



Manifestações neurológicas e comportamentais em pacientes com COVID-19

Neurological and behavioral manifestations in COVID-19 patients

Manifestaciones neurológicas y conductuales en pacientes con COVID-19

Gabriella da Cunha¹, Priscila Medeiros², Daniel Thomé Catalan¹, Fernando Ananias¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar distúrbios neurológicos e comportamentais da infecção pelo SARS-CoV-2 no Brasil. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional retrospectivo a partir da base de dados DATASUS. Variáveis como distúrbios na consciência/estado mental alterado, manifestações psicopatológicas, taxa de mortalidade e taxa de internação na UTI avaliadas por razão de chances (OR) e teste bicaudal (valor-p). **Resultados:** Distúrbios neurológicos e comportamentais foram reportados em 564 (3,13%) pacientes, manifestando confusão (0,77%), rebaixamento do nível da consciência (RNC) (0,46%), sonolência (0,37%) e queda do estado geral (0,37%). RNC (OR: 3.04, $p < 0.01$), desorientação (OR: 2.62, $p < 0.01$), confusão (OR: 2.29, $p < 0.01$), queda do estado geral (OR: 2.09, $p < 0.01$) e alteração sensorial (OR:1.91, $p = 0.03$) foram associados significativamente a mortalidade em pacientes com COVID-19 hospitalizados. Vertigem apresentou associação negativa com mortalidade da doença (OR: 0.26, $p < 0.01$) e agitação apresentou a maior mortalidade observada (82%, $p < 0.01$). **Conclusão:** Vertigem foi associada negativamente a mortalidade, enquanto RNC, desorientação, confusão, queda do estado geral e alterações sensoriais foi positivo.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, Alterações neurológicas, Sistema Nervoso Central.

ABSTRACT

Objective: To analyze neurological and behavioral disorders of SARS-CoV-2 infection in Brazil. **Methods:** A retrospective observational study was conducted from the DATASUS database. Variables such as disturbances in consciousness/altered mental status, psychopathological manifestations, mortality rate and ICU admission rate evaluated by odds ratio (OR) and two-tailed test (p-value). **Results:** Neurological and behavioral disorders were reported in 564 (3.13%) patients, manifesting confusion (0.77%), lowered level of consciousness (LLC) (0.46%), drowsiness (0.37%), decreased general status (0.37%), and syncope (0.32%). LLC (OR: 3.04, $p < 0.01$), disorientation (OR: 2.62, $p < 0.01$), confusion (OR: 2.29, $p < 0.01$), decreased general status (OR: 2.09, $p < 0.01$) and sensory alteration (OR:1.91, $p = 0.03$) were significantly associated with mortality in hospitalized COVID-19 patients. Vertigo showed a negative association with disease mortality (OR: 0.26, $p < 0.01$) and agitation had the highest mortality observed (82%, $p < 0.01$). **Conclusion:** Vertigo

¹ Universidade Paulista (UNIP), Campinas – SP.

² Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto - SP.

was negatively associated with mortality, while RNC, disorientation, confusion, decreased general status and sensory changes was positive.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Neurological changes, Central Nervous System.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los trastornos neurológicos y conductuales de la infección por SARS-CoV-2 en Brasil.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo a partir de la base de datos DATASUS. Se evaluaron variables como alteraciones de la conciencia/estado mental alterado, manifestaciones psicopatológicas, tasa de mortalidad e ingreso en UCI mediante odds ratio (OR) y test de dos colas (p-valor).

Resultados: Se informaron trastornos neurológicos y del comportamiento en 564 (3,13%) pacientes, que se manifestaron como confusión (0,77%), disminución del nivel de conciencia (DNC) (0,46%), somnolencia (0,37%), disminución del estado general (0,37%) y síncope (0,32%). La DNC (OR: 3,04, $p < 0,01$), la desorientación (OR: 2,62, $p < 0,01$), la confusión (OR: 2,29, $p < 0,01$), el deterioro del estado general (OR: 2,09, $p < 0,01$) y la alteración sensorial (OR: 1,91, $p = 0,03$) se asociaron significativamente con la mortalidad en los pacientes COVID-19 hospitalizados. El vértigo mostró una asociación negativa con la mortalidad por enfermedad (OR: 0,26, $p < 0,01$) y agitación tuvo la mayor mortalidad observada (82%, $p < 0,01$). **Conclusión:** El vértigo se asoció negativamente con la mortalidad, mientras que la RNC, la desorientación, la confusión, la disminución del estado general y los cambios sensoriales fueron positivos.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Alteraciones neurológicas, Sistema Nervioso Central.

