



AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

JEFFREY BRUNS
JOSÉ CARLOS VITURINO JÚNIOR
PEDRO AUGUSTO GOMES DINIZ E SILVA

**COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS PÓS COVID-19: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Cabedelo – PB
2024

JEFFREY BRUNS
JOSÉ CARLOS VITURINO JÚNIOR
PEDRO AUGUSTO GOMES DINIZ E SILVA

**COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS PÓS COVID-19: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Afya Faculdade de
Ciências Médicas da Paraíba como
requisito parcial para a obtenção do grau
de Bacharel em Medicina.

Orientador: Dr. José Caetano da Silva
Filho.

Coorientador: Sérgio Roberto Carneiro
Maciel Filho.

Biblioteca Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba – Afya Paraíba

B899c Bruns, Jeffrey.

Complicações neurológicas pós covid-19: uma revisão integrativa da literatura / Jeffrey Bruns; José Carlos Viturino Júnior; Pedro Augusto Gomes Diniz e Silva. – Cabedelo, 2024. 17 f.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) – Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, 2024. Orientador: Sérgio Roberto Carneiro Maciel Filho.

1. Acidente vascular cerebral. 2. Afecções pós-covid. 3. Covid-19. 4. Distúrbios neurológicos. I. Viturino Júnior, José Carlos. II. Silva, Pedro Augusto Gomes Diniz e . III. Maciel Filho, Sérgio Roberto Carneiro (orientador). IV. Título.

CDU: 616.8

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS PÓS COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA.

POST COVID-19 NEUROLOGICAL DISORDERS: AN INTEGRATIVE REVIEW OF
THE LITERATURE.

JEFFREY BRUNS¹, JOSÉ CARLOS VITURINO JÚNIOR¹, PEDRO AUGUSTO GOMES
DINIZ E SILVA¹, SÉRGIO ROBERTO CARNEIRO MACIEL FILHO¹

RESUMO

Objetivo: Descrever os diferentes tipos de complicações neurológicas relatadas em pacientes pós COVID-19, e sua frequência à luz da literatura. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão abrangente da literatura recente sobre as complicações neurológicas em pacientes com COVID-19. Esta revisão integrativa aderiu às diretrizes PRISMA e abrangeu as bases de dados Medline, Lilacs e BVS. Foram incluídos estudos que detalharam as complicações neurológicas em pacientes relatados com COVID-19. **Resultados:** Foram selecionados 8 estudos pertinentes para detalhar sobre as complicações neurológicas da COVID-19, onde as principais apontadas foram o Acidente Vascular Cerebral Isquêmico, Encefalopatias, Síndrome de Guillain-Barré e distúrbios neuromusculares. **Conclusão:** Esta revisão nos mostra que complicações, tais como AVC, Encefalopatias e outros distúrbios neuromusculares vem afetando os paciente pós COVID-19. Portanto, é crucial que os planejadores de saúde e os formuladores de políticas adjunto de médicos e outros profissionais da área da saúde estejam cientes do crescente ônus representado por essas complicações.

Palavras-chave: Covid-19; Acidente Vascular Cerebral; Afecções Pós-Covid; Distúrbios Neurológicos.

ABSTRACT

Objective: Report the different types of neurological complications reported in post-COVID-19 patients, and their frequency in light of the literature. **Methodology:** An integrative review of recent literature on neurological complications in patients with COVID-19 was performed. This systematic review adhered to the PRISMA guidelines and covered the Medline, Lilacs and BVS databases. Studies that detailed neurological complications in patients reported with COVID-19 were included. **Results:** 8 studies were selected to detail the neurological complications of COVID-19, where the main ones highlighted were Ischemic Stroke, Encephalopathies, Guillain-Barré Syndrome and neuromuscular disorders. **Conclusion:** This integrative review of the literature shows us that complications such as stroke, encephalopathies and other neuromuscular disorders have been emerging among patients affected by COVID-19. Therefore, it is crucial that health planners and policymakers are aware of the growing burden posed by these complications.

Keywords: Covid-19; Brain stroke; Post-Covid-19 Condition; Neurological Disorders

INTRODUÇÃO

A COVID-19, descrito pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, é uma doença multissistêmica complexa que ocorre devido à infecção por um vírus conhecido como *severe acute respiratory syndrome – coronavirus 2* (SARS-CoV-2), declarado pandêmico em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). (GUAN WJ, et al., 2020; CHU H, et al., 2020; DE FELICE FG, et al., 2020; WU Y, et al., 2020).

