

**CARACTERÍSTICAS DO ACOMETIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL PELO SARS-COV-2 (COVID-19)**

**CHARACTERISTICS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM ACCOMMODATION BY SARS-COV-2 (COVID-19)**

Davi Benevides Almeida <sup>1</sup>

Stéphanie Chrystine Balestro Mota <sup>2</sup>

Ana Beatriz Aguiar Sanford <sup>3</sup>

Thalya Conde de Queiroz<sup>4</sup>

Dara da Silva Mesquita <sup>5</sup>

José Eduardo Ribeiro Honório Júnior<sup>6</sup>

**Resumo:** O novo coronavírus, de mortes no mundo todo, de chamado de SARS-CoV-2, des- acordo com a OMS. O vírus é coberto em dezembro de 2019 responsável pelo ataque aos sistemas em Wuhan, na China, já é responsável por mais de 3 milhões temas respiratório, digestório e nervoso, invadindo as células

1 Graduando de Biomedicina, Laboratório de Neurociência Translacional (NEUROKIT)

2 Graduada de Biomedicina, Laboratório de Neurociência Translacional (NEUROKIT)

3 Graduada de Biomedicina, Laboratório de Neurociência Translacional (NEUROKIT)

4 Graduada de Biomedicina, Laboratório de Neurociência Translacional (NEUROKIT)

5 Graduada em Biomedicina (UNICHRISTUS), Pós-graduada em Microbiologia Clínica (UNICHRISTUS), Mestranda em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará (UFC)

6 Graduado em Ciências Biológicas (UECE), Doutor em Biotecnologia (RENORBIO-UFC), Coordenador do NEUROKIT (UNICHRISTUS), Professor Dr. da UNICHRISTUS



desses sistemas que apresentam o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). A doença está sendo continuamente estudada e a cada dia novos achados científicos são descobertos. Uma das pautas mais relevantes é o acometimento do sistema nervoso central pelo coronavírus. Diversos casos relataram sintomas neurológicos como cefaleia, anosmia, ageusia, tontura, convulsões e, em casos mais graves, doença cerebrovascular aguda, encefalopatias e Síndrome de Guillain-Barré. Nesse contexto, algumas hipóteses foram levantadas de como ocorreria essa neuroinvasão e duas rotas são apontadas como as principais: a neuronal e a hematogênica. Diante desse cenário, realizamos este trabalho com o objetivo de entender melhor a atuação do SARS-CoV-2 no sistema nervoso central e seu neurotropismo

por meio de uma revisão narrativa da literatura. Foi realizada uma busca de artigos científicos nas bases de SciELO, Scholar Google e SpringerLink, usando as palavras-chave COVID-19, SARS-CoV-2, sistema nervoso central, alterações neurológicas e neurofisiopatologia. Buscamos apenas artigos de revisão, completos, publicados no último ano e meio, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão foram artigos incompletos, com mais de um ano e meio. Durante a busca, foram encontrados 48 artigos, dos quais 24 se encaixam nos critérios específicos de seleção.

**Palavras-chave:** COVID-19. SARS-CoV-2. Sistema nervoso central. Alterações neurológicas. Neurofisiopatologia.

**Abstract:** The new coronavirus,



called SARS-Cov-2, discovered in December 2019 in Wuhan, China, is already responsible for more than 3 million deaths worldwide, according to the WHO. The virus is responsible for attacking the respiratory, digestive and nervous systems, invading the cells of these systems that have the angiotensin-converting enzyme receptor 2 (ACE-2). The disease is being continuously studied and new scientific findings are being discovered every day. One of the most relevant guidelines is the involvement of the central nervous system by the coronavirus. Several cases have reported neurological symptoms such as headache, anosmia, ageusia, dizziness, seizures and in more severe cases acute cerebrovascular disease, encephalopathies and Guillain-Barré syndrome. In this context, some hypotheses were raised as to how

this neuroinvasion would occur and two routes are pointed out as the main ones: neuronal and hematogenic. Given this scenario, we carried out this work with the aim of better understanding the role of SARS-CoV-2 in the central nervous system and its neurotropism, through a narrative review of the literature. A search for scientific articles was carried out using SciELO, Scholar Google and SpringerLink, using the keywords COVID-19, SARS-CoV-2, central nervous system, neurological changes and neurophysiopathology. We seek only complete review articles published in the last year and a half, in Portuguese, English and Spanish. The exclusion criteria were incomplete articles, with more than one and a half years published. During the search, 48 articles were found, of which 24 fit the specific selection criteria.



**Keywords:** COVID-19. SARS-CoV-2. Central nervous system. Neurological alterations. Neurophysiopathology.

## INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, surgiram relatos de uma nova doença com caráter pneumônico na cidade de Wuhan, na província de Hubei, China (Costa et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Silva, Marília Rosa et al., 2020). Posteriormente, descobriu-se que ela era causada por um novo vírus da família Coronaviridae e recebeu o nome de SARS-CoV-2, por apresentar semelhanças com o já existente SARS-CoV (Costa et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020). Por conta de ser um novo coronavírus que surgiu em 2019, a patologia que ele causa foi nomeada de doença do coronavírus de 2019 ou sim-

plesmente COVID-19.

Os coronavírus são envelopados com genoma de RNA de fita simples de sentido positivo e possuem tropismo pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) presente em todo o epitélio respiratório, o que justifica o desenvolvimento da Síndrome Respiratória Aguda Grave em pacientes com COVID-19. Além disso, a ECA-2 pode ser encontrada em neurônios, células da glia, astrócitos, oligodendrócitos e células musculares, o que representa uma possibilidade do SARS-CoV-2 atacar o sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP) (Accorsi et al., 2020; Costa et al., 2020; Costa e Silva-Pinto, 2020; Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Needham et al., 2020; Silva, Marília et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020).

Indícios desse acometimento neurológico podem ser



evidenciados a partir dos sintomas desenvolvidos pelos pacientes com COVID-19, tais como cefaleia, tontura, hipo/anosmia e hipo/ageusia, representando os sinais mais leves (Accorsi et al., 2020; Ahmad e Rathore, 2020; Al-Sarraj et al., 2020; Brito e Silva, 2020; Costa et al., 2020; Costa e Silva-Pinto, 2020; Felice et al., 2020; Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Josephson e Kamel, 2020; Koralnik e Tyler, 2020; Leonardi et al., 2020; Needham et al., 2020; Neta et al., 2020; Nunes et al., 2020; Oliveira e Ferreira, 2020; Román et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020; Silva, Marília et al., 2020; Tsivgoulis et al., 2020; Yavarpour-Bali e Ghase-mi-Kasman, 2020; Zhou et al., 2020). Devido ao aparecimento cada vez mais de tais sintomas, estudos foram feitos e duas vias de entrada do vírus ao sistema nervoso são sugeridas: a neuronal, na qual o vírus é transportado por axônio até os corpos celulares de neurônios do SNC e do SNP, e a hematogênica, na qual o vírus adentra o sistema nervoso por meio das células endoteliais da barreira hematoencefálica, anteriormente fragilizada devido a



uma tempestade de citocinas ou à lesão cerebral por falta de oxigênio, decorrente do envolvimento pulmonar que resulta em uma redução de oxigênio circulante, levando ao acúmulo de metabólitos tóxicos que causam edema cerebral (Leonardi et al., 2020, Silva, Bruno et al., 2020; Silva, Marília et al., 2020).