INTRODUÇÃO

Desde os relatos iniciais da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) em Wuhan na China, em dezembro de 2019, infecções causadas pelo novo coronavírus, o SARS-CoV-2, se espalharam globalmente, sendo declarado uma pandemia pela OMS em março de 2020. Essencialmente, COVID-19 é uma doença respiratória, contudo o sistema nervoso (SN) e o musculo esquelético podem ser gravemente afetados. Estudos mostram que o SARS-CoV-2 induz eventos imunoinflamatórios que levam às manifestações neurológicas agudas e subagudas como: encefalite, acidente vascular cerebral, convulsões, síndrome de Guillain-Barré em pacientes com COVID-19 (MAHALAKSHMI AM, et al., 2021; SCHIRINZI T, et al., 2021; SINGAL CMS, et al., 2020). Encefalite e alterações isquêmicas foram associadas à morte neuronal causada por infecções pelo SARS-CoV durante a epidemia de 2003 (NETLAND J, et al., 2008; SOLOMON IH, et al., 2020). Diante disso, é possível que induzam danos neurológicos semelhantes (AGHAGOLI G, et al., 2021).

O vírus utiliza a enzima conversora da angiotensina 2 (ACE-2) como o seu receptor de entrada e a protease celular TMPRSS2 para a iniciação da proteína Spike (S). A disseminação hematogênica se dá através da barreira hematoencefálica (BHE) e nas meninges, mediada por receptores ACE-2 em células endoteliais vasculares ou por leucócitos infectados que atravessam a BHE, mecanismo conhecido como 'cavalo de Troia'. A resposta inflamatória intensa, causada pela infecção, leva ao aumento da permeabilidade da BHE, permitindo que células infectadas, citocinas e o vírus passem para o sistema nervoso (SN). Outra possibilidade seria através do bulbo olfativo e subsequente transporte para os neurônios cerebrais. Assim, ao chegar no SNC, o vírus pode causar infiltração de células imunes e ativar vias inflamatórias que resultam em dano tecidual (AGHAGOLI G, et al., 2021; BAIG AM, et al., 2020; GENEROSO JS, et al., 2021; HARAPAN BN e YOO HJ, 2021).

Estudos demonstram o aumento no número sérico de citocinas, fenômeno conhecido como "tempestade de citocinas", em pacientes com COVID-19. A superprodução e a toxicidade de citocinas são um importante indutor de dano neural, podendo causar ataque imunomediado aos órgãos e prognósticos ruins (AGHAGOLI G, et al., 2021; MAHALAKSHMI AM, et al., 2021). Além disso, a ativação de células gliais contribui para neuroinflamação; doença desmielinizante imunomediada induzida por SARS-CoV-2; dano cerebrovascular; neurodegeneração; síndrome de Guillain-Barré; encefalite; AVE; convulsões; depressão; ansiedade;

distúrbios do sono (DENG J, et al., 2021; MAHALAKSHMI AM, et al., 2021; SCHIRINZI T, et al., 2021). Nervos cranianos e periféricos também podem ser afetados pela infecção por SARS-CoV-2, gerando anosmia, paralisia do nervo oculomotor, síndrome de Miller-Fisher e síndrome de Guillain-Barré (COLLANTES MEV, et al., 2021).

A colonização de tecidos no intestino, SNC e a resposta inflamatória sistêmica causadas pela COVID-19 podem desencadear doenças crônicas autoimunes e neurodegenerativas, incluindo: doença de Alzheimer, doença de Parkinson e esclerose múltipla à longo prazo (SCHIRINZI T, et al., 2021; WANG F, et al., 2020; PEZZINI A e PADOVANI A, 2020; SERRANO-CASTRO PJ, et al., 2020).

Diante disso, é fundamental que os profissionais de saúde estejam aptos para identificar, diagnosticar e tratar possíveis complicações e sequelas da doença. Assim, o presente estudo analisou o impacto neurológico em pacientes com COVID-19 referentes a neuroinvasão e neurovirulência do SARS-CoV-2, destacando sinais neurológicos envolvidos com o comportamento do paciente.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo de levantamento de dados sobre os casos de COVID-19 em todo território brasileiro no período de janeiro de 2021 a janeiro de 2022, obtidos a partir do banco de dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave do DATASUS, desenvolvido pelo Ministério da Saúde (MS), por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).

As variáveis analisadas foram distúrbios na consciência/estado mental alterado, manifestações psicopatológicas, taxa de mortalidade e de internação na UTI.

Os dados obtidos foram tabulados na plataforma Microsoft Office Excel e subsequentemente analisados. A associação entre as manifestações neurológicas e a má evolução da doença (necessidade de internação na UTI e mortalidade) foi feito usando-se a razão de chances (OR) e o valor-p (teste bicaudal) como medidas de associação. Os testes estatísticos foram realizados através do software *Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health* (OpenEpi) versão 3.01.

Limitações do estudo foram: o não preenchimento de campos, ortografia incompleta e/ou errada e campos discordantes entre si. Os dados obtidos são de domínio público não havendo a necessidade de análise do Comitê de Ética, seguindo a preconização do Conselho Nacional de Saúde na Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

RESULTADOS

Distúrbios na consciência e estado mental alterado foram reportados em 564 (3,13%) pacientes e manifestações mais comuns foram: confusão (0,77%), rebaixamento do nível da consciência (RNC) (0,46%), sonolência (0,37%) e queda do estado geral (0,37%) (**Tabela 1**).