A doença é causada por um vírus de RNA envelopado de fita simples cuja proteína *spike* se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para causar infecção por SARS-CoV-2. Esta enzima é particularmente expressa nos pulmões e no coração. Os sintomas respiratórios podem estar associados ao aumento da secreção de ECA2 em pacientes com histórico de comorbidades. Além disso, o vírus afeta principalmente as células epiteliais alveolares. A maioria dos pacientes é assintomática, e as manifestações mais comuns são febre, tosse, cefaléia, odinofagia, fadiga e mialgia, podendo ocorrer também desconforto gastrointestinal, como diarreia e vômitos. (KATNENI et al., 2020).

Embora a doença seja sindrômica e se caracterize principalmente por danos ao trato respiratório, as evidências atuais sugerem que os sistemas cardiovascular, digestivo e renal também estão envolvidos e, mais recentemente, implicação do sistema nervoso. O Sistema Nervoso Central (SNC) possui receptores de ECA2, os quais foram encontrados em neurônios e células da glia. Tal fato é capaz de tornar compreensível como o SNC torna-se alvo do patógeno, apresentando a existência de sintomas neurológicos em pacientes com COVID-19, tais como: cefaléia, anosmia, disgeusia, tontura e consciência prejudicada. (SANTOS, 2021). Além disso, a infecção por COVID-19 expressa uma exacerbada resposta inflamatória, evidenciada pela presença de células mononucleares que liberam as citocinas pró-inflamatórias que atuam como fator estimulador para a formação de colônias de granulócitos e macrófagos, interleucina IL-6, fator de necrose tumoral α (TNF- α), IL-2, 7, 10 e fator estimulador de colônias de granulócitos. (HUANG et al., 2020; MEHTA et al., 2020; PACHA; SALLMAN; EVANS, 2020)

Embora o novo coronavírus cause preferencialmente disfunção dos sistemas respiratório e cardiovascular, alguns pacientes também desenvolvem manifestações neurológicas, incluindo tontura, anosmia, hipogeusia, neuralgia, encefalopatia, doença cerebrovascular aguda e lesão muscular esquelética. (AHMAD; RATHORE, 2020). Pacientes gravemente afetados têm maior probabilidade de desenvolver sintomas neurológicos do que aqueles com sintomas leves ou moderados (MAO, et al., 2020). Esse dano neurológico é motivo de internação em até 20% dos pacientes que necessitam de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), e esses pacientes apresentam maior risco de morte. (FOTUHI et al, 2020).

Consequentemente, identificar as complicações neurológicas da COVID-19 seria valioso e poderia oferecer informações adicionais para auxiliar na compreensão das complicações pós-infecciosas da doença. Portanto, este estudo teve como finalidade descrever os diferentes tipos de

complicações neurológicas relatadas em pacientes pós COVID-19 e a sua frequência à luz da literatura.

METODOLOGIA

A revisão integrativa concentra-se em investigar as principais complicações neurológicas que um paciente pode apresentar após a infecção pela COVID-19. Esse processo de investigação envolveu cinco fases: (i) formulação de questões para pesquisa; (ii) busca por artigos relevantes; (iii) seleção dos artigos apropriados para o tema; (iv) a coleta e armazenamento de dados; (v) a extração dos dados e a síntese temática.

A questão central para pesquisa - Como a COVID-19 pode afetar o sistema nervoso central e periférico mesmo após a melhora do quadro? - foi estruturada para melhor direcionar a pesquisa, abordando os pontos: período dos estudos publicados; tipo de estudos realizados; o foco dos estudos (acadêmico, clínico ou comunitário); os meios de publicação; as metodologias realizadas; e as complicações que podem ocorrer no pós-COVID-19.

Para coleta de dados, foram definidas as palavras chave: “Covid-19”, “Acidente Vascular Cerebral/Brain Stroke”, “Afeções Pós-Covid/Post-Covid-19 Conditions”, “Distúrbios Neurológicos/Neurological Disorders”, combinados com os operadores booleanos “AND” e “OR”, no período dos últimos 5 anos, através das bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), MEDLINE e Lilacs.

Define-se que os critérios de inclusão para a revisão integrativa englobam artigos publicados no período científico validado, sendo artigos completos na íntegra, nas linguagens português, inglês e espanhol, enquadrados no intervalo temporal (2019-2024) e que abordem a relação da Covid-19 com afeções neurológicas pós-covid.

Foram excluídos estudos não científicos, estudos em outros idiomas, fora do intervalo temporal, divergentes da questão central e duplicatas.

