

Levantamento bibliográfico da relação causal entre afecções Neurológicas e Covid-19

Bibliographic survey of the causal relationship between Neurological disorders and Covid-19

Estudio bibliográfico de la relación causal entre trastornos Neurológicos y Covid-19

Recebido: 20/03/2023 | Revisado: 31/03/2023 | Aceitado: 04/04/2023 | Publicado: 08/04/2023

Felipe dos Santos Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7623-7288>
Faculdade de Dracena, Brasil
E-mail: felipe.santos@unifadra.fundec.edu.br

Jonas Silva Pereira do Amaral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1296-8401>
Faculdade de Dracena, Brasil
E-mail: jspamaral@hotmail.com

Afonso Henrique de Queiroz Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9013-3592>
Faculdade de Dracena, Brasil
E-mail: afonso.qzdias@gmail.com

Cristiane Garcia Portolez

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2965-8823>
Faculdade de Dracena, Brasil
E-mail: crisport@yahoo.com.br

Fernanda Marassi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1192-292X>
Faculdade de Dracena, Brasil
E-mail: femarassi@hotmail.com

Felipe Napolitano Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2533-7058>
Faculdade de Dracena, Brasil
E-mail: felipe_rodriguesnr11@hotmail.com

Eliza Caetano Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-6121>
Faculdade de Dracena, Brasil
E-mail: caetanoeliza21@gmail.com

Gabrielle Coelho Zambrin

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2642-2356>
Faculdade de Dracena, Brasil
E-mail: gabi_zambrin@hotmail.com

Caroline Scalabrini Bianchi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8319-0169>
Faculdade de Dracena, Brasil
E-mail: carol.scalabrinib@hotmail.com

Caio Ferreira de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3053-3559>
Faculdade de Dracena, Brasil
E-mail: caio.ferreira@docente.fundec.edu.br

Resumo

Este trabalho objetiva-se a realizar uma revisão integrativa da literatura para compreender a relação causal entre afecções neurológicas e Covid-19 e apontar novas atualizações sobre o assunto. O mundo vivenciou a pandemia da doença do coronavírus 2019, uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, tendo como uma das consequências patológicas mais frequente as afecções neurológicas. Os danos ao sistema nervoso central (SNC) relacionados a infecção podem ocorrer devido a múltiplas razões, incluindo: Danos pela invasão viral direta há neurônios; Diminuição dos níveis de oxigênio devido à hipoxia; Formação de microtrombos com um estado inflamatório persistente que induz a complicações cerebrovasculares. A invasão viral direta leva a efeitos adversos nos neurônios em vários aspectos, como: morfologia celular, eletrofisiologia, estruturas subcelulares e morte celular. A hipoxemia, tem a capacidade de perturbar a integridade da barreira hemato encefálica, permitindo a infiltração de células imunes periféricas e ao vazamento de proteínas, que promove a disfunção do SNC. Até o presente momento, estudos epidemiológicos apontam que a uma alta relação patológica entre Covid-19 e doenças neurológicas. Evidências acumuladas indicam que pacientes que desenvolveram a Covid-19, podem apresentar sintomas neurológicos aparentes a longo prazo, como: dor de cabeça, estado mental alterado, anosmia e mialgia. A relação

nociva entre infecção pelo SARS-CoV-2 e doenças neurológicas é notória, porém, é crucial novas buscas para compreender melhor sua etiologia.

Palavras chave: Lesão neuronal; SARS-CoV-2; Covid-19.

Abstract

This study aims to perform an integrative literature review to understand the causal relationship between neurological disorders and Covid-19 and to point out new updates on the subject. The world experienced the pandemic of coronavirus disease 2019, a severe acute respiratory syndrome caused by the coronavirus SARS-CoV-2, having as one of the most frequent pathological consequences neurological disorders. Damage to the central nervous system (CNS) related to infection can occur due to multiple reasons, including: Damage by direct viral invasion there are neurons; Decreased oxygen levels due to hypoxia; Formation of microthrombi with a persistent inflammatory state that induces cerebrovascular complications. Direct viral invasion leads to adverse effects on neurons in several aspects, such as cell morphology, electrophysiology, subcellular structures, and cell death. Hypoxemia has the ability to disturb the integrity of the blood brain barrier, allowing the infiltration of peripheral immune cells and protein leakage, which promotes CNS dysfunction. To date, epidemiological studies indicate that a high pathological relationship between Covid-19 and neurological diseases. Accumulated evidence indicates that patients who developed Covid-19 may present with long-term apparent neurological symptoms, such as headache, altered mental status, anosmia, and myalgia. The harmful relationship between SARS-CoV-2 infection and neurological diseases is notorious, but new searches to better understand its etiology are crucial.

