

Manifestações clínicas relacionadas ao sistema nervoso decorrentes da COVID-19: uma revisão integrativa

Clinical manifestations related to the nervous system resulting from COVID-19: an integrative review

Manifestaciones clínicas relacionadas con el sistema nervioso derivadas del COVID-19: una revisión integradora

Recebido: 06/03/2022 | Revisado: 13/03/2022 | Aceito: 24/03/2022 | Publicado: 30/03/2022

Bianca Sampaio Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0574-4936>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA, IESVAP/FAHESP, Brasil
E-mail: Biancasp1234@gmail.com

Brenda Ellen Meneses Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5982-5985>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA, IESVAP/FAHESP, Brasil
E-mail: cbrendaellen@hotmail.com

Louise Ribeiro Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7378-1096>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA, IESVAP/FAHESP, Brasil
E-mail: ribeiroteixeiralouise@gmail.com

André Pessoa Silva de Bastos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1188-0766>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA, IESVAP/FAHESP, Brasil
E-mail: andrepbastos@gmail.com

Francisco Lucas Lima Paz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1788-1137>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA, IESVAP/FAHESP, Brasil
E-mail: lucas.l.paz.ll@gmail.com

José Guilherme de Oliveira Rodrigues Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2617-5146>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA, IESVAP/FAHESP, Brasil
E-mail: jgorf13@gmail.com

Gabriela de Souza Mendonça

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7922-5995>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA, IESVAP/FAHESP, Brasil
E-mail: gabyaraujo2007@hotmail.com

Rafaela Costa Pacheco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8477-8298>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA, IESVAP/FAHESP, Brasil
E-mail: pachecoc.rafaela@gmail.com

Larruama Soares Figueiredo de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0902-9200>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA, IESVAP/FAHESP, Brasil
E-mail: larru_pp@hotmail.com

Humberto Gabriel de Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2371-1182>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA, IESVAP/FAHESP, Brasil
E-mail: humbertogabrieldealbuquerque@gmail.com

Charles Ponte de Sousa Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0943-410X>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA, IESVAP/FAHESP, Brasil
E-mail: Charlesponte23@gmail.com

Ligia Viana de Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0674-4604>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA, IESVAP/FAHESP, Brasil
E-mail: ligiaviana00@gmail.com

Joilson Ramos de Jesus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-524X>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA, IESVAP/FAHESP, Brasil
E-mail: joilson.jesus@iesvap.edu.br

Luan Kelves Miranda de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8019-4022>

Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba SA, IESVAP/FAHESP, Brasil

E-mail: luan.souza@iesvap.edu.br

Resumo

Objetivo: analisar as principais afecções neurológicas decorrentes da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2) através de uma revisão integrativa. **Metodologia:** trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura. Para a seleção dos artigos foram usadas duas bases de dados: PUBMED e Scielo, e estabeleceram-se como critérios de inclusão: estudos de relato de caso e estudos clínicos, realizados em seres humanos, disponíveis em inglês, espanhol e português, atribuindo-se o recorte de tempo de 1 ano (2020-2021). A amostra final utilizada nesta revisão foi de 36 artigos. **Resultados e discussão:** apesar de o alvo principal ser o sistema respiratório humano, o coronavírus apresenta potencial neurotrópico e neuroinvasivo, possuindo capacidade de atingir o sistema nervoso central (SNC). Assim, os estudos mostraram associações entre a infecção por SARS-Cov-2 e a ocorrência de cefaleia, encefalopatia, doença cerebrovascular, hemorragia cerebral, encefalomielite, prejuízo da consciência e delírio, convulsões tônico-clônicas, prejuízos no olfato e no paladar, síndrome de Guillain-Barré, rhabdomiólise, doença de Parkinson, Alzheimer e esclerose múltipla. **Conclusão:** a partir da atual revisão de literatura, infere-se que as taxas de comprometimento neurológico em casos de COVID-19 são significativas e demandam o desenvolvimento de mais estudos sobre o tema.

Palavras-chave: Coronavírus; Doenças neurodegenerativas; Manifestações neurológicas.

Abstract

Objective: to analyze the main neurological disorders resulting from infection by the SARS-CoV-2 virus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) through an integrative review. **Methodology:** this is an integrative literature review study. For the selection of articles, two databases were used: PUBMED and Scielo, and the following inclusion criteria were established: case report studies and clinical studies, carried out in human beings, available in English, Spanish and Portuguese, attributing the time cut of 1 year (2020-2021). The final sample used in this review consisted of 36 articles. **Results and discussion:** although the main target is the human respiratory system, the coronavirus has neurotropic and neuroinvasive potential, having the ability to reach the central nervous system (CNS). Thus, studies have shown associations between SARS-Cov-2 infection and the occurrence of headache, encephalopathy, cerebrovascular disease, cerebral hemorrhage, encephalomyelitis, impaired consciousness and delirium, tonic-clonic seizures, impaired smell and taste, Guillain-Barré syndrome, rhabdomyolysis, Parkinson's disease, Alzheimer's and multiple sclerosis. **Conclusion:** from the current literature review, it is inferred that the rates of neurological impairment in cases of COVID-19 are significant and demand the development of more studies on the subject.

Keywords: Coronavirus; Neurodegenerative diseases; Neurological manifestations.

Resumen

Objetivo: analizar los principales trastornos neurológicos derivados de la infección por el virus SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2) a través de una revisión integradora. **Metodología:** se trata de un estudio integrador de revisión bibliográfica. Para la selección de artículos se utilizaron dos bases de datos: PUBMED y Scielo, y se establecieron los siguientes criterios de inclusión: estudios de reporte de caso y estudios clínicos, realizados en seres humanos, disponibles en inglés, español y portugués, atribuyéndole el corte de tiempo de 1 año (2020-2021). La muestra final utilizada en esta revisión consistió en 36 artículos. **Resultados y discusión:** aunque el objetivo principal es el sistema respiratorio humano, el coronavirus tiene potencial neurotrópico y neuroinvasivo, teniendo la capacidad de llegar al sistema nervioso central (SNC). Así, los estudios han demostrado asociaciones entre la infección por SARS-Cov-2 y la aparición de dolor de cabeza, encefalopatía, enfermedad cerebrovascular, hemorragia cerebral, encefalomieltis, alteración de la conciencia y delirio, convulsiones tónico-clónicas, alteración del olfato y del gusto, síndrome de Guillain-Barré, rhabdomiólisis, enfermedad de Parkinson, Alzheimer y esclerosis múltiple. **Conclusión:** de la revisión bibliográfica actual se infiere que los índices de afectación neurológica en los casos de COVID-19 son significativos y exigen el desarrollo de más estudios sobre el tema.

Palabras clave: Coronavirus; Enfermedades neurodegenerativas; Manifestaciones neurológicas.

1. Introdução

O vírus SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2) se manifestou pela primeira vez na China, em dezembro de 2019, e brevemente se espalhou por todo o mundo, tornando-se uma pandemia. A doença do coronavírus 2019 (COVID-19) apresenta, em geral, manifestações pulmonares evidentes e bem descritas na literatura, como dispnéia,

tosse, alergia, vômito, cefaléia e desconforto gastro-intestinal. Entretanto, apesar de serem menos relatadas na literatura, as manifestações neurológicas relacionadas são cada vez mais expressivas entre os infectados.

Acredita-se que o COVID-19 utiliza o receptor da enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2) como um “sítio de ligação” ao conectar-se por meio das proteínas de pico (S), localizadas no envelope viral; ademais, detém diferentes formas de invasão ao sistema nervoso, como a entrada via nervo olfatório, a migração através da barreira hematoencefálica (BHE) e a transferência transsináptica. Em consequência da superativação da via clássica do sistema renina-angiotensina propiciada pelo vírus, há neuroinflamação, estresse oxidativo, resposta trombótica e vasodilatação, que causam, de maneira direta ou indireta, manifestações neurológicas (Payus et al. 2020; Zubair et al., 2020).