A idade média entre esses pacientes foi de 71,08 (20-101) (D.P. 14,33). A maioria eram homens (56,21%) (317/564). A taxa de internação na UTI foi de 47,87% (270/564) (2 pacientes com campo ignorado). A taxa de mortalidade foi de 59,75% (337/564) (2 pacientes tiveram classificação do óbito como “por outra causa”). Uma minoria apresentava fator de risco neurológico (29,43%) (166/564).

Comparado com aqueles que não apresentaram alteração de consciência/estado mental, a presença dessas manifestações teve associação significativa com mortalidade (OR: 1.64, IC 95%: 1.39-1.95, $p < 0.0000001$); porém não apresentou associação com internação na UTI (OR: 0.98, IC 95%: 0.83-1.16, $p = 0.8492$).

As manifestações com maior prevalência de óbito foram: RNC (73,5%, $p = 0.000002709$), desorientação (70,59%, $p = 0.007831$), confusão (67,6%, $p = 0.000002722$) e alteração do nível sensorial (63,6%, $p = 0.03558$). Vertigem apresentou a menor mortalidade (19,5%, $p = 0.0002793$). Manifestações reportadas por menos de 10 pacientes não foram levadas em conta (**Tabela 2**).

Tabela 1 – Quantidade de pacientes com COVID-19 hospitalizados que apresentaram cada manifestação categorizada como “distúrbios na consciência/estado mental alterado”.

Distúrbios na consciência/estado mental alterado	N	%
Confusão	139	0,77%
Rebaixamento do nível de consciência	83	0,46%
Sonolência	67	0,37%
Queda do estado geral	67	0,37%
Sincope	57	0,32%
Alteração/rebaixamento sensorial	44	0,24%
Vertigem	41	0,23%
Desorientação	34	0,19%
Afasia	11	0,06%
Letargia	10	0,06%
Hipoatividade	8	0,04%
Delírio	7	0,04%
Lipotimia	5	0,03%
Alteração na fala	5	0,03%
Agnosia	2	0,01%
Pré-sincope	2	0,01%
Torpor	1	0,01%
Pouco déficit cognitivo	1	0,01%
Perda de sentidos	1	0,01%
Mudança de comportamento	1	0,01%
Fala e raciocínio lentificados	1	0,01%
Sensação de desmaio	1	0,01%
Déficit neurológico	1	0,01%
Alteração na marcha e fala	1	0,01%

Fonte: Cunha G, et al., 2023; dados extraídos do DATASUS.

Tabela 2 – Taxa de mortalidade e razão de chances em cada manifestação categorizada como “distúrbios na consciência/estado mental alterado” apresentadas por pacientes com COVID-19 hospitalizados.

	Taxa de mortalidade	OR, IC 95%	Valor P
RNC	73,49%	3.04 (1.86 - 4.95)	$p = 0.000002709$
Desorientação	70,59%	2.62 (1.25 - 5.49)	$p = 0.007831$
Confusão	67,63%	2.29 (1.60 - 3.27)	$p = 0.000002722$
Queda do estado geral	65,67%	2.09 (1.26 - 3.46)	$p = 0.003397$
Alteração sensorial	63,64%	1.91 (1.03 - 3.54)	$p = 0.03558$
Sonolência	59,7%	1.62 (0.99 - 2.64)	$p = 0.05128$
Afasia	54,55%	1.31 (0.40 - 4.29)	$p = 0.6555$
Letargia	50%	1.09 (0.32 - 3.77)	$p = 0.8906$
Sincope	42,11%	0.79 (0.47 - 1.34)	$p = 0.3863$
Vertigem	19,51%	0.26 (0.12 - 0.57)	$p = 0.0002793$

Legenda: OR: Odds Ratio (razão de chances); RNC: Rebaixamento do Nível de Consciência.

Fonte: Cunha G, et al., 2023; dados extraídos do DATASUS.

Em relação a internação na UTI, pacientes com RNC, desorientação e confusão continuaram apresentando taxas altas (61,45%, 70,59% e 56,11% respectivamente); em contraste, pacientes com alteração sensorial apresentaram a menor taxa (27,27%, $p = 0.004914$) (**Tabela 3**).

Ao separar os pacientes com alterações na consciência e/ou estado mental entre aqueles que reportaram e não reportaram fator de risco neurológico, foi observado mortalidade levemente maior naqueles que reportaram comorbidade neurológica (64,5% vs. 57,79%, $p = 0.1411$).

Tabela 3 – Taxa de internação na unidade de terapia intensiva e razão de chances em cada manifestação categorizada como “distúrbios na consciência/estado mental alterado” apresentadas por pacientes com COVID-19 hospitalizados.

