



## Manifestações clínicas neurológicas relacionadas à COVID-19: uma revisão integrativa

Sabrina Gatti<sup>1</sup>; Victoria Elisa de Oliveira Giulian<sup>2</sup>; Adrieli Signorati<sup>3</sup>

### Como Citar:

GATTI, Sabrina; GIULIAN, Victoria Elisa de Oliveira; SIGNORATI, Adrieli. Manifestações clínicas neurológicas relacionadas à COVID-19: uma revisão integrativa. Revista Sociedade Científica, vol.7, n. 1, p.4939-4958, 2024. <https://doi.org/10.61411/rsc202482117>

DOI: 10.61411/rsc202482117

Área do conhecimento: Ciências da Saúde.

Sub-área: Neurociência.

Palavras-chaves: Manifestações clínicas neurológicas; COVID-19; SARS-CoV-2.

Publicado: 24 de outubro de 2024.

### Resumo

As manifestações clínicas neurológicas associadas à COVID-19 emergiram como um foco significativo de pesquisa médica, dada a alta incidência observada em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. O reconhecimento e a compreensão desses sintomas neurológicos são fundamentais não apenas para a adequada gestão clínica dos pacientes, mas também para a mitigação de possíveis sequelas a longo prazo. Este estudo teve como objetivo investigar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na infecção pelo SARS-CoV-2 e suas repercussões no sistema nervoso central, além de identificar as principais manifestações neurológicas associadas à doença. O estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura, considerando apenas artigos de meta-análise publicados entre 2020 e 2021. Foram utilizadas as bases de dados PubMed e LILACS, restringindo-se à textos de livre acesso em português e inglês, focados em manifestações neurológicas da COVID-19. A revisão revelou que as manifestações neurológicas da COVID-19 exibem uma ampla variação, sendo que os sintomas mais frequentemente descritos na literatura incluíram: perda de olfato e paladar, cefaleia, confusão mental e tontura. Entre as complicações graves associadas à infecção pelo SARS-CoV-2, o acidente vascular cerebral (AVC) emergiu como a mais frequentemente relatada. Com o estudo conclui-se que a investigação das manifestações neurológicas da COVID-19 é de extrema relevância para a prática médica e para a pesquisa contínua. O reconhecimento e a investigação das complicações neurológicas associadas à COVID-19 são fundamentais para o avanço das abordagens diagnósticas e terapêuticas, contribuindo para um melhor entendimento e manejo da doença.

<sup>1</sup>UNIDEP, Pato Branco, Brasil. ✉

<sup>2</sup>UNIDEP, Pato Branco, Brasil. ✉

<sup>3</sup>UNIDEP, Pato Branco, Brasil. ✉



## 1. **Introdução**

A doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-CoV-2), foi responsável pelo surto que começou Wuhan, na China, em dezembro de 2019. No mesmo mês, as autoridades chinesas notificaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre casos de pneumonia de etiologia desconhecida. Em janeiro de 2020, um novo coronavírus foi identificado e a primeira sequência de genoma do vírus foi anunciado [1].

Analogamente aos outros coronavírus, o genoma do SARS-CoV-2 consiste em RNA de fita simples de sentido positivo. Dentre as proteínas estruturais codificadas pelo material genético, a proteína Spike (S) se liga aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) exteriorizados na superfície das células hospedeiras [2]. Uma vez que tal receptor é expresso em células caliciformes nasais, células epiteliais ciliadas e oligodendrócitos, o coronavírus consegue atingir o sistema nervoso central (SNC). Acredita-se que uma das rotas virais é pelo epitélio olfatório, sendo uma possível explicação para a anosmia precoce [3].

A maior parte dos pacientes infectados por COVID-19 foram assintomáticos ou apresentaram manifestações clínicas leves, tais como tosse seca, febre, fadiga e expectoração. O surgimento de dor torácica, dispneia, taquipneia e sinais de esforço respiratório sugere quadros mais graves [4]. Além desses sintomas, várias implicações neurológicas foram associadas com o desenvolvimento da doença. Ao menos uma manifestação do sistema nervoso foi descrita em mais de 90% dos pacientes que foram infectados pelo vírus, sendo cefaleia, confusão e tontura as apresentações neurológicas inespecíficas mais comuns decorrentes da doença [5].

Como forma de prevenção da infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2, muitos países adotaram medidas de higiene e restrição de viagens. Apesar disso, a efetividade dessas regras dependerá de medidas adotadas pelos governos, assim como da adesão do público. Assim, a imunização em grupo, seja por meio natural, seja por meio de vacinas,



foi a melhor alternativa para a redução das infecções [6]. O estudo para a elaboração de vacinas iniciou logo quando a pandemia começou, enquanto a primeira dose foi administrada em dezembro de 2020 [7].

Dentre as estratégias para o tratamento da COVID-19, a abordagem convencional farmacológica e a terapia plasmática foram defendidas. Em relação às abordagens medicamentosas adotadas, cloroquina, hidroxicloroquina, remdesivir e azitromicina foram alternativas utilizadas, apesar da ausência de grupos de controle.

Além disso, o uso de corticosteroides sugeriu benefício significativo no tratamento de pacientes gravemente enfermos, segundo evidências de ensaios clínicos e meta análises. Associada à conduta com tais fármacos, a terapia com plasma convalescente também foi defendida como uma prática clinicamente eficaz. O procedimento consiste na utilização de plasma sanguíneo obtido de pacientes recuperados como terapia imunológica adaptativa [8].

Diante dos aspectos apresentados, este trabalho teve como finalidade a realização de uma revisão integrativa sobre as principais manifestações clínicas neurológicas do COVID-19, abordando aspectos fisiopatológicos do vírus nas células hospedeiras.

