



Complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas da COVID-19: uma revisão sistemática

Cláudio Daniel Cerdeira*

Departamento de Bioquímica (DBq), Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), Alfenas, MG, Brasil

Histórico do Artigo

Recebido em 13/07/2022

Aceito em 06/12/2022

Palavras-chave:

COVID-19; SARS-CoV-2; sequelas; síndrome pós-COVID; SNC; autoimunidade

Keywords:

COVID-19; SARS-CoV-2; sequelae; post-COVID-19 conditions; CNS; autoimmunity

RESUMO

A atual pandemia causada pelo SARS-CoV-2 e a associada doença, COVID-19, tem causado grande impacto e vitimado uma considerável parcela da população mundial. Além da elevada taxa de mortalidade, o impacto da COVID-19 no desenvolvimento de complicações e sequelas, com repercussão na recuperação funcional do paciente, alta hospitalar, e em anos de vida perdidos ajustados por incapacitação (AVPAI), podem agravar ainda mais o atual cenário. Neste contexto, é destacado que o SARS-CoV-2 apresenta um considerável neurotropismo. Portanto, esta revisão sistemática aborda as complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas da COVID-19. Nós conduzimos uma revisão sistemática usando a base de dados PubMed/PubMed Central, seguindo os critérios PRISMA-2020. Após análises, 56 artigos provenientes da supracitada base de dados foram incluídos nesta revisão, acrescido de outras relevantes publicações sobre o tema, abordando os impactos dos danos diretos no sistema nervoso causados pelo SARS-CoV-2, ou indiretos, resultantes da resposta inflamatória e/ou imune exacerbada frente ao vírus, além de hipercoagulabilidade e hipóxia, que refletem em um amplo espectro de complicações e sequelas na COVID-19, sejam estas neurológicas (incluindo cefaleia, delirium, AVC isquêmico e hemorrágico, alterações do olfato/paladar e síndrome de Guillain-Barré) ou psiquiátricas (incluindo ansiedade, síndrome do estresse pós-traumático, depressão, desordem de pânico, TOC e outras alterações cognitivas). Destaca-se também as ferramentas diagnósticas, manejo, estratégias terapêuticas e de reabilitação. Devido a urgência com que tal pandemia se coloca, o referencial teórico-prático acerca do tema encontra-se ainda em construção, mas já relevante ao estabelecer um elo entre complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas e a COVID-19, o que pode refletir positivamente em melhorias nas medidas de saúde coletiva e pública visando a redução dos impactos e no manejo do paciente recuperado da COVID-19.

Neurological and psychiatric complications and sequelae of COVID-19: a systematic review

ABSTRACT

The current pandemic caused by the SARS-CoV-2 and its associated disease, COVID-19, has caused a great impact and victimized a considerable portion of the world population. In addition to the high mortality rate, the impact of COVID-19 on the development of complications and sequelae, with repercussions on the patient's functional recovery, hospital discharge, and disability-adjusted life years (DALY), can further aggravate the current scenario. In this context, it is highlighted that SARS-CoV-2 has considerable neurotropism. Therefore, this systematic review addresses the neurological and psychiatric complications and sequelae of COVID-19. A systematic review was conducted using the PubMed/PubMed Central database, following the PRISMA-2020 criteria. After analyses, 56 articles from the aforementioned database were included in this review, plus other relevant publications on the subject, addressing the impacts of direct damage to the nervous system caused by SARS-CoV-2, or indirect, resulting from the response inflammatory and/or immune exacerbated against the virus, in addition to hypercoagulability and hypoxia, which reflect in a wide spectrum of complications and sequelae in COVID-19, whether neurological (including headache, delirium, ischemic and hemorrhagic stroke, changes in smell/taste, and Guillain-Barré syndrome) or psychiatric (including anxiety, post-traumatic stress syndrome, depression, panic attacks, OCD and other cognitive changes). This systematic review also highlights the diagnostic tools, management, therapeutic and rehabilitation strategies. Due to the urgency with which this pandemic arises, the theoretical-practical framework on the subject is still under construction, but already relevant in establishing a link between neurological and psychiatric complications and sequelae and COVID-19, which it may reflect positively on improvements in collective and public health measures aimed at reducing impacts and managing the patient recovered from COVID-19.

* Autor correspondente: daniel.cerdeira.84@gmail.com (Cerdeira C.D.)

1. Introdução

A atual pandemia causada pelo novo coronavírus, causador da síndrome respiratória aguda severa, nomeado SARS-CoV-2 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*), tem colocado à humanidade frente a um de seus maiores desafios no âmbito da saúde coletiva e pública (1, 2). Desde o surto inicial noticiado na província de Wuhan, China, em dezembro de 2019, até 8 de Junho de 2022, segundo apuração da Organização Mundial de Saúde (OMS), em todo o mundo, cerca de 530 milhões de pessoas foram infectadas pelo SARS-CoV-2 e, a doença causada por este vírus [nomeada COVID-19 (CID-10: U07.1), do inglês *Coronavirus Disease-2019*], já vitimou cerca de 6 milhões de pessoas, com um cenário ainda preocupante em alguns países (3). No Brasil, até o momento, ~ 31 milhões de pessoas foram infectadas com o SARS-CoV-2, com cerca de 667 mil mortes, com uma mortalidade de ~ 317 pessoas por 100 mil habitantes, e letalidade de 2,1% (4).

SARS-CoV-2 é um betacoronavírus, envelopado, não segmentado, apresentando um RNA fita simples com polaridade positiva, e pertencente à família *Coronaviridae*. O genoma deste vírus apresenta instabilidade, o que favorece o aparecimento de novas variantes, algumas com maior potencial de virulência e patogenicidade (5). A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa que afeta primariamente e principalmente o sistema respiratório, justificando as medidas de isolamento e distanciamento sociais, bem como o uso de máscaras (5, 6). Na COVID-19 podem ocorrer intensas repercussões cardiovasculares (5) e, quanto a patogenia, os efeitos pleiotrópicos do SARS-CoV-2 são devidos a ampla distribuição e alta densidade celular dos receptores humano ACE2 e CD147, que permite uma forte interação com a proteína *spike* do vírus, geralmente primada/processada pelo TMPRSS2 em macrófagos (7). No sistema nervoso (SN), os neurônios expressam abundantemente os receptores ACE2 e CD147, ao passo que os astrócitos expressam os receptores ACE2 e P2X7, todos envolvidos na interação com o SARS-CoV-2 (7). Além destes fatores, o SARS-CoV-2 e outros coronavírus podem alcançar virtualmente todos os órgãos e sistemas do corpo humano com alta capacidade de replicação [tais como o SARS-CoV-1 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) e o MERS-CoV (do inglês *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*)] (8-10).

O neurotropismo do SARS-CoV-2 é impulsionado após entrada do vírus por via área e posterior acesso do SN por rota transcribiforme, contudo, além de ACE2, parece haver outros fatores que determinam tal tropismo do SARS-CoV-2, como o transporte axonal do vírus (11), em que esta rota retrograda permite que o vírus ganhe acesso ao sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP) (12). Além disso, quando o vírus ganha a corrente sanguínea e sistema linfático, ele pode ganhar acesso a todo o SN através da barreira hematoencefálica (BHE), pelo fluxo cerebral ou por rota linfática, uma que apresenta capacidade de atravessar a BHE (11). O acesso do SARS-CoV-2 ao SN pode resultar em danos diretos do vírus ao sistema ou em uma resposta imune exacerbada com subsequente autoimunidade, o que culmina em equivalentes severos danos imunomediados contra o próprio organismo, na chamada neuroCOVID-19 (9, 13, 14). De fato, a resposta imune inata exacerbada frente ao SARS-CoV-2, fruto da tempestade de citocinas e outros mediadores moleculares da resposta imune e inflamatória, além de células, são associadas aos danos teciduais, incluindo os neurológicos (11, 12, 15). A resposta imune humoral vem na sequência, com semelhante papel na gênese dos danos neurológicos, envolvendo uma resposta mediada por anticorpos que ataca o próprio SN ou permite a formação de imunocomplexos, que podem ser neurotóxicos (12), causando inflamação e desmielinização (11). Além disso, o estresse oxidativo associado a uma mais

intensa resposta imune parece estar envolvido e exacerba os danos neurológicos na COVID-19 (7, 12, 16).

É cada vez mais consolidado na literatura científica que os danos e sequelas a longo prazo em decorrência da COVID-19 moderada e severa são sérios desafios a serem sobrepujados, requerendo para tal enfrentamento, um profundo entendimento sobre os efeitos a longo prazo da doença, visando a instituição de medidas terapêuticas e educação em saúde adequadas para a diminuição destas sequelas e redução na carga dos anos de vida perdidos ajustados por incapacitação (AVPAI), além da morbimortalidade (17). Alterações no aparelho reprodutor masculino (18), eflúvio telógeno (perda de cabelo) em mulheres (19), além das sequelas pulmonares, cardiovasculares e neurológicas/psiquiátricas podem ocorrer após a cura da fase aguda da COVID-19 (2, 6, 20-23), sendo firmemente ligadas a doença, podendo em conjunto constituir a síndrome pós-COVID-19 (2). Ainda, como não existem até o momento um consenso protocolar acerca do arsenal terapêutico para o tratamento dos pacientes com a doença, o uso, as vezes exacerbado, de diferentes classes terapêuticas, especialmente na corticoterapia e uso de anticoagulantes (24, 25), necessários para controlar os danos inflamatórios e trombóticos, pode gerar efeitos adversos e colaterais bem como sequelas que devem ser monitorados e relatados (26).

Entre as alterações em curto e médio (sequelas pós-aguda em até 4-6 meses) e em longo prazo (sintomas por um período \geq 4-6 meses) isoladamente ou presentes na síndrome pós-COVID-19 (15, 27), encontram-se inúmeras complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas da doença (28), em pacientes no pós-doença e com ou não prévios achados positivos para a presença de SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano (LCR), como as desordens neurológicas do SNC e SNP, incluindo alterações do olfato e paladar, cefaleia, convulsões e *delirium*, alterações cerebrovasculares, fadiga crônica, diminuição e perda de consciência e capacidade locomotora com alterações do comportamento e movimentos e; as psiquiátricas, tais como os transtornos de humor e ansiedade, psicose, catatonia, déficit cognitivo, impactos em comportamentos sociais, estresse e síndrome pós-traumática (2, 7, 11, 14, 15, 29-36). Em casos mais graves, tem sido relatado a ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC), encefalopatias hipóxicas e necrotizante, encefalite e, síndromes neurológicas, como a síndrome de Guillain-Barré (SGB) (1, 37-40). Em termos clínicos e epidemiológicos, pacientes que desenvolvem as formas mais graves da COVID-19 tem mais susceptibilidade para o surgimento e impacto destas alterações e sequelas no SN (49), afetando todas as faixas etárias, mas sendo mais comum nos idosos e, dependendo do estado imunológico individual, carga e persistência viral (1, 41-44).