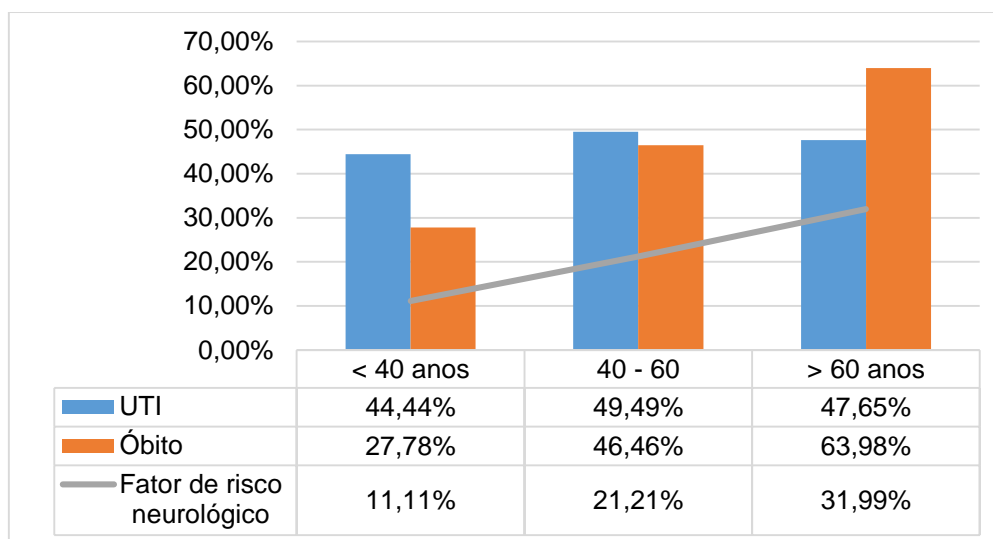
	Taxa de internação na UTI	OR, IC 95%	Valor P
RNC	61,45%	1.10 (1.12 - 2.65)	$p = 0.01745$
Desorientação	70,59%	2.56 (1.22 - 5.35)	$p = 0.009682$
Confusão	56,11%	1.36 (0.97 - 1.91)	$p = 0.06900$
Alteração sensorial	27,27%	0.40 (0.20 - 0.77)	$p = 0.004914$
Queda do estado geral	38,81%	0.67 (0.41 - 1.10)	$p = 0.1140$
Sonolência	43,28%	0.83 (0.51 - 1.36)	$p = 0.4639$
Afasia	45,45%	0.89 (0.27 - 2.91)	$p = 0.8430$
Letargia	60%	1.60 (0.45 - 5.66)	$p = 0.4643$
Sincope	38,60%	0.67 (0.39 - 1.14)	$p = 0.1366$
Vertigem	39,02%	0.68 (0.36 - 1.28)	$p = 0.2278$

Legenda: UTI: Unidade de Terapia Intensiva; OR: Odds Ratio (razão de chances); RNC: Rebaixamento do Nível de Consciência.

Fonte: Cunha G, et al., 2023; dados extraídos do DATASUS.

Por divisão de faixa etária, 18 pacientes com 40 anos (3,19%), 99 entre 40-60 anos (17,55%) e 447 com mais que 60 anos (79,25% sendo aqueles com maior prevalência de óbito. A internação na UTI foi levemente maior naqueles com idade entre 40 e 60 anos (49,49%). Os menores de 40 anos apresentaram as menores prevalências das variáveis analisadas, ainda sim, a taxa de internação na UTI e de mortalidade foram altas (44,44% e 27,78%, respectivamente) (**Figura 1**).

Figura 1 – Porcentagem de internação na unidade de terapia intensiva e óbito em cada faixa etária entre pacientes com COVID-19 que apresentaram "distúrbios na consciência/estado mental alterado".



Legenda: UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Fonte: Cunha G, et al., 2023; dados extraídos do DATASUS.

Agitação (0,09%), insônia (0,03%) e irritabilidade (0,02%) foram as manifestações psicopatológicas mais comuns. A idade média entre os que apresentaram manifestações psicopatológicas foi de 67,12 (31-87) (D.P. 15,11) e a maioria eram homens (62,5%) (20/32). Sintomas respiratórios não foram apresentados por 15,6% (5/32) dos pacientes (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Quantidade de pacientes com COVID-19 hospitalizados que apresentaram cada manifestação categorizada como “manifestações psicopatológicas”.

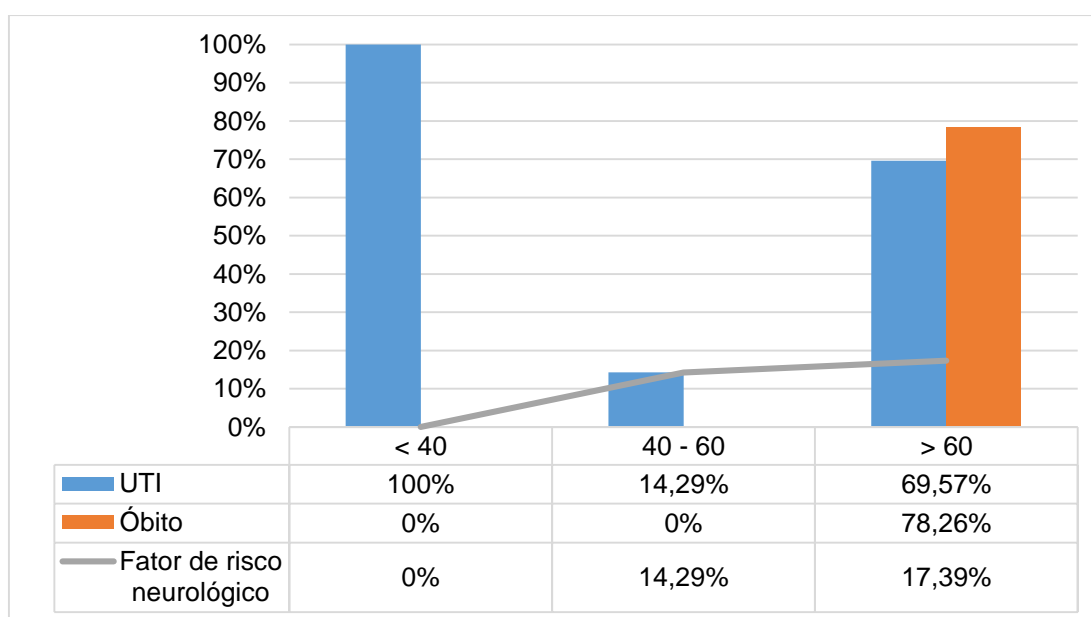
Manifestações psicopatológicas	N	%
Agitação	17	0,09%
Insônia	5	0,03%
Irritabilidade	3	0,02%
Depressão	2	0,01%
Ansiedade	2	0,01%
Surto de agressividade	1	0,01%
Síndrome do pânico	1	0,01%
Surto psicótico	1	0,01%