## 2. **Metodologia**

Esse estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura com base em uma pesquisa descritiva sobre as manifestações clínicas neurológicas relacionadas a COVID-19. Foram utilizados os bancos de dados PubMed (Public Publisher Medline) e LILACS (Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

Os critérios de inclusão estabelecidos para o estudo foram: artigos de meta-análise, publicados entre 2020 e 2021, em português e/ou inglês, de livre acesso e disponíveis na íntegra, que abordassem o tema a ser pesquisado. Os artigos que não atendiam a esses critérios foram excluídos, assim como aqueles que estavam duplicados. A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando os seguintes



descritores: (1) neurological clinical manifestations, (2) COVID-19, (3) Sars-Cov-2. Entre as palavras chaves foram utilizados o descritor booleano “and”.

Após a aplicação dos critérios de inclusão, a escolha dos artigos foi realizada em duas etapas: inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos encontrados, realizando uma pré-seleção dos estudos relevantes para a pesquisa. Em seguida, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para uma análise detalhada. Essa leitura foi conduzida de forma criteriosa, examinando cuidadosamente as informações presentes nos estudos selecionados.

### 3. **Desenvolvimento e discussão**

Obteve-se como resultados de pesquisa inicial 1.434 publicações com base nos critérios de inclusão e exclusão. Sendo destas, 1.387 publicações da base de dados PubMed e 47 estudos da LILACS. Após eliminação de publicações duplicadas ( $n = 59$ ) e de estudos que não se enquadravam ao tema da pesquisa ( $n = 1.347$ ), restaram 28 estudos para leitura na íntegra. Destes, 4 artigos foram excluídos por não obedecerem ao critério de inclusão meta-análise ou tangenciar o problema da pesquisa, restando 24 artigos que foram incluídos para análise final.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos para revisão integrativa

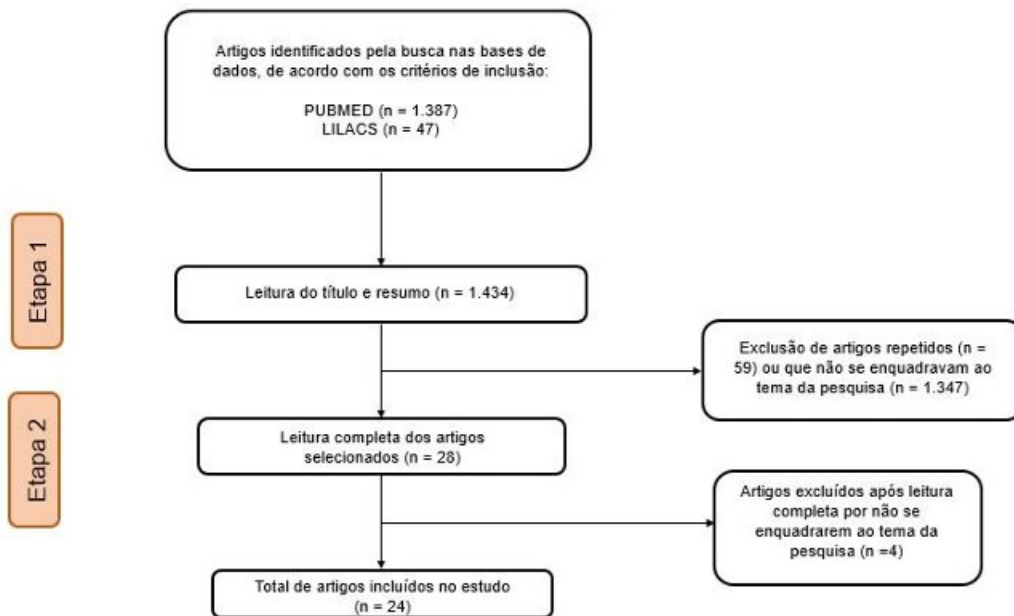


Tabela 1 – Descrição dos artigos e seus resultados.

Título	Autor	Objetivos	Metodologia	Principais resultados
O impacto do SARS-CoV-2 na epidemiologia e no tratamento do AVC: uma meta-análise	Katsanos et al. [28]	Avaliar o risco aumentado de eventos cerebrovasculares com SARS-CoV-2.	Meta-análise	Pacientes infectados por SARS-CoV-2 parecem ter maiores chances de desenvolver AVCi (OR = 3,58), particularmente o subtipo criptogênico (OR = 3,98).
Disfunções olfativas e gustativas em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise	Hoang et al. [21]	Avaliar a associação de disfunção olfativa e/ou gustativa com COVID-19 e estimar a proporção de pacientes com os distúrbios.	Revisão sistemática	Pacientes com COVID-19 têm um risco muito maior de disfunções olfativas e/ou gustativas (OR = 11,26) em comparação com aqueles com infecções respiratórias agudas sem vírus detectável. O mesmo ocorre em relação a infecções por outros vírus respiratórios (OR = 6,46).