Keywords: Neuronal injury; SARS-CoV-2; Covid-19.

Resumen

Este estudio tiene como objetivo realizar una revisión integradora de la literatura para comprender la relación causal entre los trastornos neurológicos y Covid-19 y señalar nuevas actualizaciones sobre el tema. El mundo experimentó la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019, un síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus SARS-CoV-2, teniendo como una de las consecuencias patológicas más frecuentes los trastornos neurológicos. El daño al sistema nervioso central (SNC) relacionado con la infección puede ocurrir debido a múltiples razones, que incluyen: Daño por invasión viral directa hay neuronas; Disminución de los niveles de oxígeno debido a la hipoxia; Formación de microtrombos con un estado inflamatorio persistente que induce complicaciones cerebrovasculares. La invasión viral directa conduce a efectos adversos en las neuronas en varios aspectos, como la morfología celular, la electrofisiología, las estructuras subcelulares y la muerte celular. La hipoxemia tiene la capacidad de alterar la integridad de la barrera hematoencefálica, permitiendo la infiltración de células inmunes periféricas y la fuga de proteínas, lo que promueve la disfunción del SNC. Hasta la fecha, los estudios epidemiológicos indican que existe una alta relación patológica entre el Covid-19 y las enfermedades neurológicas. La evidencia acumulada indica que los pacientes que desarrollaron Covid-19 pueden presentar síntomas neurológicos aparentes a largo plazo, como dolor de cabeza, alteración del estado mental, anosmia y mialgia. La relación dañina entre la infección por SARS-CoV-2 y las enfermedades neurológicas es notoria, pero las nuevas búsquedas para comprender mejor su etiología son cruciales.

Palabras clave: Lesión neuronal; SARS-CoV-2; Covid-19.

1. Introdução

A doença do novo coronavírus (Covid-19) assolou nações e disseminou mortes entre as famílias, com mais de 675 milhões de casos confirmados globalmente, surgiu como uma emergência de saúde pública. Embora a doença tenha sido inicialmente considerada limitada ao trato respiratório, logo percebeu-se ser uma doença multissistêmica, especialmente quando grave. A taxa de mortalidade associada a Covid-19 varia entre os diferentes países, o que pode ser atribuído, em parte, à idade mediana da população afetada e à disponibilidade de recursos necessários para tratar os pacientes (Hingorani et al., 2022).

O SARS-CoV-2 é um vírus pertencente à família coronaviridae, grupo de vírus RNA de sentido positivo, de uma única cadeia, é responsável por doenças relacionadas a Covid-19. A infecção pelo SARS-CoV-2 se originou em um mercado de mariscos no sul de Wuhan, território chinês. Esta transmissão ficou associada a morcegos, devido a semelhança simultânea da sequência genômica encontrada no vírus humano, sendo próxima de 62%. Desde então, a Covid-19 se espalhou rapidamente pelo mundo e tornou-se uma pandemia global que afeta mais de 200 países e territórios, com um efeito sem precedentes não só na saúde pública, mas também nas atividades sociais e econômicas (Hoffmann, et al., 2020).

A Covid-19 tem um padrão diversificado em termos de transmissão, taxa de sintomas e de recuperação em todo o mundo. O indivíduo se infecta por meio de gotículas contaminadas pelo vírus, que alcança a corrente sanguínea e se dissemina, promovendo uma cascata de acontecimentos dos quais irão proporcionar eventos de desequilíbrio hemodinâmicos no organismo humano (Sathish, et al., 2020).

Manifestações predominantes de sintomas leves semelhante à gripe como: febre, fadiga, tosse seca, falta de ar, olfato esgotado e dor de garganta, seguidos sempre por: anorexia, mialgia, dispneia e diarreia, foram encontrados na maioria dos pacientes; no entanto, em alguns, não houve sintomas em todos os momentos, enquanto em outros, a doença ou progrediu para complexidades clínicas mais graves, incluindo: pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo, acidente vascular cerebral, encefalites, falência de múltiplos órgãos ou tornou-se letal (Sun, et al., 2020).

O SARS-CoV-2 usa o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para obter entrada em células humanas. Estudos mostram que a ECA2 é expressa amplamente no cérebro, com predomínio em neurônios e a interação com este receptor leva à entrada do vírus na célula, subvertendo as funções celulares, que culmina com alteração de seu comportamento, replicação viral e lise celular, iniciando um processo inflamatório com a liberação de citocinas pró-inflamatórias (Xu & Lazartigues, 2022).