Fonte: Cunha G, et al., 2023; dados extraídos do DATASUS.

Mais da metade destes pacientes foram a óbito (56,25%) (18/32) e a maioria precisou de internação na UTI (61,29%) (19/32). Uma minoria apresentava fator de risco neurológico (34,37%) (11/32). A maioria dos óbitos ocorreu entre aqueles que apresentaram agitação (78%) (14/18). O restante dos óbitos acometeu aqueles que apresentaram irritabilidade e depressão. Pacientes com agitação apresentaram a maior mortalidade observada (82,3%, $p = 0.004358$). Presença de manifestação psicopatológica foi associada positivamente a necessidade de internação na UTI (OR: 1.56, IC 95%: 0.77-3.15, $p = 0.2157$) e a mortalidade (OR: 1.40, IC 95%: 0.69-2.82, $p = 0.3398$).

Separando esses pacientes entre aqueles com e sem fator de risco neurológico, foi observado uma maior mortalidade entre aqueles com fator de risco neurológico (63,64% vs. 52,38%, $p = 0.2920$). Pela divisão por faixa etária, observou-se que todas as mortes ocorreram nos maiores de 60 anos, que eram a maioria dos pacientes com manifestações psicopatológicas (23/32). Apenas 2 pacientes possuíam menos de 40 anos e ambos precisaram de internação na UTI. A menor taxa de internação na UTI foi entre aqueles com 40 a 60 anos (7/32), tendo apenas 1 internação na UTI (**Figura 2**).

Figura 2 - Porcentagem de internação na unidade de terapia intensiva e óbito em cada faixa etária de pacientes com COVID-19 que apresentaram manifestações psicopatológicas.



Legenda: UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Fonte: Cunha G, et al., 2023; dados extraídos do DATASUS.

DISCUSSÃO

Manifestações categorizadas “distúrbio na consciência e estado mental alterado” tiveram associação significativa com a mortalidade (OR: 1.64, IC 95%: 1.38-1.95, $p < 0.0000001$). Os sinais e sintomas que apresentaram a maior taxa de mortalidade nesses pacientes foram: RNC (73,5%, $p = 0.000002709$), desorientação (70,6%, $p = 0.007831$), confusão (67,6%, $p = 0.000002722$) e alteração do nível sensorial (63,6%, $p = 0.03558$).

Similarmente, o estado mental alterado (sonolência, agitação, delírio, confusão, coma) foi associado com maior mortalidade (casos confirmados 43,9% vs. 6,2%, $p = 0.001$; casos prováveis: 47,3% vs. 6,9%, $p = 0.001$) e maior número de pacientes que necessitaram de cuidados intensivos e intubação ($p = 0.001$ e $p = 0.012$, respectivamente) em estudo com 307 pacientes que incluiu casos confirmados e prováveis da COVID-19 (YUKSEL H, et al., 2021). Um estudo de 2021 que usou a Escala de Coma de Glasgow (GCS) sugeriu uma associação direta significativa entre o nível de consciência e a morte na infecção por SARS-CoV-2 (XIONG W, et al., 2021).

Alteração da consciência e/ou estado mental nos pacientes de COVID-19 foram associados positivamente a mortalidade por vários estudos (ESKANDAR EN, et al., 2021; HAKI C, et al., 2021; SALAHUDDIN H, et al., 2020; TYSON B, et al., 2022; WNUK M, et al., 2021) sendo independentemente associado a pior resultado funcional (OR: 0.22, IC 95% 0.11-0.42; $p < 0,001$) e maior mortalidade dentro de 30 dias de hospitalização (21,7% vs. 3,2%, $p < 0,001$) (LIOTTA EM, et al., 2020). Delírio, incluído nas alterações da consciência/estado mental, mas não analisado isoladamente por baixo número de pacientes, foi associado positivamente com a mortalidade na COVID-19 por variados estudos (DRABIK L, et al., 2022; PARK J, et al., 2021; SHAO SC, et al., 2021; TICINESI A, et al., 2020; WNUK M, et al., 2021).