Dessa forma, a inflamação causada pelo vírus seria responsável por diversas manifestações neurológicas.

## RESULTADOS

A seguir, segue uma tabela para sumarizar todas as informações que obtemos a partir dos 24 artigos que foram aceitos seguindo os critérios específicos de seleção.

Autor	Ano	Sinais/sintomas neurológicos	Mecanismos de infecção às células alvo	Áreas e células do SNC afetadas
Accorsi et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefaleia</li> <li>• Tontura</li> <li>• Redução do nível de consciência</li> <li>• Hiposmia</li> <li>• Hipogeusia</li> <li>• Meningite</li> <li>• Encefalite</li> <li>• Encefalopatia</li> <li>• AVC/AVE</li> <li>• Síndrome de Guillian-Barré</li> </ul>	Ligação da glicoproteína de pico ( <i>Spike Protein</i> ) presente no envelope viral com o receptor de ECA-2 na célula alvo, com consequente endocitose do vírus e sua reprodução dentro da célula	Neurônios Células da glia



Ahmad e Rathore	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Tontura</li> <li>• Delírio</li> <li>• Hipogeusia</li> <li>• Neuragia</li> <li>• Ataxia</li> </ul>	<p>Através do receptor da enzima de conversão 2 da angiotensina (ACE 2)</p> <p>Após a entrada na célula, o RNA do vírus é liberado no citoplasma subsequentemente traduzido e replicado</p> <p>Após a formação da proteína do envelope e incorporação de RNA nele, o vírus é liberado na circulação</p> <p>Invasão de terminais nervosos periféricos por CoV através da sinapse</p>	Células da glia
Al-Sarraj et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anosmia</li> <li>• Hipogeusia</li> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Náuseas</li> <li>• Alteração da consciência</li> <li>• Pneumonia (em casos mais graves)</li> <li>• Tontura</li> <li>• Ansiedade</li> <li>• Depressão</li> <li>• Insônia</li> <li>• Angústia mental</li> <li>• Mialgia</li> <li>• Perda de paladar e olfato</li> </ul>	<p>O SARS-CoV e o SARS-CoV-2 mostraram se engajar com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) liberando a subunidade S1 e desencadeando a conformação pré e pós fusão transição empregando a serina proteína protease celular TMPRSS2 para iniciação de proteína</p> <p>O vírus pode utilizar os receptores da ECA2 em células endoteliais, seguido por brotamento subsequente de partículas virais do endotélio capilar danificando-os obtendo acesso através do sangue-cérebro barreira e iniciando brotamento viral através da interação com receptores de ECA2 nos neurônios</p>	<p>Neurônios</p> <p>Nervos cranianos</p> <p>Células endoteliais</p> <p>Células imunes</p>



			<p>Um outro mecanismo de envolvimento do SNC vem de notificações de encefalite autoimune em pacientes com COVID-19</p> <p>O vírus se liga às células do SNC por meio de interação entre a glicoproteína spike (S) e os receptores de ECA2</p>	
Brito e Silva	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tontura</li> <li>• Cefaleia</li> <li>• Alteração de consciência</li> <li>• Convulsões</li> <li>• Ataxia</li> <li>• Eventos cerebrovasculares agudo</li> <li>• Odinofagia</li> <li>• Fadiga</li> <li>• Mialgias</li> <li>• Artralgias</li> <li>• Distúrbios súbitos do olfato ou paladar</li> <li>• Náuseas</li> </ul>	<p>Há teorias de que exista uma possível relação entre o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2)</p> <p>Existe também outra possibilidade sobre a neuro invasão que é através da via neural trans-sináptica por meio dos nervos olfativos</p>	<p>Neurônios Células da glia</p>
Costa e Silva-Pinto	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefaleia</li> <li>• Anosmia</li> <li>• Ageusia</li> <li>• Doença cerebrovascular aguda</li> <li>• Infecção do SNC</li> <li>• Encefalopatia</li> <li>• Crises epiléticas</li> <li>• Síndrome de Guillain-Barré</li> </ul>	<p>Proteínas de superfície do vírus se ligam ao receptor de ECA-2 das células alvo</p>	<p>Neurônios Micróglia Astrócitos Oligodendrócitos</p>
Costa et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor de cabeça (cefaleia)</li> <li>• Tontura</li> <li>• Prejuízo da consciência</li> <li>• Ataxia</li> <li>• Doença cerebrovascular aguda</li> <li>• Epilepsia</li> <li>• Hipogeusia</li> <li>• Hiposmia</li> <li>• Hipopsia</li> <li>• Neuralgia</li> </ul>	-	<p>Neurônios Células da glia</p>





		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalite</li> <li>• Meningite</li> <li>• Encefalomielite</li> <li>• Síndrome de Guillain-Barré</li> </ul>		
Felice et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perda de olfato (anosmia) e paladar</li> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Encefalopatia hipóxica ou isquêmica</li> <li>• Doença cerebrovascular aguda</li> <li>• Consciência prejudicada</li> <li>• Encefalopatia necrosante hemorrágica aguda</li> <li>• Agitação proeminente</li> <li>• Confusão</li> </ul>	<p>O estudo aponta a possível hipótese de que uma inflamação sistêmica, desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2, pode contribuir ainda mais para a ocorrência de processos neuro-inflamatórios e aumentar a suscetibilidade dos pacientes às síndromes neurológicas</p> <p>Além disso, os pesquisadores sugerem que o impacto do SARS-CoV-2 pode levar a alterações neurológicas diretamente ou piorar as condições neurológicas pré-existentes</p>	-
Iadecola et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mal-estar</li> <li>• Tontura</li> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Perda do olfato e do paladar</li> <li>• Alterações no estado mental (confusão, desorientação, agitação e sonolência)</li> <li>• Delírio</li> <li>• Convulsões</li> <li>• Encefalites</li> <li>• Encefalopatias</li> <li>• AVC isquêmico</li> <li>• Encefalomielite disseminada aguda</li> <li>• Encefalopatia necrotizante hemorrágica aguda</li> <li>• Síndrome de Guillain-Barré</li> </ul>	<p>O SARS-CoV-2 utiliza a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor principal; Ele necessita do processamento proteolítico da sua proteína spike pela protease transmembranar, serina 2 (TMPRSS2) para uma invasão celular mais eficiente</p>	Neurônios Micróglia



