

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS RELACIONADAS À INFECÇÃO PELO CORONAVÍRUS DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE 2 (SARS-COV-2): UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Letícia Pereira Felipe <sup>1</sup>

Davide Carlos Joaquim <sup>2</sup>

Ana Caroline Rocha de Melo Leite <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Discente da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira. E-mail: [leticiafelipe.51.51@gmail.com](mailto:leticiafelipe.51.51@gmail.com)

<sup>2</sup> Doutorando da Universidade Federal do Ceará. E-mail: [davidejoaquim@hotmail.com](mailto:davidejoaquim@hotmail.com)

<sup>3</sup> Docente da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira. E-mail: [acarolmelo@unilab.edu.br](mailto:acarolmelo@unilab.edu.br)

## RESUMO

Identificados desde a década de 1960, os Coronavírus são RNAs vírus envelopados, capazes de infectar animais, aves e seres humanos. O SARS-CoV-2, agente etiológico responsável pela Doença Coronavírus 19 (COVID-19), é um  $\beta$ -coronavírus, pertencente à família *Coronaviridae*, que tem como receptor a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2), proteína de membrana expressa em células respiratórias, gastrointestinais, hepáticas e neurológicas. Nesse sentido, a capacidade neuroinvasiva presente na cepa viral, desempenha significância clínica, considerando a neuroinflamação e a neurodegeneração associadas à infecção. Este estudo teve como objetivo compreender as manifestações clínicas neurológicas apresentadas por pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada em julho de 2020, que incluiu artigos publicados no ano de 2020, nas bases de dados Scopus, Web of Science, CINAHL e PubMed. Foram usados os descritores “SARS-CoV-2”, “COVID-19” e “manifestações neurológicas”, associados ao operador booleano “AND”, tendo como pergunta norteadora de pesquisa: “Quais as manifestações clínicas neurológicas apresentadas por pacientes infectados por SARS-CoV-2?” - elaborada a partir da estratégia PICO. Esta revisão foi composta por 6 artigos em língua inglesa, sendo a maioria indexados na PubMed. Dentre as manifestações clínicas observadas, as

disfunções olfativas e gustativas foram as que se destacaram. Conclui-se que as manifestações clínicas neurológicas estão presentes em pacientes infectados com SARS-CoV-2, desde casos leves a graves da doença, sendo destacada as disfunções olfativas e gustativas. Dentro desse contexto, destaca-se a importância da investigação mais aprofundada do comportamento patológico viral e sua progressão da doença a nível de Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Periférico.

**Palavras-chave:** Infecções por Coronavírus; Betacoronavírus; Manifestações Neurológicas.

### ABSTRACT

Identified since the 1960s, Coronaviruses are enveloped virus RNAs, capable of infecting animals, birds and humans. SARS-CoV-2, the etiological agent responsible for Coronavirus 19 Disease (COVID-19), is a  $\beta$ -coronavirus, belonging to the Coronaviridae family, whose receptor is the Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ECA-2), a membrane protein expressed in cells respiratory, gastrointestinal, hepatic and neurological. In that in this sense, the neuroinvasive capacity present in the viral strain plays a clinical significance, considering neuroinflammation and neurodegeneration associated with infection. This study aimed to understand the neurological clinical manifestations presented by patients infected with SARS-CoV-2. It is an integrative literature review, carried out in July 2020, which included articles published in the year 2020, in the Scopus, Web of Science, CINAHL and PubMed databases. The descriptors "SARS-CoV-2", "COVID-19" and "neurological manifestations" were used, associated with the Boolean operator "AND", with the guiding research question: "What are the neurological clinical manifestations presented by patients infected with SARS- CoV2?" - elaborated from the PICO strategy. This review consisted of 6 articles in English, most of which were indexed in PubMed. Among the clinical manifestations observed, olfactory and gustatory disorders were the ones that stood out. It is concluded that the neurological clinical manifestations are present in patients infected with SARS-CoV-2, from mild to severe cases of the disease, with emphasis on olfactory and gustatory dysfunctions. Within this context, the importance of further investigation of viral pathological behavior and its disease progression at the level of the Central Nervous System and Peripheral Nervous System is highlighted.

**Keywords:** Coronavírus Infections; Betacoronavirus; Neurologic Manifestations.

## 1 INTRODUÇÃO

Os Coronavírus (CoVs) são vírus de RNA de fita simples, de sentido positivo e envelopados que pertencem à subfamília *Coronavirinae*, família *Coronaviridae*, ordem *Nidovirales* (LU et al. 2020; SU et al., 2016). Existem quatro gêneros de CoVs, a saber, *Alphacoronavirus* ( $\alpha$ CoV), *Betacoronavirus* ( $\beta$ CoV), *Deltacoronavirus* ( $\delta$ CoV) e *Gammacoronavirus* ( $\gamma$ CoV). Análises evolutivas sugerem que morcegos e roedores são as fontes gênicas da maioria dos  $\alpha$ CoVs e  $\beta$ CoVs, enquanto as espécies aviárias são as fontes gênicas da maioria dos  $\delta$ CoVs e  $\gamma$ CoVs (CHAN et al., 2020). Os CoVs cruzaram repetidamente as barreiras das espécies e alguns emergiram como importantes patógenos humanos.

Em dezembro de 2019, foi descoberto um novo Coronavírus, posteriormente denominado SARS-CoV-2, um  $\beta$ CoV com sequência de RNA de 30.000 bases nucleicas de comprimento, sendo o patógeno causador da COVID-19, sua denominação é decorrente da associação com o vírus original da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) (ZHANG & GUO, 2020).