Assim, para garantir a integridade e imparcialidade da pesquisa, os critérios de inclusão e exclusão, juntamente à questão central da pesquisa, foram definidos previamente ao início da coleta de dados. Este procedimento foi crucial para superar as limitações das bases de dados e prevenir a seleção de estudos não pertinentes, possibilitando uma revisão integrativa abrangente e relevante sobre as complicações neurológicas pós covid-19.

Aplicando os critérios de inclusão foram encontrados 111 artigos. Após a aplicação dos critérios de exclusão, foram excluídos 56 por questões de restrição de acesso e presença de duplicatas. Uma avaliação detalhada dos resumos permitiu a exclusão adicional de 47 artigos por estarem desalinhados à questão principal da revisão, resultando no acervo de 8 artigos.

RESULTADOS

NÚMERO	TÍTULO	AUTORES	DESCRIÇÃO	REVISTA
1	Incidence and Long-term Functional Outcome of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 Infected With Pre-Omicron Variants.	BERETTA, Simone et al.	A coorte consistiu de 1.865 pacientes com neuro-COVID, apresentando 2.881 distúrbios neurológicos. A mediana de idade foi de 68 anos (IIQ 57–78). Os dois sintomas neurológicos auto relatados mais frequentes foram hiposmia-hipogeusia (20,2%) e comprometimento cognitivo (13,7%), seguida de cefaléia (11,8%) e tontura (2,6%). As duas síndromes neurológicas agudas clínicas mais frequentes foram encefalopatia (25,2%) e acidente vascular cerebral isquêmico agudo (18,4%), seguido pela síndrome de Guillain Barré (7,2%) e convulsões e estado de mal epilético (7,2%) enquanto acidente vascular cerebral hemorrágico (3%) e encefalite (1,9%) foram relativamente raras.	Neurology, v. 101, n. 9, p. e892-e903, 2023.
2	Spectrum of Neurological Manifestations of COVID-19 Data from a Tertiary Care Hospital.	Dias, Akshay Louis, et al.	Um total de 864 pacientes foram internados em um período de 3 meses pela COVID-19, dos quais 17 pacientes apresentaram manifestações neurológicas. Dos 10 (58,8%) pacientes com acidente vascular cerebral agudo. Os acidentes vasculares cerebrais por COVID foram associados a uma mortalidade mais elevada do que os acidentes vasculares cerebrais não-COVID (50%) neste estudo, em comparação com outros estudos que relataram mortalidade de 21% a 31,3%.	Neurology India, v. 70, n. 5, p. 1901-1904, 2022.
3	Bilateral Large Vessel Occlusion Massive Ischemic Stroke in a COVID-19 patient	ROBLES, Luis A.	Um paciente de 70 anos de idade, sem nenhum fator de risco conhecido, foi internado com COVID-19, evoluindo rapidamente com um AVCi de forma bilateral simultaneamente e, mesmo assim, não apresenta a clínica característica para este evento. Dessa forma, comprova-se que a COVID-19 acelera a progressão e piora o prognóstico dos pacientes,	J Stroke Cerebrovasc Dis. v.30 n.3, 2021

4	Overview of COVID-19 and Neurological Complications	HOSSEINI, Nasrin; NADJAFI, Shabnam; ASHTARY, Behnaz	A Covid-19 dissemina-se no sistema nervoso em três principais estágios: No 1º, o vírus liga-se à ECA2 e há pouca atividade da tempestade de citocinas; No 2º estágio, há a ativação plena da tempestade de citocinas, aumentando a resposta imune e o estado de hipercoagulabilidade, favorecendo acontecimento de AVC; No 3º estágio, danos foram causados a barreira hematoencefálica e há a invasão do vírus e elementos sanguíneos no encéfalo, favorecendo eventos convulsivos, encefalopatias e delirium.	Rev Neurosci v.32 n.6, 671-691, 2021
5	Neurological consultations and diagnoses in a large, dedicated COVID-19 university hospital.	STUDART-NETO, Adalberto et al.	Este estudo relata os motivos para consultas neurológicas. Sendo, solicitadas consultas neurológicas para 89 de 1.208 (7,4%) em pacientes internados pela COVID-19 durante o período. Os principais diagnósticos neurológicos incluem: encefalopatia (44,4%), acidente vascular cerebral (16,7%), doenças neurológicas prévias (9,0%), crises epiléticas (9,0%), transtornos neuromusculares (5,6%), outras lesões encefálicas agudas (3,4%) e outros sintomas leves inespecíficos (11,2%).	Arquivos de neuropsiquiatria, v. 78, n. 08, pág. 494-500, 2020.
6	Update on the neurology of COVID-19	FINSTERER, Josef; STOLLBERGE R, Cláudia.	O estudo teve a finalidade de citar o comprometimento neurológico das infecções por COVID-19 e ocorre em até um terço dos pacientes. As manifestações neurológicas primárias mais frequentes das infecções por COVID-19 são meningite e convulsões. As manifestações neurológicas secundárias podem ser tontura, confusão, dor de cabeça, acidente vascular cerebral isquêmico, sangramento intracerebral ou trombose venosa sinusal. O AVCi é considerado secundário, pois atualmente não há indicação de vasculite cerebral ou macroangiopatia aguda das artérias intra ou extracerebrais.	Revista de Virologia Médica, v. 11, pág. 2316, 2020.
7	Acute Neurologic	DANGAYACH,	Em um dos relatos anteriores de	Crit Care Clin.

