

# Neurologia e COVID-19

Informe científico

29 de setembro de 2021



# OPAS

## Introdução

Os quadros agudos predominantes da COVID-19 são respiratórios, porém as manifestações neurológicas têm sido reconhecidas como um importante componente da doença, mesmo em casos sem sintomas respiratórios. (2-5) As manifestações neurológicas associadas à COVID-19 variam de leves a críticas, afetam adultos e crianças e podem se manifestar durante e após a infecção aguda pela COVID-19. Os sinais, os sintomas, ou as síndromes neurológicas relatados na fase aguda incluem dor de cabeça, tontura, perda do paladar ou olfato, delírio, agitação, acidente vascular cerebral, convulsões, coma, meningoencefalite e síndrome de Guillain-Barré. (6, 7) Também estão surgindo consequências na fase pós-aguda, como sinais e sintomas persistentes ou de desenvolvimento recente (doença pós-COVID-19); estes incluem dor de cabeça, problemas no olfato ou paladar, prejuízo cognitivo, confusão, fadiga, dificuldade de concentração, distúrbios do sono e sintomas neuropsiquiátricos. (8, 9)

A COVID-19 afeta desproporcionalmente pessoas com distúrbios neurológicos preexistentes. Descobriu-se que distúrbios neurológicos crônicos estão independentemente associados ao aumento da mortalidade em pacientes com COVID-19 hospitalizados [razão de risco (RR): 2,13; intervalo de confiança de 95% (IC): 1,38-3,28]. (10) Os indivíduos com doenças neurológicas preexistentes foram afetados por interrupções no atendimento de rotina, atrasos no atendimento devido à preocupação com riscos infecciosos e interrupções nas cadeias de abastecimento de medicamentos com consequente desabastecimento. (11)

Este informe científico fornece uma visão abrangente da relação entre a neurologia e a COVID-19 e cobre o que se sabe atualmente sobre:

- as manifestações neurológicas agudas da COVID-19;
- as sequelas neurológicas associadas à doença pós-COVID-19;
- o risco de infecção, de doença grave e de mortalidade pela COVID-19 para pessoas com doenças neurológicas preexistentes;
- a extensão das interrupções nos serviços neurológicos causadas pela pandemia e estratégias de mitigação para lidar com essas interrupções;
- evidências emergentes de complicações neurológicas após a vacinação contra COVID-19.

O público-alvo deste documento inclui profissionais de saúde, pesquisadores, formuladores de políticas e outras partes interessadas nas evidências relacionadas à neurologia e à COVID-19. O objetivo é aumentar a conscientização e o reconhecimento dos aspectos neurológicos associados à COVID-19 para melhorar as respostas de atenção à saúde e mitigação, particularmente em locais com poucos recursos.

## Métodos

Este informe científico é baseado na evidência que emergiu de revisões sistemáticas ou rápidas e meta-análises encomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS); (14)<sup>1</sup> de enquetes de pulso da OMS; (15) da Avaliação rápida sobre serviços para transtornos mentais, neurológicos e de uso de substâncias (MNS) da OMS (16) e de outras publicações relevantes.

<sup>1</sup> Beghi E, Giussani G, Westenberg E, Allegri R, Garcia-Azorin D, Guekht A, Acute and Post-Acute Neurological Manifestations of COVID-19: Present findings, critical appraisal, and future directions. Manuscript in preparation, 2021.; Chomba M, Schiess N, Seeher K, Akpalu A, Baila J, Boruah AP *et al.* Pre-existing neurological conditions and COVID-19 risk. A commissioned rapid review. ([https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3907265](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3907265)); and Misra S, Kolappa K, Prasad M, Radhakrishnan D, Thakur KT, Solomon T. *et al.* Frequency of neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 350 studies (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.20.21255780v1>)

## Revisão das evidências

### Manifestações neurológicas agudas da COVID-19

Para avaliar os tipos e as frequências das manifestações neurológicas relatadas associadas à COVID-19, a OMS ajudou com uma revisão sistemática e uma meta-análise envolvendo dados de 145.721 pacientes com infecções agudas por COVID-19 derivados de 350 séries de casos. (17) A infecção por COVID-19 foi confirmada por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), sequenciamento de alto rendimento, cultura viral do SARS-CoV-2 em espécimes de swab de garganta, detecção de anticorpos contra o SARS-CoV-2 em amostras de sangue ou cultura viral do SARS-CoV-2 em espécimes de swab de garganta. A maioria dos pacientes ( $n = 129.786$ , 89%) incluídos na revisão foram hospitalizados.