2. Metodologia

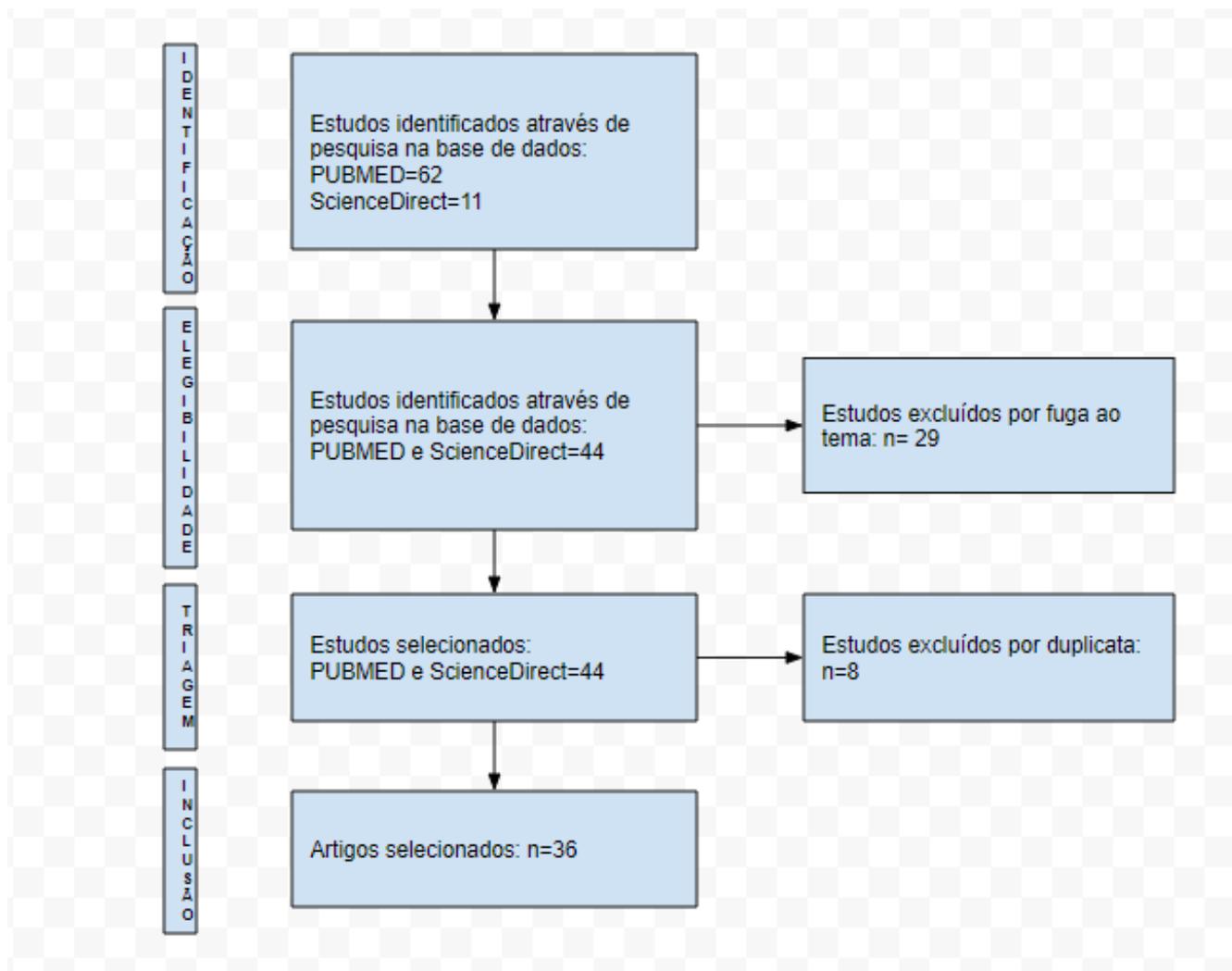
Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada em etapas, tais como: a definição da questão de pesquisa, identificação das bases de dados para consulta, estabelecimento dos critérios de elegibilidade e busca na literatura de potenciais estudos primários elegíveis, análise e avaliação da elegibilidade dos estudos, extração dos dados relevantes, discussão da síntese dos resultados e apresentação do estudo.

Com base na temática abordada e no objetivo do estudo a questão norteadora da pesquisa, foi elaborada utilizando a estratégia do acrônimo PICO (População = pacientes, intervenção/exposição = infecção por Sars-CoV-2 ; comparação = Não exposição a **Sars-CoV-2** e desfecho = alterações neurológicas), e a partir dos elementos do acrônimo, elencamos os descritores utilizados na busca de literatura e definimos a pergunta norteadora: “Quais as alterações/repercussões neurológicas em pacientes infectados por Sars-CoV-2?”.

As buscas de estudos elegíveis foram realizadas no período de 22 de novembro de 2020 a 20 de janeiro de 2021, nas bases de dados: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed) e Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), por três pesquisadores, de maneira concomitante e independente, utilizando os elementos oriundos do acrônimo PICO para obtenção de descritores específicos e controlados, disponíveis no Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings (DeCS/MeSH): Coronavírus, manifestações, Sistema nervoso/Coronavírus, doenças neurodegenerativas, os quais foram combinados durante a busca pelos operadores booleanos AND.

Estabeleceram-se como critérios de inclusão: estudos de relato de caso e estudos clínicos, realizados em seres humanos, disponíveis em inglês, espanhol e português, atribuindo-se o recorte de tempo de 1 ano (2020-2021). Foram identificados na base PubMed e SciELO, respectivamente, 62 e 11 artigos, totalizando 73 artigos identificados. Após análise do título e resumo dos estudos primários, os artigos que abordaram a temática (44) foram selecionados e os artigos (29) que não abordaram a temática do estudo foram excluídos. Em seguida, os artigos selecionados foram submetidos a uma segunda análise, onde foi realizada a leitura do texto completo, contemplando, assim, os artigos, que realmente se adequaram aos critérios de inclusão (36), à metodologia e à temática, excluindo-se os fora de contexto (Figura 1). (Sampaio, 2022)

Figura 1: Desenho esquemático da elaboração da revisão integrativa.



Fonte: Autoria própria.

3. Resultados e Discussão

Quadro 1: A tabela tem como finalidade elencar Autor, nacionalidade, população utilizada no estudo científico, o tipo de estudo e o resultado encontrado em cada um deles.