Importantemente, quanto as alterações e sequelas psiquiátricas, cabe discernir entre o impacto da pandemia na saúde mental por efeitos não somáticos, como exemplo, estresse, *Burnout* e outras sequelas em profissionais da saúde, daqueles impactos provenientes dos danos diretos causados pelo vírus e/ou o sistema imune do hospedeiro (7, 11, 45). Também neste contexto, diferentes autores tiveram a preocupação, neste primeiro momento, de descartar uma possibilidade de associação espúria entre COVID-19 e complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas, considerando outras possíveis causas, como comorbidades e toxicidade de tratamentos medicamentosos e outras substâncias (11-13, 26, 46, 47), que são questões ainda em estudo. Portanto, o presente estudo tem como objetivo analisar o forte elo entre a COVID-19 moderada e severa e as complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas que tem sido firmado na literatura, como um efeito direto da ação do SARS-CoV-2 contra o SN, ou indireto, mediado pela resposta inflamatória e imune do hospedeiro contra o vírus.

2. Metodologia

A presente revisão sistemática seguiu os critérios PRISMA-2020 (48). Para busca dos artigos no PubMed/PubMed Central, utilizou-se os descritores combinados: “*neurological, psychiatric sequelae, COVID-19, SARS-CoV-2*”. A busca foi feita em 22/09/2021, considerando-se artigos publicados em qualquer período. Considerou-se apenas artigos de relevância científica com textos completos disponíveis, em qualquer idioma. A busca, escrita e revisão crítica da presente revisão sistemática foi feita por um único autor/avaliador, e os critérios são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Sumário dos principais critérios adotados na revisão sistemática usando o banco de dados PubMed/PubMed Central

Portal	PubMed/PubMed Central
Período aceito para a publicação	Qualquer época
Interstício	Setembro 2021
Descritores	“ <i>neurological, psychiatric sequelae, COVID-19, SARS-CoV-2</i> ”
Critério geral da revisão	PRISMA-2020
Critérios para triagem primária e inclusão dos estudos na lista final de referências	(i) Dados reportando a relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e/ou COVID-19 e as complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas da doença, efeito direto da ação do SARS-CoV-2 contra o SN, ou indireto, mediado pela resposta inflamatória e imune do hospedeiro contra o vírus. Qualidade do estudo, relevância da proposta, plausibilidade biológica e clínica/terapêutica; (ii) Viabilidade metodológica respaldando os achados; Conclusão suportada pelos resultados; (iii) Clareza na descrição dos mecanismos e achados que permeiam o desenvolvimento das complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas como consequência da infecção pelo SARS-CoV-2 e/ou COVID-19.
Tipos de documentos	Apenas artigos publicados em periódicos indexado na base de dados adotada.
Critérios de elegibilidade	(i) Disponibilidade do documento integral (ii) Metodologia apropriada (iii) Estudos com relevância científica

3. Resultados e Discussão

Mediante a busca feita na base de dados PubMed/PubMed Central, foram encontrados 171 resultados, restando 170 após exclusão de duplicações. Após leitura dos resumos, e após analisar aqueles artigos lidos na íntegra, atentando-se a pertinência ao tema, 56 artigos provenientes da base de dados supracitada foram inclusos, com discussão dos achados. O fluxograma abaixo (Figura 1) traz os dados referentes a busca dos artigos inclusos nesta revisão sistemática. O estudo foi complementado com outros artigos relevantes (22 referências) e sites oficiais com bancos de dados sobre a COVID/livros/outras fontes (4 referências), totalizando 82 referências, conforme também apresentado no fluxograma (Figura 1).

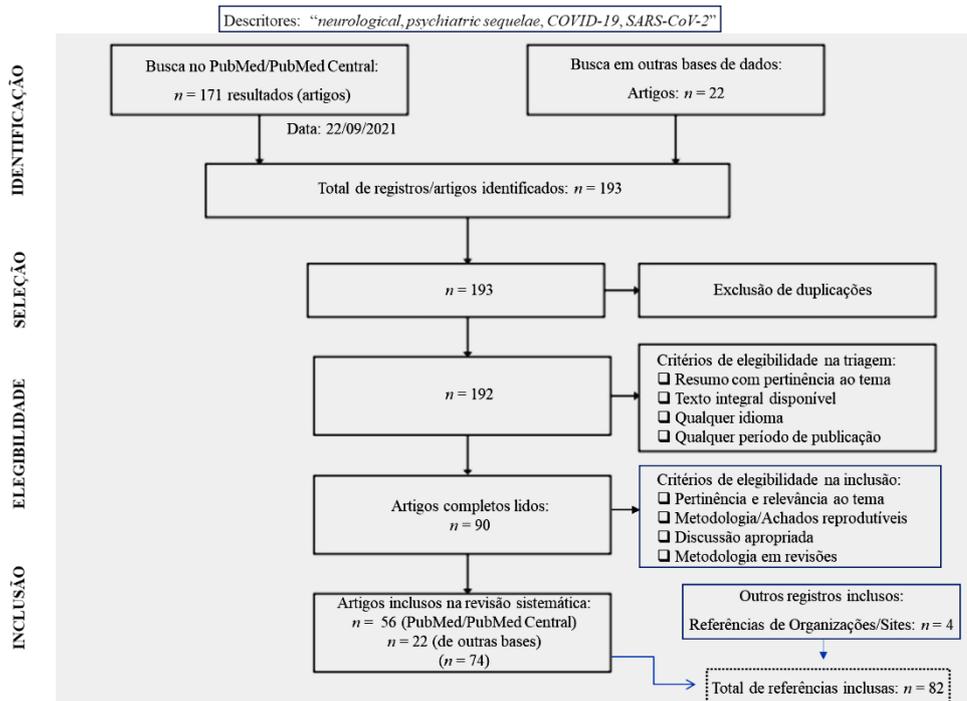


Figura 1 – Fluxograma descrevendo as etapas adotadas na presente revisão sistemática

Quanto à qualidade/robustez e o associado nível de evidência dos artigos incluídos, a Figura 2 traz um resumo dos tipos de estudo e seus impactos nos achados, os quais foram, na maioria, utilizados na discussão da presente revisão sistemática (3.1 a 3.5).

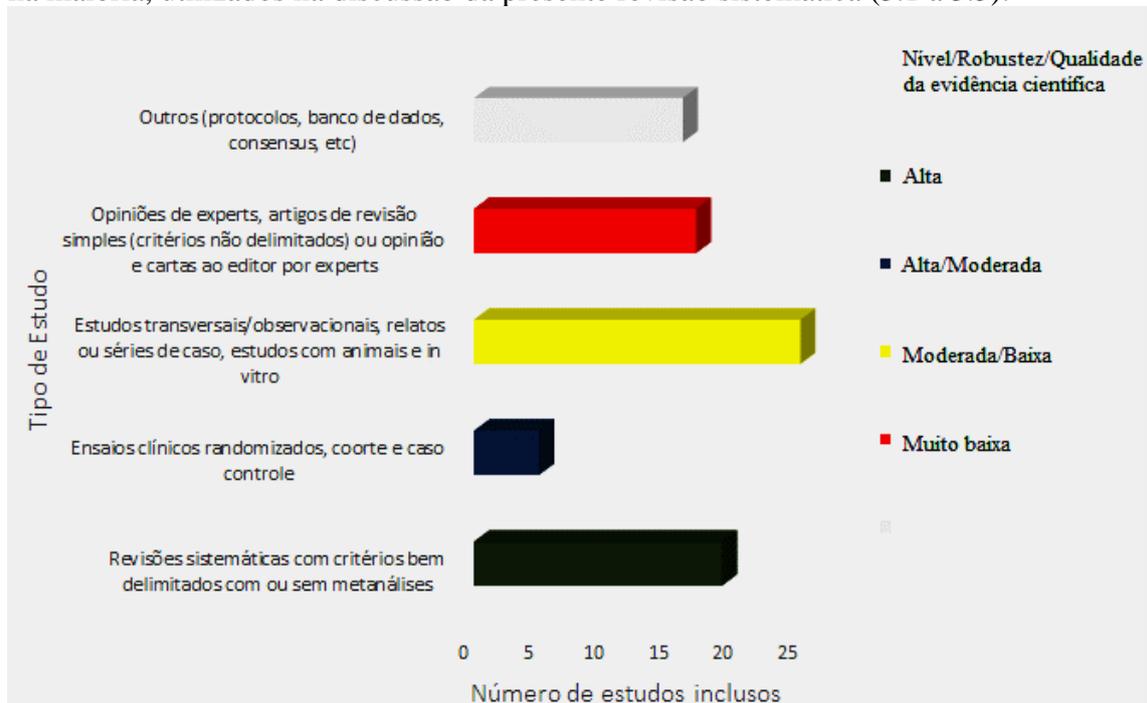


Figura 2 – Tipos de artigos/estudos e nível de evidência das referências incluídas na presente revisão sistemática. Nível da qualidade/robustez da evidência científica abordando a associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e/ou COVID-19 e as complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas da doença.

Critérios amplamente adotados em Tipos de estudo vs. Qualidade da evidência: (i) Revisões sistemáticas com ou sem metanálise (com critérios cientificamente aceitáveis),

estudos clínicos randomizados e controlados e estudos observacionais de caso controle ou coorte → Nível da qualidade da evidência científica: evidência mais robusta, Alta a Moderada; (ii) Estudos transversais (observacionais), relatos de caso (séries de caso), estudos com animais e estudos *in vitro*, artigos de revisão sem critérios definidos ou artigos de opinião de *experts* e cartas ao editor → Nível da qualidade da evidência científica: evidência mais fraca, Baixa a Muito baixa.

SARS-CoV-2 e as definições de complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas no pós-COVID-19

A atual pandemia de COVID-19 tem sido um desafio nas mais variadas áreas da medicina e saúde coletiva e pública. De fato, o comportamento humano e seus hábitos rotineiros de risco tem influência sobre a propagação deste vírus e, certas condições e ambientes, têm sido reportadas como agravantes para a disseminação do SARS-CoV-2. Não obstante, fatores de risco pessoais, nas chamadas comorbidades, relacionam-se com a severidade da doença em indivíduos infectados, bem como a duração e surgimento de sequelas (5, 6).

Desde o início da atual pandemia de COVID-19 especulou-se sobre a possibilidade de complicações e sequelas neurológicas (Tabela 2) e psiquiátricas (Tabela 3), uma vez que prévios estudos já abordavam tal desfecho para outros coronavírus (13, 49). A definição de complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas presentes isoladamente ou na síndrome pós-COVID-19, pode levar em conta o tempo no pós-COVID-19, como curto (durante - a logo após a doença), médio-longo (em até 4-6 meses) e mais longos (≥ 6 meses) do início dos sintomas, também sendo referidas como agudas ou crônicas (50). Pacientes que desenvolvem a COVID-19 severa e crítica tem uma elevada chance de desenvolver complicações neurológicas (40). Alterações de curto prazo (agudas, no durante e pós-COVID-19) incluem alterações do olfato (anosmia, hiposmia e parosmia), paladar (ageusia, hipogeusia e disgeusia) e visão, *delirium* e alterações cerebrovasculares e obstrutivas agudas (8, 51-53). São diversas as alterações de curto prazo que podem se estender para um mais longo prazo, incluindo AVC, polineurite, alterações de movimento e comportamento, transtornos de humor e ansiedade, psicose, catatonia, déficit cognitivo, alterações neurológicas com impactos em comportamentos sociais, estresse e síndrome pós-traumática e a SGB e outras síndromes neurológicas (29, 31, 35, 38, 39).