Jarrahi et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Náusea e tontura</li> <li>• Anosmia</li> <li>• Ageusia</li> <li>• Mialgia e fadiga</li> <li>• Confusão mental</li> <li>• Desorientação</li> <li>• Convulsões</li> <li>• Ataxia</li> <li>• Dor neuronal</li> <li>• Visão prejudicada</li> <li>• Síndrome de Guillain-Barré</li> </ul>	<p>A proteína <i>spike</i> densamente glicosilada se liga com alta afinidade com a ACE-2, fornecendo um mecanismo de invasão viral às células do hospedeiro;</p> <p>A proteína <i>spike</i> pode afetar as células da BHE, fornecendo um mecanismo adicional de entrada no SNC</p>	<p>Células do endotélio cerebral;</p> <p>Células musculares lisas;</p> <p>Neurônios;</p> <p>Células da glia</p>
Josephson e Kamel	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estado mental alterado</li> <li>• Doenças cerebrovasculares agudas</li> <li>• AVC isquêmico</li> <li>• Estado confusional inespecífico</li> <li>• Delírio</li> <li>• Encefalopatia, encefalite</li> <li>• Síndrome de Guillain-Barré</li> <li>• Distúrbio muscular caracterizado por mialgias e</li> </ul>	<p>A invasão viral pode ocorrer através da entrada no nível do nervo olfatório, por meio da infecção viral no epitélio nasal</p> <p>Outras hipóteses são que a transmissão pode ocorrer através do endotélio vascular, por meio da transferência transsináptica através de neurônios</p>	<p>Neurônios</p> <p>Nervo olfatório no epitélio nasal</p> <p>Barreira hematoencefálica</p>



		níveis elevados de creatina quinase no soro • Perda do olfato	infectados ou ainda pela migração de glóbulos brancos através da BHE	
Koralnik e Tyler	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fadiga</li> <li>• Tontura</li> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Consciência prejudicada</li> <li>• Convulsões</li> </ul>	A proteína de pico do SARS-CoV-2 liga-se ao seu receptor celular, o conversor de angiotensina 2 (ACE2), que também atua como receptor para SARS-CoV-2	-
Leonardi et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificuldade respiratória</li> <li>• Hiposmia e anosmia</li> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Tontura</li> <li>• Consciência comprometida</li> <li>• Doença cerebrovascular aguda</li> <li>• Ataxia</li> <li>• Convulsões</li> <li>• Hipogeusia</li> <li>• Síndrome de hipoventilação central congênita (“Maldição de Ondina”)</li> <li>• Delírio</li> <li>• Mialgia</li> <li>• Lesão muscular</li> <li>• Disgeusia</li> <li>• Disartria</li> <li>• Alodínia</li> <li>• Acroparestesia</li> <li>• Encefalite</li> </ul>	O estudo questiona o possível mecanismo de ação do vírus e levanta a hipótese de que a SARS-CoV-2 pode causar sequelas neurológicas por meio da inflamação, uma vez que foram observados biomarcadores inflamatórios elevados em pacientes com COVID-19	<p>Nervo olfatório</p> <p>Tálamo</p> <p>Tronco cerebral</p> <p>Placa cribiforme</p>
Meira et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mialgia</li> <li>• Fadiga</li> <li>• Anosmia e hiposmia</li> <li>• Tontura</li> <li>• Cefaleia</li> <li>• Encefalopatia</li> </ul>	O receptor alvo, com o qual o vírus se liga e é internalizado na célula, é o conversor de angiotensina receptor da enzima 2 (ECA2)	<p>Células gliais</p> <p>Nervos medulares</p> <p>Nervo periférico</p> <p>Nervo olfatório</p> <p>Bulbo olfatório</p> <p>Cérebro e tronco encefálico</p>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatia</li> <li>• Hipogeusia</li> <li>• Ataxia</li> <li>• Alteração do paladar</li> </ul>	Terminações nervosas periféricas	Cérebro e tronco encefálico Células da glia
Needham et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tontura</li> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Consciência prejudicada</li> <li>• Anosmia</li> <li>• Ageusia</li> <li>• Síndrome de Guillain-Barré</li> <li>• Mielite transversa</li> <li>• Encefalomielite disseminada aguda</li> </ul>	ACE-2 e TMPRSS2 como correceptores chave para o vírus infectar a célula-alvo; Estão presentes em diversos tipos de tecidos, porém sua expressão é baixa no tecido cerebral	Oligodendrócitos (única célula do sistema nervoso que possui os dois correceptores chave)
Neta et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefaleia</li> <li>• Anosmia</li> <li>• Parestesia</li> <li>• Afasia</li> <li>• Convulsões</li> <li>• Doença cerebrovascular aguda</li> <li>• Distúrbio consciente</li> <li>• Lesão muscular esquelética</li> <li>• Agitação extrema</li> <li>• Confusão mental</li> <li>• Delírio</li> <li>• AVC isquêmico agudo e subagudo</li> </ul>	-	-
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença cerebrovascular aguda</li> <li>• Distúrbio consciente</li> <li>• Trombose venosa cerebral</li> <li>• Hemorragia intra-cerebral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Via principal da infecção do SNC por vírus neurotrópicos e a via olfativa, afetam a mucosa nasal, pode entrar no cérebro através do trato olfativo desde os estágios iniciais da infecção podem migrar do bulbo olfativo para o córtex, os gânglios da base e o mesencefalo, que são afetados durante a propagação.</li> <li>• Quando o SARS-CoV-2 infecta células que expressam a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2) e os receptores de</li> </ul>	



Nunes et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polineuropatia</li> <li>• Encefalite</li> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Disgeusia</li> <li>• Consciência prejudica</li> <li>• Tontura</li> <li>• Diminuição da consciência</li> <li>• Convulsão</li> <li>• Disfunções olfativas e gustativas</li> <li>• Agitação</li> <li>• Confusão</li> <li>• Irritabilidade</li> <li>• Náuseas</li> <li>• Hiposmia</li> </ul>	<p>superfície TMPRSS2 o ciclo viral induz a célula a sofrer piroptose que resulta na liberação de padrões moleculares associados ao dano, como por exemplo ATP, ácidos nucleicos e oligômeros de ASC. A sinalização paracrina em células epiteliais e macrófagos alveolares induz a inflamação local mediada pelos fatores inflamatórios. Essas moléculas sinalizam a anafilaxia e diapedese de monócitos circulantes e linfócitos para a zona de infecção promovendo um feedback positivo na inflamação local mediada pela liberação de Interferon-gama (IFN<math>\gamma</math>) pelos linfócitos. O acúmulo de células imunes e a superprodução de mediadores inflamatórios podem lesionar o trato respiratório</p>	<p>Ventriculo lateral direito Lobo temporal mesial direito Hipocampo Neurônios da medula oblonga LCR</p>
Oliveira e Ferreira	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paresias</li> <li>• Estado mental alterado</li> <li>• Afasia</li> <li>• Disartria</li> <li>• Ataxia</li> <li>• Hemiplegia</li> <li>• AVC</li> <li>• SGB</li> <li>• Encefalite</li> </ul>	<p>Acredita-se que possa ocorrer uma invasão por via transsináptica em células nervosas infectadas, via bulbo olfatório, endotélio vascular infectado ou por leucócitos que migram através da BHE</p>	<p>Neurônios Células endoteliais</p>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefaléia</li> <li>• Diminuição da responsividade</li> <li>• Anosmia e hiposmia</li> <li>• Hipogeusia e disgeusia</li> <li>• Agitação</li> <li>• Delírio</li> <li>• Consciência prejudicada</li> <li>• Falta respiratória</li> </ul>	<p>A entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira é mediada pelos peplômeros (ou espículas - glicoproteína); o vírus usa a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2)</p>	<p>Nervo craniano I Centros respiratórios do</p>