A enzima conversora de angiotensina (ECA) converte a angiotensina 1 em angiotensina 2 e provoca efeitos deletérios decorrentes da estimulação dos receptores AT1, como: aumento da atividade simpática, reabsorção de sal e água, vasoconstrição, inflamação, liberação de aldosterona e vasopressina, contribuindo para fibrose tecidual, disfunção do endotélio e hipertensão arterial. Esse desequilíbrio no sistema Renina Angiotensina Aldosterona contribui para um estado pró-inflamatório, pró-oxidativo, com recrutamento de macrófagos, excesso de citocinas circulantes, aumento na liberação de aldosterona, lesão tecidual, disfunção de múltiplos órgãos, característicos da forma grave da Covid-19 (Augustine, et al., 2022).

A disfunção neurológica é uma das comorbidades mais frequentes associadas a indivíduos com Covid-19, com prevalência que varia de acordo com a série publicada entre 15 e 45% e estudos mostraram que os pacientes com Covid-19, especialmente aqueles com condições graves, apresentam um pior prognóstico em relação ao desfecho da doença (Mehrabani, et al., 2022).

A patogênese da disfunção neural é categorizada sob: Danos pela invasão viral direta há neurônios; Diminuição dos níveis de oxigênio devido à hipoxia; Formação de microtrombos com um estado inflamatório persistente que induz a complicações cerebrovasculares (Al-Ramadan, et al., 2021).

Estudos recentes apontam para um desenvolvimento de uma síndrome pós aguda que está relacionada a fadiga, alterações na concentração, perda de memória, distúrbios do sono, tosse e dispneia. Essas complicações incluem principalmente queixas neurológicas que podem ser uma persistência de alguns sintomas ou aparecimento de novos, logo após um período de recuperação (Nalbandian, et al., 2021).

Neste contexto, a presente revisão integrativa da literatura teve como objetivo investigar a relação causal entre afecções neurológicas e Covid-19, uma vez que se trata de uma comorbidade patogênica nova, que os profissionais da área da saúde precisam conhecer, para melhor condução do tratamento de seus pacientes.

2. Metodologia

Este artigo se trata de uma revisão integrativa, que, conforme Dantas et al. (2022), é um método de pesquisa altamente eficaz para a área de saúde, pois abrange diversos estudos para aumentar a gama de conhecimentos acerca de um tema, além de possibilitar a criação de intervenções em processos de saúde doença por vezes complexos.

Para a escrita deste estudo, foram implementadas seis etapas progressivas preconizadas para a confecção adequada de uma revisão integrativa (Souza, et al., 2010): formação de questão norteadora; pesquisa de literatura; coleta de dados; análise crítica dos artigos encontrados durante a pesquisa; listagem e discussão acerca dos resultados; conclusão e exposição de possíveis intervenções para a situação problema. A questão norteadora desta pesquisa é “Como a infecção pelo SARS-CoV-2 pode desencadear danos ao Sistema Nervoso Central?”

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e Biblioteca Eletrônica Científica Online (SCIELO) por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As palavras chave selecionadas por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e Medical Subject Headings (MESH) foram: Lesão Neuronal, SARS-CoV-2 e Covid-19, combinadas pelo carácter booleano AND na pesquisa, realizada entre o período de outubro a dezembro de 2022.

Estabeleceram-se como critérios de inclusão: Relatos de Casos, Estudo Clínico, Ensaio Clínico, Estudo Observacional, Ensaio Randomizado Controlado, disponíveis em inglês, espanhol e português, atribuindo-se o recorte temporal de 3 anos (2019-2022). Em seguida, os artigos selecionados foram submetidos a uma segunda análise, onde foi realizada leitura do texto completo, contemplando, assim, os artigos que realmente se adequaram aos critérios de inclusão, à metodologia e à temática, excluindo-se os fora de contexto e os duplicados.

3. Resultados e Discussão

Foram eleitos através dos descritores 135 artigos, para os que apresentaram apenas os idiomas inglês, espanhol e português 94 artigos, delimitando-se ao período de 3 anos 76 artigos. Foram excluídos 21 artigos por estarem fora do contexto restando 55 artigos, e 18 artigos excluídos por estarem em duplicação, restando 37 artigos. Entretanto foram escolhidos 21 artigos para a leitura, como descrito no Quadro 1.

Quadro 1 – Seleção dos artigos.

Descritores utilizados	Número Artigos
Lesão Neuronal; SARS-CoV-2; Covid-19	(N=135)
Inglês, espanhol e português	(N=94)
Últimos 3 anos	(N=76)
Excluindo os fora de contexto	(N=55)
Excluindo os duplicados	(N=37)
Artigos selecionados	(N=21)

Fonte: Autores (2023).