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 7, NÚMERO 1, ANO 2024

Risco de acidente vascular cerebral em pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2: um estudo multinacional	Shahjouei et al. [30]	Descrever o risco de AVC em curto prazo e seus fatores associados entre pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2.	Estudo observacional multicêntrico e multinacional	Risco geral de AVC de 0,5% (risco combinado de 0,9%). O tipo mais comum encontrado foi o AVC isquêmico agudo.
Complicações isquêmicas e hemorrágicas cerebrais da doença do coronavírus-2019	Sweid et al. [31]	Apresentar uma série de casos de pacientes com doença do coronavírus 2019 de duas instituições com patologias cerebrovasculares agudas.	Estudo retrospectivo com base na análise de prontuários	Dentre as patologias cerebrovasculares observadas, a maioria apresentou AVCi, seguidas de ruptura de aneurisma e trombose sinusal.
Acidente vascular cerebral na COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise	Nannoni et al. [29]	Caracterizar incidência, fatores de risco, manifestações clínico-radiológicas e o resultado do acidente vascular cerebral associado à COVID-19.	Revisão sistemática	Incidência combinada de 1,4% de doença cerebrovascular aguda na COVID-19. O AVCi foi o subtipo de AVC cerebral mais comum, caracterizado por múltiplos infartos cerebrais e etiologia criptogênica.
Prevalência global e patogênese da cefaleia na COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise	Mutiawati et al. [38]	Determinar a prevalência de cefaleia na doença do coronavírus 2019 e avaliar sua associação como preditor para COVID-19.	Revisão sistemática e meta-análise	A cefaleia ocorreu em 25,26% dos casos de COVID-19, sendo mais comum em formas leves da doença. Comparado a outras infecções virais respiratórias, a dor de cabeça é 1,7 vezes mais frequente em pacientes com COVID-19.
Complicações neurológicas da infecção por SARS-CoV-2 em crianças: uma revisão sistemática e meta-análise	Panda et al. [32]	Fornecer uma estimativa combinada de complicações neurológicas em crianças com infecção por SARS-CoV-2	Revisão sistemática e meta-análise	A maioria dos pacientes pediátricos teve sintomas neurológicos não específicos (p. ex. Dor de cabeça, mialgia). Sintomas inespecíficos (p. ex. encefalopatia e convulsões) representaram a minoria, porém foram mais frequentes em crianças que sofriram de COVID-19 grave.
Manifestações neurológicas e complicações da COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise	Yassin et al. [15]	Avaliar a frequência de manifestações e complicações neurológicas associadas à COVID-19.	Revisão sistemática e meta-análise	Manifestações clínicas neurológicas em pacientes com COVID-19 são frequentes, com cerca de 20% dos pacientes relatando mialgia, comprometimento do paladar e do olfato. 10% queixaram-se de dor de cabeça, tontura ou encefalopatia.
O que as manifestações neurológicas da COVID-19 podem	Yuanyuan et al. [33]	Resumir as várias manifestações neurológicas em pacientes com	Meta-análise	As manifestações neurológicas mais comuns foram mialgia (33%),



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 7, NÚMERO 1, ANO 2024

<p>nos dizer: uma meta-análise</p> <p>Encefalite como complicação neurológica da COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise de incidência, resultados e preditores</p> <p>Sintomas neurológicos, comorbidades e complicações da COVID-19: uma revisão da literatura e meta-análise de estudos observacionais</p>	<p>Siow et al. [19]</p> <p>Vakili et al. [18]</p>	<p>COVID-19 e calcular sua incidência.</p> <p>Descrever a incidência, o curso clínico e os resultados de pacientes que sofreram de encefalite como complicação da COVID-19.</p> <p>Avaliar a prevalência dos sintomas neurológicos e comorbidades mais prevalentes.</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise</p> <p>Meta-análise</p>	<p>comprometimento do olfato (33%), disfunção do paladar (33%) e alterações do estado mental (32%).</p> <p>A incidência de encefalite em pacientes com COVID-19 é relativamente baixa (&lt; 1%), mas aumenta significativamente para até 6,7% em pacientes gravemente enfermos.</p> <p>As manifestações neurológicas mais prevalentes são fadiga, disfunção gustativa, anorexia, disfunção olfativa, dor de cabeça, e tontura. A comorbidade neurológica mais prevalente foi a doença cerebro-vascular (4,3%).</p>
<p>A associação da “perda do olfato” à COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise</p>	<p>Aziz et al. [22]</p>	<p>Avaliar a prevalência da “perda do olfato” na COVID-19 e sua utilidade como um indicador prognóstico.</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise</p>	<p>A alteração do olfato é prevalente na COVID-19 e deve ser incluída como um dos sintomas essenciais para triagem da população.</p> <p>Pacientes com COVID-19 com perda do olfato parecem ter um curso mais brando da doença.</p>
<p>Manifestações neurológicas na infecção por COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise</p>	<p>Collantes et al. [9]</p>	<p>Determinar as manifestações neurológicas e complicações da COVID-19.</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise</p>	<p>A frequência das manifestações neurológicas foram: confusão mental (86%), mialgia (85%), náuseas e vômitos (83%); tontura (82%), cefaleia (77%). A complicação mais comum foram os distúrbios vasculares, encefalopatia e encefalite.</p>