Entre as complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas existem uma diferenciação entre a origem das alterações, como sendo puramente neurológicas, psiquiátricas ou neuropsiquiátricas (ambas). Ainda, várias abordagens exploram questionamentos acerca da natureza neurológica ou psiquiátrica das complicações e sequelas a longo prazo da COVID-19 (50), com cautela para discernir possíveis vieses de outras causas (11-13, 26, 46, 47). A princípio, é uma tarefa difícil discernir entre o impacto psiquiátrico individual por causa da infecção/doença, do impacto no indivíduo pela interação e coletividade da vivência da pandemia e seus nuances (isolamento, instabilidade financeira, etc.) que podem abalar o indivíduo e o coletivo (7, 11, 13, 45).

Após infecção da mucosa oronasal, as partículas virais de SARS-CoV-2 podem alcançar o SN através da rota neuronal que envolve o acesso pela região transcribiforme (no osso etmóide), no epitélio do nervo ao bulbo olfatório (relacionado a alterações do olfato, neuroepitélio olfatório), na chamada rota neuronal retrógrada (transporte axonal), ou o vírus pode atingir a corrente sanguínea e circulação linfática e, alcançar o SN através da circulação cerebral (11), com envolvimento tanto hematogênico quanto linfático. De nota, o SARS-CoV-2 pode atravessar a BHE, e a interação *spike*/ACE2 (impulsionada por proteases) no SN é um elemento que favorece o neurotropismo e o surgimentos de

complicações e sequelas (17). Portanto, as rotas hematogênica, linfática/LCR e transcribrial/bulbar são destacadas. Uma vez no SN, e devido a riqueza de receptores de membrana ACE2 nas células da glia (além de P2X7 em astrócitos), neurônios (além de CD147) e células endoteliais dos capilares cerebrais, o vírus se estabelece e dissemina-se para outras partes, através de transporte axonal, ganhando as regiões do córtex piriforme e outras associadas ao olfato, e posteriormente se disseminando por todo o SNC, explicando a variada gama das complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas da COVID-19 (7, 11). Em termos clínicos e epidemiológicos, fatores predisponentes têm sido identificados como potenciais de susceptibilidade para o comprometimento do SN, como a alta carga viral, debilidades imunológicas, histórico de neuroinfecção(ões) prévia(s) e idade avançada (1).

A invasão direta do SNC pode explicar algumas complicações como dor de cabeça, encefalite (CID-10: G04, G05, A86, ou A85.8) (meningoencefalite), e sintomas psiquiátricos, ao passo que os danos provenientes do desbalanço agudo do sistêmico imunológico (tempestade de citocinas) e posterior envolvimento humoral (imunidade adaptativa) pode explicar eventos trombóticos, inflamatórios (perivascular) e imunomediados que causam perturbações da homeostasia no SNC, como as hemorragias (que pode levar ao AVC hemorrágico), AVC isquêmico e síndromes autoimunes (11, 37). De fato, a perturbação da homeostasia sistêmica e local na COVID-19 tem sido especulada, como sendo a gênese principal dos eventos neurológicos e psiquiátricos (17).

Tabela 2 – Principais complicações e sequelas neurológicas da COVID-19

SISTEMA NERVOSO			
SNC		SNP	
COMUM ^a	INCOMUM ^a	COMUM ^a	INCOMUM ^a
COMPLICAÇÕES E SEQUELAS (CID-10)			
Cefaleia ^b (R51)	Epilepsia/Convulsões/Síncope (G40.0/R56/R55)	Alterações do olfato (R43)	Síndrome de Guillain-Barré (G61.0)
Insônia (G47) ^c	Meningoencefalite/Mielite (G04)	Alterações do paladar (R43)	Síndrome de Miller Fisher (G61.0)
Letargia/fadiga (R53)	Trombose venosa cerebral (I82.9 ou I63.3)	Perda de visão temporária (H54 ou H54.7)	Diplegia facial (G83; G51.8; G51.9)
<i>Delirium</i> /tontura/vertigem (F05/R42/H81)	ADEM/ENAH (G04.0/G93.4)	Dor neurológica (R52)	Doenças do plexo (G54)
AVC isquêmico ou hemorrágico/EHI/EHM (G45 ou I61/G93.4/G93.4)	Encefalopatia posterior reversível (G05.1)	Distúrbios da transmissão neuromuscular (G70)	Enfraquecimento dos nervos/Polineurite/outras PDI (G50-G59/G63.0/G61.0)

^aRelativo apenas as alterações do SN, ou seja, quando ocorre envolvimento deste sistema na COVID-19 severa.

^b~150 tipos de dor de cabeça, como a enxaqueca. SNC: Sistema nervoso central. SNP: Sistema nervoso periférico.

^cPossível dano a região no SNC responsável pelo sono; AVC: Acidente vascular cerebral. EHI: Encefalopatia hipóxico-isquêmica. EHM: encefalopatia metabólica (estresse sistêmico). ADEM: Encefalopatia aguda disseminada. ENAH: Encefalopatia necrotizante aguda hemorrágica. PDI: polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória.

Tabela 3 – Principais complicações e sequelas psiquiátricas da COVID-19

ALTERAÇÕES E SEQUELAS (CID-10)	REFERÊNCIAS (CROSSREF)
Transtorno de humor (F30-F39)	[CrossRef] [CrossRef]
Transtorno de ansiedade (F40-F48)	[CrossRef] [CrossRef] [CrossRef]
Depressão (F32)	[CrossRef] [CrossRef] [CrossRef]
Insônia ¹ (F51)	[CrossRef] [CrossRef]
Psicose aguda (F20-F29) e transtorno maníaco (F31.1)/TOC (F42)	[CrossRef] [CrossRef] [CrossRef]
Catatonias (F20.2/F06.1)	[CrossRef]
Déficit cognitivo - Síndrome disexecutiva (R41.8)	[CrossRef] [CrossRef] [CrossRef]
Outras alterações em comportamentos sociais e personalidade (F07)	[CrossRef] [CrossRef] [CrossRef]
Estresse (F43)	[CrossRef]
Síndrome pós-traumática (F07.2)	[CrossRef] [CrossRef]

¹Podem ser classificadas tanto como sequela neurológica quanto psiquiátrica. TOC: Transtorno obsessivo-compulsivo.

Aspectos patogênicos e imunológicos das complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas no pós-COVID-19

O relacionamento entre infecções, sistema imune e sistema nervoso tem ganhado mais destaque nas últimas décadas (41). De fato, múltiplos mecanismos de patogênese culminam no amplo espectro das complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas na COVID-19, incluindo o dano direto resultado da neuroinvasão pelo SARS-CoV-2, com possível latência do SARS-CoV-2 no SN, os danos agudos e imediatos relacionados a reação do hospedeiro com inflamação perivascular, hipóxia e hipercoagulação (1). Ainda, em um segundo momento, alterações mais tardias são originadas ou agravadas pela transição para a resposta imune adquirida e desenvolvimento de uma inflamação do tipo 2, envolvendo células Th2, eosinófilos e macrófagos (MΦ) M2, levando também ao desenvolvimento de reações celulares imune-mediadas contribuindo com os danos ao SN. Neste momento, a resposta humoral envolvendo os plasmócitos e específicos anticorpos anti-estruturas do SARS-CoV-2, essencial para a defesa contra o patógeno, pode também contribuir com os danos ao próprio hospedeiro, na chamada autoimunidade (1). Os principais mecanismos de patogenia na gênese das complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas na COVID-19 são apresentados na Tabela 4, e os mecanismos imunológicos associados são resumidos na Tabela 5. Ainda, após reconhecimento dos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs, do inglês *pathogen-associated molecular patterns*) do SARS-CoV-2 e envolvimento de uma resposta apropriada ao vírus, células estressadas também liberam fatores pró-inflamatórios e desprendem outros padrões moleculares associados a danos (DAMPs, do inglês *danger-associated molecular patterns*), como o ATP, que pode recrutar MΦ por ativar os receptores P2X7 (7). A gênese das sequelas e complicações neurológicas e psiquiátricas na COVID-19 também pode estar relacionadas a persistência da infecção e latência viral, persistência da resposta imune e inflamação, bem como a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) ou do catabolismo (40).

Desde as primeiras descrições dos mecanismos celulares e moleculares envolvendo a patogenia na COVID-19, já era mostrado a intensidade dos elementos de uma resposta imune exacerbada ao pulmão (16, 54). Em uma intensa resposta imune envolvendo um conflitante paradigma dos perfis M1/N1/Th1 e N2/M2/Th2, em um primeiro momento, no início da doença, que persiste, parece haver o envolvimento de neutrófilos, MΦ e células T e uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias/inflamação tipo 1 (IL-1β, IL-6, INF-γ e TNF-α); e, anti-inflamatórias/inflamação tipo 2 (IL-4 e IL-13) em um segundo

momento, bem como uma resposta robusta envolvendo os elementos da inflamação tipo 2 com participação de eosinófilos e outras subpopulações de MΦ, revelando que os danos causados pelo próprio sistema imune somados ao direto efeito citopático do SARS-CoV-2 são determinantes (55, 56). A produção e elevação de algumas citocinas no SN são destacadas, contribuindo com a patogênese na neuroCOVID-19 (40). Quanto ao envolvimento das micróglia (MΦ no SNC) e seus perfis M1 e M2, o perfil M1 pró-inflamatório contribui com as lesões, ao passo que o perfil M2 (anti-inflamatório) promove neuroreparação, mas também pode propiciar defesa sendo neuroprotetor, contudo, sob estimulação microbiana contínua, pode ocorrer a reprogramação e transição destas células para o perfil M1 (pró-inflamatório) e vice versa, o que intensifica e agrava os danos através de um estado de hiperinflamação, com envolvimento de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo causando neurodegeneração (7). As células da glia expressam a óxido nítrico-sintase induzida (iNOS ou NOS2, NOS2, 17q11.2), com a dualidade do envolvimento imunopatológico e protetivo, através da formação de óxido nítrico, estando envolvido na fisiopatologia da COVID-19 (40). A tempestade de citocinas também envolve o componente intracranial, levando a lesões simétricas e multifocais (40).