	Complications of COVID-19 and Postacute Sequelae of COVID-19.	N. S.; VIRGINIA, N.; SONNENVILLE, R.	acidente vascular cerebral na COVID-19, que incluiu n = 108.571 pacientes com COVID-19, o acidente vascular cerebral agudo ocorreu em 1,4% (intervalo de confiança de 95%: 1,0–1,9). Os investigadores compararam o risco de acidente vascular cerebral em pacientes com COVID-19 com aqueles com gripe e concluíram que mais pacientes com COVID-19 sofrem de acidente vascular cerebral em comparação com pacientes com gripe (0,9%). Os mecanismos de acidente vascular cerebral podem variar de tromboembólica, aterosclerose de grande artéria, miocardite associada à COVID-19, a arritmias, criptogênicas.	v.38 n.3, 553–570, 2022
8	Neurological Sequelae of COVID-19.	AHMAD, S. J. et al.	Embora algumas das complicações neurológicas associadas à COVID-19 sejam leves e reversíveis, um número significativo de pacientes sofre de acidente vascular cerebral. Estudos mostraram que a infecção por COVID-19 desencadeia uma onda de citocinas inflamatórias que induzem disfunção das células endoteliais e geram coagulopatia que aumenta o risco de acidente vascular cerebral ou trombozes. A inflamação do endotélio após a infecção também pode desestabilizar a placa aterosclerótica e induzir acidente vascular cerebral trombótico. Embora incomum, também houve relatos de acidente vascular cerebral hemorrágico associado à COVID-19.	J. Integração. Neurosci. v. 21 n. 3, 77, 2022

Fonte: Acervo dos Autores, 2024.

Legenda:

AVCi = Acidente Vascular Cerebral Isquêmico; ECA2 = Enzima Conversora de Angiotensina 2

DISCUSSÃO

Os coronavírus (CoV), pertencentes à família *Coronaviridae* e à ordem dos *Nidovirales*, são vírus com envoltório e possuem um genoma de RNA de fita simples. A doença COVID-19, também conhecida como *coronavírus disease 2019*, surgiu inicialmente em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Em poucos meses, espalhou-se por vários países, resultando em grandes impactos econômicos, sociais e de saúde, bem como um alto número de óbitos. A maioria dos pacientes com COVID-19 apresenta sintomas semelhantes aos de uma gripe comum, embora alguns casos possam ser assintomáticos ou desenvolver complicações graves no trato respiratório inferior (MUNHOZ et al., 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 é desencadeada pela ligação da proteína *spike* do vírus à Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), expressa principalmente no coração e nos pulmões. O vírus tem afinidade principalmente pelas células epiteliais alveolares, mas também pode afetar outras células do corpo. Isso resulta em sintomas respiratórios, que são mais graves em pacientes com comorbidades pré-existentes, possivelmente devido ao aumento da secreção de ECA2 nesses indivíduos em comparação com pessoas saudáveis (ZHENG et al., 2020).

Além disso, em casos graves, a resposta inflamatória resultante pode levar a uma "tempestade de citocinas", caracterizada pelo aumento dos níveis séricos de citocinas como IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína quimiotática de monócitos (MCP) e TNF α . A citocina TNF α desempenha um papel na estimulação da resposta imune e inflamatória, atraindo neutrófilos e monócitos para o local da infecção (MENDES et al., 2020).