AUTOR	NACIONALIDADE	POPULAÇÃO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO/ MÉTODO	RESULTADOS
Acar et al.,2020	Turquia	30 Pacientes com COVID-19 da Clínica de Neurologia do Hospital de Pesquisa e Treinamento da Universidade Sakarya, em que 13 eram homens e 17 eram mulheres, com idade entre 26 e 91 anos.	Investigar comorbidades neurológicas	Estudo retrospectivo	3,3% dos pacientes apresentaram doença de Parkinson; 10% apresentaram lesão cerebrovascular; 3,3% apresentaram polineuropatia. Concluiu-se que o acometimento neurológico na covid é significativo.
Beach et al., 2020	EUA- , Massachusetts	4 pacientes com covid: 1- 76 anos, homem, com histórico de transtorno neurocognitivo. 2- 70 anos, homem, com histórico de demência com corpos de lewys (DCL) e lesão cerebral traumática. 3-68 anos, homem, institucionalizado e com histórico de esquizofrenia. 4- 87 anos, mulher, institucionalizada, com histórico de transtorno neurocognitivo.	Observar as alterações neurológicas ocasionadas pelo Sars-CoV-2 em indivíduos previamente diagnosticados com comprometimento cognitivo subjacente.	Relato de caso	Todos os pacientes possuíam comprometimento cognitivo subjacente, e o estudo mostra que esse comprometimento os torna vulneráveis a maiores comprometimentos neurológicos decorrentes da infecção por Sars-CoV-2. Em todos os 4 casos, as mudanças no estado mental foram a principal manifestação da infecção.
Chia et al., 2020	Bangladesh	Homem, 39 anos, anteriormente em boa forma, com histórico de 9 dias de mal-estar, febre e tosse. Saturação de oxigênio de 85% , FR de 60 e gasometria arterial evidenciou hipóxia com pressão parcial de oxigênio (PO2) de 8,87, pH de 7,5 em 1 L de oxigênio.	Observar as alterações neurológicas e cognitivas ocasionadas ou associadas à infecção pelo Sars-CoV-2.	Relato de caso	Dentro de 2 semanas da admissão na unidade de neurorreabilitação, o paciente apresentou melhorias rápidas na atenção, velocidade de processamento e memória, com comprometimento cognitivo residual leve a moderado nas funções executivas e visuoespaciais. Na admissão o paciente pontuou 104/126 na FIM e 157/210 na FAM. Na alta, ele pontuou 123/126 no FIM e 195/210 no FAM, mostrando maior melhora nas funções cognitivas e psicossociais.
Luigetti et al., 2021	Itália	Foram estudados 452 pacientes do hospital Policlinico Universitario Agostino Gemelli, em que 213 pacientes testaram positivo para Sars-CoV-2, e 218 pacientes testaram negativo	Avaliar as manifestações neurológicas de uma série de pacientes consecutivos com síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2(SARS-CoV-2) positivo, comparando sua frequência com uma população não relacionada ao SARS-CoV-2.	Estudo observacional: baseado na comparação da frequência das manifestações neurológicas de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 foi comparada com um grupo controle.	Em relação às manifestações do sistema nervoso central que foram encontradas em 64 dos 2013 pacientes SARS - CoV - 2 - positivos, observou-se maior frequência de cefaleia, hiposmia e encefalopatia sempre relacionadas a condições sistêmicas (febre ou hipóxia). Além disso, o envolvimento muscular foi mais frequente na infecção por SARS - CoV - 2.

Mao et al., 2019	Wuhan, China	214 pacientes internados nos centros do Hospital Union da Universidade de Ciência e Tecnologia de Huazhong, com COVID-19 e síndrome respiratória aguda.	Estudar as manifestações neurológicas de pacientes com COVID-19.	Estudo retrospectivo e observacional: realizado em 3 centros do Hospital Union da Universidade de Ciência e Tecnologia de Huazhong, no qual foram analisados retrospectivamente pacientes com COVID-19 de 16 de janeiro de 2020 a 19 de fevereiro de 2020. Revisamos registros médicos eletrônicos, registros de enfermagem, achados laboratoriais e exames radiológicos de todos os pacientes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por laboratório e coletamos dados sobre idade, sexo, comorbidades (hipertensão, diabetes, doença cardíaca ou cerebrovascular, malignidade e doença renal crônica), etc.	Foram 214 pacientes internados, destes 78 apresentaram manifestações neurológicas que envolveram o SNC, SNP e músculos esqueléticos; em comparação aos pacientes não graves, agravados eram os mais velhos e tinham mais hipertensão.
Hanafi et al., 2020	Estados Unidos	Homem, 65 anos, com história de cansaço, febre e tosse há 5 dias.	Relacionar o COVID-19 com uma complicação neurológica de padrão semelhante à vasculite do SNC.	Relato de caso	Em razão da infecção por meio da glicoproteína de pico Cov ligada ao receptor de ACE2, haverá lesões endoteliais. Nesse sentido, os achados de neuroimagem do paciente sugerem a possibilidade de lesão da pequena vasculatura intracraniana na distribuição das artérias perforantes distais. A associação de lesões isquêmicas e hemorrágicas ao padrão de realce “irregular / pontilhado” é altamente sugestiva de vasculite.
Cezar-Junior et al., 2020	Brasil	4 pacientes (3 mulheres e 1 homem), cuja mediana da idade foi de 55,25 anos (variação 36 -71), que desenvolveram hemorragia subaracnóidea espontânea súbita durante a infecção por SARS-CoV-2.	Analisar possíveis associações entre COVID-19 e hemorragia subaracnóidea espontânea, em um centro neurológico abrangente.	Relato de caso	A pneumonia relacionada a COVID-19 foi grave em 3 dos 4 casos. Os 4 pacientes necessitaram de cuidados intensivos e apresentaram comprometimento da consciência associada à hemorragia subaracnóidea espontânea, chegando ao grau III e IV de Fisher, com um caso de hematoma subdural inter-hemisférico. Ademais, dois pacientes desenvolveram hidrocefalia e um paciente apresentou aneurisma cerebral. Os marcadores inflamatórios estavam elevados, com um dímero-D médio de 2336 µg / L e proteína C reativa média de 38,35 mg / dl. O desfecho foi ruim na maioria dos pacientes, com 1 óbito, 2 pacientes com sequelas neurológicas graves e 1 com deficiência leve.
Zoghi et al., 2020	Irã	Homem de 21 anos com encefalomielite após vômitos intermitentes e mal-estar generalizado antecedidos por febre com calafrios, tosse não produtiva e dor de garganta, mas sem hiposmia ou hipogeusia.	Observar a ocorrência de evento desmielinizante pós-COVID-19 no sistema nervoso central no intuito de alertar a comunidade médica.	Relato de caso	A ausência de massa cinzenta profunda simétrica, hemorragia e cavitação, além de lesões com realce de contraste, são sugestivos de desmielinização. O quadro clínico de febre e sonolência, juntamente com déficit neurológico após doença

					respiratória em regressão, sugeriram ADEM; já a ausência de realce das lesões e envolvimento caloso não indica ADEM. Por outro lado, o quadro de vômitos, junto à mielite transversa longitudinal extensa e à hipertensão do trato corticoespinal e do corpo caloso são mais indicativos de NMOSD. Encefalopatia, entretanto, como sintoma manifesto e hipoglicorraquia são incomuns em NMOSD.
<u>Marlene M. Speth</u> , 2020	Suíça	Foram estudados 114 pacientes, em atendimento no Hospital Cantoral de Aarau, que testaram positivo para COVID - 19 entre 3 de março de 2020 e 17 de abril de 2020. Os pacientes falecidos, internados em unidades de terapia intensiva ou que o hospital não conseguiu contato foram excluídos.	Determinar a carga de humor deprimido e ansiedade no COVID-19 e as características da doença associada.	Estudo transversal e prospectivo baseado em um questionário de Saúde do Paciente de dois itens (PHQ - 2) e o questionário de Transtorno de Ansiedade Generalizada (GAD - 2) foram usados para medir o humor deprimido e o nível de ansiedade.	PHQ - 2 e GAD - 2 aumentaram significativamente ($P < 0,001$) desde o início até a inscrição. O PHQ-2 foi associado à perda de cheiro (taxa de incidência ajustada, e pontuação inicial do PHQ-2. A pontuação GAD-2 foi associada à perda de cheiro, idade e GAD basal -2 pontuação. A perda do paladar também exibiu associações semelhantes com PHQ-2 e GAD-2.
Chirakkal et al., 2020	Catar	Paciente, 35 anos, apresentou-se com sensação de zumbido e redução da sensibilidade auditiva no ouvido esquerdo. A paciente tinha história pregressa de COVID-19 e não apresentava sinais de pneumonia. Ela apresentou perda auditiva e zumbido durante o COVID, e esses sintomas persistiram mesmo após a recuperação do COVID-19	Identificar a relação entre as alterações auditivas e o COVID-19.	Relato de caso	A infecção por COVID-19 teve efeitos deletérios nas células ciliadas externas da cóclea. O padrão de perda auditiva de baixa frequência pode ser atribuído ao COVID-19, embora mais testes e um tamanho de amostra maior sejam necessários para confirmar o diagnóstico.