De fato, em um reforço da resposta imune, células pró-inflamatórias como os neutrófilos N1 podem, além de tudo, desprenderem armadilhas extracelulares (AE) em resposta ao vírus (54), em certos casos, agravando a doença e gerando outros danos teciduais com ativação de cascatas de coagulação e danos obstrutivos/inflamatórios (16, 54). Neste momento, já é argumentado que esta intensa resposta inflamatória e seus nuances, com envolvimento de outros elementos como a hipóxia e a hipercoagulabilidade, podem promover danos cerebrovasculares, inclusive quando envolve uma resposta sistêmica independente da local (7). Em um contraponto, mas também intensificando os danos da COVID-19, a resposta anti-inflamatória envolvendo a resposta Th2, eosinófilos e plasmócitos surge, dependentes sempre, da fase/gravidade e evolução da doença, e tal resposta, que a priori deveria amenizar os danos inflamatórios, pode em outro contexto prolongar os danos neurológicos e psiquiátricos, além de gerar sequelas, como as síndromes neurológicas autoimunes e outras condições imunemediadas (57).

No início da infecção, a tempestade de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e IL-6) de tecidos locais pode reforçar os danos neurológicos, como visto nos casos em que surgem complicações como demência, desordens cognitivas e de movimentos, epilepsia e convulsões (30, 40).

Saiegh et al. (58) mostraram que, até mesmo em pacientes que testam positivo para o SARS-CoV-2, o envolvimento e possível dano direto do vírus no SN depende do grau de neurotropismo e carga viral no LCR, podendo o quadro inflamatório subjacente e a hipercoagulabilidade na COVID-19 contribuir com o AVC. O AVC também pode ser hemorrágico (derrame), além do isquêmico (12). Além deste estado hiperinflamatório induzindo danos ao SNC, Borah et al. (12) também propõem que os danos ao SNC podem surgir de efeito direto do vírus, ou de uma resposta imune prolongada no pós-infecção. A neuroinvasão e os danos associados a ação direta do SARS-CoV-2 é respaldada por estudos que identificaram o genoma do vírus no LCR de pacientes que experimentam alterações e sequelas neurológicas e psiquiátricas na COVID-19 (40).

Neste contexto, a forte resposta imune frente ao SARS-CoV-2 pode causar danos ao próprio hospedeiro, como visto também no SN. Na gênese das complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas, podemos destacar que a maioria delas é reflexo de uma resposta exacerbada ao vírus, ou seja, autoimunes, o que pode incluir também uma resposta em que os autoanticorpos atacam as próprias estruturas do SN semelhantes ao vírus (mimetismo molecular) ou uma resposta predominantemente quantitativa

impactando em danos induzidos por células e mediadores inflamatórios (13). A possível natureza autoimune na COVID-19 é notória, uma vez que a resposta exacerbada do hospedeiro traz danos aos tecidos que em última análise podem contribuir significativamente para a morbimortalidade e o desenvolvimento das complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas (40, 56), como já visto na resposta pulmonar (16, 54). Neste sentido, desde o início da pandemia, também existiam suspeitas de casos de desenvolvimento da SGB em pacientes no pós-COVID-19 (47), uma condição já bem conhecida em outras doenças virais neuroinvasivas (38).

Guilmot et al. (14) observou a referida síndrome neurológica pós-COVID-19 moderada e severa, imunomediada, com envolvimento de anticorpos (anti-Caspr2 e anti-GD1b) na gênese de variadas apresentações neurológicas e neuropsiquiátricas. De fato, tem sido mostrado que a autoimunidade pode envolver o mimetismo molecular, em que as reações cruzadas de anticorpos com estruturas do próprio hospedeiro, como mielina, glia e β -2-glicoproteínas, semelhantes aos epítopos do SARS-Cov-2, podem levar ao ataque destes componentes do SNC (1). Isto pode causar desmielinização e danos associados, como visto em certas síndromes pós-COVID-19 (1, 39).

De nota, no que diz respeito a habilidade da resposta do hospedeiro ao vírus e o possível surgimento das complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas, é necessário considerar o *status* imunológico individual, em que os amplos repertórios dos mecanismos imunológicos na resposta inata e adquirida contra o SARS-CoV-2 envolvem variadas células e haplótipos do MHC (genes do HLA, 6p21, incluindo em micróglia o HLA-DR), imunidade humoral, ativação do sistema complemento, entre outros fatores, incluindo os externos que influenciam a imunidade e, principalmente, a capacidade e especificidade da resposta ao SARS-CoV-2 (40). Estes fatores alteram a susceptibilidade a COVID-19 bem como no surgimento e intensidade da resposta que gera as complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas (40).

Tabela 4 – Eventos patogênicos relacionados as complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas na COVID-19

EVENTO	COMPLICAÇÕES E SEQUELAS NEUROLÓGICAS NA COVID-19	
	SNC	SNP
Imediatos-intermediários		
Dano viral direto – neuroinvasão	Cefaleia, Fadiga,	Alterações do olfato
PAMPs/DAMPs - Ativação da imunidade inata	Confusão, <i>Delirium</i> ,	(anosmia, hiposmia e
Tempestade de citocinas	Meningoencefalite,	parosmia) e paladar
Inflamação tipo 1/SRIS/Estresse oxidativo/AEs	Convulsões, Epilepsia,	(ageusia, hipoguesia e
Hipóxia ^a (reação metabólica sistêmica)	Lesões cerebrovasculares agudas, Lesões inflamatórias agudas, Lesões obstrutivas agudas.	disgeusia), Perda de visão, Lesões inflamatórias agudas.
Intermediários-persistentes		
PAMPs-DAMPs - Tempestade de citocinas	Insônia, Fadiga, AVC isquêmico e hemorrágico,	PDI, Polineurite.
Persistência da ativação imune/SRIS/lesão vascular	<i>Delirium</i> , Trombose venosa cerebral, EIH.	
Hipercoagulabilidade/trombose/hipóxia ^a (reação sistêmica)		
Mais tardios		
PAMPs-DAMPs - Ativação da imunidade adquirida	Fadiga, Complicações cerebrovasculares persistentes, ADEM, Mielopatia.	Síndrome de Guillain-Barré, Síndrome de Miller Fisher, Dor.
Inflamação tipo 2		
Ag/Ac - Resposta humoral/autoimunidade/Mimetismo		

^a Exacerbação dos eventos por hipoxemia (ausência/parcialidade de oxigênio). SNC: Sistema nervoso central. SNP: Sistema nervoso periférico. AVC: Acidente vascular cerebral, isquêmico (por trombose) ou hemorrágico (derrame). EHI: Encefalopatia hipóxico-isquêmica. ADEM: Encefalopatia aguda disseminada. PDI: polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória. SRIS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

Tabela 5 – Respostas imune inata e adquirida envolvendo o sistema nervoso nas complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas da COVID-19

ALVO: SN	SNC, SNP, CÉLULAS DA GLIA E NEURÔNIOS, MATRIZ/ESPAÇO EXTRACELULAR	REFERÊNCIAS (CROSSREF)	
RESPOSTA	Produz	Causa/contribui	
INATA			
Neutrófilos (N1 e N2)	Mediadores pró e anti-inflamatórios ¹ /estresse oxidativo/armadilhas extracelulares	Danos estruturais e funcionais: autólise, apoptose, inflamações tipo 1 e 2, hipóxia e hipercoagulabilidade	[CrossRef] [CrossRef] [CrossRef]
Monócitos/MΦ e Micróglias (M1 e M2)	Mediadores pró e anti-inflamatórios ¹ /estresse oxidativo/armadilhas extracelulares	Danos estruturais e funcionais: autólise, apoptose, inflamações tipo 1 e 2, hipóxia e hipercoagulabilidade	[CrossRef]
Eosinófilos	Mediadores anti-inflamatórios (tipo 2)/estresse oxidativo/armadilhas extracelulares/alergia	Autólise, apoptose, Inflamação tipo 2, hipersensibilidade	[CrossRef]
ADQUIRIDA			
Linfócitos T			
Th1	Citocinas pró-inflamatórias/inflamação do tipo 1	Tempestade de citocinas, hipercoagulabilidade e hipóxia	[CrossRef]
Th2	Citocinas anti-inflamatórias, inflamação do tipo 2, ativação humoral	Tempestade de citocinas, hipercoagulabilidade e autoimunidade	[CrossRef]
Linfócitos B (Humoral)			
Plasmócitos: anticorpos IgG			
	Anti-gangliosídeos; anti-GM1, anti-GM2, antiGD1a, anti-GD1b, anti-GQ1b, anti-Caspr2	Imunocomplexos, autoimunidade (mimetismo molecular), desmielinização e neurodegeneração.	[CrossRef]

Crítérios: Pacientes com complicações/sequelas envolvendo o Sistema Nervoso, que testaram previamente positivo para o SARS-CoV-2, seguindo com resposta imune exacerbada e altos títulos de anticorpos (> 1/100). ¹Provenientes da tempestade de citocinas.

Complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas na COVID-19 e no pós-COVID-19

Com o desenvolvimento da atual pandemia causada pelo SARS-CoV-2, diversos estudos buscaram entender diretamente e reportar as complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas na COVID-19, incluindo entre crianças, como visto na presente revisão sistemática (1, 2, 7-15, 17, 20-23, 27-47, 49-53, 56, 58-82). A princípio, com a urgência e gravidade com que tal pandemia se colocou, foi fortemente especulado, baseado em estudos com outros vírus e outros microrganismos (incluindo bactérias) em diferentes modelos experimentais, a possível relação entre COVID-19 e complicações e sequelas neurológicas (60). É notório destacar que, em tal contexto, alguns destes estudos traziam dados preliminares, outras ainda desconheciam o real impacto do vírus sobre o hospedeiro bem como as consequências epidemiológicas de tal interação e, portanto, o conhecimento acerca desta associação está em constante aprimoramento. A diversificada patogenia na COVID-19 explica o amplo espectro de complicações e sequelas

neuroológicas e psiquiátricas (33, 61). Na gênese de algumas complicações neuroológicas, como o AVC isquêmico e outras alterações tromboembólicas, há uma precipitação dos eventos devido a presença dos elementos da tríade de Virchow, a lesão do endotélio, estase venosa (fluxo sanguíneo anormal) e hipercoagulabilidade. Neste cenário há participação da resposta imune inata e inflamatória. Por outro lado, complicações autoimunes, mediadas pela imunidade adquirida, principalmente envolvendo a imunidade humoral, ramificam-se em eventos que levam a autoimunidade (mimetismo) e/ou neurotoxicidade por excesso do complexo Ag-Ac (1, 40). Diante disto, inúmeras complicações e sequelas são desencadeadas.