O mecanismo patológico do SARS-CoV-2 no organismo humano, consiste na interação com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2) (MAO et al., 2020), por meio da sua proteína Spike (S), fenômeno seguido pela endocitose e ativação dessa proteína pela *serina protease transmembrana 2* (TMPRSS2) enzima ligada à membrana celular localizada nas proximidades da ECA-2. A Furina, outra enzima do processo desempenha função essencial, por ser um cofator indispensável de clivagem na infecção celular (ZHANG & GOU, 2020; WU et al., 2020).

A clivagem proteolítica permite a fusão entre a membrana viral e a plasmática, tornando a cepa apta a liberar o RNA do vírus no citoplasma da célula hospedeira (ANDERSEN et al., 2020). Posteriormente, o RNA presente no citoplasma ou endossomo ativará sistemas de detecção de ácido nucleico, como receptores Toll-like, desencadeando a ativação de fator nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) e produção de mediadores inflamatórios como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-6 (HAN et al., 2020) e posteriormente, fatores neurotróficos para a ativação de proteases e remodelamento da matriz extracelular dando prosseguimento, a cadeia de infecção em outras células (TAN; LIM; HONG, 2020).

O acometimento clínico está relacionado principalmente a distúrbios respiratórios, gastroentéricos, hepáticos e neurológicos (MAO et al., 2020). Especificamente, considerando a expressão ECA-2 no sistema nervoso, a neuroinvasão

é um evento potencial do SARS-CoV-2, podendo ocorrer de forma direta através das terminações nervosas, ou do sistema circulatório pela barreira hematoencefálica, e por fim, através do sistema linfático, que também pode ser uma rota importante para a neuroinvasão nível de SNP (YACHOU et al., 2020; ACHAR & GHOSH, 2020).

Eventos inflamatórios posteriores a invasão induzidos por infecções virais, como o observado no SARS-CoV-2, mostram semelhanças em condições neurodegenerativas e neuromodeladoras, incluindo expressão alterada de proteínas para o transporte axonal e das vias de transmissão sináptica, acarretando desordem progressiva ao sistema (YACHOU et al., 2020).

Nesse sentido, a regulação positiva de citocinas e inflamação local desencadeada pela resposta imunológica inata e adaptativa podem estar relacionadas à gravidade da doença e a amplitude das manifestações clínicas neurológicas na COVID-19 (MERAD & MARTIN., 2020; DEL VALLE et al., 2020), o que torna fundamental o entendimento dos aspectos patológicos envolvidos na infecção (DEL VALLE et al., 2020).

Diante do exposto, esse estudo teve como objetivo compreender as manifestações clínicas neurológicas apresentadas por pacientes infectados por SARS-CoV-2.

## **2 MÉTODO**

Trata-se de uma revisão integrativa, baseada no método da Prática Baseada em Evidências (PBE) que contribui para o aprofundamento do conhecimento sobre um determinado assunto. Esse método permite reunir e sintetizar resultados de estudos primários, de forma sistemática e ordenada, facilitando a incorporação de evidências para tomada de decisão e indicando possíveis lacunas a serem esclarecidas em novas pesquisas na área (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2020).

A condução dessa revisão seguiu seis etapas, a saber: - identificação do tema e elaboração da questão de pesquisa; - estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; - categorização dos estudos; - avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; - interpretação dos resultados; - síntese do conhecimento dos principais resultados evidenciados na análise dos artigos incluídos (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2020; SOUSA et al., 2017).

A questão norteadora foi elaborada com base na estratégica PICO, acrônimo no idioma inglês, cujo significado corresponde a “paciente, intervenção, comparação e resultados”. A estratégia em questão é tida como um recurso relevante para a formulação

de questões de pesquisa e busca de evidências na literatura (SOUSA et al., 2017; SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). A presente revisão atribuiu, para a letra “P”, paciente com infecção por SARS-CoV-2, “I” e “C” não foram aplicados e “O” foi associado a manifestações clínicas neurológicas. Assim, obteve-se a seguinte pergunta norteadora: Quais as manifestações clínicas neurológicas apresentadas por pacientes infectados por SARS-CoV-2?”

A busca e análise dos artigos ocorreram em julho de 2020, através de consulta ao Portal de Periódico da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo Ministério da Educação (MEC), nas seguintes bases de dados: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), National Library of Medicine (PubMed), Scopus e Web of Science.

Para as buscas dos artigos, foi utilizado o descritor controlado em inglês “neurologic manifestations”, indexado nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS), e as palavras-chave “SARS-CoV-2” e “COVID-19”, tais palavras, foram utilizadas para aumentar a sensibilidade a pergunta no contexto das bases de dados. Para a associação dos termos nas bases de dados foi utilizado o operador booleano “AND” na separação dos termos.

Foram considerados, como critérios de inclusão, artigos disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol e que respondessem à questão norteadora. Os critérios de exclusão adotados compreenderam: publicações repetidas, editoriais, manuais, livros, teses, dissertações, monografias, relatórios, estudo de casos e estudos de revisão. A seleção dos estudos seguiu as recomendações do método Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA (MOHER et al., 2007).

Para a coleta e categorização de dados dos artigos selecionados, foi elaborado um instrumento baseado no estudo de Ursi & Gavão (2006), com os seguintes itens: codificação dos artigos, autores, título da publicação, país da publicação, periódico, base de dados, objetivo, tipo de estudo, nível de evidência e resultados.