Román et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falha respiratória</li> <li>• AVC isquêmico</li> <li>• Trombose venosa cerebral</li> <li>• Hemorragia intracerebral e subaracnóide</li> <li>• Encefalopatia necrosante hemorrágica aguda</li> <li>• Síndrome de hipoperfusão frontal</li> <li>• Convulsões</li> <li>• Encefalopatia</li> <li>• Meningite</li> <li>• Encefalite</li> <li>• Mielite</li> <li>• Síndrome de Guillain-Barré</li> <li>• Síndrome de Miller Fisher</li> <li>• Polineurite craniana</li> <li>• Miopatia viral com rabdomiólise</li> <li>• Meningoencefalite</li> </ul>	<p>angiotensina 2 (ACE2) como receptor para infectar células epiteliais brônquicas ciliadas e pneumócitos tipo II, como também para infectar células endoteliais do pulmão, coração, rim, intestinos e cérebro, uma vez que este receptor está igualmente presente nessas células</p> <p>Após se ligarem ao receptor, os vírus fundem seu envelope com a membrana da célula hospedeira e os nucleocapsídeos alcançam a célula-alvo, envolvendo mudanças conformacionais dos peplômeros</p>	<p>Células respiratórias do rinencéfalo e do tronco cerebral</p> <p>Bulbo olfatório</p> <p>Nervo olfatório</p> <p>Nervo trigêmeo</p> <p>Gânglios da raiz dorsal e gânglios autônomos</p> <p>Cérebro, neurônios e células da glia</p> <p>Núcleos do mesencéfalo (rafe dorsal)</p> <p>Núcleo motor dorsal do vago</p> <p>Núcleo do trato solitário</p>
Silva, Bruno et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tontura</li> <li>• Cefaleia</li> <li>• Mialgias e astenia</li> <li>• Cansaço e fadiga</li> <li>• Encefalopatias</li> <li>• Anosmia e hiposmia</li> <li>• Ageusia, disgeusia e hipogeusia</li> <li>• Encefalites</li> <li>• Polineuropatia aguda (síndrome de Guillain-Barré e suas variantes)</li> <li>• AVC</li> <li>• Lesão muscular</li> <li>• Alteração do estado de consciência</li> <li>• Ataxia</li> <li>• Convulsões</li> <li>• Síndrome confusional</li> <li>• Polirradiculoneuropatia</li> <li>• Encefalomielite disseminada aguda</li> <li>• Hemorragia cerebral</li> </ul>	<p>O vírus utiliza o receptor de angiotensina 2 (ECA2) como porta de entrada nas células do hospedeiro</p>	<p>Células endoteliais e corpos celulares de neurônios em secções do lobo frontal</p>



Silva, Marilia et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tontura</li> <li>• Anosmia</li> <li>• Hipogeusia</li> <li>• Neuralgia</li> <li>• Encefalopatias</li> <li>• Doenças cerebrovasculares agudas</li> <li>• Lesão muscular esquelética</li> <li>• Delirium</li> <li>• Convulsões</li> <li>• AVC/AVE</li> <li>• Cefaleia</li> <li>• Alteração do nível de consciência</li> <li>• Encefalite</li> <li>• Meningite</li> <li>• Fadiga</li> <li>• Mialgia</li> <li>• Síndrome de Guillain-Barré</li> <li>• Síndrome de Miller-Fisher</li> <li>• Ageusia</li> </ul>	O vírus utiliza o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) para se aderir às células do hospedeiro	Células da glia no cérebro Neurônios da coluna vertebral
Souza Gomes et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desvio da comissura labial à esquerda</li> <li>• Lagoftalmo ipsilateral</li> <li>• Dispneia</li> <li>• Odinofagia</li> <li>• Otalgia</li> <li>• Mialgias</li> <li>• Anosmia</li> <li>• Ageusia</li> <li>• Diplopia</li> <li>• Oftalmoparesia internuclear direita</li> <li>• Paralisia oculomotora fascicular direita</li> <li>• Ataxia</li> <li>• Arreflexia</li> <li>• Dissociação albumino citológica</li> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Paralisia bilateral do abducente</li> <li>• Mau estado geral</li> <li>• Hemiparesia esquerda</li> </ul>	O SARS-CoV-2 é desencadeado pela ligação da proteína spike do vírus à Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2)	Neurônios Células da glia



Tsivgoulis et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tontura</li> <li>• Cefaleia</li> <li>• Mialgia</li> <li>• Hipogeusia</li> <li>• Hiposmia</li> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Convulsão</li> <li>• Delírio</li> <li>• Sintomas de derrame</li> <li>• Agitação</li> </ul>	O estudo necessita de mais dados para estabelecer os mecanismos causais	-
Yavarpour-Bali e Ghasemi-Kasman	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Náusea</li> <li>• Vômito</li> <li>• Languidez</li> <li>• Mialgia</li> <li>• Caminhada instável</li> <li>• Anosmia e hiposmia</li> <li>• Ageusia</li> <li>• Hemorragia cerebral</li> <li>• Meningite</li> <li>• Encefalite</li> <li>• Alterações na consciência</li> <li>• Hipóxia</li> <li>• AVC isquêmico agudo</li> <li>• Encefalopatia hemorrágica necrosante aguda</li> <li>• Mielite aguda</li> <li>• Lesão do músculo esquelético</li> <li>• Doenças cerebrovasculares</li> <li>• Esclerose hipocampal</li> <li>• Síndrome de Guillain-Barré</li> </ul>	A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) é um receptor na superfície das células humanas necessário para a entrada do SARS-CoV-2 nas células, por meio da ligação da proteína spike (S) a esse receptor	<p>Nervos cranianos</p> <p>Centro respiratório no tronco cerebral</p> <p>Cérebro</p> <p>Medula espinhal</p> <p>Bulbo olfatório</p> <p>Nervo olfatório</p> <p>Neurônios receptores olfatórios (NROs)</p> <p>Células da glia</p> <p>Nervo trigêmeo</p> <p>Fibras sensoriais do nervo vago</p> <p>Lobos temporais</p> <p>Hipocampo</p> <p>Tálamo</p>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Tontura</li> <li>• Confusão</li> <li>• Dispneia</li> <li>• Ageusia e hipogeusia</li> <li>• Anosmia e hiposmia</li> <li>• Hipóxia</li> <li>• Neuralgia</li> </ul>	<p>Existem essencialmente duas rotas principais para os vírus entrarem no SNC: disseminação retrógrada hematogênica ou neuronal</p> <p>Na entrada hematogênica, um vírus pode infectar células endoteliais da BHE para obter acesso ou infectar leucócitos para disseminação no SNC</p>	Neurônios





