

Possíveis manifestações e sequelas cerebrais em pacientes infectados por SARS-CoV-2: uma revisão narrativa de literatura

Possible brain manifestations and sequelae in patients infected with SARS-CoV-2: a narrative literature review

Posibles manifestaciones cerebrales y secuelas en pacientes infectados con SARS-CoV-2: una revisión narrativa de la literatura

Recebido: 06/11/2021 | Revisado: 14/11/2021 | Aceito: 14/11/2021 | Publicado: 24/11/2021

Bárbara Queiroz de Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-4597>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: barbarafigueiredo@unipam.edu.br

Amanda Rosa Alfonso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5862-5121>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: amandaafns@gmail.com

Dalbert Samuel Dutra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8417-1138>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: dalbertdutra@gmail.com

Isadora Bucar Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-7479>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: isadoracardoso2001@gmail.com

Lorena Martins Nagata

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1487-6436>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: lorena-mvet@live.com

Vitor Emanuel Gonçalves Braga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-7062>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: vitoregb@unipam.edu.br

Marcelo Gomes de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6297-4383>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: marcelomedile@yahoo.com.br

Resumo

Introdução: O SARS-CoV e o SARS-CoV-2 pertencem ao gênero betacoronavírus, da família Coronaviridae, da ordem Nidovirales. Tais vírus são envoltos por um genoma de RNA de fita simples de sentido positivo e infectam humanos afetando o trato respiratório inferior. Foi relatado, no cenário pandêmico atual, que além de manifestações gripais comuns, o SARS-CoV-2 (agente etiológico da COVID-19) pode causar complicações em diversos sistemas orgânicos, a exemplo do cardiovascular e supostamente do nervoso. **Objetivo:** Comprovar ou contrariar as hipóteses relacionadas às complicações neurológicas desencadeadas pelo Sars-CoV-2. **Metodologia de busca:** Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão de literatura nas bases de dados: PubMed, Scielo, CDSR, Google Scholar, BVS e EBSCO, com os descritores "SARS-CoV-2", "sintomas neurológicos", "COVID-19", "proteína spike", "neuroinvasão", "ACE2". **Discussão:** Os coronavírus podem causar manifestações pulmonares graves que requerem tratamento em unidade de terapia intensiva e, assim, os pacientes infectados também podem sofrer de complicações neurológicas indiretas de doenças críticas. Assim, o envolvimento do sistema nervoso central e periférico pode estar relacionado à hipóxia e dano endotelial, reação imune incontrolável e inflamação, além de outros efeitos, principalmente, circulatórios. Enfim, a hipótese sobre as propriedades neuroinvasivas e de neurovirulência do SARS-CoV-2 é baseada nas seguintes evidências: plausibilidade biológica do envolvimento do sistema nervoso central (SNC) por outros vírus respiratórios e a ilustração de casos de pacientes com COVID-19 que apresentaram manifestações neurológicas. **Considerações finais:** Neste estudo, foi possível visualizar que os pacientes acometidos por COVID-19 frequentemente apresentam envolvimento neurológico, sobretudo idosos com múltiplos fatores de risco.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; Sintomas neurológicos.

Abstract

Introduction: SARS-CoV and SARS-CoV-2 belong to the genus betacoronavirus, of the family Coronaviridae, of the order Nidovirales. Such viruses are enveloped by a positive-sense single-stranded RNA genome and infect humans by affecting the lower respiratory tract. In the current pandemic scenario, it has been reported that, in addition to common flu manifestations, SARS-CoV-2 (the etiological agent of COVID-19) can cause complications in various organic systems, such as the cardiovascular and supposedly nervous. **Objective:** Prove or contradict the hypotheses related to neurological complications triggered by Sars-CoV-2. **Search methodology:** This is a descriptive literature review research in the following databases: PubMed, Scielo, CDSR, Google Scholar, BVS and EBSCO, with the descriptors "SARS-CoV-2", "neurological symptoms", "COVID-19", "spike protein", "neuroinvasion", "ACE2". **Discussion:** Coronaviruses can cause severe pulmonary manifestations that require intensive care unit treatment and, thus, infected patients may also suffer from indirect neurological complications of critical illnesses. Thus, the involvement of the central and peripheral nervous system may be related to hypoxia and endothelial damage, uncontrollable immune reaction and inflammation, in addition to other effects, mainly circulatory. Finally, the hypothesis about the neuroinvasive and neurovirulence properties of SARS-CoV-2 is based on the following evidence: biological plausibility of the involvement of the central nervous system (CNS) by other respiratory viruses and the illustration of cases of patients with COVID-19 that presented neurological manifestations. **Final considerations:** In this study, it was possible to see that patients affected by COVID-19 often have neurological involvement, especially elderly people with multiple risk factors.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Neurological symptoms.