Um total de 23 sintomas neurológicos agudos (Tabela 1) e 14 diagnósticos neurológicos (Tabela 2) foram relatados na literatura. Até um terço ( $n = 48.059$ ) dos pacientes com COVID-19 tiveram algum tipo de manifestação neurológica, e 1 em 50 desenvolveu um acidente vascular cerebral. Em pacientes com COVID-19 com idade superior a 60 anos, a manifestação neurológica mais frequente foi confusão aguda/delírio (prevalência combinada: 34%; IC 95%: 23%-46%).

**Tabela 1: Prevalência agrupada de sintomas neurológicos incluídos na meta-análise (17)**

| Variáveis                                   | Número de estudos | Eventos agrupados | Tamanho da amostra agrupada | Prevalência agrupada (%) | IC 95% (%) |
|---|-------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------|------------|
| Sinais do trato corticoespinal <sup>a</sup> | 2                 | 128               | 198                         | 65                       | 58–71      |
| Agitação                                    | 3                 | 145               | 468                         | 45                       | 3–93       |
| Fadiga                                      | 169               | 14.121            | 45.766                      | 32                       | 30–35      |
| Mialgia ou fadiga                           | 22                | 619               | 2.246                       | 31                       | 25–37      |
| Déficit do paladar                          | 38                | 2.934             | 12.631                      | 21                       | 15–29      |
| Mialgia                                     | 207               | 12.183            | 59.821                      | 20                       | 18–23      |
| Déficit do olfato                           | 51                | 4.647             | 30.925                      | 19                       | 13–25      |
| Déficit do olfato ou paladar                | 14                | 518               | 3.100                       | 18                       | 10–28      |
| Cefaleia                                    | 202               | 8.609             | 51.969                      | 13                       | 12–15      |
| Cefaleia e tontura                          | 9                 | 676               | 3.520                       | 12                       | 8–17       |
| Confusão aguda/delírio                      | 19                | 2.318             | 23.921                      | 11                       | 7–16       |
| Transtorno da consciência                   | 25                | 693               | 15.129                      | 7                        | 5–10       |
| Tontura                                     | 46                | 809               | 13.473                      | 7                        | 5–8        |
| Zumbido                                     | 5                 | 30                | 884                         | 5                        | 1–10       |
| Déficit visual                              | 10                | 126               | 2.904                       | 4                        | 1–9        |
| Déficit auditivo                            | 6                 | 20                | 819                         | 3                        | 1–5        |
| Déficit sensorial                           | 4                 | 23                | 1.082                       | 2                        | 1–5        |
| Déficit cognitivo                           | 3                 | 22                | 1.131                       | 2                        | 0–5        |
| Paralisia de nervo craniano                 | 3                 | 7                 | 463                         | 2                        | 0–8        |
| Hemiplegia/paresia                          | 2                 | 5                 | 467                         | 2                        | 0–10       |
| Neuralgia                                   | 7                 | 41                | 3.183                       | 1                        | 0–3        |
| Convulsão                                   | 15                | 127               | 15.467                      | 1                        | 0–2        |
| Ataxia                                      | 5                 | 25                | 2.266                       | 1                        | 0–2        |

IC: intervalo de confiança.

<sup>a</sup> Os sinais do trato corticoespinal são hiperreflexia difusa, clônus do tornozelo e reflexos plantares extensores bilaterais.

Para todas as idades, a probabilidade de sofrer confusão aguda/delírio, acidente vascular cerebral, convulsão e distúrbios de movimento cresceu com o aumento da gravidade da COVID-19, mas essas associações não foram estatística-

mente significativas. Deficiências de olfato e paladar foram significativamente associadas com COVID-19 não grave [razão de chances (OR): 0,44; IC95%: 0,28-0,68 e OR: 0,62; IC95%: 0,42-0,91, respectivamente]. Em pacientes com COVID-19 com idade superior a 60 anos, a presença de quaisquer manifestações neurológicas foi associada a um aumento significativo da mortalidade (OR: 1,80; IC95%: 1,11-2,91).