Zhou et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consciência prejudicada</li> <li>• Ataxia</li> <li>• Lesão do músculo esquelético</li> <li>• Deficiência quimiossível</li> <li>• Doença cerebrovascular aguda (AVC isquêmico agudo, trombose venosa cerebral, hemorragia cerebral e subaracnóide)</li> <li>• Meningite e encefalite</li> <li>• Encefalopatia hemorrágica necrotizante aguda</li> <li>• Síndrome de Guillain-Barré aguda</li> </ul>	<p>O SARS-CoV-2 também pode se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) expressa no endotélio capilar de BHE para obter acesso ao SNC</p> <p>Por outro lado, também foi descoberto que o SARS-CoV pode infectar monócitos e macrófagos para migrar através da BHE</p> <p>Como segunda principal via de entrada no SNC, alguns vírus infectam neurônios na periferia e usam a maquinaria de transporte axonal para entrar no SNC via nervo craniano</p>	<p>Células da glia</p> <p>Células endoteliais e do músculo liso arterial cerebrais</p> <p>Nervos cranianos</p> <p>Neurônios receptores olfatórios</p> <p>Placa cribriforme no bulbo olfatório do cérebro</p>
-------------	------	---	---	--

## VIA NEURONAL

Diversos estudos publicados sobre o novo coronavírus relatam o seu tropismo pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), sendo ela o principal receptor celular que o SARS-CoV-2 utiliza para infectar as células (Accorsi et al., 2020; Costa e Silva-Pinto, 2020; Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Needham et al., 2020; Román et

al., 2020; Zhou et al., 2020). Ela faz parte da regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sendo responsável por converter a angiotensina I em angiotensina II (Jarrahi et al., 2020). Desse modo, o vírus se liga à ECA-2 por meio da sua proteína spike (S) presente no envelope viral, fundindo-o com a membrana da célula hospedeira e liberando o nucleocapsídeo viral para dentro dela (Accorsi et al., 2020;



Ahmad e Rathore, 2020; Costa e Silva-Pinto, 2020; Yavarpour-Bali e Ghasemi-Kasman, 2020; Zhou et al., 2020), necessitando do processamento proteolítico da proteína S pela protease transmembranar serina 2 (TMPRSS2) para uma invasão celular mais eficiente (Iadecola et al., 2020; Needham et al., 2020). Por ser amplamente expressa em diversas células epiteliais humanas, em especial as células do epitélio cerebral, a invasão neuronal pela ligação do SARS-CoV-2 com ECA-2 é considerada a principal e mais importante via para o acometimento do sistema nervoso central na COVID-19 (Al-Sarraj et al., 2020; Román et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Dessa forma, a infecção do sistema nervoso central por meio da via neuronal acontece pelo transporte retrógrado axonal transsináptico do SARS-CoV-2

até os corpos celulares de neurônios centrais e/ou periféricos (Brito e Silva, 2020; Costa et al., 2020; Oliveira e Ferreira, 2020). A principal rota de invasão do SNC por essa via é através dos nervos cranianos, os quais são alcançados por meio de neurônios periféricos (Zhou et al., 2020). Entre essas células nervosas que possibilitam a chegada do SARS-CoV-2 ao sistema nervoso central, os neurônios olfativos terminais apresentam destaque em relação às outras, uma vez que a principal entrada do vírus no hospedeiro é por meio do trato respiratório (Jarrahi et al., 2020; Nunes et. al., 2020). Desse modo, ele consegue infectar o nervo olfatório (nervo craniano I) pelo contato dos dendritos projetados na cavidade nasal com o epitélio olfativo e com a lâmina cribriforme do osso etmoide, deslocando-se pelo axônio dessas células



nervosas até o bulbo olfatório no cérebro (Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Leonardi et al., 2020; Zhou et al., 2020). Outros dois nervos periféricos usados pelo SARS-CoV-2 são o trigêmeo (nervo craniano V) e o vago (nervo craniano X), que inervam outras partes do sistema respiratório, tais como laringe, traqueia e pulmões, atingindo o cérebro por meio do tronco encefálico (Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020; Yavarpour-Bali e Ghasemi-Kasman, 2020).

## VIA HEMATOGENICA

O SNC é protegido por uma barreira especializada responsável pela manutenção da homeostase neuronal, chamada de barreira hematoencefálica (BHE). Ela se localiza entre o encéfalo e os vasos sanguíneos, a

membrana aracnoide e o líquido cefalorraquidiano, tendo como principal função selecionar as substâncias de baixo tamanho molecular que vêm dos tecidos periféricos, através do sangue, em direção ao sistema nervoso central. O mínimo estresse na barreira pode danificar a sua seletividade, deixando o SNC sujeito à entrada de substâncias possivelmente agressivas ao ambiente e levando a um estado inflamatório (Accorsi et al., 2020).

A inflamação é a primeira linha de defesa contra patógenos e sabe-se que o sistema imune inato responde a tais invasores liberando citocinas e moléculas pró-inflamatórias, que, em situações de liberação excessiva devido a um estímulo incessante, podem levar a dano tecidual (Jarrahi et al.). Na COVID-19, há um aumento nos níveis de linfócitos no sangue, proteína C rea-



tiva (PCR), IL-2, IL-7, IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$  no plasma, devido à ligação do vírus aos receptores de ECA-2. O aumento de tais citocinas e moléculas inflamatórias, principalmente IL-6, INF- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , é primordial para a formação de uma tempestade de citocinas, que será responsável pela ruptura da barreira hematoencefálica, propiciando a invasão do vírus ao SNC. Além disso, doenças cardiovasculares e neurológicas pré-existentes podem, sozinhas ou em combinação com citocinas, aumentar a permeabilidade da BHE (Iadecola et al., 2020).

De acordo com estudos, a infecção pelo SARS-Cov-2 no SNC por meio da via hematogênica pode ocorrer através de células endoteliais ou linfócitos infectados que atravessam a BHE fragilizada por um estado de inflamação, relacionado à

tempestade de citocinas causada pelo vírus. Nessa perspectiva, foi visto que a infecção das células endoteliais pode levar ao rompimento de capilares, o que pode levar a sangramentos e infarto hemorrágico, achados recorrentes em pacientes com COVID-19 (Aj-Sarraj et al., 2020). Ademais, a ligação do vírus aos receptores de ECA-2 nas células endoteliais pode levar a uma hipertensão que seria responsável por sangramento intravertebral e hemorragia subaracnoidea (Román et al., 2020). Já no tocante à invasão pelos monócitos pelos macrófagos (Zhou et al., 2020), acredita-se que essas células infectadas sejam provenientes de diapedese no sítio de primo infecção no trato respiratório (Aj-Sarraj et al., 2020; Costa et al., 2020; Nunes et al., 2020). Essas células são recrutadas para o sistema respiratório na tentativa de mediar a infecção,



porém terminam infectadas. Ao entrarem na corrente sanguínea, transportam o vírus para outros órgãos, como o cérebro, atingindo preferencialmente o tronco cerebral e o tálamo, resultando na supressão do impulso cardiorrespiratório central (Al-Sarraj et al., 2020; Leonardi et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020).

Nesse contexto, foi demonstrado que o SARS-CoV-2 pode entrar no cérebro pela eminência mediana do hipotálamo, de outros órgãos circunventriculares, como os gânglios autônomos da raiz dorsal e gânglios autônomos (incluindo cardíacos), e pela placa cribiforme do osso etmoide, locais onde a BHE possui pequenas aberturas nas paredes dos capilares (Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Leonardi et al., 2020; Romàn et al., 2020). Assim, após entrar no SNC, o vírus é capaz de infectar

células neuronais que têm o receptor de ECA-2, como células da glia, os neurônios e as células do epitélio vascular, o que foi sugerido em estudos *in vitro* e *in vivo* (Tsivgoulis et al., 2020). Além disso, ao chegar ao SNC, os monócitos infectados promovem uma inflamação mais forte, liberando citocinas pró-inflamatórias responsáveis pelo recrutamento de mais células de defesa (Oliveira e Ferreira, 2020).