Resumen

Introducción: El SARS-CoV y el SARS-CoV-2 pertenecen al género betacoronavirus, de la familia Coronaviridae, del orden Nidovirales. Dichos virus están envueltos por un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo e infectan a los humanos al afectar el tracto respiratorio inferior. En el escenario pandémico actual, se ha informado que, además de las manifestaciones comunes de la gripe, el SARS-CoV-2 (el agente etiológico de COVID-19) puede causar complicaciones en varios sistemas orgánicos, como el cardiovascular y supuestamente nervioso. **Objetivo:** Probar o contradecir las hipótesis relacionadas con las complicaciones neurológicas desencadenadas por Sars-CoV-2. **Metodología de búsqueda:** Se trata de una investigación de revisión bibliográfica descriptiva en las siguientes bases de datos: PubMed, Scielo, CDSR, Google Scholar, BVS y EBSCO, con los descriptores "SARS-CoV-2", "síntomas neurológicos", "COVID-19", "proteína de pico", "neuroinvasión", "ACE2". **Discusión:** Los coronavirus pueden causar manifestaciones pulmonares graves que requieren tratamiento en la unidad de cuidados intensivos y, por lo tanto, los pacientes infectados también pueden sufrir complicaciones neurológicas indirectas de enfermedades críticas. Así, la afectación del sistema nervioso central y periférico puede estar relacionada con hipoxia y daño endotelial, reacción inmune incontrolable e inflamación, además de otros efectos, principalmente circulatorios. Finalmente, la hipótesis sobre las propiedades neuroinvasivas y neurovirulencia del SARS-CoV-2 se basa en la siguiente evidencia: plausibilidad biológica de la participación del sistema nervioso central (SNC) por otros virus respiratorios y la ilustración de casos de pacientes con COVID-19 que presentaron manifestaciones neurológicas. **Consideraciones finales:** En este estudio se pudo constatar que los pacientes afectados por COVID-19 suelen presentar afectación neurológica, especialmente personas mayores con múltiples factores de riesgo.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; Síntomas neurológicos.

1. Introdução

Os coronavírus (CoVs), segundo Hasöksüz et al. (2020), são membros da família Coronaviridae, da ordem Nidovirales, cuja subfamília é designada Orthocoronavirinae, a qual contém 4 gêneros (Alphacoronavírus, Betacoronavírus, Gammacoronavírus e Deltacoronavírus), sendo que o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 pertencem ao gênero betacoronavírus. Tais vírus são envoltos por um genoma de RNA de fita simples de sentido positivo e mede, em média, 30 quilobases, além de possuírem 4 proteínas estruturais principais: a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína transmembrana (M), a proteína do envelope (E) e a proteína "spike" (S).

Sob essa perspectiva, entre as cepas de coronavírus conhecidas por infectar humanos, destaca-se o SARS-CoV e o MERS-CoV, que causam infecção do trato respiratório inferior e podem desencadear doença respiratória grave. É amplamente conhecido que alguns CoVs afetam pássaros, morcegos, ratos, girafas, baleias e muitos outros animais silvestres, além dos próprios animais domésticos atuarem como hospedeiros intermediários (hasöksüz et al., 2020). Conforme abordado por Malik (2020), em 11 de fevereiro de 2020, a OMS nomeou a nova pneumonia induzida por coronavírus como Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19). Quase ao mesmo tempo, a Comissão Internacional de Classificação de Vírus anunciou que o 2019-nCov

provisoriamente conhecido foi denominado Síndrome Respiratória Grave Aguda Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Logo após, em 5 de abril de 2020, 1.133.758 casos humanos foram confirmados por laboratório de COVID-19 e notificados à OMS com 62.784 mortes (taxa de mortalidade de 5,5%).

Ademais, de acordo com Iser et al. (2020), os sinais/sintomas iniciais da doença lembram manifestações gripais comuns, mas variáveis entre diferentes indivíduos, podendo se manifestar de forma branda, em forma de pneumonia, pneumonia grave e síndrome respiratória aguda. A maioria dos infectados apresentam a forma leve da doença, caracterizada por sintomas como mal-estar, febre, fadiga, tosse, dispneia leve, anorexia, dor de garganta, dor no corpo, cefaleia ou congestão nasal, sendo que algumas também podem apresentar diarreia, náusea e vômito. Ainda, pessoas idosas e imunossuprimidas podem ter apresentações atípicas, com agravamento rápido e letal. Além disso, Salian et al. (2021) apresentam em seu estudo os principais fatores de risco associados ao mau prognóstico da doença, entre os quais o aumento da idade (> 65 anos), tabagismo, diabetes, hipertensão, doença cardiovascular, doença pulmonar crônica, malignidade e estado de imunossupressão são os mais comuns. Outros indicadores ruins são linfopenia, trombocitopenia e marcadores inflamatórios elevados (IL-6, ferritina, ESR).