**Tabela 2: Prevalência agrupada de diagnósticos neurológicos incluídos na meta-análise (17)**

| Variáveis                                       | Número de estudos | Eventos agrupados | Tamanho da amostra agrupada | Prevalência agrupada (%) | IC 95%    |
|---|-------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------|
| <b>Transtornos neuropsiquiátricos</b>           | 3                 | 243               | 1.293                       | 24                       | 2-61      |
| <b>Lesão de músculo esquelético<sup>a</sup></b> | 4                 | 111               | 1.545                       | 5                        | 1-12      |
| <b>Miopatia<sup>b</sup></b>                     | 3                 | 55                | 5.736                       | 2                        | 0-4       |
| <b>AVC</b>                                      | 29                | 664               | 43.024                      | 2                        | 1-2       |
| <b>AVC isquêmico/AIT</b>                        | 29                | 527               | 43.024                      | 1                        | 1-2       |
| <b>Transtorno de movimento</b>                  | 5                 | 48                | 6.581                       | 1                        | 0-1       |
| <b>CIM/polineuropatia</b>                       | 5                 | 48                | 7.251                       | 1                        | 0-2       |
| <b>Estado de mal epiléptico</b>                 | 2                 | 2                 | 282                         | 1                        | 0-5       |
| <b>AVC hemorrágico</b>                          | 21                | 133               | 36.972                      | 0,31                     | 0,15-0,50 |
| <b>Encefalite</b>                               | 4                 | 8                 | 4.658                       | 0,30                     | 0-1       |
| <b>Síndrome de Guillain-Barré</b>               | 4                 | 22                | 7.403                       | 0,28                     | 0-1       |
| <b>Radiculite parainfecciosa</b>                | 2                 | 2                 | 858                         | 0,23                     | 0-1       |
| <b>Trombose do seio venoso cerebral</b>         | 2                 | 4                 | 14.573                      | 0,12                     | 0-2       |
| <b>PRES</b>                                     | 3                 | 6                 | 4.311                       | 0,12                     | 0,02-0,27 |

CIM: miopatia do paciente crítico; PRES: síndrome da encefalopatia posterior reversível; TIA: ataque isquêmico transitório.

<sup>a</sup> Inclui elevação significativa da creatinina quinase e rabdomiólise.

<sup>b</sup> Inclui CIM, PRES e TIA.

### Limitações

O risco geral de viés foi avaliado como baixo para a maioria dos estudos ( $n = 296$ , 85%), mas os estudos com maior risco de viés produziram estimativas de prevalência mais altas. Além disso, para a maioria dos resultados, as meta-análises produziram um alto grau de heterogeneidade, indicando uma diversidade clínica ou metodológica substancial, que tornou o agrupamento de dados inadequado, em alguns casos.

Existem lacunas nas evidências referentes a coortes de pacientes não hospitalizados porque seus dados raramente são relatados na literatura. As lacunas de evidência têm implicações na incidência, prevalência, duração e gravidade. Da mesma forma, o momento do início dos sinais ou sintomas muitas vezes não é relatado. As limitações no desenho do estudo das séries de casos incluídas impediram a comparação entre as manifestações neurológicas agudas causadas pela COVID-19 e a incidência dessas manifestações na população em geral. Por fim, na ausência de estudos de coorte bem desenhados, não há dados suficientes para afirmar definitivamente a causalidade entre esses sintomas e a COVID-19.

### Sequelas neurológicas associadas à doença pós-COVID-19

Complicações após doenças virais agudas são bem descritas. (18, 19) Logo após o advento da pandemia da COVID-19, estudos de coorte longitudinal começaram a avaliar as sequelas de longo prazo da COVID-19, incluindo as manifestações neurológicas. Ao mesmo tempo, os pacientes começaram a se conectar uns com os outros e a relatar sintomas prolongados de COVID-19. Em resposta, a OMS encomendou uma revisão rápida de 28 estudos publicados de base populacional, de coorte ou de caso-controle<sup>2</sup>. A revisão mostrou novos diagnósticos, sinais ou sintomas neurológi-

<sup>2</sup> Beghi E, Giussani G, Westenberg E, Allegri R, Garcia-Azorin D, Guekht A, Acute and Post-Acute Neurological Manifestations of COVID-19: Present findings, critical appraisal, and future directions. Manuscrito em preparação, 2021.

cos específicos que ocorrem após a fase aguda da COVID-19 que podem ser interpretados como complicações da COVID-19; foram avaliados os diagnósticos, os sinais ou os sintomas neurológicos específicos que persistem após a fase aguda da COVID-19; e determinados fatores associados a essas manifestações neurológicas pós-agudas.

