

## Distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos associados à COVID-19. Parte I: visão geral e distúrbios neurológicos

Neurological and neuropsychiatric disorders associated with COVID-19. Part I: overview and neurological disorders

Martina Giacalone<sup>1</sup>, Marcos Roberto Tovani-Palone<sup>2</sup>, Luca Marin<sup>3</sup>, Massimiliano Febbi<sup>3</sup>, Tommaso Russano<sup>4</sup>, Andrea Giacalone<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine and Pharmacy, Medicine and Surgery, Sapienza University of Rome, Rome, Italy.

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Department of Rehabilitation, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic.

<sup>4</sup> Department of Neuroscience, Mental Health and Sensory Organs (NESMOS), Faculty of Medicine and Psychology, Sant'Andrea Hospital, Sapienza University of Rome, Rome, Italy.

<sup>5</sup> Department of Industrial Engineering, Technologies for Sports Medicine and Rehabilitation, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy.

DOI: [10.31744/einstein\\_journal/2021CE6448](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021CE6448)

Caro Editor,

A doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) é uma doença infecciosa emergente causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), o qual corresponde a um vírus altamente contagioso e patogênico. Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada sobre a ocorrência de um surto de casos de pneumonia atípica em Wuhan, na China. Algumas semanas depois, em janeiro de 2020, as autoridades chinesas determinaram que o surto foi causado por um novo coronavírus. Até o momento, o número total de casos de COVID-19 em todo o mundo ultrapassa os 200 milhões, sendo que mais de 4,4 milhões de pessoas já morreram por conta da doença.<sup>(1)</sup>

As mudanças no estado de saúde global devido à pandemia da COVID-19 têm sido motivo de grande preocupação, com ênfase nas diferentes manifestações clínicas da doença. Nesse cenário, um número crescente de estudos tem destacado o potencial neuroinvasivo da COVID-19, bem como as possíveis manifestações decorrentes da invasão do SARS-CoV-2 no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP).<sup>(2)</sup> Além da grande variedade de disfunções físicas causadas pela COVID-19, a doença também representa um risco para a saúde mental das milhares de pessoas infectadas.<sup>(3)</sup>

Nós discutimos em duas cartas os achados mais recentes sobre os distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos associados à COVID-19.

### Envolvimento do sistema nervoso central em pacientes com COVID-19

No contexto da COVID-19, muitos questionamentos sobre o envolvimento do sistema nervoso permanecem ainda sem respostas. Diante disso, diversas pesquisas têm sido conduzidas em todo o mundo sobre o assunto. Evidências atuais sugerem que a disseminação virêmica do SARS-CoV-2 deve estar rela-

#### Como citar este artigo:

Giacalone M, Tovani-Palone MR, Marin L, Febbi M, Russano T, Giacalone A. Distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos associados à COVID-19. Parte I: visão geral e distúrbios neurológicos [letter]. *einstein* (São Paulo). 2021;19:eCE6448.

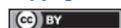
#### Data de submissão:

14/1/2021

#### Data de aceite:

22/2/2021

#### Copyright 2021



Esta obra está licenciada sob  
uma Licença *Creative Commons*  
Atribuição 4.0 Internacional.

cionada com a invasão do SNC, de modo a possibilitar que o vírus atinja a circulação cerebral e atravesse a barreira hematoencefálica. Da mesma forma como ocorre no nível das vias aéreas, o vírus pode alcançar o cérebro, ligando-se à enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), expressa no endotélio, por meio da proteína viral *spike*. A expressão da ACE2 em neurônios e células gliais lança luz sobre novos possíveis locais de invasão viral. Além da via hematogênica, uma difusão local do vírus, a partir da mucosa nasal e através da placa cribriforme, também tem sido sugerida. A fisiopatologia da maioria das manifestações do SNC parece estar relacionada principalmente à tempestade de citocinas induzida pela infecção viral, bem como pelo edema cerebral e a apoptose neuronal subsequentes.<sup>(4)</sup> Atualmente, os sintomas neurológicos mais comuns observados nesses pacientes incluem cefaleia, tontura, mialgia, fadiga e alterações da consciência.<sup>(5,6)</sup> Os mecanismos patogênicos subjacentes à alteração da consciência são difíceis de serem determinados, contudo a ocorrência desse sinal pode ser explicada pelo efeito da inflamação sistêmica causada pela COVID-19.<sup>(7)</sup>