Enfim, apesar da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ser uma das complicações mais graves dos pacientes com COVID-19, associada à hospitalização prolongada e à alta mortalidade, observa-se também complicações cardiovasculares, como arritmias, cardiomiopatia hipoxêmica e lesão cardíaca aguda, que são frequentemente observadas (22–44%) em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI). O paciente pode desenvolver, ainda, um estágio coagulopático resultando em trombose microvascular ou coagulação intravascular disseminada (salian et al., 2021). Além disso, há estudos recentes que sugerem a existência de complicações em outros sistemas, como o nervoso, sendo necessária uma revisão narrativa nas bases de dados existentes a fim de comprovar ou contrariar tais hipóteses, o que compreende o objetivo deste estudo.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão narrativa da literatura, que buscou responder quais são as evidências sobre as possíveis manifestações e sequelas cerebrais em pacientes infectados por SARS-CoV-2. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*, no mês de setembro de 2021. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "SARS-CoV-2", "neurological symptoms", "COVID-19", "spike protein", "neuroinvasion", "ACE2", e em português: "SARS-CoV-2", "sintomas neurológicos", "COVID-19", "proteína spike", "neuroinvasão", "ACE2".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2020 a 2021, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês e espanhol, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não abordassem as manifestações e sequelas neurológicas decorrentes da COVID-19. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 30 artigos científicos para a revisão narrativa da literatura, com os descritores apresentados acima, dos últimos dois anos e em línguas portuguesa e inglesa.

3. Resultados e Discussão

Quanto à busca de um componente neurológico das manifestações do COVID-19, pode-se derivar a experiência e os dados de epidemias anteriores causadas por coronavírus, haja vista que durante o surto mundial de SARS entre 2002 e 2003 (Solomon et al., 2020), casos limitados e séries de casos de pacientes que manifestaram complicações neurológicas foram relatados, como encefalite de Bickerstaff sobreposta à síndrome de Guillain-Barré, neuropatia adquirida na unidade de terapia intensiva, convulsões e derrames, tanto isquêmicos quanto hemorrágicos, que complicaram o curso clínico dos pacientes com Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (Baig et al., 2020).

- **Patogenia inflamatória cerebral dos coronavírus**

Sob essa perspectiva, nota-se que os coronavírus podem causar manifestações pulmonares graves que requerem tratamento em unidade de terapia intensiva e, assim, os pacientes infectados também podem sofrer de complicações neurológicas indiretas de doenças críticas (Zubair et al., 2020). Outrossim, o envolvimento do sistema nervoso central e periférico pode estar relacionado a hipóxia e dano endotelial, reação imune incontrolável e inflamação, desequilíbrio eletrolítico, estado de hipercoagulabilidade, coagulação intravascular disseminada, choque séptico e falência de múltiplos órgãos (Varga et al., 2020).

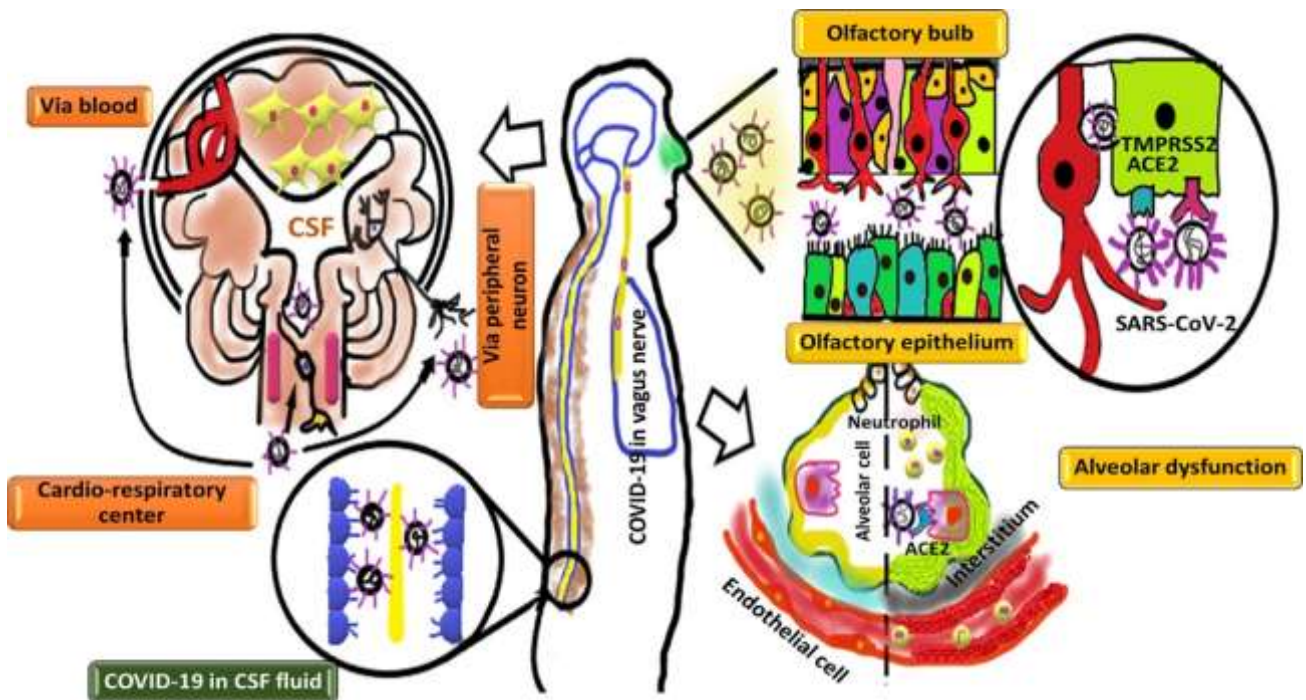
Por isso, nota-se que os vírus respiratórios podem entrar no sistema nervoso central (SNC) por meio da neuroinvasão, afetar neurônios e células gliais (neurotropismo) e induzir várias patologias neurológicas (neurovirulência) (Steardo et al., 2020). A hipótese sobre as propriedades neuroinvasivas e de neurovirulência do SARS-CoV-2 é baseada nas seguintes evidências: plausibilidade biológica do envolvimento do sistema nervoso central (SNC) por outros vírus respiratórios, evidência de dano neurológico por coronavírus em outras espécies e a ilustração de casos de pacientes com COVID-19 que apresentaram manifestações neurológicas (Reichard et al., 2020).