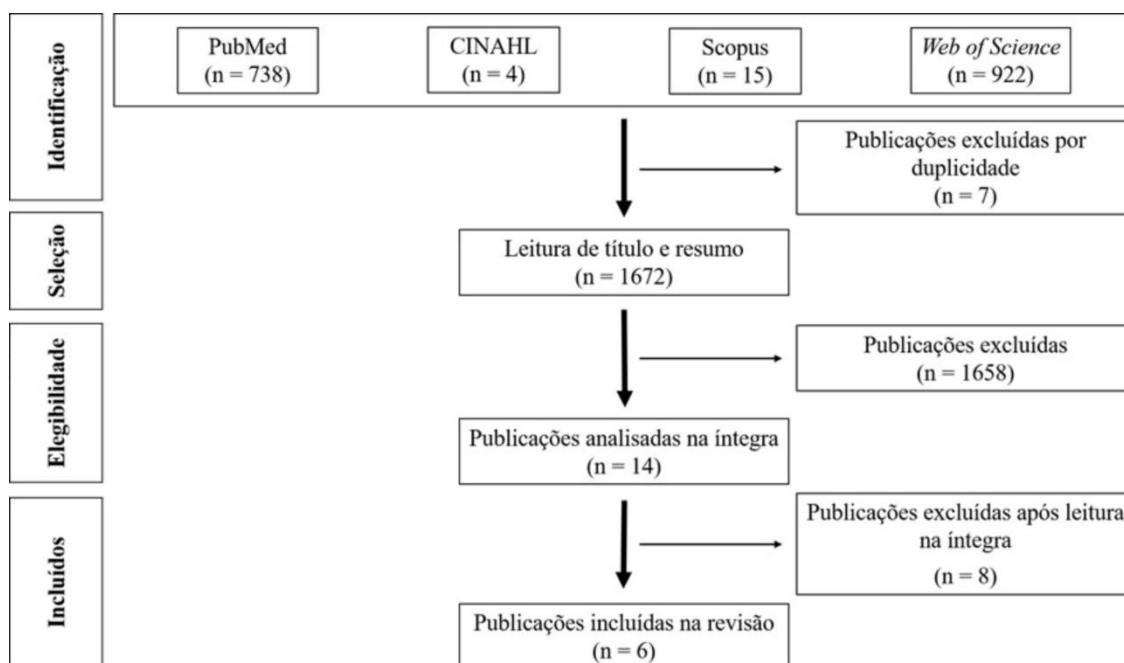
Ressalta-se que a coleta e categorização de dados foi realizada em pares, de forma independente, de modo a permitir uma maior confiabilidade na análise dos estudos selecionados no que concerne à seleção e adequação a proposta da revisão.

A classificação das evidências dos artigos foi fundamentada na proposta de Stillwell et al (2010), na qual a qualidade ou força da evidência pode ser caracterizada nos seguintes níveis: nível I – revisão sistemática ou metanálise; nível II – estudo randomizado controlado; nível III – estudo controlado sem randomização; nível IV -

estudo caso-controle ou estudo de coorte; nível V - revisão sistemática de estudos qualitativos ou descritivos; nível VI – estudo qualitativo ou descritivo; nível VII - opinião ou consenso.

### 3 RESULTADOS

Mediante a aplicação da estratégia de busca, foram encontrados 1.679 trabalhos, dos quais 7 foram excluídos por duplicidade, sendo 1672 restantes. Após a leitura do título e resumo, foram excluídos 1658 artigos, assim, restaram 14 artigos aos quais 8 foram excluídos após a leitura na íntegra. A revisão foi composta por 6 artigos (Figura 1).



**Figura 1:** Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão.

Das publicações incluídas, a maioria constava na base de dados PubMed (4) e tinha sido desenvolvida na Itália (4). Todos os artigos estavam no idioma inglês e tinham sido publicados em periódicos internacionais, especialmente na revista *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* (3).

**Tabela 1.** Publicações organizadas de acordo com o número, base de dados, título, país e periódico. Redenção - CE, Brasil, 2020.

Nº	Base de Dados	Título da Publicação	País da Publicação	Periódico
----	---------------	----------------------	--------------------	-----------

1	PubMed	Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry	Espanha	Neurology
2	PubMed	New onset of loss of smell or taste in household contacts of home-isolated SARS-CoV-2-positive subjects	Itália	European Archives of Otorhinolaryngology
3	PubMed	Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life	Itália	European Archives of Otorhinolaryngology
4	PubMed	Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV-2 infection	Itália	Brain, Behavior, and Immunity
5	Web of Science	Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study	Itália, Bélgica e Espanha	European Archives of Otorhinolaryngology
6	Web of Science	Olfactory dysfunction and sinonasal symptomatology in COVID-19: prevalence, severity, timing, and associated characteristics	Suíça	Otolaryngology–Head and Neck Surgery

Quanto aos objetivos dos estudos, esses visaram identificar, quantificar e caracterizar as manifestações neurológicas relacionadas à infecção por SARS-CoV-2, bem como estabelecer o tempo de recuperação e gravidade dessas manifestações e associá-las a sintomas clássicos da COVID-19. Em relação ao tipo de estudo e nível de evidência, a maioria das publicações retratava pesquisa descritiva (4) e todas tinham nível VI de evidência.

**Tabela 2.** Publicações organizadas de acordo com o número, objetivo, tipo de estudo e nível de evidência. Redenção - CE, Brasil, 2020.

