais e neuroinflamação. Embora as células microgliais não sejam o único tipo de célula responsável por desencadear respostas inflamatórias no cérebro, as células imunes sistêmicas também podem induzir neuroinflamação devido à liberação de substâncias pró-inflamatórias. Elas respondem rapidamente às alterações ambientais. Quando essas células são ativadas, além de fagocitar as células danificadas, elas secretam ácido quinolínico, interleucinas, proteínas do sistema complemento e TNF- α . Nesse contexto, o aumento do ácido quinolínico, agonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), leva à neurotoxicidade e pode afetar a memória, aprendizado, neuroplasticidade e provocar alucinações (MENDONÇA FILHO et al., 2023).

Quando um vírus prolifera nas células do tecido pulmonar, causa exsudação inflamatória alveolar e intersticial difusa, edema e formação de membranas hialinas. Isso, por sua vez, resulta em distúrbios nas trocas gasosas alveolares, gerando hipóxia no SNC, aumentando o metabolismo anaeróbico nas mitocôndrias das células cerebrais. O acúmulo de ácido pode causar vasodilatação cerebral, edema das células cerebrais, inchaço intersticial, obstrução do fluxo sanguíneo cerebral e até dor de cabeça por isquemia e congestão. Se a hipóxia continuar, o edema cerebral e o distúrbio da circulação cerebral podem piorar significativamente. Na hipertensão intracraniana, a função cerebral

deteriora-se gradativamente, podendo ser observados sonolência, edema conjuntival bulbar e até coma (WU et al., 2020).

A COVID-19 provoca principalmente uma síndrome respiratória grave e fatal, com alguns sintomas neurológicos específicos no SNC, incluindo tontura, rigidez de nuca, dor de cabeça, comprometimento agudo da consciência, doença cerebrovascular aguda, ataxia, hiposmia, hipogeusia, neuralgias e convulsões (HOSSEINI; NADJAFI; ASHTARY, 2021). Em um estudo retrospectivo de 214 pacientes infectados com COVID-19 em um hospital de Wuhan, 36,4% apresentaram algum tipo de manifestação neurológica, que foi classificada como afetação do SNC (24,8%), periférica (10,7%) e musculoesquelética (10,7%). Os sintomas neurológicos mais comuns foram tontura (36 casos), dor de cabeça (28 casos), hipogeusia (12 casos) e hiposmia (5 casos). Os sintomas neurológicos foram mais frequentes em pacientes graves de COVID-19 (45,5% versus 30%) (CAROD-ARTAL, 2020)

O sintoma mais comum do sistema nervoso central (SNC) é a cefaleia, com taxas de prevalência que variam de 6,5% a 23% e uma média de 8% em diversos estudos. Em um estudo realizado em Wuhan, 8% dos pacientes mencionaram dor de cabeça como sintoma, enquanto uma pesquisa de Zhejiang identificou que 34% dos pacientes apresentavam cefaleia. Já em outro estudo francês, 82% dos casos de COVID-19 relataram dores de cabeça como manifestação. Um estudo recente com 130 pacientes internados com COVID-19 constatou que 35% tinham fortes cefaleias, com predomínio na região frontal e caráter opressivo. A investigação também revelou que 62% desses pacientes experimentaram cefaleias nas primeiras 24 horas após contraírem a doença. Quase metade das pessoas teve cefaleias do tipo tensional. Geralmente, enxaquecas, cefaleias tensionais e dores de cabeça agudas associadas a quadros gripais prevalecem nos primeiros dias da enfermidade. Cefaleias causadas por hipóxia e inflamação sistêmica, resultantes de uma tempestade de citocinas, podem ocorrer em estágios posteriores. Em casos de trombose de seio venoso e meningite relacionadas à COVID-19, as cefaleias podem ser sinais premonitórios (MAGAR et al., 2022).

