

PREVALÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTES COM COVID-19 INTERNADOS NA UTI: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Bruna Segaspini Felber¹

Lucas Segaspini Felber²

Lucas Mazzo Ricca³

Juliana Berndt Nunes⁴

Nathália Mosele⁵

Isabela Fortes Ribas⁶

RESUMO: **Introdução:** A disseminação global da COVID-19 resultou em mudanças significativas. Manifestações neurológicas estão associadas a piores desfechos, seja pela invasão direta ou por respostas imunes inflamatórias. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de manifestações neurológicas em pacientes acometidos por quadros graves da COVID-19, que necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) durante a hospitalização. **Métodos:** Foi conduzida revisão bibliográfica para examinar as investigações e narrativas divulgadas até o momento em periódicos científicos, relacionadas aos sintomas e expressões neurológicas presentes em indivíduos afetados pela COVID-19 dos pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). A busca foi feita em artigos indexados na base de dados National Library of Medicine (PubMed), entre os anos de 2020 a 2022. Para tanto, foram utilizados os descritores ‘neurological findings’ OR ‘neurological manifestations’ AND ‘COVID-19’ AND ‘ICU’, no período de 2020 a 2022. **Resultados:** Foram incluídos 10 artigos no estudo, em sua maioria análises retrospectivas e revisões sistemáticas. Observou-se o predomínio de manifestações leves, como cefaleia, distúrbios de olfato e paladar e, especialmente, delirium. Foram também relatados casos mais graves, como hemorragia intracraniana, síndrome de Guillain-Barré, distúrbios motores periféricos e acidente vascular cerebral (AVC). **Conclusão:** A presença de qualquer síndrome neurológica é indicativa de maior gravidade, maior tempo de internação hospitalar e taxas de mortalidade mais elevadas.

266

Palavras-chave: COVID-19. Manifestações Neurológicas. Sintomas Neurológicos. Coronavírus; UTI.

INTRODUÇÃO

Desde que os primeiros casos da COVID-19 foram identificados na China, em dezembro de 2019 (Tian et al., 2020), a rápida disseminação da doença impôs muitas mudanças

¹ Médica pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

² Discente do curso de Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

³ Discente do curso de Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

⁴ Discente do curso de Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

⁵ Discente do curso de Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

⁶ Discente do curso de Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

comportamentais e nas estruturas sociais e econômicas (Li; Xie; Zhang, 2020). Em novembro de 2021, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que a doença atingiu a marca de 246 milhões de casos e quase 5 milhões de mortes no mundo inteiro (WHO, 2020).

A maioria dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 tende a desenvolver síndrome respiratória aguda leve a moderada e recuperam-se sem a necessidade de tratamento específico. Entretanto, pessoas com complicações médicas subjacentes estão em maior risco de pior prognóstico (Lithander et al., 2020). Apesar de ser um vírus respiratório, manifestações neurológicas foram encontradas em 36.4% dos pacientes infectados em Wuhan, principalmente naqueles que desenvolveram a forma grave da doença (Mao et al., 2020).

O mecanismo envolvido nas manifestações neurológicas parece ser a invasão direta do sistema nervoso central pelo vírus, mas existe a hipótese de que a resposta imune inflamatória ou o edema cerebral possam ocorrer sem a invasão viral direta (Duong; Xu; Liu, 2020). Tontura, cefaleia, rebaixamento do nível de consciência, hipogeusia, hiposmia e dano musculoesquelético estão entre os sintomas mais documentados em estudos chineses (Chou et al., 2021).

Ainda, o envolvimento neurológico parece estar associado a piores desfechos, incluindo admissão na UTI, mortalidade e morbidade nos pacientes infectados pelo vírus (ANAND et al., 2021). Os pacientes com COVID-19 apresentam um risco aumentado de eventos cerebrovasculares, como o acidente vascular cerebral (AVC). Estudos sugerem que a COVID-19 pode aumentar a probabilidade de um paciente sofrer um AVC em até sete vezes em comparação com a população em geral (Merkler et al., 2020).