<b>Nº</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Nível de Evidência</b>
1	Determinar se as manifestações neurológicas comuns em pacientes com SARS-CoV-2 hospitalizados e descrever suas principais características.	Observacional e retrospectivo	VI
2	Estimar a prevalência do comprometimento do olfato ou paladar de pacientes com SARS-CoV-2 isolados em casa levemente sintomáticos.	Transversal	VI
3	Investigar o momento da recuperação de disfunções olfativas e gustativas em uma coorte de pacientes com SARS-CoV-2 hospitalizados em enfermarias de terapia não intensiva há um mês antes da condução da pesquisa.	Descritivo	VI
4	Identificar e quantificar a ocorrência de sintomas neurológicos subjetivos em pacientes hospitalizado com infecção por SARS-CoV-2.	Observacional e descritivo	VI
5	Investigar e caracterizar a ocorrência de disfunções olfativas e gustativas em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 confirmado em laboratório.	Descritivo	VI
6	Caracterizar a prevalência, o momento e a gravidade da disfunção olfativa relatada pelo paciente, bem como outros sintomas sinasais e sua associação com os sintomas clássicos do SARS-CoV-2, como febre, tosse e falta de ar.	Descritivo	VI

A partir da leitura minuciosa dos resultados apresentados pelos artigos, foi possível identificar as manifestações neurológicas em pacientes com SARS-CoV-2,



sendo as mais relatadas as disfunções olfativas e gustativas. Outras manifestações observadas envolveram desde a mialgia, dor de cabeça e tontura à encefalite e Síndrome de Guillain-Barré.

**Tabela 3.** Publicações organizadas de acordo com o número e principais resultados. Redenção - CE, Brasil, 2020.

Nº	Principais Resultados
1	<p>Dos 841 pacientes, 57,4% desenvolveram pelo menos um sintoma neurológico. Os sintomas mais frequentes foram mialgias (17,2%), dor de cabeça (14,1%) e tontura (6,1%). Os sintomas associados aos nervos cranianos foram anosmia (4,9%) e disgeusia (6,2%). Os distúrbios de consciência foram os sintomas neurológicos mais repetidamente observados (19,6%). Outros sintomas descritos foram miopatia (1,3%), disautonomia (2,5%), doenças cerebrovasculares (1,7%), convulsões (0,7%), distúrbios do movimento (0,7%), encefalite (0,1%), Síndrome de Guillain-Barré (0,1%) e neurite óptica (0,1%).</p>
2	<p>Dos 296 entrevistados que tiveram contato domiciliar com pacientes infectados por SARS-CoV-2, 74 relataram perda de olfato ou paladar. Entre 121 submetidos a teste sorológico, 54 tiveram o resultado positivo para COVID-19 e 34 apresentaram perda de olfato e paladar. Dos 175 que não se submeteram ao teste, 67 tinham sintomas comuns de infecção por SARS-CoV-2 e 39 apresentaram perda de olfato e paladar.</p>
3	<p>Em 100 pacientes incluídos na pesquisa, 42 relataram disfunções quimiossensoriais subjetivas. Destes, 41 citaram disfunção gustativa, 29 olfativa e 28 ambas. Todos referiram a ocorrência desses sintomas na primeira semana ou os consideraram como os primeiros sintomas observados. A duração média da disfunção olfativa e gustativa foi de 18 e 16 dias, respectivamente.</p>
4	<p>Dos 103 pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 incluídos na análise, 94 relataram pelo menos um sintoma neurológico. O comprometimento do sono foi o mais frequente (49,51%), seguido por disgeusia (46,60%), dor de cabeça (38,83%) e hiposmia (37,86%).</p>
5	<p>Dos 417 pacientes, 85,6% e 88,0% referiram a presença de disfunções olfativas e gustativas, respectivamente. Houve associação positiva significativa entre as</p>

	disfunções olfativas e gustativas. Em 11,8% dos casos, a disfunção olfativa apareceu antes dos outros sintomas. Os escores do Questionário de Declarações Negativas de Distúrbios Olfativos foram significativamente menores em pacientes com anosmia em comparação com indivíduos com normosmia ou hiposmia.
6	A prevalência de disfunção olfativa foi de 61,2% e sua gravidade se correlacionou significativamente com a severidade da perda de paladar vivenciada pelo paciente. Em 8,7% dos participantes, a disfunção olfativa foi experienciada no primeiro dia de SARS-CoV-2, sendo geral no terceiro dia de infecção. Dos pacientes com disfunção olfativa, 95,2% apresentaram pelo menos um dos seguintes sintomas: febre, tosse ou falta de ar.

#### 4 DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa evidencia as manifestações clínicas neurológicas relacionadas à COVID-19, cuja importância se fundamenta nas consequências a elas associadas e possibilidade de corresponderem aos sinais precursores da infecção apresentados por pacientes assintomáticos ou com sintomas leves (LECHIEN et al., 2020; SPETH., 2020). O conhecimento aprofundado dessas manifestações pelos profissionais de saúde poderá contribuir para projetar as estratégias de diagnóstico e intervenção, nos diferentes níveis de gravidade da doença, assim como avaliar as consequências clínicas da infecção (LECHIEN et al., 2020).

Os resultados desta revisão apontam que quando avaliado o quantitativo de estudos incluídos nessa pesquisa, de acordo com a base de dados, o destaque para a PubMed, ressalta o fato de ser ela a maior base de dados disponíveis desde 1996, sendo constituída por mais de 26 milhões de citações do Medline, periódicos de ciências da vida e livros online. Além do que, ela exhibe links de acesso a textos completos nas citações da PubMed Central (GREWAL; KATARIA; DHAWAN, 2016).