Fonte: Autoria própria.

Embora o alvo principal seja o sistema respiratório humano, o coronavírus possui capacidades neuroinvasivas, podendo atingir o sistema nervoso central (SNC). É conhecido que alguns pacientes com COVID-19 apresentam sintomas neurológicos inespecíficos, como confusão, cefaleia e distúrbios no olfato e audição. Porém, existem também aquelas manifestações específicas, como convulsão e distúrbios cerebrovasculares, e é possível explicar, parcialmente, a insuficiência respiratória de alguns pacientes com base na neuroinvasão decorrente do SARS-CoV2 (Asadi-Pooya & Simani, 2020). Vários mecanismos podem levar a esse acometimento neurológico, como hiperinflamação e hipercoagulação induzidas por vírus, invasão direta do sistema nervoso central e processos imunológicos pós-infecciosos (Koralnik & Tyler, 2020). Além disso, a associação entre o SARS-CoV-2 e o sistema nervoso pode acontecer de forma independente do sistema respiratório, acometendo mais os pacientes com quadro grave de COVID-19 e os idosos com múltiplas comorbidades, especialmente comorbidades neurológicas (Payus et al. 2020; Acar et al., 2020). Um estudo feito no Policlínico Universitario Agostino Gemelli, na Itália, confirmou o possível comprometimento neurológico sofrido por pacientes infectados. O estudo

observacional feito com 452 pacientes, dentre eles 213 testaram positivo e 218 testaram negativo. Dentre os que positivaram, 64 tiveram acometimento neurológico, com a encefalopatia sendo a manifestação mais prevalente (Luigetti et al., 2020).

-> MECANISMOS DE INVASÃO:

O coronavírus detém potencial neurotrópico e neuroinvasivo, de forma que a invasão neural pode ocorrer por diferentes rotas: transferência transsináptica entre os neurônios infectados, entrada através do nervo olfatório, infecção do endotélio vascular ou migração de leucócitos através da barreira hematoencefálica (BHE), causando inflamação e desmielinização. Acredita-se que o tropismo do vírus depende da entrada do SARS-CoV nas células, a qual é intermediada principalmente pelo receptor celular da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), que está presente no epitélio das vias aéreas, células renais, intestino delgado, parênquima pulmonar e endotélio vascular em todo o corpo e significativamente em todo o SNC. A ligação é possibilitada pela protease transmembrana, serina 2 (TMPRSS₂), que ativa a glicoproteína de pico (S), estrutura do envelope externo do vírus, com o auxílio das proteases cisteínicas endossômicas catepsina B e catepsina L. Porém, a ECA2 não é unicamente suficiente para tornar as células vulneráveis ao vírus, pois algumas células que apresentam a ECA2 não foram infectadas, ao passo que outras células sem expressão significativa de ECA2 podem estar suscetíveis à infecção causada pelo SARS-CoV2 (Payus et al. 2020; Zubair et al., 2020; Koralnik & Tyler, 2020; Banerjee & Viswanath, 2020; Divani et al., 2020; Cheng et al., 2020). Acredita-se que há outros receptores que podem mediar a invasão do SARS-CoV-2, como serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2), receptores de ácido siálico e indutor de metaloproteinase de matriz extracelular (CD147) (Orrù et al., 2020).

O modo como o SARS-CoV-2 afeta o cérebro ainda não é totalmente compreendido, porém um possível mecanismo de entrada do vírus no cérebro é o transporte axonal via placa cribriforme, adjacente ao bulbo olfatório e também pela viremia por disseminação sistêmica. A lenta circulação nos capilares cerebrais também pode ser facilitadora da interação da glicoproteína S viral com a ECA2 nas células endoteliais do cérebro. Essa interação é responsável pela endocitose do SARS-CoV2 (Divani et al., 2020; Nepal et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Evidências indicam que o CoV humano invade os terminais nervosos periféricos e acessa o SNC através de uma propagação retrógrada, seja por meio de sinapses, endocitose ou exocitose (Nepal et al., 2020; Zhou et al., 2020). Além disso, a ocorrência de anosmia e ageusia relatada em casos de COVID-19 aponta o acesso direto ao longo do nervo olfatório como outra possibilidade de entrada do SARS-CoV2 e subsequente propagação transsináptica. Ademais, outras possibilidades de entrada viral consistem na invasão do nervo trigêmeo, o qual possui terminais nociceptivos nas cavidades nasais, ou do nervo vago, cujas fibras sensoriais inervam o trato respiratório (Steardo & Verkhatsky, 2020). Quanto à disseminação via transcribrial, ainda não está definido se o SARS-CoV-2 a utiliza (Zubair et al., 2020).

Para migrar através da BHE o vírus conta com vários mecanismos, como transporte transcelular, paracelular e axonal retrógrado ao longo dos nervos sensoriais e olfatórios (Divani et al., 2020; Zhou et al., 2020). A BHE é composta por astrócitos, periócitos, matriz extracelular e endotélio vascular, cujas células regulam sua permeabilidade. Os endotélios expressam ECA2, estando, assim, em risco de infecção pelo SARS-CoV-2. Através do acesso ao tecido vascular e neuronal, o vírus inicia um ciclo de brotamento viral conforme entra em contato com a ECA2 em neurônios, glia e vasos. Outrossim, é provável que o SARS-CoV-2 infecte linfócitos, granulócitos e monócitos, que expressam ECA2 e atravessam a barreira (mecanismo do cavalo de Troia) (Zubair et al., 2020; Nepal et al., 2020; Zhou et al., 2020).

A enzima ECA2 é responsável por amenizar processos inflamatórios, formação de trombos e a agregação plaquetária. Em razão disso, uma vez que o SARS-CoV-2 se liga diretamente a ECA2 e causa disfunção mitocondrial, inicia-se uma provável disfunção microvascular, danificando o curso necessário para prevenção de trombose, por exemplo. Isso porque, a desregulação da ECA2 subativa a via alternativa do sistema renina-angiotensina (ECA2 - Ang-(1-7) - receptor Mas). Assim,

ocorre uma superativação da via clássica (ECA - Ang II - AT1R), resultando em neuroinflamação, estresse oxidativo, resposta trombótica e vasodilatação. Nesse sentido, a infecção por coronavírus está intrinsecamente ligada a um estado pró-trombótico, tornando os pacientes muito mais suscetíveis a tromboembolismos arteriais e venosos, como AVC e TEP. Esse mecanismo de disfunção endotelial pode ser causado a partir da ligação direta do vírus à BHE, que desencadeia uma cascata inflamatória, ocasionada pela produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-13, TNF-alfa), as quais apresentam capacidade neurotóxica; ademais, a inflamação aumenta a permeabilidade da BHE, o que pode deixar as células cerebrais expostas a fatores deteriorantes, como outros patógenos ou medicamentos (Divani et al., 2020; Steardo et al., 2020; Kordzadeh-Kermani et al., 2020; Gavriatopoulou et al., 2020; Steardo & Verkhatsky, 2020; MacLean et al., 2020). Danificações ao SNC, por meio dessa tempestade de citocinas, podem ocasionar altas taxas de mortalidade, encefalopatia e encefalopatia reversível posterior, sendo que o nível de IL-6 está ligado à gravidade dos sintomas, tendo em vista seu papel pró-inflamatório (Payus et al. 2020; Gavriatopoulou et al., 2020). Nesse sentido, o acometimento do SNC pela infecção viral pode ter inúmeras complicações neurológicas e psiquiátricas, exercendo efeito tanto na fase aguda quanto nas possíveis sequelas da doença. Isso porque, a neuroinflamação instigada perturba a homeostase, modificando as redes neuronais e estimulando a morte neuronal (Steardo & Verkhatsky, 2020).