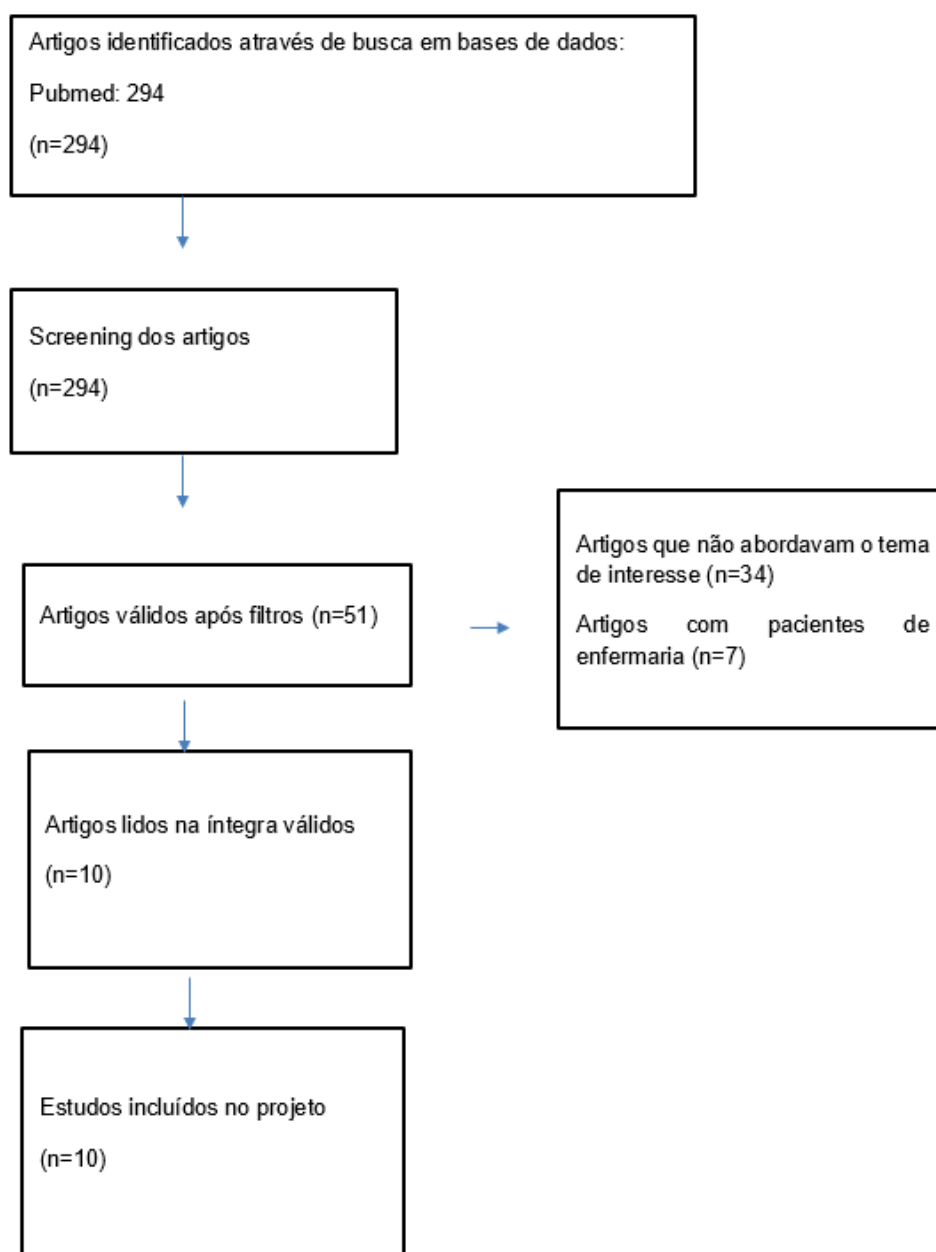
O conhecimento a respeito dessas manifestações durante a hospitalização é crucial para o melhor manejo desse grupo e identificar pacientes em risco, portanto, estudos ainda são necessários para estabelecer a prevalência e, principalmente, as implicações clínicas das manifestações neurológicas nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, tanto a curto como longo prazo (Park et al., 2021).