O SARS-CoV-2 é transmitido principalmente por via respiratória, através de pequenas gotículas de saliva dispersas durante a fala ou tosse, com alcance de um a dois metros. Em ambientes hospitalares ou fechados, podem ser formados aerossóis, que possuem maior capacidade de contágio, pois os vírus podem permanecer viáveis por várias horas. A transmissão por fômites também é possível, uma vez que o vírus pode permanecer viável em superfícies lisas por tempo indeterminado. Além disso, o COVID-19 foi detectado em secreções pulmonares, sangue, fezes, saliva e urina de pessoas infectadas (CAROD-ARTAL, 2020).

Os sintomas comuns da COVID-19 são semelhantes aos de uma síndrome viral, incluindo tosse seca, febre e dispneia, acompanhados de uma imagem de pneumonia viral em exames de imagem. Alguns pacientes, especialmente os mais idosos e aqueles com comorbidades como hipertensão arterial, diabetes, doença cardíaca isquêmica e doença cerebrovascular, têm maior probabilidade de desenvolver Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e necessitar de internação e oxigenoterapia em unidades de terapia intensiva, o que está associado a uma taxa elevada de morbimortalidade (WANG et al., 2020).

Com isso, a infecção pela COVID-19 pode levar alguns pacientes a desenvolverem complicações neurológicas, sendo explicado pelos mecanismos de infiltração neural que o vírus possui. Assim, essa infiltração do coronavírus no sistema nervoso se dá por meio de três diferentes

estágio: No estágio 1, já se é conhecido da ligação do vírus com a ECA2, levando a uma afecção das células gustativas e olfativas, porém há pouca resposta imune e o fenômeno da tempestade de citocinas ainda não se inicia (HOSSEINI; NADJAFI; ASHTARY, 2021).

Progressivamente, no estágio 2, o vírus já se dissemina pelo organismo ocasionando no início da tempestade, bem como uma resposta imune bem acentuada e a elevação dos níveis de D-dímero, ferritina e PCR, iniciando um processo inflamatório como resposta. Além disso, o estado de hipercoagulação também já se inicia, favorecendo a formação de coágulos, oclusões vasculares e fenômenos trombóticos (HOSSEINI, NADJAFI, ASHTARY, 2021).

Por fim, no estágio 3, já são observados danos à barreira hematoencefálica devido à tempestade de citocinas. Dessa forma, elementos do sangue e fatores pró-inflamatórios adentram o encéfalo e alguns resquícios virais podem ser encontrados dentro do líquido cefalorraquidiano; toda essa invasão desencadeará edema cerebral, causando danos significativos que podem levar ao desenvolvimento de episódios convulsivos e de encefalopatias, além de aumentar o risco de hemorragias intracranianas devido ao aumento da pressão na cavidade (HOSSEINI; NADJAFI; ASHTARY, 2021).

Sequelas neurológicas pós COVID-19

Diversos vírus podem acometer o sistema nervoso, sendo o Sars-CoV-2 um desses vírus. Dentre as sequelas pós infecção, as mais recorrentes entre os pacientes são: cefaléia, tontura, alteração de consciência e distúrbios do olfato e paladar. Assim, em comparação com o Sars-CoV, foi observado que esse novo coronavírus possui maior afinidade pelas células neuronais, comprovado por meio de estudos de replicação e afinidade viral, sendo assim, comprovado o porquê da maior recorrência de alterações e sequelas neurológicas pós infecção (GAMA; CAVALCANTE, 2020).

Além disso, A COVID-19 pode trazer outros acometimentos neurológicos, onde pacientes jovens, sem quaisquer outros sintomas prévios, apresentam acidente vascular encefálico e COVID-19 positivo. Ademais, outros acometimentos também ocorrem, sendo alguns deles: encefalite viral, meningite, encefalopatia necrosante hemorrágica aguda e síndrome de Guillain-Barré (GAMA; CAVALCANTE, 2020).

Fisiopatologicamente, sabe-se que a infecção pelo Sars-CoV-2 leva o paciente a um estado de hipercoagulabilidade, que somado a SRAG, favorecem a formação de trombos, pois o paciente com SRAG será intubado para garantir a ventilação e as trocas gasosas, logo preenchendo dois dos critérios da Tríade de Virchow (GAMA; CAVALCANTE, 2020).

Além das sequelas neurológicas, existem também as sequelas neuropsiquiátricas, onde pela invasão do sistema nervoso, o Sars-CoV-2 leva o paciente a quadros de psicose, transtornos maníacos, obsessivo compulsivo ou outras alterações comportamentais, de personalidade. Essas manifestações neuropsiquiátricas se dão, principalmente, pelas lesões da invasão viral e de outras complicações decorrentes da infecção por Covid-19 (CERDEIRA, 2022).