No início da inflamação sistêmica, a imunidade antiviral pode enfraquecer a disseminação sem prejuízo tecidual, levando em conta a eficiência da reatividade glial e das células T, que podem remover elementos infecciosos. Na COVID-19 grave, a tempestade de citocinas associada à inflamação sistêmica e à linfopenia intensificada permitem que a carga viral persista de forma mais prolongada; por conseguinte, a eliminação falha do vírus junto à gliose reativa podem perdurar a neuroinflamação. Outrossim, a gravidade da infecção no cérebro está relacionada ao estresse físico e psicológico em excesso, o qual ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aumentando o estado neuroinflamatório. (Steardo et al., 2020)

O exame patológico do tecido cerebral de um paciente infectado por SARS apresentou necrose neuronal e hiperplasia glial, o que sugere a ocorrência de encefalite crônica progressiva. Também foram identificados sinais de degeneração vermelha de neurônios, indicando hipóxia ou isquemia, assim como edema e desmielinização em cérebros de infectados, o que explica os significativos relatos de acometimentos neurológicos e/ou psicológicos de longo prazo verificados em infecções por SARS-CoV-2 (Cheng et al., 2020).

A prevalência das manifestações neurológicas da COVID-19 é maior em casos de infecção grave, o que pode ser resultado da hipóxia cerebral por insuficiência respiratória (Gavriatopoulou et al., 2020). Os sinais e sintomas neurológicos podem ser divididos em: associados ao SNC, como cefaleia, tontura, consciência prejudicada, doença cerebrovascular (DCV) aguda, ataxia, epilepsia, encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e encefalite viral; associados ao sistema nervoso periférico (SNP), como hipoguesia/ageusia e hiposmia/anosmia e síndrome de Guillain-Barré (GBS); e músculo-esqueléticos, como mialgia, lesão muscular e rabdomiólise (Leonardi et al., 2020; Niazkar et al., 2020). Em um estudo feito em Wuhan, em um total de 214 pacientes hospitalizados com a infecção, 78 apresentaram manifestações do sistema nervoso, os sintomas mais comumente relatados foram cefaléia e tontura (Mao et al., 2020).

A **cefaleia** é o sintoma mais comum, podendo estar relacionada à tempestade de citocinas presente na COVID-19 (Divani et al., 2020; Zhou et al., 2020; Niazkar et al., 2020). Geralmente é um dos sintomas iniciais da infecção por SARS-CoV2 e é acompanhada por tonturas e febre (Divani et al., 2020; Nepal et al., 2020; Gklinos, 2020). Essa manifestação está relacionada com a capacidade do vírus de comprometer o centro de regulação cardiorrespiratória do tronco encefálico, o que leva à sua disfunção e subsequente desconforto respiratório agudo nos pacientes (Steardo et al., 2020; Niazkar et al., 2020; Yavarpour-Bali & Ghasemi-Kasman, 2020; Steardo & Verkhatsky, 2020). A hipóxia resultante da proliferação viral e a consequente disfunção alveolar levam à hipóxia no SNC, causando danos ao tecido nervoso, haja vista que a hipóxia cerebral ativa fatores de transcrição inflamatória, como fator induzido por hipóxia e NF-κB. Outrossim, ocorre o aumento do

metabolismo anaeróbico, congestão, vasodilatação e isquemia cerebral, o que contribui para a ocorrência de cefaleia. Com a persistência da hipóxia, a função cerebral piora, podendo evoluir para coma ou morte (Yavarpour-Bali & Ghasemi-Kasman, 2020; Steardo & Verkhatsky, 2020)

Considerando o estado pró-trombótico imposto pela COVID-19, é provável que os níveis de D dímero (um marcador da atividade disfuncional da coagulação) e dos produtos de degradação da fibrina (FDP), estejam elevados. Ambos estão associados a pior prognóstico, incluindo risco elevado de necessidade de ventilação mecânica e **morte** (Nepal et al., 2020; Kordzadeh-Kermani et al., 2020; Chia et al., 2020; Kasal et al., 2020) Desse modo, sendo a presença de D dímero elevado um indicativo de infecção grave, e, levando em conta que pacientes neurológicos apresentam, em geral, elevação desse marcador, é possível inferir que problemas neurológicos ocorram, em sua maioria, em pacientes que apresentem inflamação grave por Sars-CoV-2 (Cheng et al., 2020; Yavarpour-Bali & Ghasemi-Kasman, 2020; Kasal et al., 2020).

O estado pró-trombótico na COVID-19 é influenciado por estado inflamatório, imobilidade, trombose induzida por hipóxia e invasão do vírus às células endoteliais (Kordzadeh-Kermani et al., 2020; Gavriatopoulou et al., 2020). Dito isso, outra manifestação decorrente da COVID-19 é a **doença cerebrovascular**, apresentada em 2% a 6% dos pacientes hospitalizados, cuja etiopatogenia ainda não está totalmente definida, mas pode estar relacionada ao estado de hipercoagulabilidade da COVID-19. Além disso, a infecção viral direta de células endoteliais vasculares cerebrais com reação imune secundária é capaz de ativar a via trombótica, provocando microangiopatia (Gavriatopoulou et al., 2020; Chia et al., 2020).. Nesses pacientes, não foram encontrados apenas achados histológicos de vasculite cerebral, mas também em vários outros órgãos, como pulmão, fígado, rim ou pele (hanafi et al., 2020).

A **encefalopatia** é uma doença que altera a função ou estrutura cerebral; pode ser causada pelo excesso de citocinas, proveniente de comprometimento hepático, visto que o fígado não consegue eliminá-las adequadamente. Essa complicação neural foi observada em alguns pacientes com COVID-19, que, em geral, apresentavam idade mais avançada, sexo masculino, enfermidades cardiovasculares, infecção sistêmica e disfunção múltipla de órgãos (Nepal et al., 2020). Nesse sentido, a encefalopatia é impulsionada pela infecção pelo SARS-CoV2, uma vez que este causa lesão do endotélio vascular, ultrapassa a BHE e gera uma tempestade de citocinas (Banerjee & Viswanath, 2020; Kordzadeh-Kermani et al., 2020; Kumar & Thakur, 2020). Os linfócitos T CD4⁺ produzem o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), o qual ativa os macrófagos. Assim, ocorre uma neuroinflamação a partir da liberação de interleucinas produzidas pelos macrófagos, principalmente a IL-6, proteína inflamatória de macrófagos 1- α (MIP-1 α), proteína quimioatrativa de monócito 1, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-2, IL-7 e Interferon-gama (IFN- γ), podendo evoluir para encefalopatia necrosante aguda (ANE). Essa doença consiste em uma neurodegeneração progressiva rara, marcada por áreas múltiplas e simétricas de edema e necrose no SNC, que influenciam o tronco encefálico, o tálamo, o cerebelo e a substância branca cerebral, resultando em quebra da BHE (Niazkar et al., 2020, Gklinos, 2020; Kumar & Thakur, 2020).