A idade média entre pacientes com distúrbios de consciência/estado mental foi maior em comparação a idade média de todo o grupo (71 vs. 60,5). A maioria tinha mais que 60 anos (79,25%), sugerindo que tais manifestações são mais comuns em pacientes idosos, o que consiste com achados de estudos que mostraram que distúrbios de consciência ocorrem comumente em pessoas idosas com condições graves (ROMERO-SÁNCHEZ CM, et al., 2020; XIONG W, et al., 2020; XIONG W, et al., 2021; YUKSEL H, et al., 2021), sendo associado fortemente a idade avançada, níveis mais altos de CK, linfopenia e estágios avançados da COVID-19 (SALAHUDDIN H, et al., 2020).

A mortalidade foi maior entre maiores de 60 anos (64%). Maiores de 65 anos possuem maior vulnerabilidade para a pior evolução na COVID-19 (MUELLER AL, et al., 2020) assim sendo esperado terem maior taxa de mortalidade. Entretanto, a mortalidade entre mais jovens também foi alta (40 a 60 anos: 46,5%; menos de 40: 27,8%) e a internação na UTI foi maior que 44% em todas as faixas etárias, sugerindo que a presença de alterações na consciência/estado mental esteja associada com pior prognóstico independentemente da idade.

Distúrbios de consciência e estado mental tiveram prevalência de 3,27%, considerada baixa comparada com outros estudos. Em uma metanálise de 168 artigos, entre janeiro de 2020 e abril de 2021, observou-se que a alteração do estado mental foi o sintoma associado ao SNC mais comum e a alteração da consciência foi o terceiro, com uma prevalência de 32% e 13%, respectivamente (HE Y, et al., 2021). Ambos foram observados na maioria dos pacientes da COVID-19 (consciência prejudicada: 65,3%; estado mental alterado: 68,1%) por estudo de 2021 (YUKSEL H, et al., 2021). As diferenças de prevalência podem ser devidas: aos diferentes termos utilizados nos registros, diferenças na cepa viral e ao não diagnóstico de sinais e sintomas (HE Y, et al., 2021).

Esse estudo encontrou prevalências baixas de manifestações psicopatológicas, comparado a literatura: 0,01% para depressão e ansiedade, 0,03% para distúrbios de sono (insônia) e 0,09% para agitação. Metanálise de 2021 estimou uma prevalência de 23% para depressão (baseado em 10 estudos), 15,9% para ansiedade (baseado em 9 estudos) e 23,5% para distúrbios de sono (baseado em 8 estudos) (ROGERS JP, et al., 2021). Helms J, et al. (2020) observou agitação em 40 de 58 pacientes (69%); em contraste, a partir de 12 estudos, Leven Y e Bösel J (2021) relataram que 40, de 4045 pacientes (0,98%) apresentaram agitação.

As diferenças na prevalência destas manifestações podem se dar devido a subnotificação no contexto de superlotação dos hospitais, patologia coexistente mais grave, sedação e diferentes metodologias ou diferente tipo de população estudada (ex.: pacientes não-hospitalizados).

Abrangendo 841 pacientes da COVID-19 hospitalizados, Romero-Sánchez CM, et al. (2020) reportou sintomas neuropsiquiátricos em 19,9% dos pacientes, sendo a insônia o mais frequente, seguido de ansiedade, depressão e psicose. Nenhum foi associado à gravidade da doença. Apesar do nosso estudo achar uma associação com mortalidade e severidade da COVID-19, estas não foram significativas (UTI: OR: 1.56, IC 95%: 0.77-3.15, $p = 0.2157$; mortalidade: OR: 1.40, IC 95%: 0.69-2.82, $p = 0.3398$).

Agitação, irritabilidade e depressão foram os sintomas apresentados pelos pacientes com manifestações psicopatológicas que foram a óbito. Dos 17 pacientes que apresentaram agitação, 14 foram a óbito (82,3%, $p = 0.004358$), a maior mortalidade observada nesse estudo. Apesar de uma significativa relação com mortalidade, estudos com números maiores de pacientes são necessários. Outros estudos também associaram a presença de agitação nos pacientes da COVID-19 com maior mortalidade (LEVEN Y e BÖSEL J, 2021; YUKSEL H, et al., 2021). Ambos os pacientes com depressão foram a óbito; todavia os pacientes que reportaram irritação e depressão não fazem parte de uma amostragem representativa, por número muito baixo de pacientes.

Em concordância com nossos resultados Drabik L, et al. (2022) identificou em 349 pacientes hospitalizados da COVID-19, com sintomas ou sinais neurológicos de alto risco (redução de consciência, delírio, convulsões e sintomas de AVC ou ataque isquêmico transitório) ou sua combinação com a ausência de sintomas ou sinais neurológicos de baixo risco (dor de cabeça, tontura, humor diminuído e fadiga) o aumento do risco de mortalidade intra-hospitalar na infecção por SARS-CoV-2 3,13 e 7,67 vezes, respectivamente. Com o aumento do número da presença de manifestações neurológicas de alto risco, o prognóstico piorou, com 50% ou mais de risco de morte quando três ou quatro sintomas coexistiam em um paciente. As manifestações neurológicas de alto risco ou sua combinação com a ausência de manifestações neurológicas de baixo risco também foram associadas a severidade da COVID-19 durante a hospitalização em 4,48 e 1,86 vezes, respectivamente.