3.1 Invasão Viral Direta

O nervo olfatório é um dos portais para o SARS-CoV-2 entrar no SNC. O RNA do SARS-CoV-2 e as proteínas virais foram detectados no sistema olfativo de pacientes testados, respectivamente. Além disso, os pacientes testados apresentaram microgliose grave e/ou infiltrações linfocíticas no nervo olfatório, bulbo olfatório ou córtex olfatório. O tronco encefálico mostra uma alta taxa de detecção de SARS-CoV-2, bem como a microgliose mais grave e/ou infiltrações linfocíticas. Essas descobertas apoiam a especulação de que o tronco cerebral pode ser um alvo importante no SNC para o SARS-CoV-2 (Brann, et al., 2020).

O SARS-CoV-2 viaja retrógrado ao longo do nervo olfatório e bulbo, o que fornece uma avenida entre o epitélio nasal e o sistema nervoso central e também pode explicar a queixa comum de anosmia. Embora o bulbo olfatório seja bastante eficiente no controle da invasão viral, alguns coronavírus parecem ser capazes de penetrar no SNC através da lâmina

cribiforme do etmoide. O epitélio olfatório, outra área de invasão, supostamente permite se espalhar através do local cribiforme e para o nervo olfatório, em seguida, bulbo olfatório dentro do SNC (Newcombe, et al., 2021).

Além do nervo olfatório, o vírus pode utilizar outros nervos periféricos para atingir o SNC e o tronco encefálico, incluindo a rede pulmonar e o sistema nervoso entérico (SNE) através do nervo vago. As células endoteliais, que expressam ECA2 em todo o corpo, inclusive dentro do cérebro, podem ser infectadas com SARS-CoV-2, que pode viajar através dos capilares e em células gliais dentro do SNC dentro das vesículas (Shimohata, 2022).

São encontrados em tecidos cerebrais receptores ECA2, que representam a porta de entrada para a invasão do vírus da Covid-19, a partir do momento dessa invasão viral o organismo em resposta apresenta um estado inflamatório persistente. Embora o receptor ECA2 seja encontrado em células epiteliais da mucosa oral, nasal e do trato respiratório, ele também existe em várias regiões do cérebro, incluindo: córtex motor, ventrículos, sistema olfatório, hipocampo, substância negra e várias áreas do tronco encefálico envolvidas na função autonômica (Xu & Lazartigues, 2022).

Há indicações de que o SARS-CoV-2 pode infectar linfócitos, granulócitos, monócitos e derivados de monócitos. O RNA viral do SARS-CoV-2 foi detectado em amostras de cérebro humano autopsiado de pacientes infectados. Por intermédio de um mecanismo conhecido como cavalo de Tróia, o vírus infecta linfócitos T que então podem atravessar a barreira hematoencefálica e infectar o SNC (Mehrabani, et al., 2022).

Técnicas de PCR ou reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qRT-PCR) revelaram resultados positivos para SARS-CoV-2 no cérebro, correlacionados com a imuno-histoquímica, usando anticorpos contra nucleocapsídeos virais e/ou proteínas spike, que também foram positivos para os casos testados. A coloração imuno-histoquímica revelou que a proteína nucleocapsídea do SARS-CoV-2 estava presente em células semelhantes a neurônios na medula oblonga e nos nervos cranianos que se originaram do tronco encefálico inferior (Li, et al., 2021).

A invasão viral direta leva a efeitos adversos nos neurônios em vários aspectos, como: morfologia celular, eletrofisiologia, estruturas subcelulares e morte celular. A infecção e a replicação via disseminação trans sináptica de nervos cranianos como olfatórios ou disfunção da barreira hematoencefálica podem levar às síndromes clínicas de meningite e encefalite (Bridwell, et al., 2020).

3.2 Danos pela Hipoxemia

O SARS-CoV-2 tem como alvo principal o sistema respiratório induzindo alterações pulmonares patológicas, como dano alveolar, formação de membrana hialina, fibrose intersticial e infiltração imunológica. Um comprometimento pulmonar induz a distúrbios sistêmicos como: hipóxia e alterações eletrolíticas, que são observados em pacientes com Covid-19 e podem precipitar um estado mental alterado (Hingorani et al., 2022).

Estudos evidenciam que a infecção por SARS-CoV-2 induz a um estado de hipoxia, e tem a capacidade de perturbar a integridade da barreira hematoencefálica, permitindo a infiltração de células imunes periféricas e ao vazamento de proteínas do sangue, incluindo citocinas, para o cérebro. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias circulantes podem causar confusão e alteração da consciência, também pode levar a lesão cerebral por ativação microglial e uma resposta inflamatória sistêmica desregulada (Al-Ramadan et al., 2021).