Diante das barreiras já relatadas ao estudo de condições associadas a COVID-19, em um dos mais completos estudos sobre a incidência de complicações e sequelas neuroológicas e psiquiátricas na COVID-19, envolvendo 236 379 pacientes sobreviventes da doença, Taquet et al. (27) reportaram que em um monitoramento de 6 meses, os desfechos neuroológicos e psiquiátricos estavam presentes em ~ 34% dos avaliados, com este valor aumentando para ~ 46% em pacientes que foram internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). As complicações e sequelas neuroológicas e psiquiátricas mais observadas em geral foram: ~ 17% transtornos de ansiedade, ~ 2% AVC isquêmico (CID-10: I63), ~ 1,4% psicose, ~ 0,7% demência (CID-10: F01-03, G30, G31.0, ou G31.83), ~ 0,6% hemorragia intracranial (CID-10: I60-62), ~ 0,1% parkinsonismo (CID-10: G20-21). Entre pacientes que foram admitidos na UTI, observou-se: ~ 19% transtornos de ansiedade, ~ 7% AVC isquêmico (CID-10: I63), ~ 3% psicose, ~ 3% hemorragia intracranial (CID-10: I60-62), ~ 2% demência, ~ 0,3 % parkinsonismo. Os autores concluíram que a COVID-19 foi robustamente associada a complicações e sequelas neuroológicas e psiquiátricas. Outro estudo aponta que entre pacientes com COVID-19, ~ 34% tem manifestações neuroológicas, ao passo que entre os pacientes que desenvolvem a COVID-19 severa, o número de afetados por manifestações neuroológicas salta para ~ 88% (45).

Alterações neuroológicas

As alterações no SN podem afetar tanto o SNC quanto o SNP (Tabela 2), sendo assim, temos as manifestações no SNC envolvendo o parênquima (encefalopatia, ataxia, convulsões e encefalite), cerebrovasculares (AVC isquêmico e hemorrágico, trombose e dor), e as meninges (meningite, mielites e dor), além de outras específicas áreas do cérebro que podem ser afetadas, refletindo em alterações de movimento e comportamento (30, 32, 37). De acordo com Pallanti et al. (62), uma considerável parte de pacientes que desenvolvem a COVID-19 severa apresentam alterações e sequelas neuroológicas (cerca de 40-88%). No SNP, os nervos craniais (principalmente alterações do olfato e paladar) e periféricos (SGB, SMF), além de funções neuromotoras e plexos, podem ser afetados na COVID-19. As alterações vão desde estados agudos resultantes da imediata neuroinvasão (interação do SARS-CoV-2 e ACE2 no SN), inflamação, hipóxia e trombose, sistêmicos ou locais, até estados mais elaborados quanto ao envolvimento de uma resposta imunológica adaptativa mais específica e latência viral, estados que alteram a homeostasia no SN (1).

Sistema nervoso central (SNC)

As alterações no SNC são as mais relatadas (7), como destacado na Tabela 2. Entre estas, incluem-se:

Cefaleia

A cefaleia, caracterizada como diferentes tipos de dor de cabeça (~150 tipos diferentes), é a manifestação neurológica mais comum na COVID-19 (63). É uma manifestação inespecífica na COVID-19, ocorrendo na grande maioria dos pacientes infectados (64). Um estudo mostra que ~ 50% dos pacientes com COVID-19 que experimentam dor de cabeça, não apresentavam prévio histórico para episódios comuns ou cronicidade deste sintoma (64).

Delirium

O *delirium* e outros estados de confusão na infecção pelo SARS-CoV-2 e pós-infecção podem surgir como resultados da ação viral direta (invasão do SNC), aguda e persistente no SNC, ou indireta, como um efeito secundário devido aos mediadores imunoinflamatórios ou de falências de outros órgãos (1, 8). Kotfis et al. (8) propôs estratégias para identificação e manejo do *delirium* em pacientes com COVID-19 internados em UTI, como forma de diminuir os danos da sequela durante a recuperação funcional do paciente. Uma das sugestões foi o aumento de sistemas de triagem de *delirium* e diagnóstico diferencial para esta sequela. Além disso, o foco visava o tratamento da sequela bem como reorientação do paciente e capacitação profissional.

Eventos cerebrovasculares agudos e Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Acidente vascular agudo, na maioria AVC isquêmico, são repostados na COVID-19 (1), normalmente, observados durante o pico dos danos pulmonares e sistêmicos, devido à alta formação sistêmica de coágulos, predispondo a estados de hipercoagulabilidade no SNC e trombose (7). Os acidentes cerebrovasculares, em geral, são associados aos piores prognósticos na COVID-19 (61).

Em um estudo conduzido por Varatharaj et al. (59), entre 153 pacientes com COVID-19, 62% apresentaram evento cerebrovascular, dos quais, 74% foi classificado posteriormente como sendo um AVC isquêmico, 12% como AVC hemorrágico e 1% como vasculite do SNC.

O AVC é uma das complicações mais graves na neuroCOVID, incrementando consideravelmente as taxas de morbimortalidade associadas a COVID-19 (1, 7, 59, 61). De origem isquêmica (geralmente envolvendo trombos) ou hemorrágica (derrame), as consequências e sequelas são pronunciadas. No AVC isquêmico, é destacado que não apenas os danos ao SNC tomam parte, mas também os inúmeros coágulos sistêmicos/pulmonares que são formados na COVID-19, que ganham acesso ao SNC (7). De fato, a intensidade da formação e desprendimento de trombos é destacada desde as primeiras descrições da COVID-19 (54).

Sistema nervoso periférico (SNP)

Alterações neurológicas do paladar e olfato estão entre as mais comuns na COVID-19 (1, 21), e as mais estudadas, mas complicações e sequelas mais graves podem ocorrer (64). Um resumo é apresentado na Tabela 2, e destacado a seguir:

Alterações neurológicas do paladar

Ageusia, hipogeusia e disgeusia são alterações do paladar frequentes na COVID-19

(21). As alterações do paladar são destacadas como comuns, e relacionam-se ao processo inflamatório que envolvem regiões de alguns nervos cranianos, tais como o V e VII, podendo também se relacionar a intensa infecção da cavidade oral pelo SARS-CoV-2, uma vez que lá as glândulas e outras estruturas apresentam alta densidade de receptores ACE-2, refletindo assim em uma das complicações neurológicas da COVID-19 (66).

Alterações neurológicas do olfato

Anosmia, hiposmia e parosmia são alterações do olfato frequentes na COVID-19 (21). São alterações que chamam atenção, uma vez que durante a infecção, o SARS-CoV-2 adentra ao SNC seguindo os trajetos do nervo olfatório, promovendo danos diretos as estruturas (64). De fato, tem sido reportado que alguns nervos craniais são afetados na COVID-19, por exemplo, IX, X e XII (64). De acordo com Pallanti (65), a anosmia e hiposmia vão além de simples sintomas da COVID-19, por vezes negligenciados por serem comuns, mas que trazem repercussões na qualidade de vida do paciente que desenvolve a COVID-19. De fato, Manzo et al. (51) corroboram uma possível gravidade de tais eventos, inclusive ao ligar o desenvolvimento de anosmia e outras alterações olfatórias da COVID-19 em pacientes com ApoE4 a um risco mais elevado de desenvolver demência, embasado em estudos de populações gerais em que tal associação (anosmia e ApoE4) incrementam o risco para algumas demências, tais como a demência com corpos de Lewy e a doença de Alzheimer.

Síndrome de Guillain-Barré (SGB, CID-10: G61.0)

A SGB é uma sequela frequentemente relatada no pós-agudo de algumas doenças infectocontagiosas, incluindo as causadas por vírus (vírus dengue, vírus sincicial respiratório, adenovírus, citomegalovírus, Cocksackievírus, influenza A e B, Epstein-Barr, Echo, herpes zoster, HIV, vírus do sarampo e das hepatites A, B e C, entre outros) e por bactérias (*Brucella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Shigella* spp., *Salmonella typhosa*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, entre outras). A gênese da SGB é relacionada a autoimunidade, em que anticorpos da classe IgG, subclasses IgG1 e IgG3, são formados e contribuem com os danos na doença. Ao contrário de IgG2, que pode ser produzido por plasmócitos (via BCR) em resposta a polissacarídeos de maneira independente de linfócitos T e MHC classe 2, a ativação de linfócitos B para gerar os anticorpos IgG1 e IgG3 requerem a participação dos linfócitos T, o que sugere a presença de um antígeno peptídico/proteico do SARS-CoV-2 desconhecido na gênese da resposta exacerbada que gera a SGB, processado pelo MHC classe 2. Os anticorpos IgG1 e IgG3 são autoreativos aos lipooligosacarídeos (os gangliosídeos GM1, GD1a, etc.) presentes nas membranas nos nódulos de Ranvier dos neurônios periféricos, através do mecanismo de mimetismo molecular (39). A autoimunidade gera diferentes mecanismos patológicos, como a ativação do sistema complemento, através da via clássica da cascata, ativando fagócitos e outras células inflamatórias que contribuem com a inflamação aguda com injurias a bainha de mielina (polineuropatia inflamatória desmielinizante) e a lesão/degeneração axonal secundária (neuropatia axonal motora aguda [AMAN]/neuropatia axonal sensorial), comprometendo em última análise a funcionalidade do SNP. Assim, estes danos refletem-se em uma paralisia/parestesia ascendente, podendo haver imediatas complicações no quadro da doença (39).

Em um estudo envolvendo 51 pacientes com SGB pós COVID-19 em 11 diferentes países, Kajumba et al. (66) observaram achados atípicos da síndrome, tais como um perfil

para-infeccioso e início da SGB sem prévios marcantes sintomas da COVID-19. Ainda, os autores constataram ausência de carga viral no LCR, e apenas 4 pacientes apresentaram resultado positivo para anticorpos anti-gangliosídeos. Neurites craniais foram observadas, com relação aos nervos III, V, VI, VII e VIII. Os desfechos desfavoráveis em pacientes com COVID-19 que desenvolveram SGB foram observados (66).

Alterações psiquiátricas

Como já mencionado, devido a imposição da pandemia e a emergência na necessidade por estudos relacionados a infecção pelo SARS-CoV-2, no início da pandemia, também especulou-se sobre o possível elo entre alterações psiquiátricas e COVID-19, devido à lição tirada de outros modelos de infecção viral com total ou parcial tropismo pelo SNC ou SNP, como o exemplo das alterações e sequelas na infecção pelo HIV, na neuro-HIV (42, 67). De fato, evidências de prévios achados com o SARS-CoV mostraram que alterações psiquiátricas podem ser frequentes, tais como a síndrome do estresse pós traumático (até 55% dos casos), depressão, desordem de pânico e TOC (68). Tais alterações psiquiátricas apresentam plausibilidade biológica que pode ser resultante da ação viral direta ou indireta, inclusive com persistência até mesmo após a cura da COVID-19, com destaque aos danos virais direto ao SNC (42), conduzindo a uma grande amplitude de alterações clínicas (69), como visto na Tabela 3.