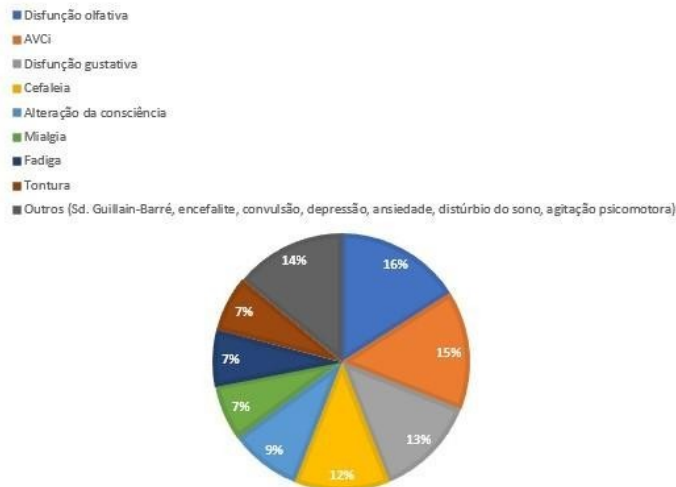
O impacto do SARS- CoV-2 na epidemiologia e no tratamento do AVC: uma meta-análise	Katsanos et al. [28]	Reconhecer dados que indicam um risco aumentado de eventos cerebrovasculares com a COVID-19.	Meta-análise	Entre os infectados com SARS-CoV-2, 1,3% foram hospitalizados por eventos cerebrovasculares, 1,1% por AVCi e 0,2% por AVCh. Os pacientes tiveram maiores chances de AVCi e criptogênico.
Disfunção olfativa e gustativa em pacientes com COVID-19: um estudo de meta-análise	Hajikhani et al. [34]	Examinar os relatórios existentes para verificar o curso clínico e as taxas de perda de olfato e gustação na COVID-19.	Meta-análise	Do total de participantes, 61% tiveram distúrbios olfativos e 49% apresentaram distúrbios gustativos.
Disfunção do olfato e paladar em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise	Agyeman et al. [35]	Estimar a prevalência de disfunções olfativas e gustativas entre pacientes infectados com COVID-19.	Revisão sistemática e meta-análise	A disfunção olfativa esteve presente em 41% e a disfunção gustativa em 38,2%. O aumento da idade média esteve relacionado com a menor prevalência de disfunções olfativas e gustativas.
Impacto da pandemia da doença do corona vírus no número de acidades vasculares cerebrais e trombetomias mecânicas: uma revisão sistemática e meta-análise	Pranata et al. [26]	Avaliar o impacto da pandemia da doença do coronavírus no tratamento do AVC.	Revisão sistemática e meta-análise	O número de alertas de AVC durante a pandemia foi de 64% em relação ao período pré-pandemia. O número de trombetomias mecânicas realizadas foi de 78% em relação ao período pré-pandêmico.
Manifestações neurológicas e de cabeça, olhos, ouvidos, nariz e garganta da COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise	Ganesh et al. [11]	Relacionar que a doença do coronavírus 2019 tem sido associada a várias manifestações clínicas neurológicas.	Revisão sistemática e meta-análise	Anosmia/ageusia (56%), cefaleia (61,9%), mialgia (50,4%), anosmia (49,2%), ageusia (39,8%), comprometimento da consciência (29,3%), agitação psicomotora (26,7%). AVC foi 3% mais comum em pacientes com COVID-19.
Manifestações do sistema nervoso central associadas à COVID-19, sintomas mentais e neurológicos: uma revisão sistemática e meta-análise	Soltani et al. [13]	Revisar sistematicamente as manifestações do SNC associadas ao COVID-19.	Revisão sistemática e meta-análise	Prevalência combinada de transtornos associados ao SNC ou mentais foi de 50,68%. Os sintomas mais prevalentes foram: desordem mental (50,68%), distúrbios do sono (42,57%), alterações no olfato (36,2%), fadiga (29,8%), cefaleia/tontura (28,77%), confusão mental (15,27%), delírios (10,34%), depressão (3,52%), ansiedade (13,92%).
Frequência de manifestações neurológicas na COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise	Misra et al. [36]	Resumir a frequência de manifestações neurológicas relatadas em pacientes com COVID-19.	Revisão sistemática e meta-análise	Fadiga (32%), mialgia (20%), comprometimento do paladar (21%), disfunção do olfato (19%), cefaleia (13%). O AVC foi o diagnóstico mais comum. Pacientes acima de 60 anos apresentaram



<p>Fadiga e comprometimento cognitivo na síndrome pós-COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise</p>	<p>Ceban et al. [37]</p>	<p>Quantificar a proporção de indivíduos que apresentam fadiga e comprometimento cognitivo com diagnóstico de COVID-19.</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise</p>	<p>confusão mental aguda. Análise de 81 estudos. A fadiga esteve presente em 68 estudos e a meta-análise de comprometimento cognitivo compreendeu 43 estudos. Fadiga 12 semanas após COVID-19 foi de 0,32. A proporção de indivíduos que apresentaram comprometimento cognitivo foi de 0,22.</p>
<p>Anosmia e disgeusia na infecção por SARS-CoV-2: incidência e efeitos na gravidade e mortalidade da COVID-19 e os possíveis mecanismos patobiológicos uma revisão sistemática e meta-análise.</p>	<p>Mutiawati et al. [24]</p>	<p>Determinar a prevalência global de anosmia e disgeusia em pacientes com CO-VID-19.</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise</p>	<p>38,2% da amostra de pacientes apresentaram anosmia, enquanto 36,6% relataram disgeusia. Em pacientes com outras infecções respiratórias, as condições de anosmia e disgeusia foram maiores.</p>
<p>Acidente vascular cerebral isquêmico associado à COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise</p>	<p>Luo et al. [39]</p>	<p>Explorar as características do AVC isquêmico após a infecção por SARS-CoV-2.</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise</p>	<p>A prevalência de combinada de AVC isquêmico na COVID-19 foi de 2%. Quando combinados com hipertensão, hiperlipidemia e diabetes, o AVC isquêmico foi relatado em 66% dos casos.</p>

A análise dos estudos sobre as manifestações clínicas neurológicas revela um espectro variado de sintomas entre os pacientes avaliados. Tais manifestações mencionadas nos estudos estão representadas na figura 1, conforme suas respectivas porcentagens.

Figura 2 – Principais manifestações clínicas neurológicas citadas nos artigos selecionados e suas respectivas porcentagens.





As manifestações clínicas neurológicas mais frequentemente observadas nos estudos incluíram: disfunção olfativa (16%), acidente vascular cerebral isquêmico (15%), disfunção gustativa (13%), cefaleia (12%), alterações no estado de consciência (9%), além de mialgia, fadiga e tontura (7%). Adicionalmente, outros diagnósticos, como síndrome de Guillain-Barré, encefalite, convulsões, depressão, ansiedade, distúrbios do sono e agitação psicomotora, somaram um total de 14%.