Embora as citocinas sejam essenciais para combater infecções virais, a super expressão e os níveis elevados de citocinas inflamatórias, conhecidas como tempestade de citocinas, podem levar à infiltração de células imunes em diferentes órgãos, o que subsequentemente causa danos múltiplos, como síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e disfunção do SNC ou até mesmo a morte (Ruiz, et al., 2020).

A hipoxemia é uma importante razão de lesão neural. Estudos mostram que até 32% dos pacientes com Covid-19 tinham vários graus de hipoxemia. O aumento da demanda neural metabólica, associada à infecção sistêmica e à hipóxia

causada por doença respiratória aguda, pode prejudicar a relação demanda oferta de oxigênio cerebral levando a áreas de necrose e morte (Shimohata, 2022).

Técnicas de sequenciamento de RNA e reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 com amostras de biópsia cerebral e estudos imuno-histoquímico pós eventos isquêmicos, mostram uma reação proeminente de micróglia, infiltrados de linfócitos T e detecção do nucleocapsídeo. (Li, et al., 2021).

Séries de casos neuropatológicos de pacientes que sucumbiram à Covid-19 revelaram dano isquêmico hipóxico, bem como a presença de infartos hemorrágicos, ativação microglial e neuronofagia. A hipóxia induz metabolismo anaeróbico nas células do SNC, edema celular e intersticial e isquemia e vasodilatação na circulação cerebral. Nesse contexto, podem ocorrer síncopes, crises anóxicas e acidentes vasculares cerebrais (Ebinger, et al., 2020).

3.3 Complicações Cerebrovasculares

O SARS-CoV-2 entra nas células humanas ligando-se à enzima conversadora de angiotensina 2 (ECA2), uma membrana ligada à aminopeptidase que é altamente expressa no cérebro. A ECA2 desempenha um papel importante na regulação neuro humoral do sistema nervoso, bem como em várias condições da doença. A vinculação do SARS-CoV-2 a ECA2 pode resultar em alteração das vias de sinalização, levando a acidentes vasculares cerebrais (Hoffmann, et al., 2020).

As células cerebrais que expressam receptores ECA2, envolvem o endotélio da microcirculação e estão envolvidas na integridade da parede dos vasos que irrigam o cérebro. Ao serem danificadas pela infecção viral, estas são preparadas para liberar uma série de fatores de crescimento que tentam restaurar a integridade microvascular, esses fatores contribuem para a inflamação do tecido local, perturbando a eletrofisiologia celular cerebral (Wool & Miller, 2020).

A fibrose tecidual, induzida pela alteração da integridade microvascular, altera as propriedades elétricas cerebrais, levando à diminuição da conformidade dos lóbulos parietais, interferem na impedância e dessincronização da condutância elétrica através do sistema de comunicação neuronal, estas lesões são evidenciadas pela: ressonância magnética e tomografia cerebral. Eventualmente, resulta em disfunção cognitiva, seguida de disfunção sensorial, aumentando o risco de AVC (Brann, et al., 2020).

Estudos mostram que um estado inflamatório exacerbado e desorganizado desencadeia vazamento microvascular, contribui para formação de edema, e formação de trombos, promove eventos cerebrais isquêmicos na microcirculação, perturbam a eletrofisiologia celular cerebral direta por meio de alterações estruturais no neurônio e ou na arquitetura da matriz celular (Tiwari, et al., 2021).

O TNF- α uma citocina pró-inflamatória induzida pela resposta do organismo a uma agressão viral, aumenta a vulnerabilidade a AVC e exerce efeitos na remodelagem estrutural e elétrica neuronal, prejudica os estímulos elétricos neuronais, e contribui para a disfunção neurológica através do feedback mecano-elétrico. A IL-6 reduz as conexões neurais e promove a remodelação elétrica durante a inflamação aguda. TNF- α , IL-1 β , fator de crescimento do fibroblasto e fator de crescimento endotelial vascular, todos aumentam a fibrose cerebral e subjacente induz a AVC (Darif, et al., 2021).

Logo após a agressão ao tecido cerebral por um processo inflamatório intenso, desencadeado pelo SARS-CoV-2 a tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste pode inicialmente demonstrar lesões simétricas e multifocais, enquanto a ressonância magnética (RM) com recuperação de inversão atenuada por fluido ponderado em T2 pode mostrar sinal hiperintenso e hemorragia interna. O tálamo, o tronco encefálico, o cerebelo e a substância branca cerebral são as áreas mais comuns afetadas (Sun, et al., 2020).