Taquet et al. (27) mostraram que o transtorno de ansiedade é um dos desfechos psiquiátricos mais comum no pós-COVID-19, podendo atingir ~ 19% dos sobreviventes. Em uma revisão sistemática com meta-análise conduzida por Rogers et al. (70), diversas condições psiquiátricas foram apontadas como sequelas nas infecções pelos coronavírus (SARS-CoV, SARS-CoV-2 e MERS-CoV), incluindo confusão, depressões de humor, ansiedade, alterações de memória e cognição, insônia e síndrome pós-traumática. Nalleballe et al. (69) mostraram em um amplo estudo, envolvendo ~ 40 mil pacientes com COVID-19, que as alterações psiquiátricas mais comum foram: ansiedade (4,6%) e transtornos de humor (3,8%). Ainda, foi observado que o diagnóstico precoce destas alterações psiquiátricas, tiveram impacto em diminuir a morbimortalidade. Para Moreira et al. (71), conduzindo uma revisão sistemática, as alterações psiquiátricas mais comum foram: depressão, ansiedade, síndrome do estresse pós-traumático e psicose.

Borsche et al. (31) mostraram a presença de alterações cognitivas persistentes em pacientes que tiveram COVID-19, com diagnóstico positivo para a presença do SARS-CoV-2 no LCR, até 6 meses após a resolução da doença e remissão dos sintomas característicos de COVID-19. Em um estudo envolvendo ~ 431 mil participantes, foi evidenciado que algumas alterações psiquiátricas, incluindo de comportamentos sociais, com destaque para as funções cognitivas, estão associadas ao risco de hospitalização por COVID-19 (72).

Ferrando et al. (73) apresentaram uma série de casos envolvendo o desenvolvimento de psicose em pacientes com COVID-19, com destaque para a provável neuropatogênese inflamatória e imunomediada, e os possíveis vieses como a psicose pré-COVID-19, devido aos anseios da pandemia. Mais incomum, a catatonia, uma síndrome psicomotora, foi descrita em um paciente com COVID-19 em um relato de caso apresentado por Caan et al. (74), medicado com lorazepam. Diversos outros relatos acerca de transtornos de mania e TOC, com ou sem outros sintomas psiquiátricos, têm sido reportados (1, 52, 53, 72). Sen et al. (52) apresentaram um relato de um paciente com COVID-19 e desenvolvimento de um episódio maníaco com psicose, relacionadas a alterações no esplênio do corpo caloso, como evidenciado no diagnóstico por imagem. Os autores observaram que tal estrutura é mais vulnerável a citotoxicidade no SNC, o que pode

explicar parte das alterações psiquiátricas relatadas, incluindo insônia, irritabilidade, mudanças no comportamento e psicose.

Eventos mistos

Alguns eventos, inclusive entre os aqui já citados, podem envolver vários componentes em sua gênese, incluindo alterações em outros órgãos, durante a COVID-19, desde que a doença pode afetar o sistema pulmonar e cardiovascular com grande intensidade, comprometendo a saturação de oxigênio e vascularização em diferentes órgãos e sistemas, além de uma já abordado amplo tropismo do SARS-CoV-2 devido a distribuição de receptores ACE2 pelo corpo humano (1, 2, 7).

Síndrome da fadiga crônica (SFC) (CID-10: G93.3)

A SFC (também conhecida como encefalomielite miálgica) tem sido reportada como uma sequela de longo prazo no pós-COVID-19, ocorrendo em até 69% dos pacientes que desenvolvem a doença (36). Entender tal complicação é essencial para a instituição de medidas preventivas e em seu tratamento (36). Comumente associada ao sistema glinfático, e principalmente ao SNC, a SFC pode ter múltiplas causas na COVID-19, desde que a doença promove uma grande diversidade de alterações patológicas que comprometem esta via de drenagem que promove a detoxificação de resíduos tóxicos do SNC. Neste sentido, tem sido proposto que os danos aos neurônios sensoriais olfatórios causados pelo SARS-CoV-2 ao longo de seu trajeto na infecção aérea inicial na cavidade nasal, podem comprometer a composição e fluidez do LCR ao longo da placa cribiforme, com promoção de uma congestão do sistema glinfático e toxicidade dentro do SNC, gerando a SFC (36). Isto implica que a drenagem do LCR pode ser uma possível alternativa terapêutica para pacientes com esta sequela da COVID-19 (36). El Sayed et al. (75) também observaram elevada prevalência de fadiga no pós-COVID-19, inclusive com achados que mostram a persistência desta sequela até mesmo após a cessamento da carga viral no monitoramento por PCR.

Sonolência (CID-10: R40.0), estupor (CID-10: R40.1) e coma (CID-10: R40.2)

Os estados de sonolência e, até mesmo o coma, podem ser efeitos prolongados de hipóxia sistêmica e/ou local durante a doença (1).

Diagnóstico, terapêutica, reabilitação e perspectivas

Além da testagem convencional para confirmar o *status* de infecção (PCR), é essencial o diagnóstico do vírus no LCR (58), visando estabelecer um elo mais firme entre a COVID-19 e as possíveis complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas. O diagnóstico em tempo hábil das complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas é fundamental (20), desde que, de acordo com Kanberg et al. (76), o prognóstico na maioria dos casos pode ser favorável. Para tanto, assim como proposto por Busatto *et al.* (77), é imprescindível o monitoramento dos pacientes recuperados da COVID-19.

As alterações e sequelas neurológicas e psiquiátricas da COVID-19 após diagnosticadas devem ser plenamente tratadas e, se necessário, programas de reabilitação instituídos, uma vez que os impactos podem ser severos (78). Com relação a terapêutica, segundo Nobile et al. (79,80) o uso do antidepressivo tricíclico clomipramina na coterapia da

COVID-19 moderada e severa pode reduzir o risco das complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas, pois, além deste inibidor da recaptção de serotonina prevenir sintomas psiquiátricos, ele pode diminuir os danos inflamatórios, como visto pelo decréscimo no acionamento de rotas pró-inflamatórias envolvendo o NF- κ B e p38 MAPK síntese das citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α , e elevação da citocina anti-inflamatórias IL-10. Outras estratégias de terapêutica e reabilitação mais elaboradas podem também ser úteis, como reportado por Kolbe *et al.* (81), em que os autores têm proposto o uso da realidade virtual (RV) como coterapia na reabilitação de sequelas. Para tanto, pacientes de um centro hospitalar em NY e funcionários foram analisados e submetidos a seções de RV envolvendo situações de meditação, exploração de ambientes naturais e jogos que estimulam cognição, tendo sido observado aspectos positivos do uso de RV na reabilitação neuropsiquiátrica.

As alterações e sequelas neurológicas e psiquiátricas na COVID-19 ainda não são plenamente entendidas, em parte, devido a urgência com que tal pandemia se coloca com seus desafios a serem prontamente superados (40). Estudos envolvendo um maior número de pessoas, com ferramentas mais apropriadas para a aferição do elo entre a COVID-19 e as alterações neurológicas e psiquiátricas, são aconselhados, envolvendo pacientes curados da doença, conforme também já observado (82). Assim sendo, na presente revisão sistemática ressalta-se o viés de publicações sobre o tema, relativamente novo, e as constantes atualizações que existem sobre ele. Ainda, a vacinação que tem o objetivo de proteger contra as formas mais graves da COVID-19 tem também um possível potencial para impactar positivamente na diminuição da incidência do desfecho complicação e/ou sequela neurológica e psiquiátrica. Para tanto, é necessário aguardar a vacinação coletiva em massa que possa garantir que todos estejam protegidos, alcançando um número mais satisfatório de imunizados. De nota, a maior parte dos eventos “complicação e/ou sequela neurológica e psiquiátrica” na COVID-19 aqui reportados, foram relatados antes da vacinação e/ou de um número expressivo de vacinado do ponto de vista, imunidade de rebanho, e, portanto, parecem ser eventos relacionados a COVID-19 e seu grau de severidade.

A Figura 3 sumariza os achados até então e a presente revisão, relacionando as possíveis alterações e sequelas neurológicas e psiquiátricas na COVID-19, impacto para diagnóstico, terapêutica (e suas alternativas) e prognóstico.

Como limitações, cabe ressaltar que os estudos para estabelecer um mais forte elo entre as alterações e sequelas neurológicas e psiquiátricas e a COVID-19 ainda encontram-se em andamento (52), e conceitos a respeito deste tema podem ser mais bem elaborados a partir deles, com impacto no diagnóstico, tratamento e prognóstico, bem como sob medidas preventivas.

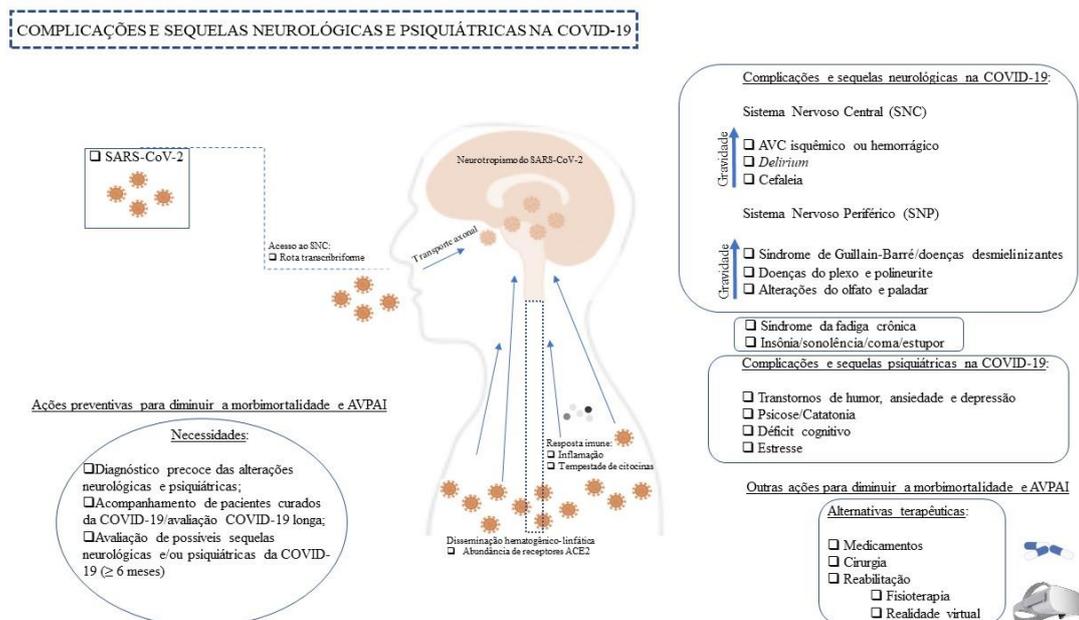


Figura 3 – Visão geral dos achados da presente revisão, destacando os aspectos mais relevantes nas complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas da COVID-19

4. Considerações finais

São crescentes as evidências que apontam um elo entre COVID-19 moderada e, principalmente a severa, e as complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas nos pacientes recuperados da doença, como consequências das ações diretas do SARS-CoV-2 e da resposta imune do hospedeiro frente ao vírus. O variado repertório fisiopatológico envolvido na doença, relativo as características do hospedeiro e do patógeno, pode explicar o amplo espectro de complicações e sequelas neurológicas e psiquiátricas. É importante monitorar e diagnosticar os recuperados da doença, bem como tratar tais complicações e sequelas, visando a redução da carga da doença na morbimortalidade e nos anos de vida perdidos ajustados por incapacitação. O diagnóstico da causa também é essencial, uma vez que pode discernir entre uma possível ligação com a COVID-19 ou então com outras causas paralelas. A literatura sobre o tema ainda é recente, e mais estudos devem esclarecer ainda mais este elo e apontar novas direções para as práticas em saúde coletiva e pública. Ainda, uma vez que os estudos aqui referenciados foram realizados desde o início da pandemia, e a vacinação em termos coletivos ainda esteja em andamento, é provável que teremos um impacto positivo da vacinação coletiva em massa em termos de uma diminuição das sequelas neurológicas e psiquiátricas provenientes da doença, já que a vacina tem a capacidade de proteger o indivíduo contra as formas de apresentação da COVID-19, incluindo a moderada e a severa.