Vale ressaltar que a ocorrência de doenças cerebrovasculares agudas, como acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e hemorrágico, tem sido reportada por neurologistas em pacientes com COVID-19. Esses eventos neurológicos agudos têm sido observados com maior incidência em pacientes com coagulopatias graves. Pacientes idosos parecem apresentar maior risco para a ocorrência de tais eventos agudos. De fato, eles são mais propensos a apresentar fatores de risco cerebrovasculares, os quais, juntamente da coagulopatia causada pela infecção viral e da inflamação relacionada, os tornam mais suscetíveis a desenvolver eventos agudos cerebrovasculares.<sup>(8)</sup>

A relação existente entre disfunção vascular endotelial e coagulopatia diante de complicações graves da COVID-19 é suportada pela evidência de níveis aumentados de dímeros-D e fatores pró-coagulantes, como fibrinogênio.<sup>(9,10)</sup> A administração profilática de rotina com heparina tem sido mostrada como importante aliada na redução da mortalidade em pacientes com distúrbios graves de coagulação.<sup>(9,11)</sup>

Embora a anticoagulação profilática pareça ser uma boa estratégia para a prevenção de AVC isquêmico em pacientes com altos níveis de dímeros-D, o manejo de pacientes hipertensos com risco de hemorragia intracraniana é ainda bastante desafiador, e mais estudos são necessários para melhor definir os princípios para esse manejo.<sup>(4)</sup>

Outro ponto relevante é que alguns relatos de casos têm destacado a ocorrência de encefalite, meningite e

convulsões como possíveis consequências da infecção por SARS-CoV-2 – nesse caso, com base na evidência da presença de traços virais no líquido de pacientes com COVID-19.<sup>(12,13)</sup> Todavia, muitos dos estudos de publicações sobre o assunto demonstram o uso de dados clínicos e de tratamento incompletos. Além disso, casos de encefalomielite aguda disseminada têm sido descritos em pacientes infectados por SARS-CoV-2. Nesse grupo, a forma desmielinizante geralmente ocorre semanas após a infecção.<sup>(14)</sup> Também, um caso de mielite foi reportado em um paciente com infecção por SARS-CoV-2.<sup>(15)</sup> Diante do aumento no número de casos de COVID-19, é de suma importância, para profissionais de saúde que prestam assistência a pacientes com essa doença, que realizem a avaliação e a investigação das possíveis alterações neurológicas associadas. Isso deve ajudar a melhor entender as manifestações neurológicas da COVID-19, que são, sem dúvida, menos frequentes em comparação com outros sintomas da doença, mas que podem causar sequelas graves.

### Envolvimento do sistema nervoso periférico em pacientes com COVID-19

Resultados de pesquisas recentes e relatos têm levado vários cientistas a investigar se a COVID-19 causa danos ao SNP, bem como seus efeitos a nível do SNC, além de manifestações relacionadas. Dentre os sintomas que podem estar associados com o envolvimento do SNP, vale mencionar que a mialgia e a fadiga muscular têm sido reportadas em muitos dos pacientes com COVID-19. A ocorrência desses sintomas tem sido associada com aumento significativo dos níveis de creatina.<sup>(16)</sup> Um estudo pioneiro investigou ainda as alterações de olfato, paladar e das sensações quiméticas antes e depois da infecção viral. Os resultados encontrados sugerem que mudanças na percepção quimética podem estar relacionadas a alterações nos neurônios sensoriais em resposta à infecção por SARS-CoV-2. Tais alterações neuronais induzidas pelo vírus parecem ser de natureza neuropática e mediadas por receptores ACE2.<sup>(17)</sup>