O SARS-CoV-2 causa uma resposta inflamatória global e um estado hipercoagulável evidenciado pelo aumento dos dímeros D, tempo prolongado de protrombina e coagulação intravascular disseminada. Além disso, pacientes com Covid-19

podem desenvolver hipóxia significativa levando à diminuição da oxigenação cerebral e infartos, particularmente naqueles com doença cerebrovascular pré-existente. Infecção, inflamação e estados hipercoaguláveis podem aumentar ainda mais o risco de acidente vascular cerebral isquêmico (Newcombe, et al., 2021).

3.4 Eventos aparentes pós Covid-19

A síndrome de eventos aparentes pós Covid-19 são sintomas que persistem por mais de seis semanas após a infecção inicial, estudos evidenciaram que a fadiga, perda de concentração ou memória, fraqueza, dor de cabeça e tontura foram os sintomas mais evidentes da síndrome, vindo em seguida os distúrbios do sono, tosse, dispneia e anosmia. A fisiopatologia dos eventos aparentes pós Covid-19 é mecanicamente diversa e envolve desregulação imunológica, inflamação, trombose microvascular, efeitos iatrogênicos de medicamentos e impactos psicossociais da infecção (Nalbandian, et al., 2021).

Autores relatam em seus estudos que o mecanismo desencadeante dos eventos aparentes pós Covid-19 está relacionado a ativação microglial e função mitocondrial anormal; vindo em seguida a inflamação sistêmica que atravessa a barreira hematoencefálica e causa danos ao SNC, resultando em alterações nas células cerebrais semelhantes às observadas em doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. (Shimohata, 2022).

É possível que o vírus SARS-CoV-2 persista em células residentes do SNC e possam ser cofatores relacionados a exacerbações clínicas ou ao desenvolvimento de manifestações neurológicas a longo prazo em indivíduos geneticamente predispostos. Estudos apontam que vários coronavírus têm sido identificados por técnicas sorológicas em uma ampla variedade de patologias neurológicas, como a doença de parkinson, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla e neurite óptica (Al-Ramadan, et al., 2021).

Para se diagnosticar os eventos aparentes pós Covid-19 pode-se utilizar de uma avaliação multimodal, estudos de ressonância magnética, análise do líquido cefalorraquidiano e eletroencefalografia. A ressonância magnética (RM) usando imagens de tensor de difusão encontrou anormalidades consistentes com edema generalizado, inclusive em núcleos cruciais de excitação do tronco encefálico. Esses achados fornecem uma explicação potencial para a alteração neurológica em pacientes pós infecção pelo Covid-19 (Xu & Lazartigues, 2022).

Segue adiante uma exposição pelo (Quadro 2) sobre a relação causal entre afecções neurológicas e Covid-19 sendo descritas pela: Invasão viral direta há neurônios; Diminuição dos níveis de oxigênio devido à hipoxia; Formação de microtrombos com um estado inflamatório persistente que induz a complicações cerebrovasculares e eventos neurológicos aparentes pós Covid-19.

Quadro 2 – Artigos selecionados.

Título	Autores	Ano de publicação	Resumo
Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying Covid-19 associated anosmia.	Brann, et al.,	2020	O nervo olfatório é um dos portais para o SARS-CoV-2 entrar no SNC. O RNA do SARS-CoV-2 e as proteínas virais foram detectados no sistema olfativo de pacientes testados, respectivamente. Além disso, os pacientes testados apresentaram microgliose grave e/ou infiltrações linfocíticas no nervo olfatório, bulbo olfatório ou córtex olfatório.
Neurologic complication sof Covid-19.	Bridwell, et al.,	2020	A invasão viral direta leva a efeitos adversos nos neurônios em vários aspectos, como: morfologia celular, eletrofisiologia, estruturas subcelulares e morte celular. A infecção e a replicação via disseminação trans sináptica de nervos cranianos como olfatórios ou disfunção da barreira hematoencefálica podem levar às síndromes clínicas de meningite e encefalite.

SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.	Hoffmann, et al.,	2020	O SARS-CoV-2 entra nas células humanas ligando-se à enzima conversadora de angiotensina 2 (ECA2), uma membrana ligada à aminopeptidase que é altamente expressa no cérebro. A ECA2 desempenha um papel importante na regulação neuro humoral do sistema nervoso, bem como em várias condições da doença. A vinculação do SARS-CoV-2 a ECA2 pode resultar em alteração das vias de sinalização, levando a acidentes vasculares cerebrais.
The Impact of Covid-19 Disease on Platelets and Coagulation.	Wool & Miller	2020	As células cerebrais que expressam receptores ECA2, envolvem o endotélio da microcirculação e estão envolvidas na integridade da parede dos vasos que irrigam o cérebro. Ao serem danificadas pela infecção viral, estas são preparadas para liberar uma série de fatores de crescimento que tentam restaurar a integridade microvascular, esses fatores contribuem para a inflamação do tecido local, perturbando a eletrofisiologia celular cerebral.
Acute and Post-Acute Neurological Complications of Covid-19.	Al-Ramadan, et al.,	2021	Estudos evidenciam que a infecção por SARS-CoV-2 induz a um estado de hipoxia, e tem a capacidade de perturbar a integridade da barreira hemato encefálica, permitindo a infiltração de células imunes periféricas e ao vazamento de proteínas do sangue, incluindo citocinas, para o cérebro.
Neurological complications of Covid-19.	Newcombe, et al.,	2021	O SARS-CoV-2 causa uma resposta inflamatória global e um estado hipercoagulável evidenciado pelo aumento dos dímeros D, tempo prolongado de protrombina e coagulação intravascular disseminada. Além disso, pacientes com Covid-19 podem desenvolver hipóxia significativa levando à diminuição da oxigenação cerebral e infartos, particularmente naqueles com doença cerebrovascular pré-existente.
Post-acute Covid-19 syndrome.	Nalbandian, et al.,	2021	A síndrome de eventos aparentes pós Covid-19 são sintomas que persistem por mais de seis semanas após a infecção inicial, estudos evidenciaram que a fadiga, perda de concentração ou memória, fraqueza, dor de cabeça e tontura foram os sintomas mais evidentes da síndrome vindo em seguida os distúrbios do sono, tosse, dispneia e anosmia.
Neurological complications associated with Covid-19; molecular mechanisms and therapeutic approaches.	Mehrabani, et al.,	2022	Há indicações de que o SARS-CoV-2 pode infectar linfócitos, granulócitos, monócitos e derivados de monócitos. O RNA viral do SARS-CoV-2 foi detectado em amostras de cérebro humano autopsiado de pacientes infectados. Por intermédio de um mecanismo conhecido como cavalo de Tróia, o vírus infecta linfócitos T que então podem atravessar a barreira hemato encefálica e infectar o SNC.
Neuro Covid-19.	Shimohata	2022	A hipoxemia é uma importante razão de lesão neural. Estudos mostram que até 32% dos pacientes com Covid-19 tinham vários graus de hipoxemia. O aumento da demanda neural metabólica, associada à infecção sistêmica e à hipóxia causada por doença respiratória aguda, pode prejudicar a relação demanda oferta de oxigênio cerebral levando a áreas de necrose e morte.
Expression of ACE2 in Human Neurons Supports the Neuro Invasive Potential of Covid-19 Virus.	Xu & Lazartigues	2022	Para se diagnosticar os eventos aparentes pós Covid-19 pode-se utilizar de uma avaliação multimodal, estudos de ressonância magnética, análise do líquido cefalorraquidiano e eletroencefalografia. A ressonância magnética (RM) usando imagens de tensor de difusão encontrou anormalidades consistentes com edema generalizado, inclusive em núcleos cruciais de excitação do tronco encefálico.

Fonte: Autores (2023).

Em decorrência das consequências geradas pela infecção SARS-CoV-2 para o organismo humano, notamos que é de suma importância as medidas de proteção pessoal assim como estar com o calendário vacinal em dia para diminuir o contágio viral e que após a infecção, manter os níveis inflamatórios dentro dos padrões de normalidade é o principal desafio para os profissionais que estão lutando contra esse mal que assolou a população mundial. Além disso, fica claro que o atendimento aos pacientes com Covid-19 não se restringe ao momento da alta hospitalar, sendo necessária uma cooperação interdisciplinar para o cuidado integral desses pacientes em ambiente ambulatorial.

4. Conclusão

Analisando os estudos, evidenciamos que o SARS-CoV-2 proporciona danos nocivos ao sistema nervoso central, sejam eles diretos ou indiretos e intensifica a gravidade do estado de saúde que o paciente se encontra. As atualizações mediante ao mecanismo de disfunção neural relacionado a infecção pela Covid-19 foram pontuadas e conclui-se que existe uma alta afinidade entre SARS-CoV-2 pelos neurônios centrais, induzidos por um tropismo das enzimas conversoras de angiotensina II, presentes no tecido cerebral. Estudos recentes também mostraram, que a hipóxia e a inflamação exacerbada pode induzir a morte de neurônios com presença de fibroses extensas, assim demonstradas em exames de ressonância magnética. A lesão neuronal entre os pacientes Covid-19 é bastante comum, é certo que SARS-CoV-2 invade o sistema nervoso central, perturbando a homeostase, alterando o sistema de condução elétrico e a permeabilidade de vasos sanguíneos. Esta revisão pode abrir portas para novas discussões a respeito dessa temática. Estudos envolvendo técnicas de reação em cadeia da polimerase quantitativa e imuno-histoquímica, usando anticorpos contra nucleocapsídeos virais ou proteínas spike, ambos associados a Covid-19 no tecido cerebral, pode ser uma vertente para trabalhos futuros que poderão trazer esclarecimentos mais concretos nesse cenário.