No estudo de Collantes, et al. (2020) [9], que abrange 49 estudos, os dados indicam que a confusão mental é a manifestação mais prevalente, seguida de mialgia, tontura e cefaleia. O estudo de meta-análise, conduzido em 2024 por Fernandez-de-las-Peñas [10], traz dados que colaboram com os sintomas listados em 2020, mostrando que mesmo após 4 anos de pandemia, os sintomas de tontura se mantiveram. Além desses, foram relatados vertigem, anosmia e ageusia.

O estudo de Ganesh, et al. (2021) [11], com um número de estudos de 59 meta-análises traz dados importantes, como a prevalência de cefaleia em 61,9%, mialgias em 50,4% e comprometimento da consciência em 29,3% dos casos. A principal limitação do estudo foi a quantidade de trabalhos analisados, podendo os sintomas não refletirem na população geral. Já em uma publicação de 2022 realizada por Mahdizade Ari [12], foram analisados 20 estudos, também de meta-análise, que são compatíveis com os resultados do estudo de 2020, demonstrando que os sintomas neurológicos se mantêm idênticos, porém, o trabalho conta com a mesma limitação listada acima.

Ao examinar a publicação de Soltani, et al. (2020) [13], observou-se uma discrepância significativa em relação aos achados de outros estudos. O autor relatou que a desordem mental foi o sintoma mais prevalente, seguido por distúrbios do sono e do olfato. Porém, em outro estudo conduzido em 2022 por Jafari [14], demonstrou que os distúrbios do olfato foram os mais presentes, seguidos de tontura e perda auditiva, estando de acordo com a maioria dos estudos citados e diferente do estudo de Soltani.



Yassin, et al. (2021) [15] conduziu uma meta-análise com 13.480 pacientes, nas quais as principais manifestações neurológicas encontradas foram mialgia, comprometimento do paladar, comprometimento do olfato, cefaleia e tontura. Seu estudo possui um número restrito de casos para determinar que tais sintomas sejam os mais comuns em toda a população. Em contraponto, Cho, et al. (2022) [16], realizou sua pesquisa em 1507 locais do mundo e em 161.239 pacientes infectados, dos quais, a manifestação neurológica mais comum foi a fadiga, seguida de consciência alterada e mialgias, sendo um estudo com uma variação populacional, podendo estar mais próximo da realidade mundial.

Publicações mais recentes, como a de Mendonça Filho, et al. (2023) [17] ainda demonstraram que a cefaleia é um dos sintomas mais frequentes em pacientes com COVID-19, seguido ageusia/hipoageusia e anosmia/hiposmia. Já Vakili, et al. (2021) [18] também destacou os sintomas de disfunção gustativa, disfunção olfativa e dor de cabeça, confirmando que os sintomas prevalentes se mantiveram com o passar dos anos de pandemia.

Em uma análise conduzida por Siow, et al. (2021) [19], envolvendo 23 estudos com uma população de 129.008 pacientes, identificou-se 138 casos de encefalite como complicação da COVID-19. Em relação a essa consequência, realizou-se um estudo mais restrito e mais recente de Xue, et al. (2023) [20], nas quais analisou-se 42 pacientes em diferentes países internados com encefalite, os quais demonstraram que a forma mais comum da doença associada a COVID-19 é a encefalite anti-N-metil-D aspartato, informação que se faz importante para condução de seu tratamento.

Em relação as disfunções olfativas, essa se apresentação como a manifestação mais comum do estudo, no qual corrobora com os dados de Hoang, et al. (2020) [21] e Aziz, et al. (2020) [22] no qual relataram uma alta prevalência de disfunções olfativas em pacientes com COVID-19, ocorrendo em aproximadamente metade dos casos. Apesar de essa manifestação clínica neurológica estar associada a um prognóstico mais favorável e a um menor risco de desfechos graves, de acordo com Boscolo-Rizzo, et al.



(2022) [23], a anosmia pode permanecer em até 10% dos pacientes mesmo após 2 anos da infecção. Essa situação destaca que a COVID-19 não apenas impacta a saúde imediata, mas também pode trazer consequências duradouras, criando um novo conjunto de desafios para os profissionais de saúde.

Os dados do estudo de Mutiawat, et al. (2020) [38], contou com uma amostra significativa de 104.751 pacientes, que indicaram uma prevalência de 25% de cefaleia, conferindo maior confiabilidade aos resultados devido ao tamanho extenso da amostra. Devido à alta frequência dessa manifestação clínica no contexto da infecção, sua caracterização é imprescindível para auxiliar na diferenciação com outras condições clínicas. Segundo Rocha-Filho, [25], a cefaleia relacionada à COVID-19 ocorre com mais frequência em pacientes jovens e naqueles que apresentam anosmia, ageusia e mialgia associadas. Além disso, geralmente é bilateral e tem um padrão de cefaleia do tipo tensional.

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é uma complicação significativa associada à infecção por SARS-CoV-2, com estudos, como o de Pranata et al. (2021) [26], revelando um aumento na incidência de AVCi em pacientes com COVID-19. Em contrapartida, um estudo global conduzido por Qureshi et al. (2023) [27] em 457 centros hospitalares indicou uma redução de 7% nas internações por AVC durante a pandemia em comparação ao período pré-pandemia. Dados semelhantes foram encontrados nos estudos de Katsanos et al. (2020) [28] e Nanonni et al. (2020) [29], com a incidência de AVC variando de 1,3% a 1,4%, predominantemente do tipo isquêmico e criptogênico. A falta de causas identificáveis para os AVCs criptogênicos destaca a necessidade de investigações adicionais sobre o impacto da COVID-19 na coagulação e na saúde vascular cerebral.