A associação positiva de manifestações neurológicas específicas também foi vista por Leven Y e Bösel J (2021) em 4.075 casos da COVID-19, observou-se a associação de manifestação neurológica com maior tempo de internação e mortalidade, excluídas manifestações inespecíficas, como “outros distúrbios periféricos”, “dor de cabeça”, “tontura” e “síncope”. Frontera JA, et al. (2021) também não incluiu manifestações inespecíficas em sua análise, associando a ocorrência de distúrbios neurológicos específicos na infecção por SARS-CoV-2 a um aumento de 38% no risco de morte intra-hospitalar e a uma redução de 28% na probabilidade de alta para casa. Salahuddin H, et al. (2020) concluiu que manifestações neurológicas mais severas durante a COVID-19 foi um preditor independente de morte, sendo também associado com taxas significativamente maiores de internação na UTI, médias de permanência na UTI mais longas, maior tempo de internação geral e necessidade de mais dias em ventilação mecânica.

Nesse estudo, pacientes que apresentaram síncope apresentaram mortalidade menor comparado com a mortalidade do grupo total dos pacientes (42,1% vs. 47,8% respectivamente). Em um estudo multicorte entre pacientes hospitalizados com COVID-19, após ajuste para diferenças basais por local de estudo, idade, sexo, raça e etnia, a presença de sinais neurológicos clinicamente diagnosticados e/ou síndromes foi associada a um risco aumentado de óbito enquanto síncope autorreferida foi associada a um risco reduzido de morte intra-hospitalar (CHOU SH, et al., 2021).

Os pacientes com manifestações do SNC que possuíam comorbidades neurológicas apresentaram taxas de mortalidade mais altas do que aqueles que não possuíam, porém sem associação significativa da presença de fator de risco neurológico com maior mortalidade. Semelhantemente, Salahuddin H, et al. (2020) observou taxas de mortalidade maiores em pacientes com histórico de doença neurológica de maior severidade, entretanto concluindo que ter uma doença neurológica subjacente pré-existente não influenciou independentemente o resultado da COVID-19.

Em consenso, Park J, et al. (2021) observou, em pacientes com COVID-19 em uma UTI, comorbidades neurológicas preexistentes aumentando o tempo de uso do ventilador, o tempo de permanência na UTI e a necessidade de traqueostomia, porém não sendo associadas como preditores independentes associados à mortalidade na UTI.

Em contrapartida, um aumento de mais de cinco vezes no risco de mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19 e doença prévia do SNC foi constatado por estudo de 2022, que incluiu 349 pacientes (DRABIK L, et al., 2022). Um estudo de coorte prospectivo identificou que distúrbios neurológicos crônicos pré-existentes foi um preditor independente de mortalidade (HR 2,129, IC 95%: 1,382–3,280) em 576 pacientes hospitalizados com COVID-19, mas não associado a COVID-19 mais grave (OR: 1.75, IC 95%: 0.970–3.158) (GARCÍA-AZORÍN D, et al., 2020). Em convergência, distúrbios neurológicos pré-existentes foram associados a pior prognóstico e alta mortalidade em estudo de 2021 que envolveu pacientes idosos com comorbidades e curso moderado ou grave da COVID-19 (ZIELIŃSKA-TUREK J, et al., 2021) e em análise retrospectiva que associou histórico de doença neurológica a uma maior mortalidade em 290 pacientes com COVID-19 (HAKI C, et al., 2021).

Na análise de regressão univariada de um estudo retrospectivo com 576 pacientes com infecção por SARS-CoV-2, distúrbios neurológicos crônicos foram significativamente associados a maiores chances de morte, mas não apresentou associação significativa na análise de regressão multivariada (TRIGO J, et al., 2020). A falta de acordo dos estudos na associação de comorbidade neurológica e má evolução da doença pode se dar por diferença da população analisada, diferentes metodologias e diferenças no tipo de comorbidade neurológica analisada.