Hemorragia cerebral tem sido relatada em casos de COVID-19. Um estudo no Brasil ilustrou 4 casos de hemorragia subaracnóideia em pacientes infectados, os quais apresentaram sintomas neurológicos em média 8,75 dias após o início dos sintomas respiratórios (Cezar-Junior et al., 2020). Uma possível explicação para a ocorrência de hemorragia cerebral é que o receptor ECA2 possui a capacidade de baixar a pressão arterial; assim, como há uma redução da expressão e da função das proteínas ECA2 na infecção por SARS-CoV-2, isso poderia causar hipertensão não controlada, ruptura da parede arterial e hemorragia cerebral em pacientes infectados (Niazkar et al., 2020; Nepal et al., 2020; Steardo & Verkhatsky, 2020). Ademais, com a disseminação do vírus na vasculatura cerebral, o dano às células endoteliais capilares pode causar um rompimento suficiente para causar hemorragia parenquimatosa (Orrù et al., 2020). Outrossim, a trombocitopenia e a coagulopatia características da doença contribuem para hemorragia do parênquima cerebral secundária (Payus et al. 2020; Nepal et al., 2020; Kordzadeh-Kermani et al., 2020; Niazkar et al., 2020; Chia et al., 2020)

A **encefalomielite** também é uma manifestação da COVID-19, cuja provável causa é o brotamento viral no tecido neuronal, por meio da interação com receptores ECA2, acompanhado de dano neuronal, até mesmo sem inflamação. Em outros casos, pode haver desmielinização inflamatória aguda, resultando em encefalomielite disseminada aguda (ADEM), ou encefalite hemorrágica, com degeneração do nível de consciência (Nepal et al., 2020; Kordzadeh-Kermani et al., 2020). Para corroborar a relação da encefalomielite com o SARS-CoV-2, há relatos que mostram sua detecção no líquido cefalorraquidiano (Kordzadeh-Kermani et al., 2020; Gklinos, 2020). Esses eventos apresentaram sintomas como disfagia, disartria, afasia e coma.(Kordzadeh-Kermani et al., 2020). Por outro lado, em alguns casos, também pode haver ausência do vírus no líquido cefalorraquidiano, indicando a possibilidade de resposta imunomediada tardia (Zoghi, Ramezani, Roozbeh, Darazam & Sahraian, 2020).

Na infecção por SARS-CoV-2 há um risco elevado de **prejuízo da consciência ou delírio**, principalmente em indivíduos mais velhos com comorbidades crônicas preexistentes(Niazkar et al.,2020). As alterações causadas pela neuroinflamação, combinadas ao estresse causado por experiências hospitalares, aflições e restrições sociais, favorecem o desenvolvimento de patologias e sintomas neuropsiquiátricos, como ansiedade, transtorno bipolar, depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, psicoses e transtorno de estresse pós-traumático (Chia et al., 2020; Steardo & Verkhatsky, 2020) Uma explicação possível é embasada na ação do sistema imunológico exacerbada, combinada à hipóxia, o que pode resultar em lesão neuroinflamatória persistente e edema no cérebro, causando remodelamento patológico de redes neuronais, prejuízos ao hipocampo e a áreas do córtex relacionadas a funções cognitivas e variações comportamentais (Steardo et al., 2020; Yavarpour-Bali & Ghasemi-Kasman, 2020; Steardo & Verkhatsky, 2020). Ainda é necessário determinar se o delirium em COVID-19 se trata de uma encefalopatia primária devido à invasão do SNC pelo vírus, ou uma encefalopatia secundária relacionada à resposta inflamatória sistêmica, por exemplo (Beach, et al., 2020).

Casos de **convulsões tônico-clônicas** generalizadas transitórias recorrentes relacionadas à COVID-19 têm sido apresentados, mesmo em pacientes sem histórico pessoal ou familiar de distúrbios convulsivos. A ligação entre epilepsia e neuroinflamação já é reconhecida. Assim, uma das causas propostas inclui a liberação de citocinas inflamatórias, TNF-alfa e fator estimulador de colônias de granulócitos, o que se causa reatividade glial e pode ativar receptores de glutamato, provocando alterações sinápticas, hiperexcitabilidade neuronal e subsequentes crises epiléticas. Em alternativa, as convulsões podem ser fruto da encefalite e da invasão do vírus ao cérebro, hipótese sustentada por amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) positivas para SARS-CoV-2(Niazkar et al.,2020;Zhou et al., 2020; Kumar & Thakur, 2020; Steardo & Verkhatsky, 2020)

Na COVID-19, a maioria (80 a 90%) dos pacientes apresenta **prejuízos no olfato e no paladar** após o início dos sintomas gerais, sendo mais comum em pacientes mais jovens e em mulheres (Nepal et al., 2020; Kordzadeh-Kermani et al., 2020; Speth et al., 2020). Sugere-se que a hiposmia/anosmia é secundária a danos ao nervo olfatório, tendo em vista a possibilidade de disseminação transneuronal do vírus, e/ou danos ao aparelho olfativo por ação direta de infecção viral (Nepal et al., 2020;Niazkar et al.,2020) Entretanto, apesar de a perda do olfato ser considerada, atualmente, uma lesão neural, relatos indicam que as células-tronco e as células de sustentação do epitélio olfatório expressam ECA2 e são suscetíveis ao SARS-CoV-2, enquanto neurônios sensoriais olfatórios não expressam ECA2, sugerindo que a base da anosmia clínica provavelmente seja o dano ao epitélio olfatório (Zubair et al., 2020; Cheng et al., 2020; Niazkar et al.,2020). A maioria dos pacientes recupera gradativamente o paladar e o olfato conforme se estabelece a recuperação da infecção, mas alguns permanecem com disfunção olfatória(Niazkar et al.,2020; Yavarpour-Bali & Ghasemi-Kasman, 2020). Uma provável causa disso é a infecção das células basais horizontais (HBCs) em repouso e ativadas, as quais são ativadas durante danos aos tecidos e também expressam os receptores ECA2 e TMPRSS₂ (Yavarpour-Bali & Ghasemi-Kasman, 2020). No que concerne à hipogeusia/ageusia, as citocinas em pacientes com COVID-19 podem afetar as papilas gustativas. Outra hipótese refere-se à propriedade do SARS-

CoV-2 de ocupar o sítio de ligação do ácido siálico, o que causa uma maior degradação das partículas gustativas (Yavarpour-Bali & Ghasemi-Kasman, 2020).

O impacto do Sars-CoV-2 no **aparelho auditivo** ainda é algo a ser estudado, e poucos estudos correlacionam a infecção a zumbidos, porém, um relato de caso feito por pesquisadores do Catar demonstrou que um padrão de perda auditiva de baixa frequência pode ser atribuído ao Covid-19, ressaltando a importância de um exame audiológico detalhado em pacientes infectados (Chirakkal, Al Hail, Zada & Vijayakumar, 2020).

Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é outro acometimento neurológico da COVID-19. Se manifesta em torno de 5 a 14 dias após a infecção, com fraqueza bilateral progressiva das extremidades, parestesia, ataxia, diplegia facial, fraqueza bulbar e paralisia neuromuscular. Acredita-se que seja uma reação inflamatória autoimune aguda, desencadeada pelo vírus, que envolve os nervos periféricos e as raízes nervosas (Nepal et al., 2020; Kordzadeh-Kermani et al., 2020; Yavarpour-Bali & Ghasemi-Kasman, 2020; Acharya, Kevadiya, Gendelman & Byrareddy, 2020). Entre os variados fenótipos de SGB, "polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda" é o mais frequente, no qual as membranas de mielina são acometidas pelos autoanticorpos, ao passo que, na "neuropatia axonal motora aguda", as membranas axonais dos nervos periféricos são atacadas pelos autoanticorpos (Acharya et al., 2020). Uma das prováveis causas é o mimetismo molecular entre antígenos microbianos e nervosos (Nepal et al., 2020). Outra alternativa é a contribuição por parte do SARS-CoV-2 na produção de antiglicósídeos específicos para certas formas de GBS, apesar de alguns estudos mostrarem LCR sem anticorpos antiglicósídeos e com níveis elevados de proteínas nesses casos (Yavarpour-Bali & Ghasemi-Kasman, 2020; Kordzadeh-Kermani et al., 2020). Enquanto isso, os achados eletrofisiológicos são condizentes com neuropatia axonal e desmielinizante (Gklinos, 2020; Kordzadeh-Kermani et al., 2020).