#### 4. **Considerações finais**

A análise comparativa dos estudos sobre as manifestações neurológicas da COVID-19 revelou padrões de prevalência de alguns sintomas, correlacionando-os com a gravidade da doença, informações demográficas entre diferentes grupos etários e



sexos e presença de comorbidades. De acordo com os estudos, as manifestações clínicas neurológicas mais comuns relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2 foram mialgia, fadiga, comprometimento do paladar e comprometimento do olfato. Tais manifestações foram relatadas com maior frequência em pacientes com COVID-19 menos grave. Por outro lado, os sintomas menos comuns, porém relatados com maior frequência em pacientes com infecção mais grave, foram tontura, convulsão, encefalopatia, encefalite e síndrome de Guillain-Barré.

A gravidade da doença do SARS-CoV-2 parece estar fortemente relacionada com a idade mais avançada, sexo masculino e com a presença de comorbidades, destacando-se a hipertensão arterial e o diabetes mellitus. Doenças cerebrovasculares relacionadas à infecção pelo COVID-19 tiveram uma prevalência variando de 0,5 – 12%. Pacientes infectados por SARS-CoV-2 parecem ter maiores chances de taxa de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), particularmente o subtipo criptogênico.

O estudo enfrentou dificuldades para sintetizar as informações mais relevantes devido ao grande volume de publicações sobre o tema, sendo algumas não muito relevantes à temática escolhida. No entanto, é importante ressaltar a importância de estudos que abordem as manifestações neurológicas, pois estas são fundamentais para compreender as possíveis apresentações atípicas da COVID-19 e desta forma auxiliar no diagnóstico e tratamento adequado. Além de que a identificação precoce dos sintomas neurológicos pode prevenir complicações e sequelas, resultando em menores períodos de internação e melhor prognóstico para os pacientes.

## 5. **Declaração de direitos**

As autoras declaram ser detentores dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declaram que as imagens e textos publicados são de responsabilidade do(s) autor(s), e não possuem direitos autorais reservados à terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declaram respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declara(m) não cometer plágio ou auto plágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade dos autores.



## 6. Referências

1. Chams, N.; Chams, S.; Badran, R.; Shams, A.; Araji, A.; Raad, M.; Mukhopadhyay, S.; Stroberg, E.; Duval, E. J.; Barton, L. M.; Hajj Hussein, I. COVID-19: A multidisciplinary review. *Front Public Health*, ISSN 2296-2565, v. 8, p. 383, 2020.
2. Mohamadian, M.; Chiti, H.; Shoghli, A.; Biglari, S.; Parsamanesh, N.; Esmailzadeh,
3. A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*, ISSN 1099-498X, v. 23, n. 2, p. e3303, 2021.
4. Aghagoli, G.; Gallo Marin, B.; Katchur, N. J.; Chaves-Sell, F.; Asaad, W. F.; Murphy,
5. S. A. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: a review. *Neurocrit Care*, ISSN 1556-0961, v. 34, n. 3, p. 1062-1071, 2021.
6. Cespedes, M. da S.; Souza, J. C. R. P. de. Sars-CoV-2: A clinical update - II. *Revista da Associação Médica Brasileira*, ISSN 0104-4230, v. 66, n. 4, p. 547–557, 2020.
7. Harapan, B. N.; Yoo, H. J. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *\*J Neurol\**, ISSN 0340-5354, v. 268, n. 9, p. 3059- 3071, 2021.
8. Mohamed, K.; Rzymiski, P.; Islam, M. S.; Makuku, R.; Mushtaq, A.; Khan, A.; Ivanovska, M.; Makka, S. A.; Hashem, F.; Marquez, L.; Cseprekal, O.; Filgueiras, I. S.; Fonseca, D. L. M.; Mickael, E.; Ling, I.; Arero, A. G.; Cuschieri, S.; Minakova, K.; Rodríguez-Román, E.; Abarikwu, S. O.; Faten, A. B.; Grancini, G.; Cabral-Marques, O.; Rezaei, N. COVID-19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes. *J Med Virol*, ISSN 1096-9071, v. 94, n. 4, p. 1336-1349, 2022.



9. Rashedi, R.; Samieefar, N.; Masoumi, N.; Mohseni, S.; Rezaei, N. COVID-19 vaccines mix-and-match: The concept, the efficacy and the doubts. *J Med Virol*, ISSN 1096-9071, v. 94, n. 4, p. 1294-1299, 2022.
10. Sreepadmanabh, M.; Sahu, A. K.; Chande, A. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. *J Biosci*, ISSN 0970-2071, v. 45, n. 1, p. 148, 2020.
11. Collantes, M. E. V.; Espiritu, A. I.; Sy, M. C. C.; Anlacan, V. M. M.; Jamora, R. D. G. Neurological manifestations in COVID-19 infection: a systematic review and meta- analysis. *Can J Neurol Sci*, ISSN 0317-1671, v. 48, n. 1, p. 66-76, 2021.
12. Fernandez-de-Las-Peñas, C.; Notarte, K. I.; Macasaet, R.; Velasco, J. V.; Catahay, J. A.; Ver, A. T.; Chung, W.; Valera-Calero, J. A.; Navarro-Santana, M. Persistence of post- COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*, ISSN 0163-4453, v. 88, n. 2, p. 77-88, 2024.
13. Ganesh, A.; Reis, I. R.; Varma, M.; Patry, D. G.; Cooke, L. J. Neurological and head/eyes/ears/nose/throat manifestations of COVID-19: a systematic review and meta- analysis. *Can J Neurol Sci*, ISSN 0317-1671, v. 49, n. 4, p. 514-531, jul. 2022.
14. Mahdizade Ari, M.; Mohamadi, M. H.; Shadab Mehr, N.; Abbasimoghaddam, S.; Shekartabar, A.; Heidary, M.; Khoshnood, S. Neurological manifestations in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*, ISSN 1098- 2825, v. 36, n. 5, p. e24403, mai. 2022.
15. Soltani, S.; Tabibzadeh, A.; Zakeri, A.; Zakeri, A. M.; Latifi, T.; Shabani, M.; Pouremamali, A.; Erfani, Y.; Pakzad, I.; Malekifar, P.; Valizadeh, R.; Zandi, M.; Pakzad,