Desse modo, os coronavírus humanos OC43 e 229E são capazes de induzir uma infecção em linhagens celulares neuronais agudas e persistentes nos oligodendrócitos e na neuroglia humana, sendo que o coronavírus humano OC43 demonstrou causar paralisia flácida e desmielinização em modelos animais, se espalhando, do bulbo olfatório, para o tronco cerebral e medula espinhal, bem como o RNA do vírus foi detectado por um ano no SNC de camundongos que sofreram de encefalite induzida pelo patógeno (Leonardi et al., 2020).

Nesse cenário, o cérebro e os músculos esqueléticos expressam ACE2, o que pode aumentar sua suscetibilidade como alvos potenciais da SARS-CoV-2 (Goldsmith et al., 2020). Assim, a adesão do SARS-CoV2 aos receptores ACE2 ganha particular importância nos casos de hemorragia intracerebral, devido à inativação do receptor e consequente disfunção na regulação da pressão arterial (Li et al., 2020). Além disso, em pacientes gravemente infectados, a coagulopatia e o tempo de protrombina prolongado, devido à coagulação intravascular disseminada, podem contribuir para o aumento do risco de hemorragia intracraniana secundária, e em casos de acidente vascular cerebral isquêmico, os mecanismos potenciais são hipercoagulabilidade associada à inflamação, ativação endotelial e plaquetária, desidratação e cardioembolia por lesão cardíaca relacionada a vírus (Wang et al., 2020).

Assim, o SARS-CoV-2 pode entrar no tecido nervoso por meio do transporte retrógrado e anterógrado ao longo dos nervos periféricos, podendo infectar o bulbo olfatório por meio dos receptores TMPRSS2 e ACE2 (Hoffmann et al., 2020). Além disso, o vírus pode ser transferido por meio de vesículas extracelulares nas células de embainhamento olfatório, que são independentes dos receptores ACE2. Além do nervo olfatório, o vírus pode infectar os nervos trigêmeo e vago. Ademais, o vírus pode usar a corrente sanguínea para entrar no sistema nervoso central (SNC). Assim, o vírus (na corrente sanguínea ou no líquido cefalorraquidiano) infecta as células epiteliais da barreira sangue-líquido cefalorraquidiano no plexo coroide dos ventrículos cerebrais (Bali et al., 2020), conforme evidenciado pela Figura 1.

Figura 1: Via neuronal e circulatória do SARS-CoV-2.



Fonte: Bali et al. (2020).

• **Manifestações neurológicas**

O primeiro estudo de coorte sobre as manifestações neurológicas de COVID-19 resumiu os sintomas neurológicos entre 78 dos 214 (36,4%) pacientes hospitalizados em três hospitais de campanha na China (Mao et al. 2020).

Quadro 1: Principais sintomas neurológicos da amostra estudada.

Localização no sistema nervoso	Sintomas neurológicos
Sistema nervoso central	Cefaleia
	Tontura
	Sintomas de derrame
	Confusão mental e delírio
Sistema nervoso periférico	Hipoaugesia
	Hiposmia
Músculos	Fraqueza
	Mialgia

Fonte: Mao et al. (2020).

Além disso, desses pacientes, 6 sofreram de acidente vascular cerebral, no entanto, sintomas neurológicos mais leves foram mais comumente relatados nesta coorte, como tontura, cefaleia, sintomas musculares, hipoguesia e hiposmia. No entanto, o estudo não concluiu se esses sintomas representam um estado inflamatório sistêmico, doença neurológica ou ambos (Mao et al., 2020).