É possível, ainda, que o vírus invada nervos periféricos e músculos. Indicativos para isso são as elevações da lactato desidrogenase (LDH) e da creatina fosfoquinase (CPK), sugestivas de lesão muscular. Essa lesão muscular pode se traduzir como **rabdomiólise**, que está associada ao COVID-19 em alguns relatos. A fisiopatologia dessa doença ainda é indefinida, mas são sugeridas quatro possibilidades: invasão de miócitos pelo vírus, através dos receptores ECA2, lesão por toxina, lesão mediada por células T ou deposição de complexos de anticorpos de vírus (Kordzadeh-Kermani et al., 2020).

Os efeitos a longo prazo da neuroinvasão pelo SARS-CoV-2 podem causar um maior risco de doenças neurodegenerativas, como **doença de Parkinson, Alzheimer e esclerose múltipla** (Steardo & Verkhatsky, 2020; Kumar & Thakur, 2020). Além disso, as chances de ocorrer piora no quadro da COVID-19 são maiores em pacientes com distúrbios neurológicos pré-existentes (Kumar & Thakur, 2020; Beach, et al., 2020; Hascup & Hascup, 2020). A infecção por SARS-CoV-2 pode acelerar a neurodegeneração, uma vez que as citocinas pró-inflamatórias produzidas pelo corpo em resposta ao vírus, podem ser transportadas até a BHE, de forma a comprometer os astrócitos e micróglia. Esse mecanismo aumenta o estresse oxidativo que danifica as membranas celulares e perturba a sinalização glutamatérgica; em consequência disso, os altos índices de glutamato propiciam um ambiente excitotóxico, o que acelera a perda neuronal (Hascup & Hascup, 2020).

Há relatos de **esclerose múltipla** relacionada à COVID-19, uma doença crônica autoimune incapacitante, que leva a desmielinização da substância branca e, em menor grau, da substância cinzenta do SNC. Sugere-se que a esclerose múltipla se manifeste após o paciente apresentar resultado de exame de PCR negativo para coronavírus, sendo categorizada como resposta imunológica pós-infecciosa. Assim, é possível afirmar que a inflamação persistente causada pelo coronavírus possa destruir de forma contínua a mielina, e levar à progressão retardada da esclerose múltipla (Acharya et al., 2020; Heneka, Golenbock, Latz, Morgan & Brown, 2020). Ademais, as células progenitoras de oligodendrócitos (OPCs) apresentam receptores de ECA2, e a infecção do vírus nessas células pode afetar a diferenciação de oligodendrócitos, tornando a condição de desmielinização crônica (Hascup & Hascup, 2020). Outrossim, os pacientes com esclerose múltipla são de alto risco em casos de infecção por

SARS-CoV-2, devido ao seu tratamento com corticosteroides e subsequente estado imunocomprometido (Acharya et al., 2020).

Como explicitado anteriormente, os casos graves de COVID-19, com altos níveis de citocinas pró inflamatórias e disfunção respiratória aguda, têm maior probabilidade de apresentarem declínio cognitivo. Esse declínio pode ser resultado direto da reação imunológica que o vírus causa no organismo, e pode ser responsável pela aceleração e agravamento de déficits neurológicos preexistentes, ou até a estimulação de uma nova doença neurodegenerativa. As doenças neurodegenerativas surgem, geralmente, após a fase primária da infecção viral.

No que se refere à **doença de Alzheimer (DA)**, ela se caracteriza pela concentração de aglomerados intraneuronais da proteína tau hiperfosforilada e placas extracelulares formadas por proteínas beta-amilóides (placas senis). Uma possível relação entre a ocorrência de DA e o SARS-CoV-2 é embasada na função da proteína de ligação ao colesterol (Apolipoproteína E (ApoE)), cujos receptores se ligam aos colesteróis séricos, induzindo o transporte de ECA2 para a superfície celular e aumentando, assim, as áreas de entrada do SARS-CoV-2 (Lim, Yang, Kim, & Joo, 2020). ApoE e ECA2 são expressos em células alveolares tipo II; além disso, o alelo ApoE e4 regula a ação pró e anti-inflamatória em macrófagos. Em contrapartida, a ação conjunta de ApoE com APOC1 e APOJ possibilita a transferência de colesterol para conservar a mielina e as membranas neurais, o turnover sináptico e reorganização dendrítica. A ApoE age transportando as proteínas beta-amilóides para os lisossomos, enquanto o alelo ApoE e4 se relaciona com a síntese e deposição de beta-amilóide. Assim, o homocigoto ApoE e4e4 têm maior chances de desenvolver DA e constitui um fator de risco para casos graves de COVID-19 (Lim et al, 2020; Mohammadi, Moosaie & Aarabi, 2020).

Por outro lado, a neuroinflamação como origem da DA tem sido evidenciada, levando em consideração o fato de que a inflamação persistente pode ativar células da glia e, subsequentemente, causar liberação de citocinas pró-inflamatórias através da micróglia (Mohammadi et al., 2020). Algumas das citocinas pró-inflamatórias e mediadores inflamatórios que se encontram elevados são: interleucina-1 β , interleucina-2, receptor de interleucina-2, interleucina-4, interleucina-10, interleucina-18, interferon- γ , proteína C reativa, fator estimulador de colônia de granulócitos, interferon- γ , CXCL10, proteína quimioatraente de monócitos 1, proteína inflamatória de macrófagos 1- α e fator de necrose tumoral- α (Heneka et al., 2020). Nesse sentido, a hipótese é de que a inflamação sistêmica originada na infecção por SARS-CoV-2 pode, além de ativar a micróglia, aumentar a quantidade de citocinas que aceleram a neurodegeneração a qual conduz à DA. Por este ângulo, alguns fatores fundamentam essa explicação: níveis elevados de TNF- α estão associados à disfunção cognitiva; IL-1 β e IL-6 prejudicam a plasticidade sináptica e a memória ao diminuir a fagocitose das placas beta-amilóides; e IFN estimula a degeneração sináptica. É importante salientar que, além disso, o SARS-CoV-2 tem a capacidade de estimular inflamassomas de NLRP3, os quais também aceleram a neurodegeneração ao promover a liberação de IL-1 β pela micróglia (Heneka et al., 2020; Mohammadi et al., 2020).

Já a **doença de Parkinson (DP)** consiste na degeneração de neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra do mesencéfalo, com achados de aglomerados de α -sinucleína intracelulares. Por existir influência da autoimunidade na origem da doença e considerando que o SARS-CoV-2 pode persistir de forma latente nos neurônios, uma das hipóteses é que a infecção pelo vírus provoca reatividade cruzada mediada por anticorpos antivirais, levando à autoimunidade e progressão da DP. Outra explicação seria o agravamento da neurodegeneração pela liberação de citocinas no LCR de pacientes com COVID-19, haja vista que as citocinas ativam a micróglia, relacionada à fisiopatologia da DP, e desequilibram o funcionamento dos neurotransmissores, como a dopamina. Um reforço a essa associação é o achado de anosmia comum em DP e SARS-CoV-2, a qual geralmente precede os sintomas motores da DP (Mohammadi et al., 2020). Desse modo, dado que a inflamação sistêmica causada pelo Covid-19 demonstrou levar a declínio cognitivo e doença neurodegenerativa, é possível que os sobreviventes apresentem neurodegeneração nos anos subsequentes à inflamação viral

(Mohammadi et al., 2020).

4. Conclusão

Com o advento da vacina contra o Sars-CoV-2, é possível que a presente pandemia perca seu ímpeto, porém, as suas consequências perdurarão, especialmente quando a comunidade científica ainda está tentando compreender a fisiopatologia do COVID-19. Portanto, é urgente que estudos continuem sendo realizados, especialmente em casos que envolvam o sistema nervoso central e periférico, visto que, a partir da presente revisão de literatura, foi possível inferir que as taxas de comprometimento neurológico em casos de COVID-19 são extremamente significativas, e espera-se que este artigo seja porta de entrada para os demais que virão sobre a temática. A compreensão dessas patologias pode levar a tratamentos eficazes para o controle dessa pandemia global, e também para a melhor sobrevida dos que foram infectados.