## **TEMPESTADE DE CITOCINAS**

Como citado anteriormente, diversos estudos demonstram que a tempestade de citocinas causada tanto pela entrada do vírus nas primeiras células a serem infectadas quanto pela invasão ao SNC é de grande importância para o estado de inflamação instalado no organismo,



responsável por diversos sintomas (Leonardi et al., 2020; Silva, Marília et al., 2020). Em estudos feitos com pacientes com quadros severos de COVID-19, foram detectados altos níveis de monócitos inflamatórios, como CD14+ e CD16+, que seriam responsáveis pela liberação de citocinas e moléculas pró-inflamatórias, principalmente IL-6, levando a uma alteração na resposta imune inata, na qual a produção e a liberação dessas citocinas ocorrem de forma exagerada, desencadeando danos no organismo (Accorsi et al., 2020).

Ao infectar a célula, o SARS-CoV-2 promove dano e morte por piroptose, na qual a célula libera citocinas e quimioquinas inflamatórias, tais como IL-6, IFN- $\gamma$ , MCP1 (proteína 1 quimioatratante de monócitos) e IP-10, o que recruta macrófagos e monócitos para o local da in-

flamação, que, ao chegarem, acabam sendo infectadas, levando a uma maior produção de mediadores inflamatórios, proteases e espécies reativas de oxigênio, responsáveis pelo alto dano ao órgão infectado (Accorsi et al., 2020; Brito e Silva, 2020).

Nessa perspectiva, a tempestade inflamatória pode ser responsável pela destruição de células endoteliais ou pela hipercoagulação, formando coágulos sanguíneos e dificultando a perfusão sanguínea em órgãos, como o cérebro. Algumas complicações podem aparecer a partir desse ponto, como a encefalopatia necrosante hemorrágica, o acidente vascular cerebral, delírio e convulsões (Jarrahi et al., 2020; Román et al., 2020; Tsigoulis et al., 2020).

Além disso, a produção elevada de citocinas contribui para a fragilização da barreira



hematoencefálica, que, como supracitado, pode levar à infecção do SNC (Brito e Silva, 2020; Oliveira e Ferreira, 2020; Silva, Bruno et al., 2020). Ademais, doenças cardiovasculares e neurológicas pré-existentes, sozinhas ou em combinação à tempestade de citocinas, podem aumentar a permeabilidade da BHE (Iadecola et al., 2020)

### **SINTOMAS MAIS SEVEROS**

Os sintomas aparecem entre dois e 14 dias após a infecção e qualquer pessoa pode apresentar sintomas leves ou severos da doença. Acredita-se que cerca de 14% dos pacientes admitidos em unidades de cuidados intensivos (nível três) apresentam manifestações neurológicas antes de intervenção terapêutica. O tempo para recuperação é longo e o período de transmissibilidade do

vírus é ainda mais alto (Costa e Silva-Pinto, 2020).

### **Infecção do SNC**

A COVID-19 afeta diferentes pessoas de diferentes maneiras. A maioria das pessoas infectadas apresenta sintomas leves a moderados da doença e, dependendo da gravidade da doença, elas podem ou não ser hospitalizadas. Os sintomas neurológicos mais comuns da infecção por SARS-CoV-2 são a cefaleia, a anosmia e a ageusia. A cefaleia é um sintoma inespecífico que acomete até um terço dos doentes e a sua patofisiologia permanece desconhecida, embora a ativação de neurônios nociceptivos por mecanismos neuroinflamatórios seja plausível. A anosmia e ageusia, com prevalências de até 88% em algumas séries europeias, embora não específicas, no atual



contexto e na ausência de sintomas de obstrução nasal e rinite, podem ser marcadores precoces para o diagnóstico de doentes pouco sintomáticos. Outras manifestações neurológicas incluem doença cerebrovascular aguda, infecção do sistema nervoso central, encefalopatia, crises epiléticas e manifestações neuromusculares (Costa e Silva-Pinto, 2020).

### **Doença cerebrovascular**

As doenças cerebrovasculares são quaisquer patologias que atingem os vasos dos cérebros, podendo danificar o funcionamento e a estrutura dele a longo prazo. Elas acontecem quando as condições de circulação do fluxo sanguíneo são dificultadas de forma momentânea ou permanente em uma área do cérebro, além de estarem presentes entre as comorbidades de pacientes

com COVID-19 que desenvolvem complicações respiratórias graves (Neta et al., 2020). Nessa perspectiva, a doença cerebrovascular aguda ocorre apenas em uma minoria de pacientes com fatores de risco usuais e que estão associados a um resultado ruim (Silva, Marília et al., 2020). No entanto, com o aumento do número de casos graves de COVID-19, observou-se que esses pacientes estavam mais suscetíveis a desenvolver alguma doença cerebrovascular, tais como acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), acidente vascular cerebral hemorrágico ou trombose venosa cerebral (Román et al., 2020; Silva et al., 2020).

### **Encefalopatia**

Apesar de inespecífica e não diretamente relacionada com a invasão do SNC, a encefalopa-





tia é um sinal de mau prognóstico e de doença grave, com grande probabilidade de morbimortalidade associada (Silva, Bruno et al., 2020). A encefalopatia ocorre frequente e concomitantemente a infecções de maior gravidade. Especialistas descrevem a coagulação intravascular disseminada e o tromboembolismo venoso induzido pelo SARS-CoV-2 como uma disfunção da coagulação, que provavelmente explicaria manifestações cerebrovasculares da COVID-19 como trombose venosa cerebral ou hemorragia intracerebral (Nunes et al., 2020).

A encefalopatia de causa tóxico-metabólica é uma complicação frequentemente descrita, possivelmente originada por mecanismos inflamatórios que desencadeiam tempestade de citocinas, sépsis e disfunção renal (Costa e Silva-Pinto, 2020). O primeiro caso de encefalopatia

necrosante aguda decorrente de COVID-19 foi reportado pela equipe do médico Neo Poyadji do Departamento de Radiologia do Henry Ford Health System, localizado em Detroit, Michigan, EUA, em fevereiro de 2020 (Accorsi et al., 2020). A encefalopatia necrosante aguda é um distúrbio raro devido a infecções virais que ocorrem provavelmente como consequência da tempestade de citocinas, com consequente rompimento da BHE e danos diretos ao parênquima, levando à disfunção cerebral. Esse acometimento foi relatado recentemente em pacientes com SARS-CoV-2, resultando em convulsões, confusão mental e acometimento hepático (Silva, Marília et al., 2020). Ela é caracterizada por um quadro neurológico com progressão rápida e deterioração do estado de consciência, associado a lesões cerebrais multifocais simétricas



que envolvem o tálamo, o tronco cerebral, a substância branca e o cerebelo. A infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 em grupos de pacientes em estado grave pode provocar uma resposta hiperinflamatória no organismo, a qual se caracteriza pela hiperativação imunológica, em que as células NK e os linfócitos T citotóxicos não conseguem eliminar os macrófagos ativados, resultando em uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias (Accorsi et al., 2020).