Uma das manifestações mais evidentes relatadas em pacientes com COVID-19 é a perda ou alteração do olfato (anosmia ou hiposmia) e/ou do paladar (disgeusia). A anosmia e, secundariamente, as alterações gustativas parecem ser muito prevalentes entre pessoas com COVID-19, mesmo sem sintomas nasais, e podem surgir repentinamente. A prevalência de disfunção olfativa e gustativa foi analisada em um registro de 12 hospitais europeus. Um total de 417 pacientes com COVID-19 participou do estudo, variando de moderado a grave. Os participantes responderam perguntas sobre alterações no paladar e olfato com base em uma consulta de exame nutricional e de saúde e na versão curta do questionário de distúrbios olfativos (CAROD-ARTAL, 2020) (KORALNIK; TYLER, 2020).

Tanto a anosmia quanto a ageusia podem ocorrer isoladamente (idiopáticas) ou em associação com danos estruturais no sistema nervoso. Diversas condições neurológicas podem incluir comprometimento olfativo, como trauma cranioencefálico, esclerose múltipla, doença de Parkinson e

Alzheimer. Mais frequentemente, entre 11% e 40% dos pacientes com infecção do trato respiratório superior, resfriado comum ou gripe podem apresentar anosmia ou hiposmia. Embora os mecanismos fisiopatológicos relacionados à anosmia e à ageusia no SARS-CoV-2 não sejam totalmente compreendidos, estudos em camundongos demonstraram que o vírus pode penetrar pelo bulbo olfativo. Além disso, as células da mucosa oral possuem receptores ECA2, que são utilizados pelo vírus para entrar nas células. Suspeita-se também que a disfunção da via dopaminérgica esteja envolvida na anosmia em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Por fim, o SARS-CoV-2 pode infectar o revestimento da cavidade nasal, provocando inflamação localizada (MUNHOZ et al., 2020).

Um estudo com 31 pacientes sugeriu que distúrbios no paladar ocorreram em 81% dos casos de COVID-19 (46% anosmia, 29% hiposmia e 6% disosmia) e disfunção gustativa em 94% (ageusia 45%, hipogeusia 23% e disgeusia 26%). A duração média das alterações no olfato e no paladar foi de 3,1 dias (KORALNIK; TYLER, 2020). Tem-se sugerido que essas disfunções podem indicar neuroinvasão e oferecer um caminho para os centros cardiorrespiratórios na medula, a partir da orofaringe e nasofaringe. Essas hipóteses se baseiam em estudos realizados em ratos transgênicos infectados pelo SARS-CoV, que expressam o receptor humano do vírus (ACE2). Atualmente, não há evidências que comprovem essa via de entrada em seres humanos (JHA et al., 2021).

Encefalopatia é um termo genérico que descreve doenças, danos ou mau funcionamento cerebral com uma ampla gama de sintomas, como perda de memória, alterações de personalidade, demência, convulsões, coma ou até morte (HOSSEINI; NADJAFI; ASHTARY, 2021). O risco de desenvolver um estado mental alterado associado ao COVID-19 é maior em idosos ou pessoas com deterioração cognitiva pré-existente, assim como aquelas com fatores de risco vascular (hipertensão) e comorbidades. Pacientes com lesão neurológica prévia e sintomas respiratórios agudos têm um risco aumentado de desenvolver encefalopatia como manifestação inicial do COVID-19. A encefalopatia foi associada de forma independente a uma maior taxa de mortalidade nos primeiros 30 dias após a hospitalização e ao aumento da incidência de transtornos neuropsiquiátricos nos seis meses após o diagnóstico de COVID-19 (CAROD-ARTAL, 2020) (ARIÑO et al., 2022)