16. R. COVID-19 associated central nervous system manifestations, mental and neurological symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*, ISSN 0167-4544, v. 32, n. 3, p. 351-361, 13 jan. 2021.
17. Jafari, Z.; Kolb, B. E.; Mohajerani, M. H. Hearing loss, tinnitus, and dizziness in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci*, ISSN 0317-1671, v. 49, n. 2, p. 184-195, mar. 2022.
18. Yassin, A.; Nawaiseh, M.; Shaban, A.; Alsherbini, K.; El-Salem, K.; Soudah, O.; Abu- Rub, M. Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*, ISSN 1471-2377, v. 21, n. 1, p. 138, 30 mar. 2021.
19. Cho, S. M.; White, N.; Premraj, L.; Battaglini, D.; Fanning, J.; Suen, J.; Bassi, G. L.; Fraser, J.; Robba, C.; Griffee, M.; Singh, B.; Citarella, B. W.; Merson, L.; Solomon, T.; Thomson, D.; ISARIC Clinical Characterisation Group. Neurological manifestations of COVID-19 in adults and children. *Brain*, ISSN 0006-8950, v. 146, n. 4, p. 1648-1661, 19 abr. 2023.
20. Mendonça Filho, V. C. M.; de Oliveira, A. G.; Maia, I. F. V. C.; de Falcone, A. C. M.; Betini, B. G.; Rezende, L. B.; Magri Alves, F. H. COVID-19 in the nervous system: physiopathology and neurological manifestations. *Arq Neuropsiquiatr*, ISSN 0004- 282X, v. 81, n. 8, p. 756-763, ago. 2023.
21. Vakili, K.; Fathi, M.; Hajiesmaeili, M.; Salari, M.; Saluja, D.; Tafakhori, A.; Sayehmiri, F.; Rezaei-Tavirani, M. Neurological symptoms, comorbidities, and complications of COVID-19: a literature review and meta-analysis of observational studies. *Eur Neurol*, ISSN 0014-3022, v. 84, n. 5, p. 307-324, 2021.
22. Siow, I.; Lee, K. S.; Zhang, J. J. Y.; Saffari, S. E.; Ng, A. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: a systematic review and meta-analysis



- of incidence, outcomes, and predictors. *Eur J Neurol*, ISSN 1351-5101, v. 28, n. 10, p. 3491-3502, out. 2021.
23. Xue, H.; Zeng, L.; He, H.; Xu, D.; Ren, K. Autoimmune encephalitis in COVID-19 patients: a systematic review of case reports and case series. *Front Neurol*, ISSN 1664- 2295, v. 14, p. 1207883, 13 set. 2023.
24. Hoang, M. P.; Kanjanaumporn, J.; Aeumjaturapat, S.; Chusakul, S.; Seresirikachorn, K.; Snidvongs, K. Olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol*, ISSN 1028-8592, v. 38, n. 3, p. 162-169, set. 2020.
25. Aziz, M.; Goyal, H.; Haghbin, H.; Lee-Smith, W. M.; Gajendran, M.; Perisetti, A. The association of "loss of smell" to COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Sci*, ISSN 0002-9629, v. 361, n. 2, p. 216-225, fev. 2021.
26. Boscolo-Rizzo, P.; Tofanelli, M.; Zanelli, E.; Gardenal, N.; Tirelli, G. COVID-19- related quantitative and qualitative olfactory and gustatory dysfunction: long-term prevalence and recovery rate. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, ISSN 0301-1569, v. 85, n. 2, p. 67-71, 2023.
27. Mutiawati, E.; Fahriani, M.; Mamada, S. S.; Fajar, J. K.; Frediansyah, A.; Maliga, H. A.; Ilmawan, M.; Emran, T. B.; Ophinni, Y.; Ichsan, I.; Musadir, N.; Rabaan, A. A.; Dhama, K.; Syahrul, S.; Nainu, F.; Harapan, H. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV- 2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms - a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*, ISSN 2046-1402, v. 10, p. 40, 21 jan. 2021.