Neste estudo, buscamos avaliar a prevalência de manifestações neurológicas em pacientes com COVID-19 internados na UTI, com o objetivo de entender melhor a natureza e a gravidade dessas complicações em pacientes graves. Esperamos que os resultados deste estudo possam ajudar na identificação precoce e no manejo adequado das complicações neurológicas em pacientes com COVID-19, melhorando assim os desfechos clínicos e a qualidade de vida desses pacientes.

MÉTODOS

Durante o estudo, foram examinados e aprofundados os tópicos relacionados às expressões neurológicas encontradas em pacientes com COVID-19 em estado grave, ou seja, aqueles que requereram internação em unidades de terapia intensiva e ventilação mecânica invasiva. Nesta revisão, são exploradas as manifestações neurológicas mais comuns durante o período de internação, além de investigar sua correlação com fatores do paciente, como idade, gênero e comorbidades pré-existentes.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: O Autor (2023).

A revisão da literatura foi realizada através da base de dados Pubmed, realizada durante o ano de 2020, 2021 e 2022 com os seguintes descritores: ‘neurological findings’ OR ‘neurological manifestations’ AND ‘COVID-19’ AND ‘ICU’.

Os artigos incluídos seguiram os critérios: estar em inglês ou português e estar entre o ano de 2020 a 2022. Foram examinados estudos com resultado conclusivo publicados em revistas científicas, editoriais e relatos de casos que apresentaram sintomas neurológicos apenas após a confirmação da SARS-CoV₂ por teste RT-PCR. Esses estudos também precisaram incluir dados de pacientes que apresentaram sintomas neurológicos durante o período de internamento em unidades de terapia intensiva com uso de ventilação mecânica invasiva. Foram examinados pacientes com sintomas neurológicos leves e qualquer sintoma relatado pelo paciente ou relatado pelo prontuário foi considerado manifestação neurológica.

Foram usados como filtros, além do período de publicação, o tipo de artigo, sendo selecionados ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, revisões e revisões sistemáticas. Foram excluídos artigos que não estavam disponíveis na íntegra e, também que não abordavam o tema de interesse na pesquisa, ou seja, manifestações neurológicas.

Os dados foram extraídos manualmente de estudos que eram elegíveis.

QUADRO I – Estudos selecionados e incluídos na revisão de literatura.

Ano	Autor	Local de publicação	Característica do estudo
2020	Correia AO, Feitosa PWG, Moreira JLS, Nogueira SÁR, Fonseca RB, Nobre MEP	Neurol Psychiatry Brain Res	Revisão sistemática que reuniu ensaios clínicos para descrever as principais manifestações neurológicas relacionadas ao COVID-19 em humanos.
2021	Solomon T	Nat Rev Neurol	Análise retrospectiva da infecção neurológica pelo SARS-CoV-2 e suas manifestações.
2022	Magalhães JE, Sampaio-Rocha-Filho PA.	Acta Neurol Scand	Revisão que compilou relatos de caso com infecção confirmada pelo vírus associado a algum diagnóstico neurológico específico.
2022	White L, Jackson T.	Anaesthesia	Revisão informativa a respeito do manejo do delirium em pacientes com COVID-19 de acordo com as evidências científicas mais recentes.
2020	Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson J, Pun B, Ely EW, Jeżowska I,	Anaesthesiol Intensive Ther.	Revisão que tem como propósito identificar problemas relacionados ao desenvolvimento de delirium durante a epidemia de COVID-19 e como