CONCLUSÃO

Manifestações relacionadas ao estado mental e distúrbios de consciência foram incomuns (3,13%). Rebaixamento do nível da consciência, desorientação, confusão, queda do estado geral e alterações sensoriais foram associados significativamente a mortalidade em pacientes com COVID-19 hospitalizados. Vertigem foi associado negativamente a mortalidade e agitação foi a manifestação com a maior mortalidade observada (82%). É esperado que esse estudo direcione pesquisas futuras para a importância de melhor caracterizar a relação entre SARS-CoV-2 e lesões neurológicas, e quais manifestações estão mais relacionadas a severidade, cronicidade e mortalidade da COVID-19 para triagem mais adequada dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. AGHAGOLI G, et al. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care*, 2021; 34(3): 1062-1071.
2. BAIG AM, et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*, 2020; 11(7): 995-998.
3. CHOU SH, et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open*, 2021; 4(5): 1-14.
4. COLLANTES MEV, et al. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*, 2021; 48(1): 66-76.
5. DENG J, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*, 2021; 1486(1): 90-111.
6. DRABIK L, et al. Neurological Prognostic Factors in Hospitalized Patients with COVID-19. *Brain Sci*, 2022; 12(2):193.
7. ESKANDAR EN, et al. Neurologic Syndromes Predict Higher In-Hospital Mortality in COVID-19. *Neurology*, 2021; 96(11): e1527-e1538.
8. FRONTERA JA, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology*, 2021; 96(4): e575-e586.
9. GARCÍA-AZORÍN D, et al. Neurological Comorbidity Is a Predictor of Death in Covid-19 Disease: A Cohort Study on 576 Patients. *Front Neurol*, 2020; 11: 781.
10. GENEROSO JS, et al. Neurobiology of COVID-19: how can the virus affect the brain? *Braz J Psychiatry*, 2021; 43(6): 650-664.
11. HAKI C, et al. Neurological Symptoms and Diagnoses in Patients Hospitalized With COVID-19: Relationships With Mortality. *Neurologist*, 2021; 26(6): 237-243.

12. HARAPAN BN e YOO HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol.*, 2021; 268(9): 3059–3071.
13. HE Y, et al. What can the neurological manifestations of COVID-19 tell us: a meta-analysis. *J Transl Med.*, 2021; 19(1): 363.
14. HELMS J, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.*, 2020; 382(23): 2268-2270.
15. LEVEN Y e BÖSEL J. Neurological manifestations of COVID-19 - an approach to categories of pathology. *Neurol Res Pract.*, 2021; 3(1): 39.
16. LIOTTA EM, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.*, 2020; 7(11): 2221- 2230.
17. MAHALAKSHMI AM, et al. Does COVID-19 contribute to development of neurological disease? *Immun Inflamm Dis.*, 2021; 9(1): 48–58.
18. MUELLER AL, et al. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*, 2020; 12(10): 9959-9981.
19. NETLAND J, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.*, 2008; 82(15): 7264-7275.
20. PARK J, et al. Clinical Implications of Neurological Comorbidities and Complications in ICU Patients with COVID-19. *J Clin Med.*, 2021; 10(11): 2281.
21. PEZZINI A e PADOVANI A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.*, 2020; 16(11): 636-644.
22. ROGERS JP, et al. Neurology and neuropsychiatry of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of the early literature reveals frequent CNS manifestations and key emerging narratives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021; 92(9): 932-941.
23. ROMERO-SÁNCHEZ CM, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*, 2020; 95(8): e1060-e1070.
24. ROY D, et al. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *Can J Neurol Sci.*, 2021; 48(1): 9-24.
25. SALAHUDDIN H, et al. Neurological Predictors of Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19. *Front Neurol.*, 2020; 11: 585944.
26. SCHIRINZI T, et al. COVID-19: dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. *J Neurol.*, 2021; 268(4): 1171-1178.
27. SERRANO-CASTRO PJ, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic? *Neurología (Engl Ed)*, 2020; 35(4): 245-251.
28. SHAO SC, et al. Prevalence, incidence and mortality of delirium in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*, 2021; 50(5): 1445-1453.
29. SINGAL CMS, et al. SARS-CoV-2, More than a Respiratory Virus: Its Potential Role in Neuropathogenesis. *ACS Chem Neurosci.*, 2020; 11(13): 1887-1899.
30. SOLOMON IH, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med.*, 2020; 383(10): 989-992.
31. STEFANO ML, et al. A Novel Vaccine Employing Non-Replicating Rabies Virus Expressing Chimeric SARS-CoV-2 Spike Protein Domains: Functional Inhibition of Viral/Nicotinic Acetylcholine Receptor Complexes. *Med Sci Monit.*, 2020; 26: e926016.
32. TICINESI A, et al. Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. *Aging Clin Exp Res.*, 2020; 32(10): 2159-2166.
33. TRIGO J, et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. *J Headache Pain*, 2020; 21(1): 94.
34. TYSON B, et al. Altered mental status in 71 deaths due to COVID-19. *Int J Neurosci.*, 2022; 132(6): 539-542.
35. WANG F, et al. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.*, 2020; 26: e928996.
36. WNUK M, et al. Neurological symptoms in hospitalised patients with COVID-19 and their association with in-hospital mortality. *Neurol Neurochir Pol.*, 2021; 55(3): 314-321.
37. XIONG W, et al. Association of consciousness impairment and mortality in people with COVID-19. *Acta Neurol Scand.*, 2021; 144(3): 251–259.
38. XIONG W, et al. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology*, 2020; 95(11): e1479-e1487.
39. YUKSEL H, et al. Neurological manifestations of COVID-19 in confirmed and probable cases: A descriptive study from a large tertiary care center. *J Clin Neurosci.*, 2021; 86: 97-102.
40. ZIELIŃSKA-TUREK J, et al. Clinical features of neurological patients with coronavirus 2019: an observational study of one centre. *Neurol Neurochir Pol.*, 2021; 55(2): 195-201.