Por fim, nesta pandemia, foram relatados casos de encefalite viral e de meningite pelo SARS-CoV-2, um deles com detecção do vírus por genoma no LCR, em paciente com teste PCR de amostra nasofaríngea negativa, que apresentava ventriculite e encefalite do lobo temporal mesial à ressonância magnética. Há também caso de encefalopa-

tia necrosante hemorrágica aguda associada à COVID-19 (Brito e Silva, 2020).

### **Encefalite**

A encefalite é caracterizada pela inflamação do SNC, envolvendo tanto as meninges como o parênquima cerebral. As encefalites virais são responsáveis por manifestações clínicas agudas e inespecíficas, que variam de acordo com diversos fatores, incluindo a faixa etária do indivíduo e a associação de fatores de risco. As encefalites virais representam um maior potencial de gravidade, predominando um acometimento precoce do sensorio e levando, com mais frequência, ao rebaixamento do nível de consciência (Accorsi et al., 2020).

Por fim, o primeiro caso de COVID-19 com encefalite foi relatado em Pequim, na China,



apresentando convulsões e soluços persistentes. O exame neurológico mostrou resposta pupilar lenta, clone bilateral do tornozelo, sinal bilateral positivo de Babinski e irritação meníngea, sem discrepâncias na tomografia computadorizada. Esse mesmo estudo descreveu alguns outros casos raros de COVID-19 com meningite tuberculosa, o que retrata ainda ser primordial um exame amplo de patógenos para os pacientes com COVID-19 que exibem sintomas relacionados à encefalite ou meningite (Costa et al., 2020).

### **Crises epilépticas**

Crises epilépticas sintomáticas agudas clínicas ou subclínicas podem também ser desencadeadas por alterações metabólicas, hipóxia e disfunção de múltiplos órgãos, mas também

por doença neurológica primária concomitante ou ainda como efeito adverso de fármacos (antibioticoterapia, neurolépticos etc.) (Costa e Silva-Pinto, 2020).

### **Manifestações neuromusculares**

No que concerne às manifestações neuromusculares, têm sido descritos vários casos da Síndrome de Guillain-Barré, onde as alterações neurológicas surgem entre dias e até semanas após a infecção primária por SARS-CoV-2 ou sincronamente com as manifestações respiratórias (Costa e Silva-Pinto, 2020).

### **Mielite**

É uma inflamação que afeta a medula espinhal em toda sua largura (transversal) e, assim, bloqueia a transmissão dos



impulsos nervosos que vão para cima e para baixo da medula espinhal. Foi demonstrado que o SARS-CoV-2 infecta o cérebro e a medula espinhal dos pacientes (Yavarpour-Bali e Ghasemi-Kasman, 2020).

O primeiro caso de envolvimento da medula espinhal foi observado em um homem de 66 anos com apresentação de mielite aguda pós-infecciosa. A mielite aguda foi diagnosticada devido à mielite flácida aguda de baixos membros, incontinência urinária e intestinal e nível sensorial em T10 (Yavarpour-Bali e Ghasemi-Kasman, 2020).

## SEQUELAS

Embora a doença tenha surgido há pouco mais de

um ano, estudiosos já apontam algumas possibilidades de consequências a longo prazo da COVID-19. É de conhecimento da comunidade científica que os casos mais graves da doença são os mais propensos a desenvolver sintomas neurológicos, assim como a gravidade dos mesmos tende a ser maior (Costa e Silva-Pinto, 2020; Jarrahi et al., 2020; Neta et al., 2020).

Primeiramente, o elevado neurotropismo do SARS-CoV-2 pode vir a ser determinante para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, tais como esclerose múltipla (Souza Gomes et al., 2020) e doença de Parkinson (Silva, Marília et al., 2020). Para tal, aponta-se a hipótese de que a resposta imunológica do organismo contra o vírus possa “ocasionar ou intensificar os mecanismos de neurodegeneração” (Brito e Silva, 2020), vis-



to que a tempestade de citocinas está envolvida na fragilização da BHE e consequente entrada de substâncias pró-inflamatórias (além do próprio SARS-CoV-2), induzindo a uma crescente neuroinflamação e destruição de células do SNC (Accorsi et al., 2020; Iadecola et al., 2020; Neta et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020; Silva, Marília et al., 2020).

“Muitos estudos demonstraram que pacientes com COVID-19 podem desenvolver infarto isquêmico” (Josephson e Kamel, 2020). Esses “pacientes frequentemente apresentam complicações associadas com coagulopatias, como tromboembolismo venoso, síndrome coronariana aguda, infarto do miocárdio e infarto cerebral” (Jarrahi et al., 2020). Provavelmente a causa está relacionada com o tempo de protrombina prolongado, aumento da degradação de fibrinogênio

e anomalias plaquetárias, o que termina por deixar o sangue mais viscoso, ou seja, mais gelatinoso, perdendo sua textura mais líquida. Esse fenômeno termina por elevar as chances de formação de trombos na corrente sanguínea e, por conseguinte, as chances de infarto de qualquer órgão (Jarrahi et al., 2020).

Outra consequência muito relatada é a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) (Accorsi et al., 2020; Costa et al., 2020; Costa e Silva-Pinto, 2020; Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Josephson e Kamel, 2020; Nee-dham et al., 2020; Oliveira e Ferreira, 2020; Román et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020; Silva, Marília et al., 2020; Yavarpour-Bali e Ghasemi-Kasman, 2020; Zhou et al., 2020), que pode surgir durante o curso da doença ou após a cura. Sendo assim, é incerto se a SGB surge coinci-



dentemente com a infecção pelo SARS-CoV-2 ou se ela representa uma causa direta ou indireta da COVID-19 (Jarrahi et al., 2020).

A SGB é uma neuropatologia causada por uma resposta imune exacerbada, resultando em lesões de nervos, principalmente os periféricos ligados à musculatura esquelética (Brito e Silva, 2020; Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Josephson e Kamel, 2020; Korálnik e Tyler, 2020; Needham et al., 2020; Souza Gomes et al., 2020). O paciente apresenta fraqueza generalizada e desmielinização em nervos periféricos (Iadecola et al., 2020). O tratamento é feito com imunoglobulina intravenosa, mas nem sempre o paciente apresenta melhora e o curso da doença pode perdurar por muito tempo (Costa et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020). Somado a isso, há a Síndrome de Miller-Fisher,

uma variante de SGB na qual há o envolvimento de nervos cranianos (além de nervos periféricos), o que agrava ainda mais a doença (Iadecola et al., 2020; Román et al., 2020; Silva, Marília et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O SARS-CoV-2 já demonstra alguns mecanismos de infecção claros, mas em sua minuciosidade ainda não se sabe muito. Seu neurotropismo foi descrito em diversos estudos e precisa ser descrito mais a fundo, a fim de compreender por completo sua fisiopatologia, através de novos estudos pré-clínicos. Além disso, é visto que os sintomas neurológicos são descritos em diversos níveis, sendo os mais leves cefaleia, anosmia, ageusia, chegando até a encefalopatias, AVC, mielite e encefalites. Nes-



se tocante, é importante que haja novos estudos para compreender quais os cursos do vírus até que se comprometa o SNC de tais modos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Accorsi, Daniela Xavier et al. (2020), “COVID-19 e o Sistema Nervoso Central”, *Ulakes Journal of Medicine*, 1, 81-87. Versão eletrônica, consultada a 2.12.20, em <http://189.112.117.16/index.php/ulakes/article/view/271>.