	Jezierska M, Dabrowski W.		profissionais de saúde podem reduzir isso identificando possíveis fatores de risco.
2022	Maslove DM, Sibley S, Boyd JG, Goligher EC, Munshi L, Bogoch II, Rochweg B.	Chest.	Revisão que apresenta diagnóstico e terapêutica para os pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica com sinais persistentes ou progressivos de doença crítica, incluindo manifestações neurológicas como delirium e acidente vascular encefálico.
2020	Singh GP, Hrishi AP, Rath GP.	J Anaesthesiol Clin Pharmacol	Artigo que discute o manejo da anestesiologia de procedimentos de urgência da neurocirurgia e neurointervencionista.
2021	Margos NP, Meintanopoulos AS, Filioglou D, Ellul J.	J Clin Neurosci.	Revisão narrativa de 217 casos de pacientes com hemorragia intracraniana em concomitância com a infecção pelo COVID-19. São esclarecidos etiologia, perfil clínico, localização e desfecho dos pacientes.
2022	Ekmekyapar T, Ekmekyapar M, Tasci I, Sahin L, Delen LA.	Eur Rev Med Pharmacol Sci.	Análise retrospectiva observacional de 64 pacientes hospitalizados em UTIs por COVID-19 que apresentaram delirium, de forma a revisar sinais clínicos e fatores predisponentes de delirium de acordo com o subtipo psicomotor.
2022	Intiso D, Marco Centra A, Giordano A, Santamato A, Amoruso L, Di Rienzo F.	J Rehabil Med.	Artigo que reporta o caso de quatro pacientes com fraqueza muscular adquirida na UTI e seu desfecho funcional, associado a revisão de literatura para investigar o assunto.

Fonte: O Autor (2023).

RESULTADOS

Uma revisão bibliográfica de 10 artigos científicos foi incluída neste trabalho, selecionados de acordo com as normas apresentadas nos materiais e métodos deste relatório. Os estudos incluídos foram publicados de 2020 a 2022 e demonstraram sinais neurológicos em pacientes hospitalizados com COVID-19.

Os artigos revisados mostraram que as manifestações neurológicas em pacientes com COVID-19 internados na UTI têm se mostrado complexas e diversificadas, variando desde sintomas leves de confusão e dor de cabeça até condições mais graves, como encefalopatia, AVC e síndrome de Guillain-Barré. Através deles, foi possível avaliar a relação entre os sintomas da COVID-19 e a intensidade do quadro, bem como alguns componentes importantes, como o uso de ventilação mecânica.

As alterações neurológicas mais comuns foram cefaleia (16,8%), tontura (13,9%), nível de consciência alterado (11,2%), vômitos (6,3%), crises convulsivas (1,7%), neuralgia (1,2%) e

ataxia (0,7%), de uma forma geral entre todos os pacientes diagnosticados com a doença (Correia et al., 2020). Em menor número, são ainda relatados casos de encefalite/meningite (6,1%), doença cerebrovascular aguda (1,4%), encefalopatia hemorrágica necrotizante aguda (0,2%) (Correia et al., 2020)

De acordo com Magalhães e Sampaio-Rocha-Filho (2022), 50% das gestantes com COVID-19 precisaram ser submetidas à internamento em UTI, sendo 77,8% delas com envolvimento de SNC e 22,2% com envolvimento de sistema nervoso periférico (OR 12,25; IC95%=1,33-113,06). Destas, 88,9% necessitaram de ventilação mecânica, sem diferenças se comparado envolvimento de sistema nervoso central ou periférico (Magalhães; Sampaio-Rocha-Filho, 2022)

Quanto ao delirium, a prevalência varia de 12% a 84% com duração média de 3 dias, caracterizando uma síndrome de difícil diagnóstico. É fato que a prevalência é maior em pacientes idosos, apesar de não ser exclusiva destes. O quadro em pessoas mais jovens é precipitado por situações críticas hospitalares, demonstrando a importância do delirium adquirido no hospital). Somado a isso, o delirium associado ao COVID-19 está ligado a maior mortalidade, com odds ratio de 3,12 (IC95%=2,1-4,8) (WHITE; JACKSON, 2022).

