

## ENCEFALITE SECUNDÁRIA À INFECÇÃO DO SARS-COV-2: UMA REVISÃO NARRATIVA

Gabriela de Oliveira Brito; ORCID-ID 0000-0003-1779-37911, Ana Karoline Santos Losada; ORCID-ID 0000-0002-0289-95731, Débora Chaves Martins; ORCID-ID 0000-0003-4061-85021, Maria Izabel Silva Quintino Santos; ORCID-ID 0000-0001-7461-75381, Nathália Damas Campos; ORCID-ID 0000-0002-8801-50921, Marcelo José da Silva Magalhães; ORCID-ID 0000-0002-8446-86842

### FILIAÇÃO

(1) Faculdades Unidas do Norte de Minas, Acadêmica de Medicina

(2) Departamento neurocirurgia do Hospital Vila da Serra e Hospital Aroldo Tourinho. Departamento de Medicina das Faculdades Unidas do Norte de Minas Centro Universitário FIPMoc.

### AUTOR CORRESPONDENTE

Gabriela de Oliveira Brito; gabbrito112@gmail.com; Rua Carlos Pereira, 232, apartamento 402. Centro. Montes Claros - MG, 39400-063.

### MENSAGENS-CHAVE

*O vírus SARS-CoV-2 apesar de não neurotrópico, causa repercussões neurológicas.*

*A evolução da infecção pelo SARS-CoV-2 para o quadro de encefalite, possui relação com idade avançada e comorbidades.*

*A encefalite aguda decorrente do COVID-19, possui baixa incidência e alta morbimortalidade.*

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Esse estudo tem como principal objetivo discutir as complicações neurológicas da Covid-19, em especial a encefalite, além de relacionar a sua prevalência por meio de dados prévios a fim de contribuir para a evolução da produção científica sobre o assunto. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizado na BVS e PMC, sendo bases de dados online da biblioteca virtual, com o emprego do protocolo PRISMA. Foram utilizados os descritores científicos com o operador booleano “and”: “Encephalitis”, “Viral Encephalopathy” e “Covid-19”. A amostragem foi composta por 54 artigos, cujo qual 11 publicações foram selecionadas após a aplicação dos critérios de elegibilidade, sendo incluídos artigos publicados em português, inglês e espanhol, entre as datas de setembro de 2020 a agosto de 2021 e disponíveis na íntegra. Foram excluídos artigos de revisão, capítulos de livro, artigos duplicados, data de publicação anterior ao ano 2020. **RESULTADOS:** Os resultados apresentados foram de grande significância, já que em 100% das análises estudadas atestaram que a encefalite ocorre predominantemente nos casos graves da doença, além de que a maioria dos sintomas dessa complicação ocorrem concomitantemente com os sintomas respiratórios que são gerados pela infecção. **DISCUSSÃO:** O estudo permitiu que fosse observado as complicações neurológicas da infecção do Covid-19, os mecanismos do Sars-CoV-2 para atingir o sistema nervoso central, suas características epidemiológicas, como o maior acometimento no sexo masculino, idade avançada e presença de comorbidades, manifestações clínicas, e por fim, o tratamento que é feito essencialmente de suporte. **CONCLUSÃO:** Diante disso, foi mostrado como a Covid-19 pode resultar na encefalite, os seus principais sinais e sintomas como o delírio, convulsão, alteração da consciência e da memória, síndrome catatônica, letargia, irritabilidade e polineuropatia, além da sua prevalência e tratamento. Entretanto, ainda há pouca literatura que aborda essas repercussões, sendo necessário pesquisas mais aprofundadas sobre o assunto.

**PALAVRAS-CHAVE:** Covid-19; Encefalite; Neurologia.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** This study aims to discuss the neurological complications of Covid-19, especially encephalitis, in addition to relating its prevalence through previous data in order to contribute to the evolution of scientific production on the subject.