Quanto ao periódico das publicações, o fato de todos os artigos incluídos terem sido publicados em revistas internacionais pode ser justificado com base na questão de que a COVID-19 não teve seu início no Brasil e se tornou uma pandemia global (DRYHURST., et al 2020). Podem-se propor ainda, como possíveis razões para o

ocorrido, a amplitude de alcance e impacto que um trabalho apresenta quando divulgado nesse tipo de jornal/revista.

Particularmente, para o maior quantitativo de produções aqui incluídas publicadas na revista *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, esse achado pode ser explicado, se admitido que ela representa o Jornal Oficial da Confederação Europeia de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, além da sua agilidade em disseminar informações relacionadas às ciências básicas e diagnóstico e tratamento de doenças de cabeça e pescoço em nível internacional (LECHIEN et al., 2020).

É possível ainda que esse fenômeno tenha ocorrido se considerado que todos os estudos incluídos nesta revisão foram desenvolvidos em países europeus e pela Europa ter-se tornado o epicentro inicial do SARS-CoV-2 (CEYLAN, 2020). Nesse sentido, vale mencionar que, segundo (BOSCOLO-RIZZO., 2020), a disseminação do vírus na Europa foi marcada por uma apresentação atípica da patologia, principalmente em pacientes com disfunção olfativa e gustativa.

No que se refere ao país das publicações, o destaque para a Itália pode ser fundamentado no fato de ser ela o país europeu mais afetado no início da pandemia (LECHIEN et al., 2020). Para o domínio do idioma inglês entre os artigos dessa pesquisa, esse dado pode ser compreendido se concebido que essas revistas publicam seus trabalhos nessa língua e por essa uma das estratégias utilizadas para a internacionalização científica (CINTRA; SILVA; FURNIVAL., 2020)

Em relação aos objetivos, apesar dos estudos apresentarem diferentes focos, como determinar – artigo nº 1 (ROMERO-SÁNCHEZ et al., 2020), estimar a prevalência – artigo nº 2 (BOSCOLO-RIZZO et al., 2020), identificar - artigo nº 4 (LIGUORI et al., 2020) caracterizar – artigo nº 5 (LECHIEN et al., 2020), estabelecer o tempo de recuperação e gravidade dessas manifestações e associá-las aos sintomas clássicos da COVID-19 – artigo nº 6 (SPETH et al., 2020), percebe-se a real necessidade de compreender a relação entre essas manifestações clínicas e a infecção por SARS-CoV2. Ainda, foi perceptível que a disfunção olfativa e gustativa se destacou entre os objetivos das pesquisas (SPETH et al., 2020; LECHIEN et al., 2020; BOSCOLO-RIZZO et al., 2020; MEINI et al., 2020).

No que diz respeito ao tipo de estudo, houve predomínio de pesquisas descritivas. Esse resultado pode ser justificado pelo caráter atual e emergente da doença, uma vez que pesquisas descritivas têm por objetivo determinar a distribuição de condições relacionadas à saúde, de forma a descrever um determinado fenômeno com

base em suas características (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003). Apesar da sua importância, esse tipo de estudo não objetiva avaliar uma possível relação entre a causa da doença e seu efeito (OLIVEIRA et al., 2015).

Com respeito ao nível de evidência, todos os estudos foram classificados com nível de evidência baixo, sinalizando para a necessidade de novas pesquisas com maior rigor metodológico sobre a clínica neurológica relacionada à infecção por SARS-CoV-2.

Ao analisar os principais resultados dos estudos, observou-se que os pacientes infectados por SARS-CoV-2 apresentaram, como manifestações clínicas neurológicas mais recorrentes, a disfunção olfativa e gustativa (SPETH et al., 2020; LECHIEN et al., 2020; BOSCOLO-RIZZO et al., 2020). Nesse contexto, vale ressaltar que a disfunção olfativa é uma alteração patológica caracterizada pela incapacidade parcial ou total de detectar ou distinguir substâncias químicas voláteis (HSIEH et al., 2017), é multifatorial, podendo estar relacionada a infecções no trato respiratório superior.

Temos que na infecção pelo SARS-CoV-2 no epitélio olfativo decorre da expressão da ACE-2 e TMPRSS2, assim, o comprometimento transitório do olfato pode ser causado por dois tipos diferentes de processos: inflamação no epitélio olfatório ou danos aos neurônios receptores olfatórios (BILINSKA et al., 2020). A resposta imune inata é desempenhada como primeira alternativa na infecção (BUTOWT; BILINSKA., 2020; SUNGNAK et al., 2020).

A literatura ressalta o envolvimento das células sustentaculares do epitélio olfativo na alteração olfatória (BILINSKA et al., 2020). Esse achado é significativo, porque as células sustentaculares são expostas a um ambiente externo hostil e, portanto, são acessíveis a patógenos transportados pelo ar, incluindo SARS-CoV-2. As células sustentaculares desempenham função no epitélio olfativo ao liberar proteínas de ligação ao odor e endocitar os complexos de proteína de ligação olfativa-odorante (STROTMANN; BREER., 2011) e, portanto, podem comprometer o olfato quando infectadas por vírus.

O aumento da expressão desse tipo de célula em idosos pode apresentar uma justificativa importante para o maior acometimento e gravidade da COVID-19 nessa população (BILINSKA et al., 2020). Em revisão sistemática e meta-análise realizada por Bartheld et al (2020) constatou-se que devido o perfil de expressão celular, homens brancos tem maior susceptibilidade de desenvolver sintomas clínicos olfativos.