Acidente Vascular Cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC) consiste em uma interrupção do aporte sanguíneo do tecido cerebral, podendo ser por uma obstrução arterial ou rompimento de uma artéria, podendo cursar com danos permanentes ou evoluindo para o óbito. No qual, possui duas classificações segundo sua origem: isquêmico, quando for decorrente de uma obstrução arterial como por um trombo, ou hemorrágico, sendo subsequente de um rompimento arterial. (ROBLES, 2021).

Ademais, o acidente vascular hemorrágico (AVCH) ou hemorragia parenquimatosa possui uma etiologia vasta com diversos fatores associados, destacando-se principalmente hipertensão arterial, rompendo a parede de arteríolas, principalmente, em muitos casos possui malformação arterial, favorecendo a formação de paredes mais finas ou dilatação arterial decorrente de diminuição da camada média da parede arterial. (ROBLES, 2021).

Segundo o (FINSTERER, 2020), o principal mecanismo fisiopatológico do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) será o cardioembólico, que poderá ocorrer de duas principais maneiras: sendo a primeira a formação de um trombo em alguma artéria cerebral decorrente de uma placa arteriosclerótica que obstrui a luz do vaso, e a segunda maneira será decorrente do rompimento de uma placa aterosclerótica ou um trombo pré existente de um vaso região distinta.

Dentre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de AVCI, o com maior relação é a idade, superior a 50 anos, mas também está, sexo masculino, hipertensão, diabetes, histórico de AVC, sedentarismo e entre outros. Possuindo assim uma ampla correlação com alterações da tríade de Virchow (hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão endotelial), responsável por formação de doenças ateroscleróticas. (LOBO, 2021).

Como citado anteriormente, alterações na tríade de Virchow tem grande correlação com a formação de trombos, e o COVID-19 desencadeia alterações na tríade, pois, o paciente infectado com COVID-19 libera citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10) que desencadeiam alterações de hipercoagulabilidade. Ademais, tais citocinas proporcionam um processo inflamatório nas paredes dos vasos, modificando o eixo de lesão tecidual. Fazendo com que a infecção com COVID-19 tenha uma ampla relação com aumento da incidência na formação de trombos. (BORGES, 2021).

Dessa forma, em comparação a incidência de acidentes vasculares isquêmicos em pacientes não COVID, a COVID-19 contribui com a maior incidência e maior gravidade de acidentes isquêmicos em pacientes mais jovens, devido à maior propensão na formação de trombos de maneira precoce e contribuir para a hospitalização dos pacientes. Os pacientes com COVID tendem a ser mais jovens, com acometimento de grandes vasos e uma maior taxa de mortalidade; geralmente os grandes vasos que mais são ocluídos são a artéria cerebral média ou a artéria carótida interna (ROBLES, 2021).

Entretanto, é questionável se o AVC é uma consequência primária, pois não existe base bem estabelecida que interliga o COVID-19 com vasculite cerebral ou macroangiopatia aguda,

adicionando assim o AVC como consequência secundária, principalmente posterior há formação de um coágulo. (FINSTERER, 2020).

Encefalopatias

Encefalopatia é um termo geral que se refere a uma doença, lesão ou disfunção do cérebro, com uma ampla gama de sintomas, como perda de memória, alterações de personalidade, demência, convulsões, coma e até morte. A encefalopatia apresenta-se com estado mental alterado, por vezes acompanhado de manifestações físicas, como má coordenação dos movimentos corporais. Em geral, a encefalopatia não é apenas uma doença, mas um termo geral para deficiências ou doenças que alteram o estado mental (HOSSEINI, NADJAFI, ASHTARY, 2021).

Cerca de 40% das pessoas infectadas com COVID-19 apresentam sintomas de dores de cabeça, alterações no nível de consciência e disfunção cerebral. O desenvolvimento destes sintomas devido à infecção por SARS-CoV-2 está associado à presença de encefalite e encefalopatia (MAO L et al, 2020). Na encefalopatia, o edema cerebral pode ser reconhecido, mas não há componente inflamatório; a hipóxia do sistema nervoso e a toxemia sistêmica podem ser desencadeadas e agravadas. Pacientes com melhores manifestações clínicas geralmente sofrem de cefaleia, disfonia, transtorno mental e delírio, enquanto pacientes com mau prognóstico geralmente sofrem de desorientação, paralisia e outros sintomas. Nesse sentido, o mecanismo da doença nos casos de COVID-19 pode ser decorrente de hipoxemia e viremia grave (LENNON JC, 2020; MORIGUCHI T. et al, 2020).