**METHODOLOGY:** This is a narrative review of the literature conducted in the VHL and PMC, being online databases of the virtual library, with the use of the PRISMA protocol. The scientific descriptors were used with the boolean operator "and": "Encephalitis", "Viral Encephalopathy" and "Covid-19". The sample consisted of 54 articles, whose 11 publications were selected after the application of the eligibility criteria, including articles published in Portuguese, English and Spanish, between the dates of September 2020 to August 2021 and available in full. Review articles, book chapters, duplicate articles, publication date prior to 2020 were excluded. **RESULTS:** The results presented were of great significance, since in 100% of the analyses studied attest that encephalitis occurs predominantly in severe cases of the disease, and that most of the symptoms of this complication occur concomitantly with respiratory symptoms that are generated by the infection. **DISCUSSION:** The study allowed the observed neurological complications of Covid-19 infection, the mechanisms of Sars-CoV-2 to reach the central nervous system, its epidemiological characteristics, such as the greatest involvement in males, advanced age and the presence of comorbidities, clinical manifestations, and finally, the treatment that is essentially supported. **CONCLUSION:** Therefore, it was shown how Covid-19 can result in encephalitis, its main signs and symptoms such as delirium, convulsion, altered consciousness and memory, catatonic syndrome, lethargy, irritability and polyneuropathy, in addition to its prevalence and treatment. However, there is still little literature that addresses these repercussions, and further research on the subject is needed.

**KEYWORDS:** Covid-19; Encephalitis; Neurology.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave de Coronavírus 2 (Sars-CoV-2) foi identificada no último trimestre de 2019 no continente Asiático, mais precisamente na China <sup>1,3</sup>. O vírus que provoca a síndrome (Covid-19) se propagou rapidamente de modo a promover uma crise de saúde mundial e dessa forma, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou pandemia em março de 2020 <sup>1</sup>. Embora as características clínicas mais observadas em pacientes infectados pela Sars-CoV-2 estejam associadas ao sistema respiratório que se manifesta individualmente como congestão nasal, lacrimejamento, espirros, coriza, dispneia, taquipneia e hiposmia/anosmia <sup>2</sup> é notória a evolução crescente de alterações sistêmicas e neurológicas associadas a pacientes infectados <sup>3</sup>.

As complicações neurológicas apresentadas em quadros de infecção pela Sars-CoV-2 estão associadas à hospitalização, a depender das características individuais de cada paciente <sup>1</sup>. A fisiopatologia pode envolver diversos mecanismos, como por exemplo, ação direta do vírus ou por uma resposta exacerbada do sistema imunológico à infecção. Dentre as alterações presentes, encontram-se ageusia, cefaleia, parestesia de nervos cranianos e periféricos, acidente vascular isquêmico e hemorrágico, encefalopatia, entre outras <sup>1</sup>.

Como uma das encefalopatias encontradas dentre as alterações neurológicas, a Encefalite Aguda é uma condição inflamatória multifatorial caracterizada pela inflamação do líquido cefalorraquidiano (LCR) e está associada a pacientes que apresentam gravidade de quadro clínico e taxas elevadas de morbimortalidade <sup>3</sup>. Indivíduos que apresentam fatores de risco como idade avançada e comorbidades associadas como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e tabagismo estão mais susceptíveis a apresentar como evolução da infecção por COVID-19, a encefalite. É possível encontrar na avaliação clínica sinais e sintomas, de mais brandos a mais graves, tais como cefaleia, febre, náuseas, quadros de convulsões e

comprometimento cognitivo<sup>4</sup>.

Este artigo de revisão objetiva relacionar a prevalência da encefalite como complicação secundária à infecção por Covid-19, bem como a fisiopatologia envolvida no processo, a sintomatologia do paciente, os critérios diagnósticos e as medidas terapêuticas que tem sido utilizadas. Para isso, utilizou-se dados coletados através de estudos prévios afim de contribuir para a produção científica acerca desse tema e possibilitar o diagnóstico precoce de novos casos. Como a alteração neurológica em questão, assim como as demais neuropatias associadas à Sars-CoV-2 ainda não foram exploradas de maneira devida e apresentam escassez de informações<sup>4</sup>, são utilizados relatos de casos e revisões sistemáticas como responsáveis por fornecer informações, ainda que limitadas, sobre a evolução dessas condições<sup>5</sup>.

## METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura com buscas nas base de dados BVS e PMC, em que o protocolo PRISMA fora empregado. Foram cruzados com o operador booleano "and" os seguintes descritores: "Encephalitis", "Viral Encephalopathy" e "Covid-19", com os filtros: título e texto completo. Utilizou-se como critérios de inclusão: artigos completos, publicados em português, inglês e espanhol, entre as datas de setembro de 2020 a agosto de 2021 e disponíveis na íntegra sendo os dados mapeados de forma individual. Além disso, os critérios de exclusão utilizados foram: artigos de revisão, capítulos de livro, artigos duplicados data de publicação anterior ao ano 2020, por não se tratar do novo coronavírus, sendo a última data de busca realizada no dia 18/08/2021. Ademais, foram identificados 54 artigos e selecionou-se ao final 11 publicações para análise, que foram lidos e interpretados de maneira crítica, os quais inclui: relato de casos, estudos descritivos e observacionais. Este estudo possui limitações referente ao baixo número de bibliografias, em razão da atualidade da temática.

## RESULTADOS

Na confecção desta revisão narrativa da literatura foram utilizados, ao todo, 11 artigos científicos. Nesse sentido, foram priorizados a análise de relatos de casos e de estudos descritivos, observacionais, que permitiram uma percepção variada sobre o assunto relatado em várias localidades do mundo.

Na análise dos artigos, destacaram-se diferentes percepções sobre a fisiopatologia da encefalite. Nesse sentido, foi evidenciado que: 33,3% dos artigos afirmaram que os casos de encefalite são resultados da “tempestade de citocinas” gerada a nível sistêmico, provocando a ativação da cascata de neuroinflamação, resultante do edema cerebral; 33,3% atestaram que a resposta imune ao Sars-CoV-2 provoca resposta autoimune, a partir da produção de anticorpos anti-neurais, ocasionando o ataque da barreira hematoencefálica e consequente quadro de inflamação do tecido nervoso; e 11,11% garantiram que os casos de encefalite podem ser resultado da hipóxia grave causada pela pneumonia e edema pulmonar presente nos pacientes com quadro grave<sup>6</sup>.

Com relação à ocorrência de encefalite nos pacientes que foram infectados pelo Sars-CoV-2, 100% das análises estudadas atestaram que essa evolução ocorre, predominantemente, em casos graves da doença. Além disso, 44,44%, afirmaram que essa complicação em questão é rara em pacientes infectados<sup>3,5,6,7</sup>.

Quanto à idade mais prevalente de evolução para encefalite, os artigos apresentaram muita divergência. (Figura 1), 11,11% dos artigos identificaram que essa complicação acomete mais pacientes jovens, sendo a média de 12,8 anos a 60,3 anos<sup>7</sup>. Contrário a isso, 44,44% dos estudos afirmaram que fatores demográficos, como a idade avançada, associados à presença de comorbidades são fatores que aumentam a probabilidade de desenvolvimento da condição<sup>6,10,11</sup>.

**Figura 1:** Apresentação da encefalite conforme a idade



**Figura 1:** Dentre os estudos realizados, ficou evidente que 11,11% afirmaram que a encefalopatia é mais prevalente em pacientes jovens, com idade entre 12,8 a 60,3 anos. 44,44% relatam que essa complicação ocorre mais em idosos em idade mais avançada. 44,45% não apresentaram dados sobre a incidência da complicação relacionada a idade. Fonte própria.