A encefalopatia se manifesta por um estado mental alterado, às vezes acompanhado de sintomas físicos, como dificuldade na coordenação dos movimentos dos membros. De modo geral, a encefalopatia não é uma doença isolada, mas sim um termo abrangente para lesões ou condições que afetam o estado mental. A encefalopatia pode surgir após a retirada da ventilação mecânica, possivelmente devido aos efeitos prolongados da sedação ou da ventilação, e geralmente se resolve em um curto período. A infecção pode atingir o cérebro por meio de respostas inflamatórias, levando à encefalopatia; assim, a encefalite deve ser considerada quando houver pleocitose no LCR, alterações em exames de imagem, convulsões focais ou achados histológicos que indiquem inflamação cerebral. A encefalopatia pode persistir por semanas ou até meses, sendo possivelmente agravada por infecções

bacterianas durante a ventilação. Além disso, a encefalopatia foi observada em 16 (7%) dos 214 pacientes com COVID-19 na China e em 40 (69%) dos 58 pacientes em UTI na França (HOSSEINI; NADJAFI; ASHTARY, 2021).

A encefalite refere-se a inflamação no parênquima cerebral causada por patógenos, incluindo lesões neuronais e danos ao tecido nervoso. Ela se caracteriza por um início rápido e sintomas comuns como dor de cabeça, febre (especialmente febre alta), vômitos, convulsões e alterações de consciência. A encefalite é uma encefalopatia marcada por inflamação cerebral em resposta a algum insulto subjacente. Essa condição pode ser dividida em três tipos: encefalite infecciosa, causada pela invasão direta do cérebro por um microrganismo; encefalite pós-infecciosa, causada pela resposta imunológica do hospedeiro após uma infecção; e encefalite autoimune, que não está diretamente relacionada a uma infecção. Conforme já mencionado, a COVID-19 pode atingir o cérebro diretamente por meio do vírus ou da resposta imunológica. Durante a epidemia de pneumonia em andamento, a equipe médica do Hospital Ditan, em Pequim, detectou o SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano de pacientes com COVID-19 por meio do sequenciamento genômico, confirmando clinicamente a encefalite viral. Isso forneceu uma base sólida para o CoV como causa de encefalite. (MENDONÇA FILHO et al., 2023) (WU et al., 2020).

Cerca de 9% das pessoas que contraíram COVID-19, especialmente aquelas em estado grave, podem apresentar prejuízos no nível de consciência. Os idosos, particularmente aqueles com condições médicas crônicas preexistentes, têm maior probabilidade de sofrer delírio ou problemas de consciência. Quase um terço dos pacientes pode ter disfunção após a alta, e mais de dois terços dos pacientes gravemente doentes exibem agitação e desorientação. Esses pacientes podem apresentar encefalopatia e confusão. Além disso, hemorragias cerebrais podem causar alteração no estado mental. A encefalopatia tóxico-metabólica, provocada por hiperinflamação sistêmica, eventos cerebrovasculares, convulsões e uma possível infecção do SNC pelo SARS-CoV-2, resulta em mudanças no estado mental em casos de COVID-19 (MAGAR et al., 2022).

Convulsão é um distúrbio elétrico rápido, esporádico, abrupto e descontrolado na atividade das células nervosas devido à descarga elevada de neurônios no cérebro. Isso provoca alterações no comportamento, nos movimentos e no nível de consciência. Elas se caracterizam por perda de atenção, comprometimento ou perda de consciência, contração muscular esquelética, como crises parciais e generalizadas. Observou-se que as convulsões ocorrem na fase inicial da infecção, e indivíduos com hipóxia apresentam risco elevado de desenvolver convulsões. Ondas frontais agudas em um teste de EEG (eletroencefalograma) realizado em um paciente com COVID-19 sugeriram anomalia epiléptica esporádica, indicando uma disfunção epileptogênica frontal e sugerindo a invasão do SARS-CoV-2 no cérebro por meio da via olfatória (SINGH; SINGH, 2022).