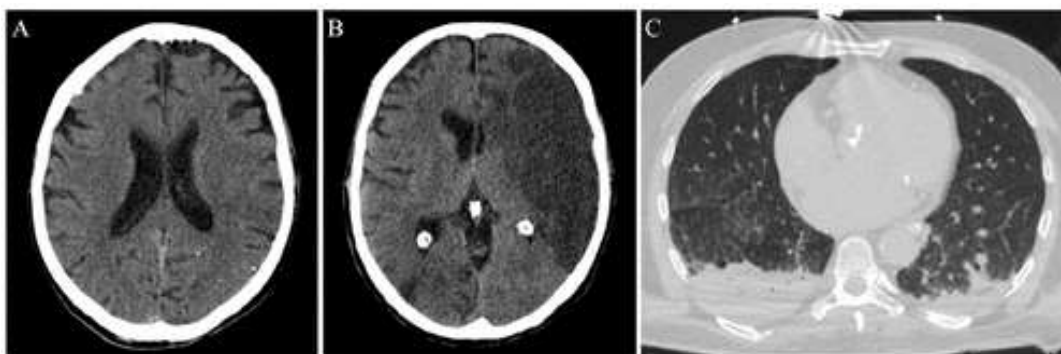
Além disso, de acordo com estudo publicado pela INCOR (2021), dentre os sintomas neurológicos e psiquiátricos mais observados em pacientes acometidos por COVID-19, destaca-se o comprometimento cognitivo, que leva à perda de memória recente, falhas na atenção e problemas de entendimento, diminuição da capacidade visuoperceptiva, bem como dificuldades com o julgamento de raciocínios e mudanças comportamentais e emocionais.

- **Achados neurovasculares**

Foi relatado por Xiang et al. (2020), o caso de um paciente internado devido infecção por SARS-CoV-2, que desenvolve estado mental alterado e possível encefalopatia, sendo submetido a eletroencefalograma (EEG), que demonstrou lentidão bilateral e focal na região temporal esquerda, com ondas fortemente contrariadas. No entanto, o paciente havia histórico prévio de acidente vascular encefálico (AVE) e tinha uma lesão temporal esquerda subjacente, o que poderia ter contribuído para o EEG anormal. Além disso, segundo relatos de Filatov et al. (2020), entre as características de neuroimagem, foram relatados realce leptomeníngeo em oito pacientes, hipoperfusão frontotemporal em 11 pacientes e acidente vascular cerebral isquêmico em três pacientes (Jensen et al., 2020).

Ademais, relatou-se caso clínico de paciente idoso, afásico, hemiplégico à direita, febril e com COVID-19, sendo realizada tomografia computadorizada (TC) do cérebro e ressonância magnética, sendo hemorragia intracraniana excluída e os primeiros sinais hiperagudos de isquemia da artéria cerebral média esquerda revelados (perda de diferenciação da substância branca-cinza) (Helms et al. 2020), conforme ilustra a Figura 2.

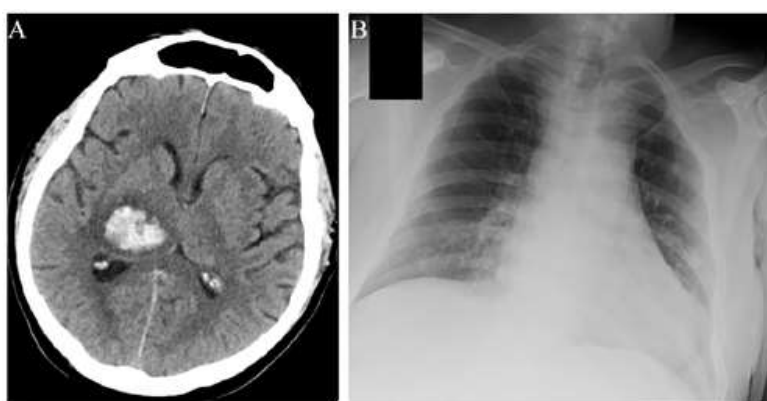
Figura 2: Avaliação por imagem de um paciente com AVE isquêmico e infectado por SARS-CoV-2, concomitantemente.



Fonte: Helms et al. (2020).

Além disso, a Figura 3 evidencia imagens radiológicas de idoso com histórico de hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia e doença arterial coronariana, apresentando-se ao pronto-socorro com tosse, fala arrastada, hemiparesia à esquerda e dormência facial. Além disso, apresentava quadro febril, e, por isso, à realização de *swab* nasofaríngeo, testou-se positivo para COVID-19 e, aos achados imagenológicos, sugeriu-se hemorragia cerebral. Porém, a associação causal entre COVID-19 e a hemorragia não pode ser estabelecida com base na evidência neste caso, especialmente porque o paciente tinha um histórico médico de três fatores de risco comuns de manifestação de ambas as doenças (Tsvigoulis et al. 2020).

Figura 3: Avaliação por imagem de um paciente com hemorragia intracerebral com COVID-19 concomitantemente.



Fonte: Tsvigoulis et al. (2020).

Nesse âmbito, Mehra et al. (2020) evidenciaram as possíveis condições que associam a COVID-19 às doenças cerebrovasculares, dispostas no Quadro 2.

Quadro 2: Fatores de risco supostamente associados a COVID-19 grave e fatores de risco estabelecidos associados a doenças cerebrovasculares.