28. Sampaio Rocha-Filho, P. A. Headache associated with COVID-19: epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management. *Headache*, ISSN 0017-8748, v. 62, n. 6, p. 650-656, jun. 2022.
29. July, J.; Pranata, R. Impact of the Coronavirus Disease Pandemic on the number of strokes and mechanical thrombectomies: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, ISSN 1052-3057, v. 29, n. 11, p. 105185, nov. 2020.
30. Nguyen, T. N.; Qureshi, M. M.; Klein, P.; Yamagami, H.; Mikulik, R.; Czlonkowska, A.; Abdalkader, M.; Sedova, P.; Sathya, A.; Lo, H. C.; Mansour, O. Y.; Vanguru, H. R.; Lesaine, E.; Tsivgoulis, G.; Loochtan, A. I.; Demeestere, J.; Uchino, K.; Inoa, V.; Goyal, N.; Charidimou, A.; ... and the SVIN COVID-19 Global Stroke Registry. Global impact of the COVID-19 pandemic on stroke volumes and cerebrovascular events: a 1-year follow-up. *\*Neurology\**, ISSN 0028-3878, v. 100, n. 4, p. e408–e421, 2023.
31. Katsanos, A. H.; Palaiodimou, L.; Zand, R.; Yaghi, S.; Kamel, H.; Navi, B. B.; Turc, G.; Romoli, M.; Sharma, V. K.; Mavridis, D.; Shahjouei, S.; Catanese, L.; Shoamanesh, A.; Vadikolias, K.; Tsioufis, K.; Lagiou, P.; Alexandrov, A. V.; Tsiodras, S.; Tsivgoulis, G. The impact of SARS-CoV-2 on stroke epidemiology and care: a meta-analysis. *Ann Neurol*, ISSN 1531-8249, v. 89, n. 2, p. 380-388, 2021.
32. Nannoni, S.; de Groot, R.; Bell, S.; Markus, H. S. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *\*Int J Stroke\**, ISSN 1747-4930, v. 16, n. 2, p. 137-149, 2021.
33. Shahjouei, S.; Naderi, S.; Li, J.; Khan, A.; Chaudhary, D.; Farahmand, G.; Male, S.; Griessenauer, C.; Sabra, M.; Mondello, S.; Cernigliaro, A.; Khodadadi, F.; Dev, A.; Goyal, N.; Ranji-Burachaloo, S.; Olulana, O.; Avula, V.; Ebrahimzadeh, S. A.; Alizada, O.; Hancı, M. M.; Ghorbani, A.; Vaghefi Far, A.;



- Ranta, A.; Punter, M.; Ramezani, M.; Ostadrahimi, N.; Tsivgoulis, G.; Fragkou, P. C.; Nowrouzi-Sohrabi, P.; Karofylakis, E.; Tsiodras, S.; Neshin Aghayari Sheikh, S.; Saberi, A.; Niemelä, M.; Rezai Jahromi, B.; Mowla, A.; Mashayekhi, M.; Bavarsad Shahripour, R.; Sajedi, S. A.; Ghorbani, M.; Kia, A.; Rahimian, N.; Abedi, V.; Zand, R. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: a multinational study. *EBioMedicine*, ISSN 2352-3964, v. 59, p. 102939, 2020.
34. Sweid, A.; Hammoud, B.; Bekelis, K.; Missios, S.; Tjoumakaris, S. I.; Gooch, M. R.; Herial, N. A.; Zarzour, H.; Romo, V.; DePrince, M.; Rosenwasser, R. H.; Jabbour, P.
35. Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease 2019. *Int J Stroke*, ISSN 1747-4930, v. 15, n. 7, p. 733-742, 2020.
36. Panda, P. K.; Sharawat, I. K.; Panda, P.; Natarajan, V.; Bhakat, R.; Dawman, L. Neurological complications of SARS-CoV-2 infection in children: A systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr*, ISSN 0142-6338, v. 67, n. 3, p. fmaa070, 2021.
37. He, Y.; Bai, X.; Zhu, T.; Huang, J.; Zhang, H. What can the neurological manifestations of COVID-19 tell us: A meta-analysis. *J Transl Med*, ISSN 1479-5876, v. 19, n. 1, p. 363, 2021.
38. Hajikhani, B.; Calcagno, T.; Nasiri, M. J.; Jamshidi, P.; Dadashi, M.; Goudarzi, M.; Eshraghi, A. A.; Mirsaeidi, M. Olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: A meta-analysis study. *Physiol Rep*, ISSN 2051-817X, v. 8, n. 18, p. e14578, 2020.
39. Agyeman, A. A.; Chin, K. L.; Landersdorfer, C. B.; Liew, D.; Ofori-Asenso, R. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, ISSN 0025-6196, v. 95, n. 8, p. 1621-1631, 2020.



40. Misra, S.; Kolappa, K.; Prasad, M.; Radhakrishnan, D.; Thakur, K. T.; Solomon, T.; Michael, B. D.; Winkler, A. S.; Beghi, E.; Guekht, A.; Pardo, C. A.; Wood, G. K.; Chou, H. Y.; Fink, E. L.; Schmutzhard, E.; Kheradmand, A.; Hoo, F. K.; Kumar, A.; Das, A.; Srivastava, A. K.; Agarwal, A.; Dua, T.; Prasad, K. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, ISSN 0028-3878, v. 97, n. 23, p. e2269-e2281, 2021.
41. Ceban, F.; Ling, S.; Lui, L. M. W.; Lee, Y.; Gill, H.; Teopiz, K. M.; Rodrigues, N. B.; Subramaniapillai, M.; Di Vincenzo, J. D.; Cao, B.; Lin, K.; Mansur, R. B.; Ho, R. C.; Rosenblat, J. D.; Miskowiak, K. W.; Vinberg, M.; Maletic, V.; McIntyre, R. S. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*, ISSN 0889-1591, v. 101, p. 93-135, 2022.
42. Mutiawati, E.; Syahrul, S.; Fahriani, M.; Fajar, J. K.; Mamada, S. S.; Maliga, H. A.; Samsu, N.; Ilmawan, M.; Purnamasari, Y.; Asmiragani, A. A.; Ichsan, I.; Emran, T. B.; Rabaan, A. A.; Masyeni, S.; Nainu, F.; Harapan, H. Global prevalence and pathogenesis of headache in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *F1000Res*, ISSN 2046-1402, v. 9, p. 1316, 2020.
43. Luo, W.; Liu, X.; Bao, K.; Huang, C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*, ISSN 0340-5354, v. 269, n. 4, p. 1731- 1740, 2022.