5. Referências

1. Banerjee D, Viswanath B. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and possible pathogenic mechanisms: Insights from other coronaviruses. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020; 54: 102350.
2. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021; 27: 601–615.

3. Organização Mundial da Saúde (OMS). (2021). Dados sobre a COVID-19 no mundo.
4. Brasil, Ministério da Saúde (MS). Dados sobre a COVID-19 no Brasil.
5. National Institutes of Health (NIH). (2021). COVID-19 treatment guidelines panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. *Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 infection*. USA, 2021.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Condições pós-COVID.
7. Ribeiro DE, Oliveira-Giacomelli Á, Glaser T, Arnaud-Sampaio VF, Andrejew R, Dieckmann L, Baranova J, Lameu C, Ratajczak MZ, Ulrich H. Hyperactivation of P2X7 receptors as a culprit of COVID-19 neuropathology. *Molecular Psychiatry*. 2021; 26: 1044–1059.
8. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical Care*. 2020; 24: 176.
9. Lebeau G, Vagner D, Frumence É, Ah-Pine F, Guillot X, Nobécourt E, Raffray L, Gasque P. Deciphering SARS-CoV-2 Virologic and Immunologic Features. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21: 5932.
10. Zhou Y, Xu J, Hou Y, Leverenz JB, Kallianpur A, Mehra R, Liu Y, Yu H, Pieper AA, Jehi L, Cheng F. Network medicine links SARS-CoV-2/COVID-19 infection to brain microvascular injury and neuroinflammation in dementia-like cognitive impairment. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2021; 13: 110.
11. Orsini A, Corsi M, Santangelo A, Riva A, Peroni D, Foiadelli T, Savasta S, Striano P. Challenges and management of neurological and psychiatric manifestations in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *Neurological Sciences*. 2020; 41(9): 2353-2366.
12. Borah P, Deb PK, Chandrasekaran B, Goyal M, Bansal M, Hussain S, Shinu P, Venugopala KN, Al-Shar'i NA, Deka S, Singh V. Neurological Consequences of SARSCoV-2 Infection and Concurrence of Treatment-Induced Neuropsychiatric Adverse Events in COVID-19 Patients: Navigating the Uncharted. *Front. Mol. Biosci*. 2021; 8: 627723.
13. André A, Félix C, Corvacho M, Nzwalo H. On the plausibility of late neuropsychiatric manifestations associated with the COVID-19 pandemic. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020; 417: 117060.
14. Guilmot A, Maldonado S, Sellimi A, Bronchain M, Hanseeuw B, Belkhir L, Yombi JC, De Greef J, Pothen L, Yildiz H, Duprez T, Fillée C, Anantharajah A, Capes A, Hantson P, Jacquerye P, Raymackers JM, London F, El Sankari S, Ivanoiu A, Maggi P, van Pesch V. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *Journal of Neurology*. 2021; 268: 751–757.
15. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2020; 12: 69.
16. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, Benoliel JJ, Becker C. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nature Reviews*. 2020; 20: 515–516.
17. Anand H, Ende V, Singh G, Qureshi I, Duong TQ, Mehler MF. Nervous System-Systemic Crosstalk in SARS-CoV-2/COVID-19: A Unique Dyshomeostasis Syndrome. *Front. Neurosci*. 2021; 15: 727060.
18. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, Limoncin E, Colonnello E, Vena W, Jannini EA. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021; 44: 223–231.
19. Mieczkowska K, Deutsch A, Borok J, Guzman AK, Fruchter R, Patel P, Wind O, McLellan BN, Mann RE, Halverstam CP. Telogen effluvium: a sequela of COVID-19. *International Journal of Dermatology*. 2021; 60(1): 122-124.
20. Ogier M, Andéol G, Sagui E, Dal Bo G. How to detect and track chronic neurologic sequelae of COVID-19? Use of auditory brainstem responses and neuroimaging for long-term patient follow-up. *Brain, Behavior, & Immunity – Health*. 2020; 5: 100081.
21. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope*. 2020; 130(7): 1787.
22. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med. Sci. Monit*. 2020; 26: e928996.
23. Rolfe RJ, Smith CM, Wolfe CR. The Emerging Chronic Sequelae of COVID-19 and Implications for North Carolina. *N C Med J*. 2021; 82(1): 75-78.
24. Ghalilah K, Sabir AM, Alvi IA, Alharbi M, Basabrain A, Aljundi M, Almohammadi G, Almuairfi Z, Alharbi R. Effects of anticoagulants and corticosteroids therapy in patients affected by severe COVID-19 pneumonia. *MedRxiv*. 2020; 33: 20.
25. López Zúñiga MÁ, Moreno-Moral A, Ocaña-Granados A, Padilla-Moreno FA, Castillo-Fernández AM, Guillamón-Fernández D, Ramírez-Sánchez C, Sanchez-Palop M, Martínez-Colmenero J, Pimentel-Villar MA, Blázquez-Roselló S, Moreno-Sánchez JJ, López-Vílchez M, Prior-Sánchez I, Jódar-Moreno R, López Ruz MÁ. High-dose corticosteroid pulse therapy increases the survival rate in

- COVID-19 patients at risk of hyper-inflammatory response. *Plos One*. 2021; 16(1): e0243964.
26. Hamm BS, Rosenthal LJ. Psychiatric Aspects of Chloroquine and Hydroxychloroquine Treatment in the Wake of Coronavirus Disease-2019: Psychopharmacological Interactions and Neuropsychiatric Sequelae. *Psychosomatics*. 2020; 61: 597–606.
 27. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8: 416–27.
 28. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-León J, Kanti Ray B. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2020; 48(1): 1-16.
 29. Kaseda ET, Levine AJ. Post-traumatic stress disorder: a differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin. Neuropsychol*. 2020; 34(7-8): 1498-1514.
 30. Narula N, Joseph R, Katyal N, Daouk A, Acharya S, Avula A, Maroun R. Seizure and COVID-19: Association and review of potential mechanism. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*. 2021; 38: 49–53.
 31. Borsche M, Reichel D, Fellbrich A, Lixenfeld AS, Rahmöller J, Vollstedt EJ, Föh B, Balck A, Klein C, Ehlers M, Moser A. Persistent cognitive impairment associated with cerebrospinal fluid anti-SARS-CoV-2 antibodies six months after mild COVID-19. *Neurological Research and Practice*. 2021; 3: 34.
 32. Delorme C, Paccoud O, Kas A, Hesters A, Bombois S, Shambrook P, Bouillet A, Doukhi D, Le Guennec L, Godefroy N, Maatoug R, Fossati P, Millet B, Navarro V, Bruneteau G, Demeret S, Pourcher V; CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group. COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. *Eur. J. Neurol*. 2021; 27(12): 2651-2657.
 33. Delorme C, Houot M, Rosso C, Carvalho S, Nedelec T, Maatoug R, Pitron V, Gassama S, Sambin S, Bombois S, Herlin B, Ouvrard G, Bruneteau G, Hesters A, Gales AZ, Millet B, Lamari F, Lehericy S, Navarro V, Rohaut B, Demeret S, Maisonobe T, Yger M, Degos B, Mariani LL, Bouche C, Dzierzynski N, Oquendo B, Ketz F, Nguyen AH, Kas A, Lubetzki C, Delattre JY, Corvol JC; CoCo-Neurosciences Study Group. The wide spectrum of COVID-19 neuropsychiatric complications within a multidisciplinary centre. *Brain Communications*. 2021; 3: fcab135.
 34. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, Cooper KW, Bouysset C, Pirastu N, Dibattista M, Kaur R, Liuzza MT, Pepino MY, Schöpf V, Pereda-Loth V, Olsson SB, Gerkin RC, Rohlf's Domínguez P, Albayay J, Farruggia MC, Bhutani S, Fjaeldstad AW, Kumar R, Menini A, Bensafi M, Sandell M, Konstantinidis I, Di Pizio A, Genovese F, Öztürk L, Thomas-Danguin T, Frasnelli J, Boesveldt S, Saatci Ö, Saraiva LR, Lin C, Golebiowski J, Hwang LD, Ozdener MH, Guàrdia MD, Laudamiel C, Ritchie M, Havlíček J, Pierron D, Roura E, Navarro M, Nolden AA, Lim J, Whitcroft KL, Colquitt LR, Ferdenzi C, Brindha EV, Altundag A, Macchi A, Nunez-Parra A, Patel ZM, Fiorucci S, Philpott CM, Smith BC, Lundström JN, Mucignat C, Parker JK, van den Brink M, Schmuker M, Fischmeister FPS, Heinbockel T, Shields VDC, Faraji F, Santamaría E, Fredborg WEA, Morini G, Olofsson JK, Jalessi M, Karni N, D'Errico A, Alizadeh R, Pellegrino R, Meyer P, Huart C, Chen B, Soler GM, Alwashahi MK, Welge-Lüssen A, Freiherr J, de Groot JHB, Klein H, Okamoto M, Singh PB, Hsieh JW; GCCR Group Author, Reed DR, Hummel T, Munger SD, Hayes JEMore than smell – COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chemical Senses*. 2021; 45(7): 609–622.
 35. Whiteside DM, Oleynick V, Holker E, Waldron EJ, Porter J, Kasprzak M. Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: case series and proposed model. *Clin. Neuropsychol*. 2021; 35(4): 799-818.
 36. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Medical Hypotheses*. 2021; 146: 110469.
 37. Vandervorst F, Guldolf K, Peeters I, Vanderhasselt T, Michiels K, Berends KJ, Van Laethem J, Pipeleers L, Vincken S, Seynaeve L, Engelborghs S. Encephalitis associated with the SARS-CoV-2 virus: A case report. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2020; 22: 100821.
 38. Khan F, Sharma P, Pandey S, Sharma D, V V, Kumar N, Shukla S, Dandu H, Jain A, Garg RK, Malhotra HS. COVID-19-associated Guillain-Barre syndrome: Postinfectious alone or neuroinvasive too? *J. Med. Virol*. 2021; 93: 6045–6049.
 39. Medeiros KS, Macêdo LTA, Souza WF, Sarmiento AC, Costa APF, Gonçalves AK. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: a scoping review. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2021; 67(2): 318-334.
 40. Singh H, Singh A, Khan AA, Gupta V. Immune mediating molecules and pathogenesis of COVID-19-associated neurological disease. *Microbial Pathogenesis*. 2021; 158: 105023.
 41. Bossù P, Toppi E, Sterbini V, Spalletta G. Implication of Aging Related Chronic Neuroinflammation on COVID-19 Pandemic. *J. Pers. Med*. 2020; 10: 102.