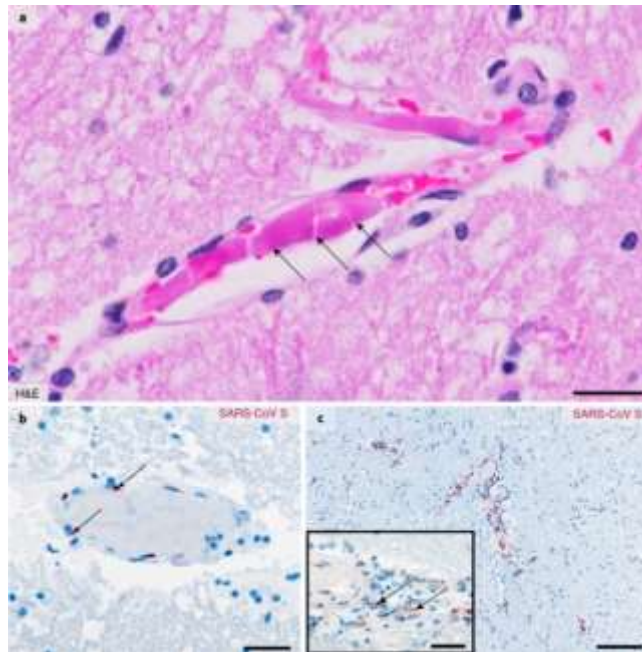
Fatores de risco	COVID-19	Doença cerebrovascular
Idade avançada	+	+
Insuficiência cardíaca	+	+
Doença arterial coronariana	+	+
Dislipidemias	+	+
Diabetes mellitus	+	+
Obesidade	+	+
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	+	-
Asma	+	-
Insuficiência renal crônica	+	+
Doença hepática	+	+
Tabagismo	+	+
Imunossupressão	+	+

Fonte: Mehra et al. (2020).

Além disso, estudo pós-morte de Thakur et al., (2021) demonstrou que o exame neuropatológico de 20 a 30 áreas de cada cérebro analisado de 41 pacientes infectados por COVID-19 que vieram a óbito, revelou alterações isquêmicas em todos os cérebros, tanto globais, quanto focais, bem como infartos grandes e pequenos, muitos dos quais pareciam hemorrágicos, e ativação microglial com nódulos microgliais acompanhados por neuronofagia, mais proeminentemente no tronco cerebral. Ademais, observou-se acúmulo esparsos de linfócitos T nas regiões perivasculares ou no parênquima cerebral, e muitos cérebros continham aterosclerose de grandes artérias, embora nenhum mostrasse evidência de vasculite.

Ademais, houve um aumento da imunorreatividade à proteína *spike* (S) (que também reconhece outros tipos de CoV) em células endoteliais dentro desses infartos cerebrais agudos em comparação com um padrão de coloração endotelial mais fraco, conforme ilustrado pela Figura 4, mas distribuído de forma semelhante em alguns indivíduos de controle. Como mostrado para o SNC, eventos microtromboembólicos também foram detectados na mucosa olfatória em um indivíduo (Oxley, et al., 2020).

Figura 4: (a) Vários pequenos vasos exibem trombos frescos (rosa, indicados por setas) resultando em um grande infarto do tecido circunvizinho do SNC, caracterizado por uma redução substancial dos núcleos neuronais e gliais detectáveis, edema e vacuolização. (b; c) proteína S observada nas células endoteliais de pequenos vasos do SNC.



Fonte: Oxley, et al. (2020).

Porém, a análise de Proteína C-reativa (PCR) revelou níveis de RNA viral baixos a muito baixos, mas detectáveis, na maioria dos cérebros, embora fossem muito mais baixos do que os do epitélio nasal, indicando que esses níveis não se correlacionam com as alterações histopatológicas, e que esses achados sugerem que a ativação microglial, nódulos microgliais e neuronofagia, observados na maioria dos cérebros, não resultam de infecção viral direta do parênquima cerebral, mas mais provavelmente de inflamação sistêmica, talvez com contribuição sinérgica de isquemia (Tsivgoulis et al. 2021; Meinhardt et al., 2021).

Ademais, a ativação microglial difusa estava presente na maioria dos cérebros, envolvendo de forma variável muitas áreas do cérebro. A microglia também apareceu em grupos (nódulos da microglia) em mais da metade dos cérebros, e pequenos grupos de células T CD3 + e CD8 + foram associados a nódulos microgliais proeminentes em alguns casos, sendo que alguns neurônios estavam presentes em alguns desses aglomerados microgliais, representando neuronofagia (Tsivgoulis et al. 2021)

Os nódulos microgliais foram mais prevalentes no tronco cerebral, onde apareceram particularmente comuns no núcleo olivar inferior e nos núcleos tegmentais da medula e ponte cerebral, incluindo o *locus coeruleus*, núcleo hipoglossal, núcleo motor vagal dorsal, núcleo solitário e rafe mediana. Ademais, encontrara-se infiltração linfocítica escassa, predominantemente ao redor dos vasos sanguíneos, com poucos linfócitos T CD3 + penetrando no parênquima cerebral e meninges (Tsivgoulis et al. 2021), conforme evidenciado pelo Quadro 3.