Dos 28 estudos, apenas 2 acompanharam os pacientes por até 6 meses. Não foi possível o agrupamento das informações por razões metodológicas. Em uma coorte retrospectiva de 1.733 pacientes com COVID-19 que receberam alta hospitalar, 19,6% ( $n = 340$ ) relataram manifestações neurológicas após um acompanhamento médio de 186 dias. (9) As queixas mais comumente relatadas foram fadiga ou fraqueza muscular (63%; 1038/1655) e dificuldade para dormir (26%; 437/1655). Ansiedade e depressão foram relatadas por 23% (367/1617) dos pacientes e dificuldade para caminhar por 24% (103/423). O segundo estudo prospectivo acompanhou 61 pacientes hospitalizados com COVID-19, com e sem história de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI). (20)

As queixas comuns na alta incluíram disfunção amnésica (30%; 18/61), síndrome disexecutiva (33%; 20/61), ataxia (11%, 7/61) e tetraparesia (18%; 11/61). (20)

### Limitações

A evidência de complicações neurológicas de longo prazo ou emergentes após COVID-19 é limitada, particularmente em pacientes assintomáticos ou não hospitalizados. Da mesma forma, pouco se sabe sobre as sequelas neurológicas em pacientes pediátricos com doenças relacionadas à COVID-19, incluindo a síndrome inflamatória multissistêmica (MIS-C). Os dados de países de baixa e média renda são escassos, principalmente na fase pós-aguda. Isso levou à subnotificação de achados neurológicos no contexto da COVID-19 com referência à geografia, etnia e ambiente sociocultural.

As questões metodológicas e as falhas no desenho do estudo reduzem ainda mais a força da evidência atual porque alguns estudos incluíram no grupo-controle pacientes assintomáticos que não foram selecionados com testes moleculares ou sorológicos para confirmar ou excluir a infecção pelo SARS-CoV-2. Os métodos de triagem e os protocolos de diagnóstico variam entre os estudos, dependendo da experiência dos investigadores locais, da abordagem diagnóstica, do número e tipo de contatos durante o acompanhamento e, não menos importante, do desgaste e da adesão do paciente. Além disso, os estudos foram realizados em condições de pico de demanda, o que levou a uma avaliação diagnóstica incompleta.

A compreensão atual das sequelas neurológicas associadas à doença pós-COVID-19 é baseada principalmente em relatos de pacientes; manifestações clinicamente relevantes; e maior atenção aos sintomas, aos sinais e às doenças que foram ilustrados em relatórios anteriores. Por outro lado, há informações limitadas sobre os sinais que podem ser documentados apenas por meio de testagem, exames de imagem ou investigações bioquímicas ou patológicas.

### Condições neurológicas preexistentes e COVID-19

Uma variedade de doenças não transmissíveis preexistentes (DCNT) está associada a um risco aumentado de desfechos graves na COVID-19. (21) Isso inclui várias doenças neurológicas, como acidente vascular cerebral e demência. As pessoas que têm certas doenças neurológicas preexistentes são mais vulneráveis à infecção pelo SARS-CoV-2, vivenciam exacerbações de sua doença preexistente (22) e têm maior risco de desfechos graves e morte. (10, 23) Para sintetizar as evidências crescentes sobre esse tópico, a OMS encomendou uma revisão rápida de 26 artigos em 12 países de três continentes, com um total de 379.947 pacientes com COVID-19, para determinar o risco de infecção, doença grave e mortalidade por COVID-19 para pessoas com doenças neurológicas preexistentes<sup>3</sup>.