42. Levine A, Sacktor N, Becker JT. Studying the neuropsychological sequelae of SARS-CoV-2: lessons learned from 35 years of neuroHIV research. *Journal of NeuroVirology*. 2021; 26(6): 809-823.
43. J, Abdel-Mannan O, Sa M, Fuller C, Wood GK, Pysden K, Yoong M, McCullagh H, Scott D, McMahon M, Thomas N, Taylor M, Illingworth M, McCrea N, Davies V, Whitehouse W, Zuberi S, Guthrie K, Wassmer E, Shah N, Baker MR, Tiwary S, Tan HJ, Varma U, Ram D, Avula S, Enright N, Hassell J, Ross Russell AL, Kumar R, Mulholland RE, Pett S, Galea I, Thomas RH, Lim M, Hacothen Y, Solomon T, Griffiths MJ, Michael BD, Kneen R; CoroNerve study group. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2021; 5: 631-41.
44. li S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdiu D, Scaff C, Bender N, Staub K, Schlagenhaut P. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2021; 40: 101995.
45. Szcześniak D, Gładka A, Misiak B, Cyran A, Rymaszewska J. The SARS-CoV-2 and mental health: From biological mechanisms to social consequences. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2021; 104: 110046.
46. Ben David SS, Potasman I, Rahamim-Cohen D. Rate of Recurrent Guillain-Barré Syndrome After mRNA COVID-19 Vaccine BNT162b2. *Jama Neurology*. 2021; 78(11):1409-1411.
47. Butler M, Tamborska A, Wood GK, Ellul M, Thomas RH, Galea I, Pett S, Singh B, Solomon T, Pollak TA, Michael BD, Nicholson TR. Considerations for causality assessment of neurological and neurological and neuropsychiatric complications of SARS-CoV-2 vaccines: from cerebral venous sinus thrombosis to functional neurological disorder. *Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2021; 92(11): 1144-1151.
48. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021; 372 (71): 1-9.
49. Leung TYM, Chan AYL, Chan EW, Chan VKY, Chui CSL, Cowling BJ, Gao L, Ge MQ, Hung IFN, Ip MSM, Ip P, Lau KK, Lau CS, Lau LKW, Leung WK, Li X, Luo H, Man KKC, Ng VWS, Siu CW, Wan EYF, Wing YK, Wong CSM, Wong KHT, Wong ICK. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9: 2191-2199.
50. Balcom EF, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanism of disease. *Brain*. 2021; 144(12): 3576-3588.
51. Manzo C, Serra-Mestres J, Isetta M, Castagna A. Could COVID-19 anosmia and olfactory dysfunction trigger an increased risk of future dementia in patients with ApoE4? *Medical Hypotheses*. 2021; 147: 110479.
52. Sen M, Yesilkaya UH, Balcioglu YH. SARS-CoV-2-associated first episode of acute mania with psychotic features. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2021; 87: 29-31.
53. Lu S, Wei N, Jiang J, Wu L, Sheng J, Zhou J, Fang Q, Chen Y, Zheng S, Chen F, Liang T, Hu S. First report of manic-like symptoms in a COVID-19 patient with no previous history of a psychiatric disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2020; 277: 337-340.
54. Mozzini C, Girelli D. The role of Neutrophil Extracellular Traps in Covid-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? *Thrombosis Research*. 2020; 191: 26-27.
55. Moss RB, Dj C. Targeting COVID-19 Inflammation and Oxidative Stress. *Emerg. Infect. Dis. Diag. J*. 2020; 2(3), EIDDJ-100025.
56. Kappelmann N, Dantzer R, Khandaker GM. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology*. 2021; 131: 105295.
57. Vaz de Paula CB, de Azevedo MLV, Nagashima S, Martins APC, Malaquias MAS, Miggiolaro AFRDS, da Silva Motta Júnior J, Avelino G, do Carmo LAP, Carstens LB, de Noronha L. IL-4/IL-13 remodeling pathway of COVID-19 lung injury. *Scientific Reports*. 2020; 10: 18689.
58. Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, Avery MB, Schmidt RF, Theofanis T, Mouchtouris N, Philipp L, Peiper SC, Wang ZX, Rincon F, Tjoumakaris SI, Jabbour P, Rosenwasser RH, Gooch MR. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021; 91: 846-848.
59. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, Sultan M, Easton A, Breen G, Zandi M, Coles JP, Manji H, Al-Shahi Salman R, Menon DK, Nicholson TR, Benjamin LA, Carson A, Smith C, Turner MR, Solomon T, Kneen R, Pett SL, Galea I, Thomas RH, Michael BD; CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7: 875-82.
60. Stefano GB. Historical Insight into Infections and Disorders Associated with Neurological and

- Psychiatric Sequelae Similar to Long COVID. *Med. Sci. Monit.* 2021; 27: e931447.
61. Ross Russell AL, Hardwick M, Jeyantham A, White LM, Deb S, Burnside G, Joy HM, Smith CJ, Pollak TA, Nicholson TR, Davies NWS, Manji H, Easton A, Ray S, Zandi MS, Coles JP, Menon DK, Varatharaj A, McCausland B, Ellul MA, Thomas N, Breen G, Keddie S, Lunn MP, Burn JPS, Quattrocchi G, Dixon L, Rice CM, Pengas G, Al-Shahi Salman R, Carson A, Joyce EM, Turner MR, Benjamin LA, Solomon T, Kneen R, Pett S, Thomas RH, Michael BD, Galea I. Spectrum, risk factors and outcomes of neurological and psychiatric complications of COVID-19: a UK-wide cross-sectional surveillance study. *Brain Communications.* 2021; 202: 15. [[CrossRef](#)]
 62. Pallanti S, Grassi E, Makris N, Gasic GP, Hollander E. NeuroCOVID-19: A clinical neuroscience-based approach to reduce SARS-CoV-2 related mental health sequelae. *Journal of Psychiatric Research.* 2020; 130: 215-217.
 63. Shehata GA, Lord KC, Grudzinski MC, Elsayed M, Abdelnaby R, Elshabrawy HA. Neurological Complications of COVID-19: Underlying Mechanisms and Management. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 4081.
 64. Peterson CJ, Sarangi A, Bangash F. Neurological sequelae of COVID-19: a review. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2021; 57: 122.
 65. Pallanti S. Importance of SARS-Cov-2 anosmia: From phenomenology to neurobiology. *Comprehensive Psychiatry.* 2020; 100: 152184.
 66. Kajumba MM, Kolls BJ, Koltai DC, Kaddumukasa M, Kaddumukasa M, Laskowitz DT. COVID-19-Associated Guillain-Barre Syndrome: Atypical Para-infectious Profile, Symptom Overlap, and Increased Risk of Severe Neurological Complications. *SN Comprehensive Clinical Medicine.* 2021; 21: 1-13.
 67. Peramo-Álvarez FP, López-Zúniga MA, López-Ruz MA. Secuelas médicas de la COVID-19. *Medicina Clínica.* 2021; 157(8): 388–394.
 68. Xu Y, Zhuang Y, Kang L. A Review of Neurological Involvement in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Med. Sci. Monit.* 2021; 27: e932962.
 69. Nalleballe K, Reddy Onteddu S, Sharma R, Dandu V, Brown A, Jasti M, Yadala S, Veerapaneni K, Siddamreddy S, Avula A, Kapoor N, Mudassar K, Kovvuru S. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2020; 88: 71–74.
 70. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7: 611–27.
 71. de Sousa Moreira JL, Barbosa SMB, Vieira JG, Chaves NCB, Felix EBG, Feitosa PWG, da Cruz IS, da Silva CGL, Neto MLR. The psychiatric and neuropsychiatric repercussions associated with severe infections of COVID-19 and other coronaviruses. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2021; 106: 110159.
 72. Alonso-Lana S, Marquié M, Ruiz A, Boada M. Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals with Dementia. *Front. Aging Neurosci.* 2020; 12: 588872.
 73. Ferrando SJ, Klepacz L, Lynch S, Tavakkoli M, Dornbush R, Baharani R, Smolin Y, Bartell A. COVID-19 Psychosis: A Potential New Neuropsychiatric Condition Triggered by Novel Coronavirus Infection and the Inflammatory Response? *Psychosomatics.* 2020; 61: 551–555.
 74. Caan MP, Lim CT, Howard M. A Case of Catatonia in a Man With COVID-19. *Psychosomatics.* 2020; 61: 556–560.
 75. El Sayed S, Shokry D, Gomaa SM. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. *Neuropsychopharmacology Reports.* 2021; 41: 50–55.
 76. Kanberg N, Simrén J, Edén A, Andersson LM, Nilsson S, Ashton NJ, Sundvall PD, Nellgård B, Blennow K, Zetterberg H, Gisslén M. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up. *EBioMedicine.* 2021; 70: 103512. [[CrossRef](#)]
 77. Busatto GF, de Araújo AL, Duarte AJDS, Levin AS, Guedes BF, Kallas EG, Pinna FR, de Souza HP, da Silva KR, Sawamura MVY, Seelaender M, Imamura M, Garcia ML, Forlenza OV, Nitrini R, Damiano RF, Rocha VG, Batistella LR, Carvalho CRR; HCFMUSP PASC Initiative; HCFMUSP Covid-19 Study Group. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): a protocol for a multidisciplinary prospective observational evaluation of a cohort of patients surviving hospitalisation in Sao Paulo, Brazil. *BMJ Open.* 2021; 11: e051706.
 78. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, Bensmail D, Bianchi F, Deltombe T, Draulans N, Esquenazi A, Francisco GE, Gross R, Jacinto LJ, Moraleda Pérez S, O'dell MW, Reebye R, Verduzco-Gutierrez M, Wissel J, Molteni F. COVID-19 pandemic. What should physical and rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective. *European Journal of physical and rehabilitation Medicine.*

- 2020; 56(4): 515-24.
79. Nobile B, Durand M, Olié E, Guillaume S, Molès JP, Haffen E, Courtet P. Clomipramine Could Be Useful in Preventing Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2020; 15(3): 347-348.
 80. Nobile B, Durand M, Olié E, Guillaume S, Molès JP, Haffen E, Courtet P. The Antiinflammatory Effect of the Tricyclic Antidepressant Clomipramine and Its High Penetration in the Brain Might Be Useful to Prevent the Psychiatric Consequences of SARS-CoV-2 Infection. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 615695.
 81. Kolbe L, Jaywant A, Gupta A, Vanderlind WM, Jabbour G. Use of virtual reality in the inpatient rehabilitation of COVID-19 patients. *General Hospital Psychiatry*. 2021; 71: 76–81.
 82. De Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, Munoz DP, Ferreira ST. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends in Neurosciences*. 2020; 43(6): 355-357.