Quadro 3: Achados neuropatológicos em 41 pacientes analisados.

Neuropatologia	n / total (%)
Hipóxia	100
Infarte	43,9
Hemorragia	19,5
Infiltrados linfocíticos	92,6
Ativação microglial (focal ou difusa)	80,5
Nódulos microgliais (neuronofagia)	63,4
Trombose aguda	7,3
Aterosclerose	87,8

Fonte: Thakur et al. (2021).

• Processo neurodegenerativo

Sugere-se que a infecção por SARS-CoV-2 desencadeie a neurodegeneração ao acelerar o envelhecimento e o acúmulo de proteínas anormais nos tecidos cerebrais, sendo que a resposta de IFN estimulada pela proteína amiloide, resultando em neuroinflamação, poderia ser a base para isso (Naughton et al., 2020). Ademais, estudo de Ferini-Strambi et al. (2020), que buscou estratificar o risco de neurodegeneração futura como sequela a longo prazo por infecção por SARS-CoV-2, evidenciou que desfechos graves após a infecção por SARS-CoV-2 são frequentemente associados a uma “tempestade de citocinas” de inflamação pronunciada causando um aumento de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1) e IL-6. Porém, em pacientes com Doença de Alzheimer (DA), pode haver sinergia com a resposta do interferon tipo I (IFN) estimulado pela proteína amiloide, criando, assim, a “tempestade perfeita”, o que poderia explicar por que pessoas pré-sintomáticas com DA não diagnosticadas podem ter aceleração dos sintomas, devido a um surto de inflamação sistêmica resultante da infecção por SARS-CoV-2 (Niazkar et al., 2020).

Além disso, Bakera et al. (2020) levantaram a hipótese de que os pacientes afetados podem ter maior risco de desenvolver declínio cognitivo após superar a infecção primária por COVID-19. Patogeneticamente, isso poderia resultar de efeitos negativos diretos da reação imunológica, aceleração ou agravamento de déficits cognitivos pré-existentes ou indução de novo de uma doença neurodegenerativa. Com base nesses achados, é possível especular que pode haver uma população em risco de desenvolver doenças neurodegenerativas desmascaradas por infecção viral silenciosa no cérebro.

Desse modo, independentemente de quaisquer manifestações neurológicas diretas ou indiretas, a pandemia de COVID-19 teve um grande impacto no manejo de pacientes neurológicos, infectados ou não (Waldman et al., 2020). Em particular, a maioria dos serviços de AVE em todo o mundo foram influenciados negativamente pela pandemia e a falta de cuidados ideais provavelmente levará a um maior risco de morte e maiores chances de incapacidade em pacientes com AVE agudo. Isso inclui tratamentos para recanalização de vasos (trombólise intravenosa e trombectomia mecânica), proteção de malformações vasculares cerebrais (enrolamento e clipagem de aneurisma), atendimento especializado e estratégias de prevenção secundária de AVE e reabilitação (Klein et al., 2020).

Além disso, pacientes com distúrbios neuroimunológicos recebendo terapias imunossupressoras podem ter um risco maior de infecção por COVID-19 do que aquele reconhecido até agora. De forma similar, os pacientes com doenças neurodegenerativas graves são propensos a infecções pulmonares e podem residir em casas de repouso que até agora provaram ser pontos críticos para infecções por SARS-CoV-2 associadas a altas taxas de letalidade (Abootalebi et al., 2020).

4. Conclusão

No presente estudo, foi possível visualizar que os pacientes acometidos por COVID-19 frequentemente apresentam envolvimento neurológico. De acordo com a análise, a maior parcela dos pacientes tem acometimento neurológico leve, como

hipogeuia, hiposmia e cefaleia, e a maioria dos indivíduos tem recuperação completa. Entretanto, uma pequena parcela, especialmente os idosos com múltiplos fatores de risco, desenvolvem sintomas mais graves, incluindo doenças cerebrovasculares e, raramente, encefalites. Infere-se, portanto, que a distinção entre causalidade verdadeira e concomitância não etiológica pode representar um verdadeiro desafio em alguns casos, mas sua importância é inquestionável na apresentação de relatos de casos com manifestações neurológicas atribuíveis ao COVID-19.