Polineuropatia, Miopatia e Doença Neuromuscular

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma doença autoimune aguda que afeta nervos periféricos e raízes nervosas e é entendida como uma polirradiculoneuropatia. Esta condição está associada a doenças infecciosas, principalmente infecções gastrointestinais e pulmonares. Nesse sentido, estudos apontam relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o desenvolvimento da SGB (GALE; SABARETNAM; LEWINSOHN, 2020). Segundo (ZHAO H et al, 2020), foi relatado que o primeiro paciente com síndrome de Guillain-Barré como manifestação de COVID-19 apresentou como principais sintomas: paralisia aguda dos membros inferiores e fadiga extrema.

Ademais, a SGB foi a complicação neuromuscular mais comum descrita pós infecção por COVID-19, no qual em estudo elaborado na Itália no período pandêmico entre março e abril de 2020, em comparação com o mesmo período em 2019, houve um aumento de 2,6 de casos diagnosticado com SGB, em que 88% de tais positivaram para o vírus, mostrando uma possível correlação (YUSARI et al, 2023).

Portanto, pode-se observar que a síndrome de Guillain-Barré causada pela infecção por SARS-CoV-2 pode preceder o início dos sintomas típicos da COVID-19 ou pode aparecer vários dias após o início dos sintomas típicos (CAMDESSANCHE JP. et al., 2020; ZHAO H. et al., 2020).

Em relação a complicações periféricas foi observada uma miopatia pós infecção por COVID-19, no qual foi verificado, por uma biópsia muscular, uma redução da razão actina:miosina com perda dos filamentos de miosina em pacientes com 3 semanas de infecção leve, classificando assim a miopatia como uma complicação primária pós COVID-19 (FERREIRA et al, 2021).

Conclusão:

É cada vez mais provável que doenças neurológicas sejam observadas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, mesmo naqueles que apresentam poucos sintomas típicos da COVID-19. Complicações neurológicas importantes, como estados de hipercoagulabilidade e doenças cerebrovasculares, estão emergindo como resultado da COVID-19, embora raramente sejam observadas em outras infecções virais agudas.

Apesar disso, a proporção de pacientes com manifestações neurológicas ainda é pequena em comparação com aqueles afetados por doenças respiratórias. Contudo, complicações neurológicas, especialmente encefalite e acidente vascular cerebral, podem levar a incapacidades permanentes, exigindo cuidados de longo prazo e acarretando custos significativos para a saúde, sociedade e economia. Portanto, é crucial que os planejadores de saúde e os formuladores de políticas estejam cientes do crescente ônus representado por essas complicações.

É essencial realizar estudos clínicos, diagnósticos e epidemiológicos rigorosos para entender melhor as manifestações e o impacto das doenças neurológicas associadas à COVID-19. Esse esforço de pesquisa é fundamental para orientar estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e manejo eficaz dessas condições neurológicas em pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, Imran; RATHORE, Farooq Azam. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. **Journal of Clinical Neuroscience**, 2020
- AHMAD, Samuel J. et al. Neurological Sequelae of COVID-19. **J. Integr. Neurosci.** n.3 v.21, 77, 2022
- BERETTA, Simone et al. Incidence and long-term functional outcome of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 infected with pre-omicron variants. **Neurology**, v. 101, n. 9, p. 892-903, 2023.
- BRANDÃO, A. S. et al. COVID-19 e complicações neurológicas: uma pequena revisão sistemática. **Revista Neurociências**, v. 29, 2021.
- BORGES, N. H. et al. Tromboembolismo Pulmonar em um Paciente Jovem com COVID-19 Assintomático. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, 2021.
- CAROD-ARTAL, F. J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. **Revista de neurologia**, v. 70, n. 9, 2020.
- CAMDESSANCHE JP. et al. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. **Rev Neurol (Paris)**. n.6 v.176, 516-518, 202.
- CERDEIRA, C. D. Complicações e sequelas neurológicas da COVID-19: uma revisão sistemática. **Rev. Vitalle** v. 34 n. 3, 2022.
- Chu H et al. Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19. **Clin Infect Dis.** n.6 v. 71, 1400-1409, 2020.
- DANGAYACH, Neha S.; VIRGINIA, Newcombe.; SONNENVILLE, Romain. Acute Neurologic Complications of COVID-19 and Postacute Sequelae of COVID-19. **Crit. Care Clin.** n.3 v.38, 553-570, 2022.
- DE FELICE FG et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. **Trends Neurosci.** n.6 v.43, 355-357, 2020.
- DIAS, Akshay Louis et al. Spectrum of neurological manifestations of COVID-19 data from a tertiary care hospital. **Neurology India**, v. 70, n. 5, p. 1901-1904, 2022.
- FARIAS, Camila Piveti; ALVARENGA, Vitor Moreira; DE SOUZA, Maria Cristina Almeida. Trombose venosa profunda em pacientes com COVID-19:: revisão integrativa da literatura. **Revista de Saúde**, v. 12, n. 3, 2021.
- FERREIRA, Eloara Vieira Machado; OLIVEIRA, Rudolf KF. Mecanismos de intolerância ao exercício após COVID-19: novas perspectivas além do descondicionamento físico. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, p. e20210406, 2021.
- FINSTERER, Josef; STOLLBERGER, Claudia. Update on the neurology of COVID-19. **J. Med. Virol.** n.11 v.92, 2316-2318, 2020
- FOTUHI, Majid et al. Neurobiology of COVID-19, **Journal of Alzheimer's Disease**. n. 76, v. 1, p. 3-19, 2020.
- GALE A, SABARETNAM S, LEWINSON A. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: association or coincidence. **BMJ Case Rep.** n.11 v.13, 2020.