Referências

- Acar, T., Acar, B. A., Aras, Y. G., Doğan, T., Boncuk, S., Eryılmaz, Halil Alper, Can, N., & Can, Y. (2020). Demographic characteristics and neurological comorbidity of patients with COVID-19. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 66, 82–85.
- Acharya, A., Kevadiya, B. D., Gendelman, H. E., & Byrareddy, S. N. (2020). SARS-CoV-2 Infection Leads to Neurological Dysfunction. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 15(2), 167–173.
- Asadi-Pooya, A. A., & Simani, L. (2020). Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, 413, 116832.
- Banerjee, D., & Viswanath, B. (2020). Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and possible pathogenic mechanisms: Insights from other coronaviruses. *Asian Journal of Psychiatry*, 54, 102350.
- Beach, S. R., Praschan, N. C., Hogan, C., Dotson, S., Merideth, F., Kontos, N., Fricchione, G. L., & Smith, F. A. (2020). Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *General Hospital Psychiatry*, 65, 47–53.
- Cezar-Junior, A. B., Faquini, I. V., Silva, J. L. J., de Carvalho Junior, E. V., Lemos, L. E. A. S., Freire Filho, J. B. M., de Lira Filho, H. T., Pontes, E. C. de A., Almeida, N. S., & Azevedo-Filho, H. R. C. (2020). Subarachnoid hemorrhage and COVID-19. *Medicine*, 99(51), e23862.
- Cheng, Q., Yang, Y., & Gao, J. (2020). Infectivity of human coronavirus in the brain. *EBioMedicine*, 56, 102799.
- Chia, K. X., Polakhare, S., & Bruno, S. D. (2020). Possible affective cognitive cerebellar syndrome in a young patient with COVID-19 CNS vasculopathy and stroke. *BMJ Case Reports*, 13(10), e237926.
- Chirakkal, P., Al Hail, A. N., Zada, N., & Vijayakumar, D. S. (2020). COVID-19 and Tinnitus. *Ear, Nose & Throat Journal*, 100(2_suppl), 160S162S.
- Divani, A. A., Andalib, S., Biller, J., Di Napoli, M., Moghimi, N., Rubinos, C. A., Nobleza, C. O., Sylaja, P. N., Toledano, M., Lattanzi, S., McCullough, L. D., Cruz-Flores, S., Torbey, M., & Azarpazhooh, M. R. (2020). Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 20(12).
- Gavriatopoulou, M., Korompoki, E., Fotiou, D., Ntanasis-Stathopoulos, I., Psaltopoulou, T., Kastiritis, E., ... Dimopoulos, M. A. (2020). Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clinical and Experimental Medicine*, 20(4), 493–506.
- Gklinos, P. (2020). Neurological manifestations of COVID-19: a review of what we know so far. *Journal of Neurology*, 267(9), 2485–2489.
- Hanafi, R., Roger, P.-A., Perin, B., Kuchcinski, G., Deleval, N., Dallery, F., Michel, D., Hacein-Bey, L., Pruvo, J.-P., Outteryck, O., & Constans, J.-M. (2020). COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. *American Journal of Neuroradiology*, 41(8), 1384–1387.
- Hascup, E. R., & Hascup, K. N. (2020). Does SARS-CoV-2 infection cause chronic neurological complications? *GeroScience*, 1–5.
- Heneka, M. T., Golenbock, D., Latz, E., Morgan, D., & Brown, R. (2020). Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1).
- Kasal, D. A., De Lorenzo, A., & Tibiričić, E. (2020). COVID-19 and Microvascular Disease: Pathophysiology of SARS-CoV-2 Infection With Focus on the Renin-Angiotensin System. *Heart, Lung and Circulation*, 29(11), 1596–1602.
- Koralnik, I. J., & Tyler, K. L. (2020). COVID -19: A Global Threat to the Nervous System. *Annals of Neurology*, 88(1), 1–11.
- Kordzadeh-Kermani, E., Khalili, H., & Karimzadeh, I. (2020). Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Future Microbiology*, 15(13), 1287–1305.
- Kumar, M., & Thakur, A. K. (2020). Neurological manifestations and comorbidity associated with COVID-19: an overview. *Neurological Sciences*.

- Leonardi, M., Padovani, A., & McArthur, J. C. (2020). Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. *Journal of Neurology*, 267(6), 1573–1576.
- Lim, K.-H., Yang, S., Kim, S.-H., & Joo, J.-Y. (2020). Elevation of ACE2 as a SARS-CoV-2 entry receptor gene expression in Alzheimer's disease. *Journal of Infection*, 81(3), e33–e34.
- Luigetti, M., Iorio, R., Bentivoglio, A. R., Tricoli, L., Riso, V., Marotta, J., Piano, C., Primiano, G., Zileri Del Verme, L., Lo Monaco, M. R., Calabresi, P., Abbate, V., Acampora, N., Addolorato, G., Agostini, F., Ainora, M. E., Akacha, K., Amato, E., Andreani, F., & Andriollo, G. (2020). Assessment of neurological manifestations in hospitalized patients with COVID-19. *European Journal of Neurology*, 27(11), 2322–2328.
- MacLean, M. A., Kamintsky, L., Leck, E. D., & Friedman, A. (2020). The potential role of microvascular pathology in the neurological manifestations of coronavirus infection. *Fluids and Barriers of the CNS*, 17(1).
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., ... Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683.
- Mohammadi, S., Moosaie, F., & Aarabi, M. H. (2020). Understanding the Immunologic Characteristics of Neurologic Manifestations of SARS-CoV-2 and Potential Immunological Mechanisms. *Molecular Neurobiology*.
- Nepal, G., Rehrig, J. H., Shrestha, G. S., Shing, Y. K., Yadav, J. K., Ojha, R., Pokhrel, G., Tu, Z. L., & Huang, D. Y. (2020). Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Critical Care*, 24(1).
- Niazkar, H. R., Zibae, B., Nasimi, A., & Bahri, N. (2020). The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurological Sciences*, 41(7), 1667–1671.
- Orrù, G., Conversano, C., Malloggi, E., Francesconi, F., Ciacchini, R., & Gemignani, A. (2020). Neurological Complications of COVID-19 and Possible Neuroinvasion Pathways: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(18), 6688.
- Payus, A. O., Liew Sat Lin, C., Mohd Noh, M., Jeffree, M. S., & Ali, R. A. (2020). SARS-CoV-2 infection of the nervous system: A review of the literature on neurological involvement in novel coronavirus disease (COVID-19). *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*.
- Speth, M. M., Singer-Cornelius, T., Oberle, M., Gengler, I., Brockmeier, S. J., & Sedaghat, A. R. (2020). Mood, Anxiety and Olfactory Dysfunction in COVID-19: Evidence of Central Nervous System Involvement? *The Laryngoscope*, 130(11), 2520–2525.
- Stearo, L., Steardo, L., & Verkhatsky, A. (2020). Psychiatric face of COVID-19. *Translational Psychiatry*, 10(1).
- Stearo, L., Steardo, L., Zorec, R., & Verkhatsky, A. (2020). Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiologica*, 229(3).
- Yavarpour-Bali, H., & Ghasemi-Kasman, M. (2020). Update on neurological manifestations of COVID-19. *Life Sciences*, 257, 118063.
- Zhou, Z., Kang, H., Li, S., & Zhao, X. (2020). Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *Journal of Neurology*, 267(8), 2179–2184.
- Zoghi, A., Ramezani, M., Roozbeh, M., Darazam, I. A., & Sahraian, M. A. (2020). A case of possible atypical demyelinating event of the central nervous system following COVID-19. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 44, 102324.
- Zubair, A. S., McAlpine, L. S., Gardin, T., Farhadian, S., Kuruvilla, D. E., & Spudich, S. (2020). Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurology*, 77(8), 1018.