Referências

- Abootalebi, S., et al. (2020). Call to action: SARS-CoV-2 and Cerebrovascular Disorders (CASCADE). *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29 (9), 1-11.
- Baig, A. M., et al. (2020). Evidência do vírus COVID-19 direcionado ao SNC: distribuição nos tecidos, interação vírus-hospedeiro e mecanismos neurotrópicos propostos. *ACS Chem Neurosci.*, 11 (4), 995-998.
- Bakera, D., et al. (2020). A biologia subjacente relacionada aos tratamentos de modificação da doença de esclerose múltipla durante a pandemia de COVID-19. *Neurology*, 5 (9), 45-56.
- Bali, H. Y., et al. (2020). Atualização sobre as manifestações neurológicas de COVID-19. *Life Sciences*, 257 (15), 1-12.
- Conde, C., et al. (2020). Neurotropism of SARS-CoV 2: mecanismos e manifestações. *J. Neurol. Sci.*, 42 (11), 1-14.
- Filatov, A., et al. (2020). Complicações neurológicas da doença coronavírus (COVID-19): encefalopatia. *Cureus*, 5 (1), 1-12.
- Goldsmith, C. S., et al. (2020). Microscopia eletrônica de SARS-CoV-2: uma tarefa desafiadora. *The Lancet*, 5 (7), 1-9.
- Hasöksüz, M., et al. (2020). Coronaviruses and SARS-CoV-2. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 12 (4), 23-43.
- Helms, J., et al. (2020). Características neurológicas na infecção grave por SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine*, 4 (3), 1-13.
- Hoffmann, M. et al. (2020). A entrada da célula SARS-CoV-2 depende de ACE2 e TMPRSS2 e é bloqueada por um inibidor de protease clinicamente comprovado. *Cell.*, 181 (4), 271-280.
- Instituto do Coração (INCOR). (2021). Estudo inédito no mundo realizado no InCor mostra que pacientes que tiveram Covid-19 podem sofrer disfunções cognitivas. São Paulo, 1 de fevereiro de 2021. Disponível em: http://www.incor.usp.br/sites/incor2013/docs/2021_Fevereiro_Estudo_Mental_Plus.pdf
- Iser, B. P. M., et al. (2020). Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 29 (3), 1-10.
- Jensen, M. P., et al. (2020). Achados neuropatológicos em dois pacientes com COVID - 19 fatal. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 21 (6), 45-56.
- Klein, B. C., et al. (2020). COVID-19 está catalisando a adoção da teleneurologia. *Neurology*, 43 (5), 76-81.
- Leonardi, M., et al. (2020). Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. *Journal of Neurology*, 267 (9), 1573-1576.
- Li, T. C., et al. O potencial neuroinvasivo do SARS-CoV-2 pode desempenhar um papel na insuficiência respiratória de pacientes com COVID-19. *J Med Virol.*, 3 (6).
- Malik, Y. A. (2020). Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malaysian Journal Pathology*, 42 (1), 3-11.
- Mao, L., et al. (2020). Manifestações neurológicas de pacientes hospitalizados com doença coronavírus 2019 em Wuhan, China. *JAMA Neurol.*, 5 (9), 1-13.
- Mehra, M. R., et al. (2020). Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 4 (7), 1-21.
- Meinhardt, J., et al. (2021). Invasão transmucosa olfatória de SARS-CoV-2 como porta de entrada do sistema nervoso central em indivíduos com COVID-19. *Nature Neuroscience*, 24 (4), 168-175.
- Naughton, S. X., et al. (2020). Novo papel potencial de COVID-19 na doença de Alzheimer e estratégias de mitigação preventiva. *J Alzheimers Dis.*, 4 (1), 23-42.
- Niazkar, H. R., et al. (2020). The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurological Sciences*, 41 (3), 1667-1671.
- Oxley, T. J., et al. (2020). O AVC de grandes vasos como uma característica de apresentação do Covid-19 nos jovens. *N. Engl. J. Med.*, 382 (60), 1-9.
- Reichard, R. R., et al. (2020). Neuropatologia de COVID-19: Um espectro de patologia semelhante à encefalomielite disseminada aguda e vascular (ADEM). *Acta Neuropathology*, 140 (1), 1-6.
- Solomon, I. H., et al. (2020). Características neuropatológicas de Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 383 (7), 989-992.
- Steardo, L., et al. (2020). A neuroinfecção pode contribuir para a fisiopatologia e manifestações clínicas da COVID - 19. *Acta Physiology*, 229 (3), 34-40.

- Tsivgoulis, G., et al. (2020). Manifestações neurológicas e implicações da pandemia de COVID-19. *Avanços terapêuticos em doenças neurológicas*, 10 (4), 1-11.
- Varga, Z., et al. (2020). Infecção de células endoteliais e endotelite em COVID-19. *The Lancet*, 395 (10), 1417-1418.
- Waldman, G., et al. (2020). Preparando um departamento de neurologia para SARS-CoV-2 (COVID-19): Primeiras experiências na Columbia University Irving Medical Center e no New York Presbyterian Hospital na cidade de Nova. *Neurology*, 5 (43).
- Wang, H. Y., et al. (2020). Sintomas neurológicos potenciais de COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord.*, 14 (8), 1-7.
- Xiang, P., et al. (2020). Primeiro caso de nova doença por coronavírus em 2019 com encefalite. *ChinaXiv*, 5 (1), 1-12.
- Zubair, A. S., et al. (2020). Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA*, 77 (8), 1018-1027.