No que se refere a disfunção gustativa, essa é caracterizada pela perda ou diminuição da gustação, por meio da interação entre fatores multicausais e receptores

sensitivos da cavidade oral (BARROS et al., 2011). Além das papilas gustativas, a disfunção de paladar está diretamente relacionada a receptores químicos, mecanorreceptores, termorreceptores e nociceptores (LAHNE, 2013).

Dentro dessa perspectiva, a fisiopatologia do acometimento gustativo na infecção pelo SARS-CoV-2 é na literatura, amplamente associada a disfunção de olfato, principalmente devido a fibras nervosas que estão presentes simultaneamente no epitélio olfativo e gustatório (WHITCROFT; HUMMEL., 2020). Dentro desse contexto, outra possibilidade importante é o acometimento direto a cavidade oral pelo vírus, considerando que a ACE-2 tem sido relatada em expressão significativa na língua e glândulas salivares (XU et al., 2020).

Em relação ao mecanismo imunológico envolvido na cavidade, especula-se que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  e IL-6, induzidos pela COVID-19, inibiram a proliferação de células-tronco e diminuiriam a meia-vida das células maduras das papilas gustativas o que leva a implicações diretas na diminuição sensorial relacionada a gustação (ESHRAGHI et al., 2020).

A compreensão da alteração olfatória e gustativa na infecção pelo SARS-CoV-2 é importante uma vez que pode ser a sintomatologia clínica única na infecção (HJELMESÆTH; SKAARE., 2020). Dessa forma, a disfunção olfativa e gustativa pode ser considerada um marcador de infecção por SARS-CoV-2, principalmente em situações em que a capacidade de teste é limitada.

Além dessas manifestações, as pesquisas incluídas revelaram que os pacientes infectados por SARS-CoV-2 podiam apresentar dor de cabeça recorrente (ROMERO-SÁNCHEZ et al., 2020; LIGÓRIO et al., 2020), comprometimento de sono (LIGÓRIO et al., 2020), mialgia e tontura (ROMERO-SÁNCHEZ et al., 2020).

Quanto à cefaleia, a literatura ressalta, dentro da infecção viral, a relação do sintoma ao aumento de permeabilidade da barreira hematoencefálica, pela ativação de neurônios sensoriais nociceptivos por citocinas e quimiocinas (ROMERO-SÁNCHEZ et al., 2020; TOLEBEYAN et al., 2020). A invasão direta das terminações nervosas do nervo trigêmeo na cavidade nasal pelo vírus, resultando pode ser outra possibilidade para o acometimento, considerada a em desregulação inflamatória da invasão (BOLAY et al., 2020).

A literatura ainda aponta que, pacientes que apresentam histórico prévio de enxaqueca tem maior predisposição a desenvolver a cefaleia na infecção, de forma mais intensa e prolongada (MEMBRILLA et al., 2020). Essa observação pode se relacionar ao

desenvolvimento de sensibilização central e menores limiares de dor em pacientes com enxaqueca e respostas perceptivas exageradas ao nível do complexo cervical trigêmeo (IYENGAR et al., 2019).

No tocante à mialgia, essa pode ser ocasionada pela intensa resposta inflamatória induzida pelo SARS-CoV-2, a qual aumenta os níveis de citocinas, IL-6 principalmente, cuja regulação positiva causa dor muscular e articular (DROŽDŽAL et al., 2020). Outra hipótese associada à mialgia se baseia na elevação da lactato desidrogenase, em decorrência do dano produzido pelo vírus no tecido muscular, e do lactato e diminuição do pH citoplasmático e dos níveis de oxigênio (KUCUK et al., 2020). Para a tontura, a literatura aponta, como possíveis mecanismos, a invasão direta do sistema nervoso, hipóxia, hipercoagulopatia e insultos imunomediados (SANIASIAYA; KULASEGARAH, 2020).

Dentre outras manifestações neurológicas apresentadas pelos artigos, a disautonomia, conceituada como a falha ou hiperatividade do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) (ESHAK et al., 2020). Estudos têm demonstrado que o SARS-COV-2 afeta o sistema nervoso central, com grande afinidade às estruturas medulares, incluindo a medula ventrolateral e o núcleos do trato solitário, visto que essas áreas apresentam forte expressão da ECA-2 (ESHAK et al., 2020). Sugere-se ainda que a disautonomia aguda na forma de instabilidade hemodinâmica observada em pacientes criticamente enfermos com COVID-19 pode ser explicada pela insuficiência barorreflexa aferente secundária à infecção por SARS-COV-2 e invasão as estruturas nervosas basais (MONTALVAN et al., 2020).

Em relação ao acometimento cerebrovascular no contexto da infecção pelo SARS-CoV-2, a literatura destaca como fator de risco a presença de comorbidades em associação, como a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e as dislipidemias (ELLUL et al., 2020; DESAI et al., 2021). A relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o estado de hipercoagulabilidade está principalmente relacionado ao aumento do Dímero d e Proteína C, bem como o dano endotelial, o que implica a um estado pró-inflamatório coagulopático latente no vaso (ELLUL et al., 2020). Nesse sentido a apresentação da hemorragia na doença, tem sido associada a elevação da pressão intracraniana (PIC) (ZUBAIR et al., 2020).

Para a convulsão, ela pode decorrer da hipóxia, distúrbios metabólicos e eletrolíticos, sendo mais recorrente em pacientes que tem histórico de epilepsia (ZUBAIR et al., 2020). Sobre a encefalite, caracterizada por lesões inflamatórias no cérebro, embora

seu mecanismo não esteja amplamente elucidado, sugere-se que é oriunda de uma resposta inflamatória ao SARS-CoV-2, capaz de elevar os níveis de interleucinas e quimiocinas no líquido cefalorraquidiano (ELLUL et al., 2020).