O acidente vascular cerebral (AVC) ocorre quando há interrupção (caso isquêmico) do fluxo sanguíneo cerebral ou quando um vaso cerebral se rompe (caso hemorrágico), resultando na morte de células neuronais devido à falta de oxigênio (MENDONÇA FILHO et al., 2023). O AVC é uma condição neurológica marcada por déficits focais decorrentes de infarto ou hemorragia cerebral. Estudos anteriores indicam que o risco de eventos cerebrovasculares aumentou após a COVID-19, com a incidência de AVC isquêmico subindo para quase um em cada dez (ou três em 100 no primeiro AVC) em indivíduos com encefalopatia. Estudos recentes mostraram que a incidência de AVC em pessoas infectadas com COVID-19 varia entre 0,9% e 2,7%. Em adultos, a incidência de AVC relacionada à COVID-19 foi relatada como sendo até 7,5 vezes maior do que com a gripe. O SARS-CoV-2 pode induzir AVC por vários mecanismos, incluindo invasão do endotélio vascular, que resulta em coagulopatia devido à inflamação do endotélio, lesão cardíaca, que gera coágulos, ou instabilidade de uma placa aterosclerótica preexistente. Além disso, uma redução significativa na contagem de plaquetas e um aumento nos níveis de dímero D foram observados em pacientes gravemente enfermos com COVID-19. Nesse cenário, o risco de obstrução dos vasos sanguíneos é consideravelmente maior, o que pode levar à trombose nas artérias responsáveis pelo fornecimento de sangue ao cérebro (AHMED et al., 2022) (JHA et al., 2021) (VALDERAS et al., 2022) (MENDONÇA FILHO et al., 2023).

Em muitos casos, a obstrução não é completa, mas a simples redução do fluxo sanguíneo para o cérebro pode causar danos permanentes ao tecido nervoso devido à falta de oxigênio. Em casos mais graves, pode ocorrer obstrução total, levando à malignidade e, possivelmente, à morte. Além disso, o estado de hipercoagulabilidade também pode desencadear trombose venosa cerebral. No entanto, casos desse tipo são bastante raros, embora o risco relativo seja maior em pacientes com COVID-19. Em Singapura, de 206 pacientes com SARS-CoV, foi relatado que cinco sofreram acidente vascular cerebral de grandes vasos. Dos quatro pacientes em estado grave, três faleceram. Em dois dos pacientes, houve hipotensão significativa pouco antes do início do AVC, acompanhada de coagulação intravascular disseminada (JHA et al., 2021) (MENDONÇA FILHO et al., 2023).

As evidências adicionais para o envolvimento neurológico na COVID-19 incluem exame do LCR, testes eletrofisiológicos e resultados de exames de imagem. A alteração típica no LCR após a COVID-19 é o leve aumento na contagem de células e nos níveis de proteínas, especialmente imunoglobulinas, o que sugere um estado inflamatório ou infeccioso. Quanto à eletrofisiologia, dois casos mostraram alterações inespecíficas, outro paciente apresentou convulsões focais no eletroencefalograma, e os demais apresentaram atraso na condução nervosa, redução da amplitude do potencial de ação e ausência de ondas F, o que está associado ao dano à mielina e aos axônios na Síndrome de Guillain-Barré. A ressonância magnética e a tomografia computadorizada têm sido amplamente utilizadas para buscar sinais de distúrbios neurológicos após a COVID-19, como



inflamação e disfunção cerebrovascular, sugerindo a invasão direta do SARS-CoV-2. Em pacientes com diagnóstico de encefalite, mielite, meningite e Síndrome de Guillain-Barré, o realce das lesões nas meninges, cérebro, medula espinhal e raízes nervosas foi visível na ressonância magnética, correlacionando-se com as manifestações clínicas individuais (WANG et al., 2020).

4 CONCLUSÃO

Com base nas evidências e discussões apresentadas, a infecção por SARS-CoV-2 revela-se capaz de desencadear uma série de complicações neurológicas que vão desde manifestações leves, como cefaleia e perda de olfato, até condições graves, como encefalopatia, encefalite e acidente vascular cerebral. O vírus, ao penetrar o sistema nervoso central (SNC) por diversas vias, pode provocar inflamação, hipóxia e ativação de respostas imunes exacerbadas, contribuindo para danos neuronais diretos e indiretos. A tempestade de citocinas, a invasão do endotélio vascular e o estado de hipercoagulabilidade emergem como fatores críticos no agravamento dessas condições neurológicas. Além disso, o envolvimento da barreira hematoencefálica (BHE) e a ativação da microglia refletem a complexidade das interações entre o vírus e o SNC.