Curiosamente, alguns pacientes com COVID-19 têm também sido diagnosticados com síndrome de Guillain-Barré.<sup>(18)</sup> Considerando o número de casos confirmados de COVID-19 em todo o mundo, a incidência da associação com a síndrome de Guillain-Barré não tem sido particularmente alta.<sup>(19)</sup> Um perfil parainfeccioso tem sido descrito nesses pacientes, ao invés do perfil pós-infeccioso mais comum. A síndrome de Miller-Fisher, uma variante da síndrome de Guillain-Barré, também tem sido reportada em indivíduos com COVID-19.<sup>(20)</sup> Entretanto, o entendimento sobre a ocorrência da sín-

drome de Guillain-Barré no contexto da COVID-19 é ainda limitado, do ponto de vista microbiológico, devido à falta de testagem adequada na admissão dos pacientes.<sup>(21)</sup>

Além do mais, apesar da existência de indícios de associação da síndrome de Guillain-Barré com a infecção por SARS-CoV-2, a escassez de estudos publicados e a dificuldade em se demonstrar uma ligação causal inequívoca tornam essa hipótese ainda apenas especulativa.

## INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Giacalone M: <http://orcid.org/0000-0002-2210-8501>

Tovani-Palone MR: <http://orcid.org/0000-0003-1149-2437>

Marin L: <http://orcid.org/0000-0002-4185-7428>

Febbi M: <http://orcid.org/0000-0003-1091-997X>

Russano T: <http://orcid.org/0000-0003-4307-5080>

Giacalone A: <http://orcid.org/0000-0002-4779-0340>

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Geneva: WHO; 2020 [cited 2020 Dec 16] [Last update 2021 Aug 24]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- Chen D, Song F, Tang L, Zhang H, Shao J, Qiu R, et al. Quarantine experience of close contacts of COVID-19 patients in China: a qualitative descriptive study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;66:81-8.
- Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, Melloni EM, Furlan R, Ciceri F, Rovere-Querini P; COVID-19 BioB outpatient clinic study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594-600.
- Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrar R. A contemporary review of neurological sequelae of COVID-19. *Front Neurol*. 2020;11:640. Review.
- Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77:8-12. Review.
- Gklinos P. Neurological manifestations of COVID-19: a review of what we know so far. *J Neurol*. 2020;267(9):2485-9. Review.
- Theoharides TC, Conti P. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome, or is it mast cell activation syndrome? *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(5):1633-6.
- Fan H, Tang X, Song Y, Liu P, Chen Y. Influence of COVID-19 on cerebrovascular disease and its possible mechanism. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1359-67. Review.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10229):1038.
- Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1559-61.
- Tovani-Palone MR, Storari L, Barbari V. Could preventing thromboembolism be a new hope for COVID-19 patients? *Electron J Gen Med*. 2020;17(6):em250.
- Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: a global threat to the nervous system. *Ann Neurol*. 2020;88(1):1-11. Review.
- Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol*. 2020;26(2):143-8. Review.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55-8.
- Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv [preprint]*. 2020 April 9:2020.20035105; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105> [cited 2020 May 30]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20035105v2>
- Garg RK. Spectrum of neurological manifestations in Covid-19: a review. *Neurol India*. 2020;68(3):560-72. Review.
- Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, et al. More than smell-COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chem Senses*. 2020;45(7):609-22.
- Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(6):516-8.
- Rahimi K. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: an overview of the reports. *Neurol Sci*. 2020;41(11):3149-56. Review. Erratum in: *Neurol Sci*. 2020 Sep 23.
- Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(5):e601-5.
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgwood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. Review.