GAMA, B. D. S.; CAVALCANTE, K. N. Pandemia do Covid-19: acometimento neurológico e os impactos cerebrais. **Brazilian Journal of Health** v. 3, n. 6, 2020.

GUAN WJ et al. Clinical Characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. **N. Engl J. Med.** n.18 v. 382, 1708-1720, 2020.

HOSSEINI, Nasrin; NADJAFI, Shabnam; ASHTARY, Behnaz. Overview of COVID-19 and neurologic complications. **Rev Neurosci.** n.6 v.32, 671-691, 2021.

Huang C et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **Lancet.** n.10270 v.397, 220-232, 2021.

KATNENI UK et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus. **Thromb Haemost.** n.12 v.120, 1668-1679, 2020.

LENNON JC. Neurologic and Immunologic Complications of COVID-19: Potential Long-Term Risk Factors for Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis Rep.** n.1 v.4, 2020.

LOBO, P. G. G. A. et al. Epidemiologia do acidente vascular cerebral isquêmico no Brasil no ano de 2019, uma análise sob a perspectiva da faixa etária. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, 2021.

MAO, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. **Med Rxiv**, 2020.

MENDES, Bárbara Simão et al. Covid-19 & Sars. **Ulakes Journal of Medicine**, v. 1, 2020.

MEHTA OP et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. **Front Public Health.** v.8, 2021.

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

MUNHOZ, R. P. et al. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** n.5 v.78, 2020.

PACHA O; SALLMAN MA; EVANS SE. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? **Nat Rev Immunol.** n.6 v.20, 345-346, 2020.

ROBLES, Luis A. Bilateral Large Vessel Occlusion Causing Massive Ischemic Stroke in a COVID-19 Patient. **Journal Stroke Cerebrovasc** v.30 n.3, 2021.

ROLINDO, S. J. S.; OLIVEIRA, L. T. Acidente vascular cerebral isquêmico: revisão sistemática dos aspectos atuais do tratamento na fase aguda. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 3, n. 3, 2016.

SANTOS, D. V. S. et al. AVC como Complicação da Infecção por COVID-19. **Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza** v.1, 2021.

STUDART-NETO, Adalberto et al. Neurological consultations and diagnoses in a large, dedicated COVID-19 university hospital. **Arq. neuropsiquiatr.** n.8 v.78, 494-500, 2020.

WANG, Hai-Yang et al. Potential neurological symptoms of COVID-19. **Therapeutic advances in neurological disorders**, v. 13, 2020.

Wu Y et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. **Brain Behav Immun.** n.18 v. 87, 18-22, 2020.

YUSARI I. G. A. A. A.; SUDIRA P. G.; SAMATRA D. P. G. P. Clinical characteristics of Guillain-Barre syndrome in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.** v.1 n.40, 59, 2023.

ZHAO, H. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? **Lancet Neurol.** n.5 v.19, 383-384, 2020.

ZHENG, YY. et al. Reply to: 'Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19'. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, n. 5, 2020.