Com relação à neurite óptica, essa pode ocorrer se considerado que o SARS-CoV-2 pode ser transportado pelo nervo óptico e feixes de nervos córneos (FIGUEREDO et al., 2020). Quanto à Síndrome de Guillain-Barré, tida como um processo autoimune que acomete os nervos periféricos e induz uma neuropatia desmielinizante (FARZI et al., 2020), a hipótese de Morsy (2020) sugere que a proteína NCAM (molécula de adesão celular neuronal) é responsável pelo desenvolvimento da síndrome, devido ao mimetismo das proteínas da superfície viral, o processo autoimune é induzido pela presença do sistema de antígeno leucocitário humano, HLA-A\*68 e HLA-DQA1/HLA-DQB1.

No tocante à miopatia, observada em pacientes com a forma grave da COVID-19 foi associada ao aumento de neutrófilos e reagentes de fase aguda, níveis séricos de creatina fosfoquinase também foi observada em pacientes que desenvolveram miopatia no contexto da infecção (GUADARRAMA-ORTIZ et al., 2020), maiores níveis da proteína predisõem a rabdomiólise e injúria muscular e conseqüentemente em nervos periféricos (MAO et al., 2020). Quanto ao comprometimento do sono, ele pode estar associado à hospitalização ou mesmo sentimento negativo perante à infecção, fenômeno capaz de desencadear sintomas de insônia (LIGÓRIO et al 2020).

## **5 CONCLUSÃO**

Conclui-se que as manifestações clínicas neurológicas estão presentes de forma recorrente em pacientes infectados com SARS-CoV-2, desde a apresentação leve a grave, destacando as disfunções olfativas e gustativas. Além das disfunções quimiossensoriais, é importante destacar a mialgia, cefaleia, tontura e doenças cerebrovasculares, frequentemente observadas em pacientes com COVID-19. Tais manifestações, podem estar associadas a um quadro precoce e severo, sendo, portanto, indispensável o rastreo da sintomatologia associada à infecção.

Contudo, a ocorrência frequente de manifestações neurológicas associadas ao SARS-CoV-2, mostra a importância da investigação mais aprofundada do comportamento patológico viral e sua progressão, no que se refere ao acometimento do SNC e SNP, de modo a otimizar o manejo de pacientes acometidos desde apresentações leves a graves da infecção.

## REFERÊNCIAS

- ACHAR, A.; GHOSH, C. COVID-19-Associated Neurological Disorders: The Potential Route of CNS Invasion and Blood-Brain Barrier Relevance. **Cells.**, v. 9, 2020.
- ANDERSEN, K.G. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nat Med.**, v. 26, p. 450–452, 2020.
- BARROS, J. A. N. et al. Comprometimento da integridade intestinal na fibromialgia e síndrome dolorosa miofascial: uma revisão. **Rev Ciências Médicas e Biológicas**, v. 10, n, 3, 2011.
- BARTHELD, C. S. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. **ACS Chem Neurosci.** v. 11, n. 19, p. 2944-2961, 2020.
- BILINSKA, K. et al. Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age. **ACS chemical neuroscience**, v. 11, n. 11, p. 1555–1562, 2020.
- BOLAY, H. et al. COVID-19 is a real headache. **Headache**, v. 60, n. 7, p. 1415-1471, 2020.
- BOSCOLO-RIZZO, P. et al. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. **JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.**, v. 2, n.146, p. 729-732, 2020.
- BUTOWT, R; BILINSKA, K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. **ACS chemical neuroscience**, v.11, n. 9, p. 1200–1203, 2020.
- CEYLAN, Z. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France. **Sci Total Environ.**, v. 729, 2020.
- CHAN, J. F. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging microbes & infection.**, v. 9, n. 1, p. 221-236, 2020.
- CINTRA P. R.; SILVA, M. D. P.; FURNIVAL, A. C. Uso do inglês como estratégia de internacionalização da produção científica em Ciências Sociais Aplicadas: estudo de caso na SciELO Brasil. **Em Questão.** v. 26, n.1, p. 17-41, 2020.
- DEL VALLE, D.M. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. **Nat Med.**, v. 26, p. 1636–1643, 2020
- DESAI, I. et al. Neurological manifestations of coronavirus disease 2019: exploring past to understand present. **Neurol Sci.**, p, 1-13, 2021.
- DROŽDŽAL, S. , et al. COVID-19: Pain management in patients with SARS-CoV-2 infection - molecular mechanisms, challenges, and perspectives. **Brain Sci.**, v. 10, n. 7, p. 1-10, 2020.
- DRYHURST, S. et al. Risk perceptions of COVID-19 around the world. **J Risk Res.**, p. 1-13, 2020.