A revisão rápida constatou que certas doenças neurológicas preexistentes estão associadas à gravidade da COVID-19<sup>4</sup>. As mais prevalentes foram doença cerebrovascular e demência/doenças neurodegenerativas (OR agrupado: 1,99; IC 95%: 1,81-2,18). A mortalidade foi alta em meio às pessoas com doenças neurológicas pré-existentes (OR agrupado: 1,74; IC 95%: 1,56-1,94).

<sup>3</sup> Chomba M, Schiess N, Seeher K, Akpalu A, Baila J, Boruah AP *et al.* Pre-existing neurological conditions and COVID-19 risk. A commissioned rapid review. ([https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3907265](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3907265))

<sup>4</sup> *Ibid.*

### Limitações

O risco de viés foi considerado alto para a maioria dos artigos, e a qualidade geral dos estudos que utilizaram a metodologia GRADE (Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Análises) foi baixa; portanto, o valor da evidência atual é limitado. A maioria dos estudos sobre a relação entre SARS-CoV-2 e doenças neurológicas preexistentes é baseada em coortes retrospectivas ou séries de casos, com poucos dados de estudos prospectivos. Pesquisas futuras se beneficiarão muito com o uso de definições padronizadas e notificações de comorbidades, sintomas neurológicos ou diagnósticos. O uso de formulários padronizados para relatos de casos – como os publicados pela OMS (25, 26) – também pode contribuir para a precisão e confiabilidade dos dados.

### Interrupções nos serviços neurológicos essenciais causados pela pandemia da COVID-19 e estratégias de mitigação

A interrupção da rotina de tratamento e cuidados, bem como das cadeias de suprimento de medicamentos durante a pandemia da COVID-19, traz problemas importantes para as pessoas com doenças neurológicas. (11) De acordo com a última *Enquete de pulso sobre a continuidade dos serviços essenciais de saúde durante a pandemia da COVID-19* (27) da OMS, 45% dos 121 países para os quais havia informações disponíveis ainda relataram interrupções nos serviços para distúrbios MNS no primeiro trimestre de 2021. Da mesma forma, continuam a ser relatadas interrupções nos serviços de reabilitação, um aspecto crucial do atendimento neurológico, por 53% (de 89 países). No tocante aos serviços específicos de neurologia, a avaliação rápida da OMS dos serviços para distúrbios MNS durante a pandemia da COVID-19 em meados de 2020 (16) revelou que 1 em cada 3 dos 98 países encerrou unidades de internação de neurologia, pelo menos parcialmente, durante a pandemia. Com relação à prestação de serviços, as cirurgias para distúrbios neurológicos foram interrompidas em dois terços dos 130 países para os quais havia informações, e o manejo de doenças emergenciais, como estado epilético, foi pelo menos parcialmente interrompido em 35% dos mesmos 130 países.

Para entender melhor a extensão da interrupção dos serviços para distúrbios neurológicos no contexto da COVID-19, suas causas e estratégias de mitigação, a OMS encomendou uma revisão rápida de 369 artigos, fornecendo dados sobre 210.419 pacientes de 105 países. (14)

Estudos que investigaram a extensão da interrupção dos serviços ( $n = 188$ ) a descreveram como leve ( $n = 40$ , 21%), moderada ( $n = 131$ , 70%) ou grave ( $n = 10$ , 5%). Os motivos mais frequentemente descritos para a interrupção dos serviços em 240 estudos foram restrições de viagens relacionadas ao lockdown ( $n = 196$ , 82%), fechamento de serviços ou consultas por ordem das autoridades de saúde ( $n = 157$ , 65%) e redução do volume de pacientes ambulatoriais devido a não presença de pacientes ( $n = 135$ , 56%). Um total de 224 estudos relataram estratégias de mitigação, e as estratégias mais frequentemente relatadas foram telemedicina e outros formatos de teleconsulta ( $n = 184$ , 82%), novas abordagens de dispensação de medicamentos ( $n = 116$ , 52%) e redirecionamento de pacientes ( $n = 95$ , 42%).