O coma, ou seja, escala de RASS de -4 ou -5 ou escala de Glasgow menor que 8, também foi comum, com duração média de 10 dias. Maior gravidade da doença, uso de benzodiazepínicos e opioides em infusão contínua foram fatores de risco para rebaixamento do nível de consciência. A presença de um familiar foi associada a um risco diminuído de delirium (MASLOVE et al., 2022).

Especificamente na UTI, 53,1% dos pacientes com delirium estavam intubados. Quanto à taxa de mortalidade, 46,9% dos pacientes vieram a óbito enquanto intubados. Destes, 73,3% estavam delirium hipoativo e 26,7% em delirium hiperativo. A diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,035$). A maioria dos pacientes estava irresponsiva, variando de letargia, torpor e coma (Ekmekyapar et al., 2022)

A hemorragia intracraniana ocorreu em menor quantidade (0,28%), de maioria do sexo masculino e idade entre 49,5 a 62 anos. A admissão em UTI antecedente à ocorrência do quadro ocorreu em 64% dos pacientes e mais da metade deles eram portadores de hipertensão arterial com uso prévio de anticoagulantes – três importantes fatores de risco para a ocorrência dessa complicação. A mortalidade pode chegar a 54% em um ano. Não foi possível associar se a hemorragia intracraniana está diretamente relacionada ao COVID-19 ou apenas reflete a comorbidade ou complicações intrínsecas à pacientes graves (Margos et al., 2021)

DISCUSSÃO

Milhões de pessoas em todo o mundo foram afetados pela pandemia de COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (MEDINA et al., 2020). À medida que a comunidade médica e científica aprendeu mais sobre a doença, mais provas surgiram de que o vírus pode afetar o sistema respiratório e o sistema nervoso central e periférico. Isso levou a um maior reconhecimento das manifestações neurológicas relacionadas ao COVID-19 em pacientes em estado grave, particularmente aqueles que precisam de cuidados intensivos e estão internados em UTI (MEGA et al., 2022).

Distúrbios de olfato e paladar e cefaleia foram os sintomas neurológicos mais comuns tanto em pacientes hospitalizados quanto não hospitalizados. Ao contrário dos demais sintomas, os distúrbios de olfato e paladar são sintomas neurológicos mais específicos da infecção por COVID-19. Isso se deve ao fato de que cefaleia, convulsão e tontura podem estar relacionadas ao internamento em si e o processo que envolve o adoecer de forma mais inespecífica, podendo aparecer em outras condições também.

Quanto às manifestações neurológicas propriamente ditas, é possível observar que apresentam uma relação direta com a gravidade do quadro e com o tempo de internação hospitalar, com consequente relação com risco de óbito (SANTIN et al., 2021). Apesar dessas síndromes menos comuns não possuírem dados suficientes para realizar uma relação direta com a COVID-19, a análise delas é essencial pois a presença delas, assim como a presença de síndromes cerebrovasculares como o AVC, modifica tanto as condições, quanto o prognóstico e morbimortalidade dos pacientes.

A causa do delirium é multifatorial usualmente, incluindo uma resposta ao estresse da infecção e modificações psiquiátricas e psicológicas do internamento. O rastreamento, manejo, identificação e diagnóstico acurado continua sendo essencial. Alguns gatilhos de menor complexidade como desidratação, constipação e distúrbios hidroeletrólíticos podem ser alvo de terapia na UTI para evitar piores desfechos.

O delirium associado ao COVID-19 é de maior prevalência de piores desfechos se comparado ao delirium associado a outros cenários. Durante a pandemia, o manejo farmacológico do delirium pode ter sido difícil de ser obtido pela limitação de equipe e de recursos.