Quanto aos sintomas (Tabela 1), 11,11% atestaram que o delírio pode ser a manifestação inicial da encefalite em pacientes idosos. Outros sintomas relatados foram: convulsão (44,44%), alteração da consciência e da memória (33,33%), síndrome catatônica<sup>8</sup> (11,11%), letargia (11,11%), irritabilidade (11,11%), polineuropatia (11,11%). Cerca de 22,22% dos estudos que foram analisados afirmaram que a encefalite pode culminar na morte do paciente. Sobre o momento do surgimento dos sintomas, 11,11% relataram casos em que a ocorrência da encefalite autoimune ocorreu após o exame de reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) indicar negativo para o vírus. Porém, um estudo, relatou que a maioria dos sintomas dessa complicação neurológica ocorrem no mesmo momento em que os sintomas respiratórios, que são gerados pela infecção<sup>5</sup>.

**Tabela 1:** Sintomas mais citados nos artigos

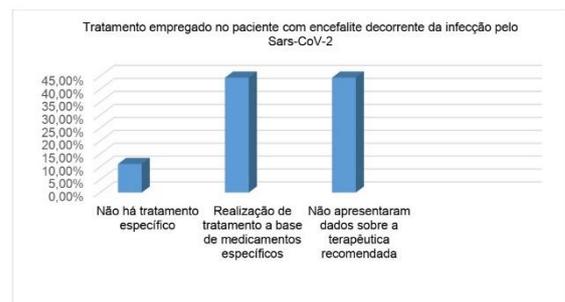
Sintomas mais citados nos artigos	
Convulsão	44,44%
Alteração da consciência em memória	33,33%
Síndrome catatônica	11,11%
Letargia	11,11%
Irritabilidade	11,11%
Polineuropatia	11,11%
Delírio	11,11%

Tabela 1: Sintomas mais prevalentes na encefalite provocada pelo Sars-CoV-2, segundo os artigos analisados. Fonte própria.

Com relação ao diagnóstico, 33,33% indicaram que o diagnóstico é difícil de ser realizado e que a anormalidade do eletroencefalograma (EEG) ajuda a diagnosticar a doença com maior facilidade. Além disso, pode ser identificado alterações na ressonância magnética (RM) do crânio, demonstrando áreas de edemas cerebrais. A realização do PCR do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) para identificação do Sars-CoV-2 não foi efetiva, sendo que 55,5% afirmaram que o vírus é raramente detectado<sup>3,4,7,8,11</sup>.

Sobre a terapêutica adequada (Figura 2), 11,11% dos artigos apresentaram a tese de que ainda não há tratamento específico para a complicação<sup>6</sup>. Contrapondo esse fato, 44,44% afirmaram que o tratamento à base de esteroides, corticosteroides, imunoglobulina intravenosa e anticorpos monoclonais apresentam resultados satisfatórios no tratamento da complicação, mas são medidas limitadas.

**Figura 2:** Tratamento empregado no paciente com encefalite decorrente da infecção pelo Sars-Cov-2.



**Figura 2:** Diante dos estudos analisados, 11,11% apresentaram a tese de que não há um tratamento específico a ser utilizada nesse quadro. 44,44% atestaram que o uso de medicamentos como esteroides, corticosteroides, imunoglobulina intravenosa e anticorpos monoclonais possibilitam a cura do paciente. 11,11% dos artigos não apresentaram dados referentes ao tratamento indicado nesses casos. Fonte própria.

Por fim, 100% dos estudos afirmaram que a encefalite decorrente da infecção pelo Sars-CoV-2 apresenta poucos relatos e descobertas, necessitando que mais casos sejam divulgados e estudados, a fim de compreender de forma mais aprofundada como vírus ataca o sistema nervoso e gera tantas complicações. Dessa forma, um tratamento mais efetivo será estudado e empregado.