### Limitações

Até o momento, a maioria dos dados sobre interrupção dos serviços foi derivada de países de alta e média renda, faltando informações sobre os países de baixa renda. Da mesma forma, as evidências da efetividade e aceitabilidade das estratégias de mitigação para os pacientes permanecem limitadas. Além disso, a literatura publicada atual parece conter vieses em relação certos locais ou tipos de serviços (por exemplo, atendimento ambulatorial, de emergência ou hospitalar). Existem poucos relatórios sobre outras áreas que são cruciais para o tratamento de pessoas com doenças neurológicas crônicas (por exemplo, neuroreabilitação). No futuro, avaliações mais sistemáticas e relatórios de interrupção de todo o espectro de serviços neurológicos podem fornecer um quadro mais abrangente.

### Complicações neurológicas após vacinação contra COVID-19

Há um baixo risco de complicações neurológicas após a vacinação contra COVID-19, incluindo paralisia de Bell, (28) trombose do seio venoso cerebral (TSVC) e, possivelmente, síndrome de Guillain-Barré. (29) No entanto, o risco de tais complicações é substancialmente menor do que os riscos associados à infecção pelo SARS-CoV-2. (30, 31) Desde março de 2021, foram relatados casos de trombose associada a trombocitopenia em pacientes vacinados com as vacinas Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S e Johnson & Johnson (J&J) Janssen Ad26.COV2.S-S COVID-19.



A avaliação dos casos por órgãos nacionais e internacionais concluiu que havia uma ligação causal plausível entre essas duas vacinas de vetor de adenovírus e TSVC, (32-34) com base na associação temporal com a vacinação e um aumento da incidência quando comparada com as taxas basais esperadas de TSVC. (35-42) A OMS forneceu orientações para o manejo de casos clínicos de síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) após a vacinação contra COVID-19. (43)

## Lacunas de conhecimento geral

A evidência atual sugere que o SARS-CoV-2 pode afetar o sistema nervoso. Mecanismos múltiplos e provavelmente sobrepostos têm sido propostos para as manifestações neurológicas; eles incluem hipóxia, tempestade de citocinas, respostas autoimunes pós-infecciosas, hipercoagulabilidade, complicações neurológicas de doenças sistêmicas graves e possível neurotropismo direto. Ainda restam dúvidas sobre as características, o momento e a gravidade das manifestações neurológicas da COVID-19, incluindo os mecanismos fisiopatológicos pelos quais o SARS-CoV-2 afeta o sistema nervoso. À medida que mais dados surgirem, as associações de distúrbios neurológicos específicos com a COVID-19 serão mais esclarecidas – como foi visto, por exemplo, com a síndrome de Guillain-Barré. (29) São necessários dados prospectivos, assim como estudos neuropatológicos e de biomarcadores, no tocante a sequelas neurológicas de curto e longo prazo.

Os relatórios existentes sobre a associação entre COVID-19 e a maioria das manifestações neurológicas são deficientes por viés de seleção e informação, e os dados disponíveis refletem o espectro das manifestações neurológicas que ocorrem em pacientes com os casos mais graves de COVID-19. Os sinais ou sintomas neurológicos que ocorrem durante a fase aguda da infecção por COVID-19 não podem ser facilmente separados daqueles com início na fase pós-aguda, e os dados de acompanhamento são escassos, particularmente para achados subclínicos, como comprometimento cognitivo.

Outras lacunas na literatura incluem a falta de clareza na interação entre a doença neurológica preexistente e outras comorbidades subjacentes, como hipertensão e diabetes. Os estudos realizados nessa área foram baseados em hospitais e direcionados para pessoas com sintomas mais graves, tornando os resultados difíceis de generalizar para pessoas na comunidade ou que tenham apenas sintomas leves. A compreensão do impacto das doenças neurológicas requer a inclusão de diversas populações de várias origens sociais.

Também é necessária orientação para estudos que avaliem a interrupção ou a eficácia das estratégias de mitigação para a atenção à saúde. Devem ser feitos esforços para harmonizar os métodos dessa área de pesquisa e para melhorar a comparabilidade entre os estudos e ao longo do tempo. Além disso, o financiamento e o progresso na pesquisa neurológica e no treinamento foram afetados pela pandemia, devido à suspensão temporária de projetos de pesquisa ou adiamento ou cancelamento de bolsas, que precisam ser restabelecidas o mais rápido possível. (44)