Muitos estudos que abordam a incidência e prevalência de delirium na pandemia possuem problemas de delineamento – muitos pacientes são excluídos pois a UTI em questão

não monitora delirium ou não tem capacidade para tal. O que mostra a falta de protocolos internacionais para reconhecimento e diagnóstico do delirium, bem como pressões adicionais na equipe e em recursos durante a pandemia.

O que se sabe atualmente é que, não somente cuidado de alta qualidade na UTI é necessário, mas também identificar a fonte e o nível de sofrimento mental e espiritual dos pacientes, bem como de suas famílias para prover o cuidado mais ético e centrado na pessoa possível durante esse período.

Apesar do menor número de relatos de casos de Meningoencefalite, encefalopatia, Síndrome de Guillain-Barré, hemorragia intracraniana e ainda não ser possível fazer uma relação direta com a infecção por COVID, os profissionais devem ficar atentos ao aparecimento destes quadros, dado a gravidade que eles apresentam. Ficar atento a todos os sintomas ajuda a fazer o tratamento precoce e reduzir as formas mais graves, como as neurológicas.

Assim, é aconselhável não negligenciar as preocupações dos pacientes, mesmo quando não são identificadas modificações óbvias durante a avaliação clínica. É crucial adotar uma postura de audição atenta e imparcial para identificar a continuação de determinados sintomas. Um relato comum entre pacientes afetados é a sensação de que os profissionais de saúde desconsideram suas queixas ou associam os sintomas a fatores psicológicos. Há uma série de limitações neste presente estudo, visto que a maioria dos estudos retrospectivos incluídos apresentavam as manifestações neurológicas em pacientes com COVID-19, em sua maioria com a doença leve ou moderada e não pacientes hospitalizados, portanto, essas informações tiveram que ser extraídas manualmente dos artigos científicos.

273

São necessárias mais pesquisas e estudos observacionais maiores, multicêntricos, a fim de entender minuciosamente as vias que o novo coronavírus atinge o SNC ou SNP, para poder diminuir os impactos das síndromes neurológicas e consequentemente reduzir essa relação entre tais sintomas e tempo de internação hospitalar e taxa de mortalidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os mecanismos de lesão neurológica do COVID-19 são complexos e multifatoriais, envolvendo tanto a invasão direta do SNC pelo vírus quanto as respostas inflamatórias e imunológicas exacerbadas. A neuroinvasão, a inflamação sistêmica, as complicações vasculares e as respostas autoimunes são vias patológicas que podem contribuir para danos neurológicos em pacientes infectados. Compreender esses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de tratamento e manejo adequadas, a fim de reduzir o impacto

das manifestações neurológicas do COVID-19 na saúde e na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a identificação de alvos terapêuticos potenciais pode abrir caminho para novas abordagens no combate às consequências neurológicas dessa pandemia global.

Ao entender melhor as manifestações neurológicas do COVID-19 em pacientes gravemente enfermos e em UTIs, esperamos fornecer informações valiosas para orientar os profissionais de saúde na identificação precoce, tratamento adequado e prognóstico preciso dessas complicações. Isso não apenas melhorará os resultados clínicos individuais, mas também contribuirá para aprimorar a resposta global a essa pandemia desafiadora e em constante evolução.

As expressões neurológicas vinculadas ao SARS-CoV-2 são prevalentes e englobam indivíduos que enfrentam desde casos leves até quadros mais severos da doença. Especialmente em pacientes que atravessam uma fase grave da COVID-19, a pronta identificação das manifestações neurológicas desempenha um papel crucial na compreensão diagnóstica e na exploração de distúrbios cerebrovasculares, uma vez que tais manifestações têm um impacto direto na duração da internação hospitalar e na taxa de mortalidade.