Ahmad, Imran; Rathore, Farooq Azam (2020), “Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review”, *Journal of Clinical Neuroscience*, 77, 8-12. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em [https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868\(20\)31078-X/fulltext](https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868(20)31078-X/fulltext).

Al-Sarraj, Safa et al. (2020) “Invited Review: The spectrum of neuropathology in COVID-19”, *Neuropathology and applied neurobiology*, 47, 1, 3-16. Versão eletrônica, consultada a 16.12.20, em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nan.12667>.

Brito, Wallery Gleysianne Ferreira da; Silva, João Pedro Dantas Oliveira da (2020), “Impactos neuropatológicos do COVID-19”, *Brazilian Journal of Health Review*, 3, 3, 4227-4235. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/9702/8142>.

Costa, Andreia; Silva-Pinto, André (2020), “Neurological manifestations and COVID-19”, *Acta Médica Portuguesa*, 33, 12, 787-788. Versão eletrônica, consultada a 2.12.20, em <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14504>.



Costa, Rafael Everton Assunção Ribeiro da et al. (2020), “Complicações neurológicas em pacientes infectados por coronavírus”, *Research, Society and Development*, 9, 8, e242985687-e242985690.

Versão eletrônica, consultada a 3.12.20, em <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/5687>.

Felice, Fernanda Guarino de et al. (2020), “Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the central nervous system”, *Trends in neurosciences*, 43, 6, 355-357.

Versão eletrônica, consultada a 9.12.20, em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166223620300916>.

Iadecola, Constantino et al. (2020), “Effects of COVID-19 on the Nervous System”, *Cell*, 183, 16-28. Versão eletrônica, consultada a 7.4.21, em <https://www.cell.com/cell/>

[fulltext/S0092-8674\(20\)31070-9?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420310709%3Fshowall%3Dtrue](https://www.sciencedirect.com/fulltext/S0092-8674(20)31070-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420310709%3Fshowall%3Dtrue).

Jarrahi, Abbas et al. (2020), “Neurological consequences of COVID-19: what have we learned and where do we go from here?”, *Journal of Neuroinflammation*, 17, 1, 1-12. Versão eletrônica, consultada a 12.2.21, em <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-020-01957-4>.

Josephson, Andrew; Kamel, Hooman (2020), “Neurology and COVID-19”, *Jama*, 324, 12, 1139-1140. Versão eletrônica, consultada a 16.12.20, em <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2770855>.

Koralnik, Igor Jerome; Tyler, Kenneth (2020), “COVID-19: a global threat to the nervous sys-





tem”, *Annals of neurology*, 88, 1, 1-11. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.25807>.

Leonardi, Matilde et al. (2020), “Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action”, *Journal of neurology*, 267, 1573-1576. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-020-09896-z>.

Meira, Isabella D.’Andrea et al. (2020), “Neurological implications of SARS-CoV-2 infection: review of literature”, *Revista Brasileira de Neurologia*, 56, 2, 10-19. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://docs.bvsalud.org/biolioref/2020/07/1102905/revista-562-10-19.pdf>.

Needham, Edward et al. (2020), “Neurological implications of

COVID-19 infections”, *Neurocritical Care*, 32, 3, 667-671. Versão eletrônica, consultada a 1.3.21, em <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12028-020-00978-4>.

Neta, Maria de Lourdes Guedes et al. (2020), “Aspectos Cognitivos e Neurológicos da Covid-19: Uma Análise a Partir da Tradução Livre de Quatro Estudos”, *Revista Enfermagem e Saúde Coletiva*, 5, 1, 17-23. Versão eletrônica, consultada a 2.3.21, em [https://www.researchgate.net/profile/Sarah-Moretti/publication/342899145\\_Aspectos\\_Cognitivos\\_e\\_Neurológicos\\_da\\_Covid-19\\_Uma\\_Analise\\_a\\_Partir\\_da\\_Traducao\\_Livre\\_de\\_Quatro\\_Estudos/links/5f0c81ca299bf1074452f133/Aspectos-Cognitivos-e-Neurológicos-da-Covid-19-Uma-Analise-a-Partir-da-Traducao-Livre-de-Quatro-Estudos.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Sarah-Moretti/publication/342899145_Aspectos_Cognitivos_e_Neurológicos_da_Covid-19_Uma_Analise_a_Partir_da_Traducao_Livre_de_Quatro_Estudos/links/5f0c81ca299bf1074452f133/Aspectos-Cognitivos-e-Neurológicos-da-Covid-19-Uma-Analise-a-Partir-da-Traducao-Livre-de-Quatro-Estudos.pdf).

Nunes, Maria Jussara Medeiros



et al. (2020), “Alterações Neurológicas Na Covid-19: Uma Revisão Sistemática”, Revista Neurociências, 28, 1-22. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/10949>.

Oliveira, Vinicius Faustino Lima de; Ferreira, Elane de Nazaré Magno (2020), “Complicações Neurológicas oriundas da infecção por SARS-CoV-2: uma revisão da literatura”, Revista Neurociências, 28, 1-14. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/10789>.

Román, Gustavo et al. (2020), “The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries”, Journal of the neurological scien-

ces, 414, 116884-116896. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(20\)30220-3/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(20)30220-3/fulltext).

Silva, Bruno et al. (2020), “Manifestações Neurológicas em Doentes com Infecção por SARS-CoV-2”, Sinapse, 20, 2, 9-16. Versão eletrônica, consultada a 7.4.21, em <http://www.sinapse.pt/section.php?id=60>.

Silva, Marília Rosa et al. (2020), “Complicações Neurológicas do SARS-CoV-2”, Brazilian Journal of Health Review, 3, 5, 14810-14829. Versão eletrônica, consultada a 7.4.21, em <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/18575/14963>.

Souza Gomes, Andressa de et al. (2020), “Associação entre o COVID-19 e manifestações neurológicas”, Brazilian Journal of Development, 6, 11, 88950-88961. Versão eletrônica, consultada a



15.12.20, em <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/19996/16018>.  
Tsivgoulis, Georgios et al. (2020), “Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic”, *Therapeutic advances in neurological disorders*, 13, 1-14. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://journals.sagepub.com/oi/10.1177/1756286420932036>.

Yavarpour-Bali, Hanie; Ghamsi-Kasman, Maryam (2020) “Update on neurological manifestations of COVID-19”, *Life sciences*, 118063-118071. Versão eletrônica, consultada a 16.12.20, em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320520308146?via%3Dihub>.

Zhou, Zhiqiang et al. (2020), “Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neu-

rotropic mechanisms”, *Journal of neurology*, 267, 2179-2184. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-020-09929-7>