### *Implicações para pesquisas futuras*

São necessários estudos de caso-controle e coorte bem planejados para entender quais pacientes são mais vulneráveis a manifestações neurológicas na doença aguda e no pós-COVID-19 e para entender a causalidade relacionada à COVID-19. As séries de pacientes com doenças neurológicas precisam ser comparadas com as de pacientes sem doenças neurológicas. É incentivado o uso de formulários de notificação de caso (CRFs), como o CRF da doença pós-COVID-19 da OMS, (45) a fim de padronizar a coleta de dados. As direções das pesquisas futuras devem incluir mais esforços de coleta de evidências “de baixo para cima”; por exemplo, pesquisas internacionais de associações neurológicas, como uma recentemente realizada pela Federação Europeia de Associações Neurológicas (EFNA) com o apoio de membros do *Fórum Global de Neurologia e COVID-19* da OMS. (46)

## Conclusões

Relatou-se um amplo espectro de manifestações neurológicas agudas e pós-agudas associadas à COVID-19 em todo o mundo. Os médicos e profissionais de saúde devem estar cientes desses quadros e complicações, *mesmo na ausência de sintomas respiratórios*. A interrupção no acesso a serviços neurológicos essenciais e disponibilidade de medicamentos essenciais para pessoas com doenças neurológicas preexistentes pode ser prejudicial; portanto, devem ser empregadas criteriosamente estratégias de mitigação, como tecnologia remota e alternativas de telemedicina. A

pandemia da COVID-19 continua a ter um impacto na saúde neurológica, na prestação de serviços, na pesquisa e no treinamento, ao mesmo tempo que amplia as disparidades existentes em todo o mundo. O reconhecimento e a abordagem desses fatores proporcionarão oportunidades para melhorar o atendimento neurológico em todo o mundo.

## Planos para atualização

A OMS continua a monitorar a situação de perto para identificar quaisquer mudanças que possam afetar este informe científico. Se houver mudança em algum dos fatores, a OMS publicará uma atualização. Caso contrário, este informe científico expirará um ano após a sua data de publicação.

## Agradecimentos

### Contribuidores

Em resposta à pandemia global em andamento e às crescentes notificações de manifestações neurológicas na COVID-19, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu o Fórum Global de Neurologia e COVID-19 em junho de 2020. Essa rede colaborativa de partes interessadas internacionais inclui atualmente mais de 70 médicos, pesquisadores e especialistas técnicos de 25 países. O fórum se concentra na vigilância neurológica da COVID-19, cuidados clínicos agudos, acompanhamento, impacto de longo prazo e a prestação de serviços essenciais. O desenvolvimento deste informe científico se beneficiou dessa ampla gama de conhecimentos e de colaborações com outros grupos de neurologia e COVID-19. (12, 13) Os revisores externos deste documento incluíram membros desse Fórum Global.

**Revisores externos:** Ricardo Allegri (Universidad de Buenos Aires, Argentina), Ettore Beghi (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS Milano, Itália), Chahnez Charfi Triki (Hospital Hedi Chaker, Tunísia), Mashina Chomba (Hospitais Universitários, Zâmbia), Sherry Chou [University of Pittsburgh, Estados Unidos da América (EUA)], David Garcia-Azorin (Hospital Clínico Universitario Valladolid, Espanha), Alla Guekht (Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Federação Russa), Kameshwar Prasad (All India Institute of Medical Sciences, Índia), Deanna Saylor (Hospitais Universitários, Zâmbia), Tom Solomon (Universidade de Liverpool, Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte), Kiran Thakur (Universidade de Columbia, EUA) e Andrea Winkler (Universidade Técnica de Munique, Alemanha).

**OMS:** Neerja Chowdhary, Tarun Dua, Kavitha Kolappa, Noline Schiess, Katrin Seeher (Unidade de saúde cerebral, Departamento de Saúde Mental e Uso de Substâncias), Janet Diaz (Líder, Clinical Management Response COVID-19, Health Care Readiness), Jill Farrington (sgente médico regional, Doenças Cardiovasculares e Diabetes) Wouter de Groot (Programa de Reabilitação, Unidade SDR, Departamento de Doenças Não Transmissíveis) e Yuka Sumi (Departamento de Saúde materna, neonatal, infantil e adolescente e envelhecimento).

## Declaração de interesses

Foi solicitado a todos os revisores externos que preenchessem o formulário de declaração de interesse da OMS sendo submetidos à revisão pela internet e em banco de dados bibliográficos. Nenhum tinha conflitos de interesse que exigissem um plano de gerenciamento.