## DISCUSSÃO

Sabe-se, a priori, que o Sars-CoV-2 não é um vírus neurotrópico<sup>9</sup>. No entanto, a ocorrência de repercussões neurológicas tais quais a encefalite destacam a neuropatogênese como possível teoria, apesar de ainda não haver uma fisiopatologia clara. Nesse contexto, evidencia-se que os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE 2) são alvos do coronavírus e estão localizados majoritariamente nos alvéolos epiteliais do pulmão e no sistema gastrointestinal, além de também estarem presentes, em menores quantidades no sistema nervoso central (SNC), principalmente em estruturas como neurônios, células da glia, mesencéfalo, hipocampo e medula espinhal<sup>3,4</sup>.

Sendo assim, o Sars-CoV-2 atinge o SNC pelos seguintes mecanismos: invasão direta, inflamação sistêmica ou reação autoimune. Na invasão direta, o coronavírus pode adentrar o SNC por três formas: rotas sinápticas que comunicam o terminal nervoso periférico ao SNC; lâmina cribiforme que comunica o epitélio olfatório ao cérebro; e via hematogênica, em que o vírus ultrapassa a barreira hematoencefálica, devido uma alteração do sistema renina-angiotensina, lesiona as células endoteliais e penetra o parênquima cerebral. Porém, essa via direta, se mostra uma hipótese pouco provável, visto que a maior parte dos pacientes apresenta o exame de PCR do LCR negativo. A segunda hipótese, aponta para a conhecida “tempestade de citocinas”, em que a liberação de uma variedade de citocinas inflamatórias, como interferon gama e alfa, IL-6 e IL-12, pode levar à falência de órgãos e consequente hipóxia do SNC. A terceira teoria, é a da reação autoimune, em que há proliferação amplificada de anticorpos e linfócitos direcionados para os antígenos próprios, mediante reação cruzada<sup>2,3,5</sup>.

De acordo com o estudo do European Journal of Neurology, publicado no mês de junho de 2021, a encefalite aguda como consequência de Covid-19, é um agravamento pouco frequente, no entanto, nos pacientes em estado grave, esse número aumenta. Além disso, a taxa de mortalidade decorrente dessa complicação apesar de rara, possui morbimortalidade elevada<sup>5</sup>.

Em relação à epidemiologia, a maioria casos pertence ao sexo masculino, com idade avançada e com alguma comorbidade associada<sup>9, 2, 10</sup>. Os pacientes com algum distúrbio neurológico, neoplasias, insuficiência cardíaca, dislipidemia, ou são hipertensos, diabéticos ou tabagistas são mais susceptíveis ao desenvolvimento da encefalite viral<sup>1</sup>.

A respeito dos sintomas, os mais prevalentes são convulsão e alteração da memória/consciência, os menos comuns são letargia, irritabilidade, polineuropatia, delírio precoce e síndrome catatônica (quadro clínico de mutismo, ecolalia, e estereótipias)<sup>4,7,10</sup>.

Sobre o diagnóstico, é essencialmente clínico, entretanto, pode haver algumas alterações nos exames de imagem. Portanto, as anomalias encontradas na RM são hiperintensidades difusas e micro hemorragias isoladas de substância branca, realce leptomeníngeo e lesões multifocais de substância branca visíveis em FLAIR<sup>2,3,6</sup>. Trombose e edema cerebral, também podem ser encontrados, porém, são mais raros<sup>5</sup>. Em relação à TC, não foram observadas alterações importantes. A ECG pode apresentar desaceleração geral. Sobre o exame de PCR do LCR, na maioria dos casos é negativo para o Sars-CoV-2 devido a sua baixa titulação e disseminação transitória pelo material analisado<sup>1,2,4</sup>.

O tratamento para a encefalite atrelada ao coronavírus é essencialmente de suporte. No entanto, podem ser utilizados, corticoides como metilprednisolona e imunoglobulina IV intravenosos, plasmaferese e imunomoduladores que são anticorpos monoclonais, como rituximabe e tocilizumabe. O uso desses fármacos obteve sucesso no manejo dos pacientes, todavia, ainda é preciso mais pesquisas para definir qual seria a melhor abordagem terapêutica do paciente com encefalite decorrente de complicação da Covid-19<sup>2,4,8</sup>.