Essas descobertas sublinham a importância de um monitoramento clínico rigoroso e de intervenções precoces para pacientes com COVID-19 que apresentem sinais neurológicos, especialmente aqueles com fatores de risco pré-existentes. O entendimento mais profundo dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à neuro invasão do SARS-CoV-2 pode abrir caminho para abordagens terapêuticas mais eficazes, visando tanto a proteção do SNC quanto o manejo das sequelas neurológicas em longo prazo.



REFERÊNCIAS

AHMED, Jaafar Omer et al. Post COVID-19 neurological complications; a meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 76, p. 103440, 2022.

ARIÑO, Helena et al. Neuroimmune disorders in COVID-19. *Journal of Neurology*, v. 269, n. 6, p. 2827-2839, 2022.

BEGHI, Ettore et al. COVID-19 infection and neurological complications: present findings and future predictions. *Neuroepidemiology*, v. 54, n. 5, p. 364-369, 2020.

CAROD-ARTAL, Francisco J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Revista de Neurologia*, v. 70, n. 9, p. 311-322, 2020.

HOSSEINI, Nasrin; NADJAFI, Shabnam; ASHTARY, Behnaz. Overview of COVID-19 and neurological complications. *Reviews in the Neurosciences*, v. 32, n. 6, p. 671-691, 2021.

JHA, Niraj Kumar et al. Evidence of coronavirus (CoV) pathogenesis and emerging pathogen SARS-CoV-2 in the nervous system: a review on neurological impairments and manifestations. *Journal of Molecular Neuroscience*, p. 1-18, 2021.

KORALNIK, Igor J.; TYLER, Kenneth L. COVID-19: a global threat to the nervous system. *Annals of Neurology*, v. 88, n. 1, p. 1-11, 2020.

MAGAR, Sumeru Thapa et al. A systematic review of neurological manifestations of COVID-19. *Cureus*, v. 14, n. 8, 2022.

MENDONÇA FILHO, Valder Cavalcante Maia et al. COVID-19 in the nervous system: physiopathology and neurological manifestations. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 81, n. 08, p. 756-763, 2023.

MUNHOZ, Renato Puppi et al. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 78, n. 05, p. 290-300, 2020.

ROMOLI, Michele et al. A systematic review of neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection: the devil is hidden in the details. *European Journal of Neurology*, v. 27, n. 9, p. 1712-1726, 2020.

RODRÍGUEZ, Yhojan et al. Autoimmune and autoinflammatory conditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review. *Journal of Autoimmunity*, v. 132, p. 102898, 2022.

RODRÍGUEZ, Yhojan et al. Autoimmune and autoinflammatory conditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review. *Journal of Autoimmunity*, v. 132, p. 102898, 2022.

SAMIM, M. M. et al. Co-VAN study: COVID-19 vaccine associated neurological diseases-an experience from an apex neurosciences centre and review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 108, p. 37-75, 2023.

SINGH, Divyanshi; SINGH, Ekta. An overview of the neurological aspects in COVID-19 infection. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, v. 122, p. 102101, 2022.



TAGA, Arens; LAURIA, Giuseppe. COVID-19 and the peripheral nervous system. A 2-year review from the pandemic to the vaccine era. *Journal of the Peripheral Nervous System*, v. 27, n. 1, p. 4-30, 2022.

VALDERAS, Carolina et al. COVID-19 and neurologic manifestations: a synthesis from the child neurologist's corner. *World Journal of Pediatrics*, v. 18, n. 6, p. 373-382, 2022.

WANG, Lei et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, v. 267, p. 2777-2789, 2020.

WU, Yeshun et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 87, p. 18-22, 2020.