Ao entender melhor as manifestações neurológicas do COVID-19 em pacientes gravemente enfermos e em UTIs, espera-se fornecer informações valiosas para orientar os profissionais de saúde na identificação precoce, tratamento adequado e prognóstico preciso dessas complicações. Isso não apenas melhorará os resultados clínicos individuais, mas também contribuirá para aprimorar a resposta global a essa pandemia desafiadora e em constante evolução.

274

A COVID-19 destaca-se pela rapidez de disseminação, dificuldade para contenção e gravidade. A vigilância epidemiológica de infecção humana pelo SARS-CoV-2 está sendo construída à medida que a OMS consolida as informações recebidas dos países e novas evidências técnicas e científicas são publicadas. Assim, quanto maior a quantidade de dados obtidos, melhor será entendimento da doença, com maiores taxas de sucesso de cura.

REFERÊNCIAS

ANAND, Pria *et al.* Neurologic Findings Among Inpatients With COVID-19 at a Safety-net US Hospital. *Neurology: Clinical Practice*, v. 11, n. 2, p. e83–e91, 1 abr. 2021.

CHOU, Sherry H. Y. *et al.* Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19—A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Network Open*, v. 4, n. 5, p. e2112131–e2112131, 3 maio 2021.

CORREIA, Alyne Oliveira *et al.* Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurology Psychiatry and Brain Research*, v. 37, p. 27-32, 1 set. 2020.

DUONG, Lisa; XU, Prissilla; LIU, Antonio. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 87, p. 33, 1 jul. 2020.

EKMEKYAPAR, T. *et al.* Clinical features and predisposing factors of delirium due to COVID-19 pneumonia in intensive care units. *European review for medical and pharmacological sciences*, v. 26, n. 12, p. 4440-4448, 2022.

LI, Ping; XIE, Mingkun; ZHANG, Weishe. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of coronavirus disease 2019 infection in 9 pregnant women: a retrospective review of medical records. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020. Disponível em: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673620303603?token=78BDC805Fo44FBB93D966FDDC37BF9496D9AA6E6F9CoB28EED7F4CDD196E703E9E775EF7CFA151A3Co2E103751DDC377&originRegion=us-east-1&originCreation=20220113190242>>. Acesso em: 12 jan. 2022

LITHANDER, Fiona E. *et al.* COVID-19 in older people: A rapid clinical review. *Age and Ageing*, v. 49, n. 4, p. 501-515, 2020.

MAGALHÃES, João Eudes; SAMPAIO-ROCHA-FILHO, Pedro Augusto. Pregnancy and neurologic complications of COVID-19: A scoping review. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 146, n. 1, p. 6-23, 1 jul. 2022.

275

MAO, Ling *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, v. 77, n. 6, p. 683-690, 1 jun. 2020.

MARGOS, Nikolaos Panagiotis *et al.* Intracerebral hemorrhage in COVID-19: A narrative review. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 89, p. 271-278, 1 jul. 2021.

MASLOVE, David M. *et al.* Complications of Critical COVID-19: Diagnostic and Therapeutic Considerations for the Mechanically Ventilated Patient. *Chest*, v. 161, n. 4, p. 989-998, 1 abr. 2022.

MERKLER, Alexander E. *et al.* Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol*, v. 77, n. 11, p. 1366-1372, 2020.

PARK, Jaeseok *et al.* Clinical Implications of Neurological Comorbidities and Complications in ICU Patients with COVID-19. *Journal of clinical medicine*, v. 10, n. 11, 1 jun. 2021.

TIAN, Sijia *et al.* Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal of Infection*, v. 80, n. 4, p. 401-406, 2020.

WHITE, L.; JACKSON, T. Delirium and COVID-19: a narrative review of emerging evidence. *Anaesthesia*, v. 77, n. S1, p. 49-58, 1 jan. 2022.

WHOB. Weekly Epidemiological Update on COVID-19. World Health Organization, n. 3 November, p. 1;4, 2020.