- ELLUL, M. A. et al. Neurological associations of COVID-19. **The Lancet. Neurology**, v.19, n. 9, p. 767–783, 2020
- ESHAK, N. et al. Dysautonomia: An Overlooked Neurological Manifestation in a Critically ill COVID-19 Patient. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 360, p. 427-429, 2020.
- ESHRAGHI, A. A. et al. Potential Mechanisms for COVID-19 Induced Anosmia and Dysgeusia. **Front Physio.**, v. 11, 2020.
- FARZI, M. A. et al. Guillain-Barré syndrome in a patient infected with SARS-CoV-2, a case report. **J Neuroimmunol.**, v. 346, 2020.
- FIGUEREDO, C. S. et al. SARS-CoV-2 Targeting the Retina: Host–virus Interaction and Possible Mechanisms of Viral Tropism. **Ocul Immunol Inflamm.**, p. 1-4, 2020.
- GREWAL, A.; KATARIA, H.; DHAWAN I. Literature search for research planning and identification of research problem. **Indian Journal of Anaesthesia. Indian Society of Anaesthetists**, v. 60, p. 635–639. 2016.
- GUADARRAMA-ORTIZ, P. et al. Neurological Aspects of SARS-CoV-2 Infection: Mechanisms and Manifestations. **Front. Neurol.**, v. 11, n. 1039, 2020.
- HAN, H, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. **Emerg Microbes Infect.**, v. 9, n. 6, p. 355-362, 2020.
- HJELMESÆTH. J; SKAARE, D. Loss of smell or taste as the only symptom of COVID-19. **Tidsskr Nor Laegeforen.**, v. 140, n. 10, 2020.
- HSIEH, J. J. et al. Genomic Biomarkers of a Randomized Trial Comparing First-line Everolimus and Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. **Eur Urol.**, v. 71, n. 3, p. 405-414, 2017.
- IYENGAR, S. et al. CGRP and the trigeminal system in migraine. **Headache**, v. 59, p. 659-681, 2019.
- KUCUK, A. et al. Can COVID-19 cause myalgia with a completely different mechanism? A hypothesis. **Clinical Rheumatology**, v. 39, p. 2103–2104, 2020.
- LAHNE, J. Neurogastronomy: How the Brain Creates Flavors and Why. **Food, Cult Soc.**, v. 16, n. 2 p. 327-330, 2013.
- LECHIEN, J. R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology**. v. 277, n. 8, p. 2251–2261, 2020.
- LIGÓRIO, C. et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. **Brain Behav Immun.**, v. 88, p. 11-16, 2020.
- LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M.; Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiol e Serviços Saúde.**, v. 12, n. 4, 2003.
- LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**, v. 382, n.10224, p. 565–574, 2020.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol.**, v. 77, n. 6, 2020.

MEINI, S. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life. **Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology**, v. 277, n. 12, p. 3519-3523, 2020.

MEMBRILLA, J. A. et al. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. **Headache**, v. 60, n. 10, p. 2176-2191, 2020.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto – Enferm.**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2020.

MERAD, M.; MARTIN, J. C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. **Nat Rev Immunol.**, v. 20, p. 355–362, 2020.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **PLoS Medicine. Public Library of Science**, v. 6, 2007.

MONTALVAN, V. et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 194, 2020.

MORSY, S. NCAM protein and SARS-COV-2 surface proteins: In-silico hypothetical evidence for the immunopathogenesis of Guillain-Barré syndrome. **Med Hypotheses.**, v. 145, 2020.

OLIVEIRA, M. A. et al. Entendendo a pesquisa clínica III: estudos de coorte. **FEMINA.**, p.105–110, 2015.

ROMERO-SÁNCHEZ C. M., et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19. **Neurology**, v. 95, n. 8, p. 1060–1070, 2020.

SANIASIAYA J, KULASEGARAH J. Dizziness and COVID-19. **Ear, Nose and Throat Journal.**, v. 6, p. 1455-14561, 2020.

SANTOS, C. M; PIMENTA, C.A. M; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Rev Lat Am Enfermagem.**, v. 15, n. 3, p. 508-511. 2007.

SOUSA, L. M. M. et al. A Metodologia de Revisão Integrativa da Literatura em Enfermagem. **Rev. Investig em Enferm.**, 2017.

SPETH, M. M. et al. Olfactory Dysfunction and Sinonasal Symptomatology in COVID-19: Prevalence, Severity, Timing, and Associated Characteristics. **Otolaryngol Neck Surg.**, v.163, n, 1, p.114–120, 2020.

STILLWELL, S. B. et al. Evidence-based practice, step by step: Searching for the evidence. **Am J Nurs.**, v. 110, n. 5, p.41-47. 2010.

STROTMANN, J.; BREER, H. Internalization of odorant-binding proteins into the mouse olfactory epithelium. **Histochem Cell Biol.**, v.136, n. 3, p. 357–369, 2011.

SU, S. et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. **Trends in microbiology**, v. 24, n. 6, p. 490–502, 2016.

SUNGNAK, W. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nat Med.**, v. 26, p. 681–687, 2020.

TAN, Y. J; LIM, S. G; HONG, W, Characterization of viral proteins encoded by the SARS-coronavirus genome. **Antiviral Res.**, 2 v. 65, n. 2, p. 69–78, 2020.

TOLEBEYAN, A. S. et al. Headache in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A narrative review. **Headache**, v. 60, n. 10, p. 2131–2138, 2020.

URSI, E. S; GAVÃO, C. M. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. **Rev Lat Am Enfermagem.**, v. 14, n. 1, p. 124–131, 2006.

WHITCROFT, K. L.; HUMMEL, T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. **JAMA**, v. 323, n. 24, p. 2512-2514, 2020.

WU, C. et al. Furin, a Potential Therapeutic Target for COVID-19. **China XIV.**, v. 23, n.10, 2020.

XU, H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **Int J Oral Sci.**, v. 12, n. 1, p. 1-5, 2020.

YACHOU. Y. et al., Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19. *Neurol Sci.* v. 41, n. 10, p. 2657-2669, 2020.

ZHANG, L; GUO, H. Biomarkers of COVID-19 and technologies to combat SARS-CoV-2. **Advances in Biomarker Sciences and Technology**, v. 2, p.1–23, 2020.

ZUBAIR, A. S. et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. **JAMA neurology**, v. 77, n. 8, p.1018–1027, 2020.