Referências

- Al-Ramadan, A., Rabab'h, O., Shah, J., & Gharaibeh, A. (2021). Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19. *Neurol. Int*, 13, 102-119. doi.org/10.3390/neurolint13010010
- Augustine, R., S. A., Nayeem, A., Salam, S. A., Augustine, P., Dan, P., & Hasan, A. (2022). Increased complications of COVID-19 in people with cardiovascular disease: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) dysregulation. *Chemico-Biological Interactions*, 351. doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109738
- Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Gong, B., Chance, R., Macaulay, I. C., & Datta, S. R. (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*, 6(31). doi.org/10.1126/sciadv.abc5801
- Bridwell, R., Long, B., & Gottlieb, M. (2020, July). Neurologic complication of COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*, 38(7), 1549e3-1549e7. doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.024
- Dantas, H. L. de L., Costa, C. R. B., Costa, L. de M. C., Lúcio, I. M. L., & Comassetto, I. (2022). Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. *Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem*, 12(37), 334-345. doi.org/10.24276/rrecien2022.12.37.334-345
- Darif, D., Hammi, I., Kihel, A., Saik, I. E. I., Guessous, F., & Akarid, K. (2021). The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microbial Pathogenesis*, 153. doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104799
- Ebinger, J. E., Achamallah, N., Ji, H., Claggett, B. L., Sun, N., Botting, P., & Cheng, S. (2020). Pre-existing traits associated with Covid-19 illness severity. *PLOS ONE*, 15(7). doi.org/10.1371/journal.pone.0236240
- Hingorani, K. S., Bhadola, S., & Cervantes-Arslanian, A. M. (2022). COVID-19 and the brain. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 32, 323-330. doi.org/10.1016/j.tcm.2022.04.004
- Hoffmann, M., Weber, H., Schroeder, S., Muller, M., Drosten, C., & Pohlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181, 271-280. doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052
- Li, Y., Zhang, Y., & Tan, B. (2021). What can cerebrospinal fluid testing and brain autopsies tell us about viral neuroinvasion of SARS-CoV-2. *J Med Virol*, 93(7), 4247-4257. <https://doi.org/10.1002/jmv.26943>
- Mehrabani, M. M., Karvandi, M. S., Maafi, P., & Doroudian, M. (2022). Neurological complications associated with Covid-19; molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Rev Med Virol*, 2334. doi.org/10.1002/rmv.2334

- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M., McGroder, C., Stevens, J., Cook, J., & Wan, E. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27, 601-6015. doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z
- Newcombe, V., Dangayach, N., & Sonnevile, R. (2021). Neurological complications of COVID-19. *Intensive Care Med*, 47, 1021-1023. doi.org/10.1007/s00134-021-06439-6
- Ruiz, V. J. C., Montes, R. I., Puerta, J. M. P. J. M., Ruiza, C., & Rodríguez, L. M. (2020). SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 54, 62-75. doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
- Sathish, T., Kapoor, N., Cao, Y., Tapp, R. J., & Zimmet, P. (2020). Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Wiley*, 23(3), 870-874. doi.org/10.1111/dom.14269
- Shimohata, T. (2022). Neuro-COVID- 19. *Clin Exp Neuroimmunol*, 13, 17-23. doi.org/10.1111/cen3.12676
- Sun, P., Qie, S., Liu, Z., Ren, J., Li, K., & Xi, J. (2020). Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol*, 92, 612-617. doi.org/10.1002/jmv.25735
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106.
- Tiwari, N. R., Phatak, S., Sharma, V. R., & Agarwal, S. K. (2021). COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thrombosis Research*, 202, 191-198. doi.org/10.1016/j.thromres.2021.04.012
- Wool, G. D., & Miller, J. L. (2020). The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*, 88(1), 15-27. doi.org/10.1159/000512007
- Xu, J., & Lazartigues, E. (2022). Expression of ACE2 in Human Neurons Supports the Neuro-Invasive Potential of COVID-19 Virus. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 42, 305-309. doi.org/10.1007/s10571-020-00915-1