Este artigo demonstra algumas limitações, visto que não existem muitos estudos transversais com riqueza de dados epidemiológicos e com isso, a pesquisa é fundamentada principalmente em relatos de caso. No entanto, visto que há poucas informações acerca da encefalite como repercussão neurológica da Covid-19, os estudos disponíveis tornam-se indispensáveis para que seja discutido sobre como essa complicação pode ser danosa ao paciente e como o conhecimento de um tratamento adequado e eficiente pode potencializar a cura daqueles que evoluem com essa complicação.

## CONCLUSÃO

Foi realizada a alteração do trecho “Os artigos revelam que a infecção pelo vírus Sars-CoV-2 pode resultar na encefalite. Nota-se que essa complicação rara ocorre predominantemente em casos graves de infecção. O tratamento para essa complicação decorrente da infecção viral é essencialmente de suporte, apesar de medicamentos tais como corticoides, imunoglobulina, plasmaferese e imunomoduladores (rituximabe e tocilizumabe) foram utilizados em alguns trabalhos. Mais estudos são necessários para esclarecer melhor a fisiopatologia e tratamento específico da encefalite secundária à infecção pelo vírus Sars-CoV-2.”

## CONFLITO DE INTERESSE

Não há qualquer potencial conflito de interesse relacionado à pesquisa e/ou publicação.

## FINANCIAMENTO

Não houve recursos financeiros utilizados na pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. Elkind MSV, Cucchiara BL, Korolnik IJ. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions. In: Biller J, Rabinstein AA, Kasner SE, Goddeau RP, editores. UpToDate. Waltham (EUA): UpToDate Inc; 2021.
2. Xavier AR, Silva JS, Almeida JPCL, Conceição JFF, Lacerda GS, Kanaan S. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. *J Bras Patol Med Lab.* 2020 Jun;56:1-9.
3. Haider A, Siddiq A, Ali N, Dhallu M. COVID-19 and the brain: Acute encephalitis as a clinical manifestation. *Cureus.* 2020 Out;12(10):e10784.
4. Nascimento OJM. Complicações neurológicas associadas ao SARS-CoV-2 (COVID-19) no Brasil: organização do grupo NEUROCOVID-RIO e achados preliminares. *Revista Brasileira de Neurologia.* 2020 Abr-Jun;56(2):5-9.
5. Siow I, Lee KS, Zhang JJY, Saffari SE, Ng A. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. *Eur J Neurol.* 2021 Out;28(10):3491–502.
6. Sarmast ST, Mohamed AS, Amar Z, Sarwar S, Ahmed Z. A case of acute encephalitis in COVID-19 patient: A rare complication. *Cureus.* 2021 Jun;13(6):e15636.
7. Abildúa MJA, Atienza S, Monteiro GC, Aguirre MEE, Aguayo LI, Álvarez EF, et al. Encefalopatías y encefalitis durante la infección aguda por SARS-CoV2. Registro de la Sociedad Española de Neurología SEN COVID-19. *Neurol (Engl Ed).* 2021 Mar;36(2):127–34.
8. Vazquez-Guevara D, Badial-Ochoa S, Caceres-Rajo KM, Rodriguez-Leyva I. Catatonic syndrome as the presentation of encephalitis in association with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2021 Jun;14(6):e240550.
9. Vitalakumar D, Sharma A, Kumar A, Flora SJS. Neurological manifestations in COVID-19 patients: A meta-analysis. *ACS Chem Neurosci.* 2021 Jul;12(15):2776–97.
10. Gómez HL, Bielsa AP, Moreno PA, Gómez MPL, Guerrero AM, Burdio JJA. Encefalitis como manifestación neurológica del COVID-19. *Med Clin (Barc).* 2021 Ago;157(3):141–3.
11. Hara M, Kouda K, Mizoguchi T, Yokota Y, Hayashi K, Gon Y, et al. COVID-19 post-infectious encephalitis presenting with delirium as an initial manifestation. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021 Jan-Dez;9:23247096211029788.