### Planos para atualização

A OMS continua a monitorar a situação de perto para identificar quaisquer mudanças que possam afetar este informe científico. Se houver mudança em algum dos fatores, a OMS publicará uma atualização. Caso contrário, este informe científico expirará um ano após a sua data de publicação.

### Publicações relacionadas da OMS

**Manejo clínico da COVID-19: orientação dinâmica. (47)** Este documento de orientação destina-se a médicos que cuidam de pacientes com COVID-19 durante todas as fases de sua doença (ou seja, desde a triagem até a alta). Esta atualização foi expandida para atender às necessidades dos médicos da linha de frente. Ela promove uma abordagem multidisciplinar para atendimento de pacientes com COVID-19, incluindo aqueles com doença leve, moderada, grave ou crítica.

**Expansão da nossa compreensão da doença pós-COVID-19: relatório de um webinar da OMS – 9 de fevereiro de 2021. (47)** Houve aumento no número e no escopo das atividades de pesquisa sobre a doença pós-COVID-19 por agências de saúde pública, acadêmicos, grupos de pesquisa liderados por pacientes e outras partes interessadas. Atualmente, o progresso no diagnóstico, tratamento e manejo tem sido limitado pela falta de consenso na definição de caso clínico e por uma compreensão limitada da caracterização clínica durante o período de recuperação e da fisiopatologia associada. Com o objetivo de avançar nesse campo reunindo partes interessadas de todo o mundo, a OMS organizou este e outros webinars para expandir o conhecimento da doença pós-COVID-19.

**Resumo de política. COVID-19 e a necessidade de ação em saúde mental. (48)** Este resumo de política das Nações Unidas (ONU) descreve o impacto da pandemia na saúde mental, incluindo um quadro que destaca especificamente os vínculos entre a COVID-19 e a neurologia. A implementação de ações recomendadas por tomadores de decisão nacionais ajudará a minimizar e abordar as consequências desta pandemia para a saúde mental e cerebral.

**O impacto da COVID-19 nos serviços de saúde mental, neurológicos e de uso de substâncias. (16)** Este relatório de uma pesquisa realizada por 130 países durante o período de junho a agosto de 2020 mostrou pela primeira vez a extensão da interrupção dos serviços de saúde mental, neurológicos e de uso de substâncias; os tipos de serviços que foram interrompidos; e como os países estão se adaptando para superar esses desafios.

**Manutenção dos serviços essenciais de saúde: orientação operacional para orientações provisórias no contexto da COVID-19. (49)** Este documento recomenda ações práticas que os países podem tomar em nível nacional, sub-regional e local para reorganizar e manter com segurança o acesso a serviços de saúde essenciais de alta qualidade no contexto da pandemia. Ele também descreve exemplos de indicadores para monitorar os serviços essenciais de saúde e descreve considerações sobre quando interromper e reiniciar os serviços conforme a transmissão COVID-19 diminui e aumenta.

**Orientação para manejo de caso clínico de síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) após vacinação para prevenção da doença causada pelo coronavírus (COVID-19). (43)** A TSVC é uma doença neurológica e um quadro comum de TTS. A TTS surgiu como um novo evento adverso após a imunização em indivíduos vacinados com vacinas de vetor de adenovírus não replicantes contra COVID-19 (vacina AstraZeneca COVID-19 ChAdOx-1 e vacina J&J Janssen COVID-19 Ad26.COV2.COV2-S). A OMS publicou esta orientação provisória de emergência para aumentar a conscientização sobre a TTS no contexto da vacinação contra COVID-19 e para ajudar os profissionais de saúde na avaliação e manejo de possíveis casos de TTS.

## Referências

1. Paineis da doença causada pelo coronavírus (COVID-19), da OMS [website]. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (<https://covid19.who.int/>).
2. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N *et al.* Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020;65:47–53.
3. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A *et al.* Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–83.
4. Fridman S, Bres Bullrich M, Jimenez-Ruiz A, Costantini P, Shah P, Just C *et al.* Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: systematic review and newly reported cases. *Neurology.* 2020;95(24):e3373–e85.
5. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP *et al.* Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *New Eng J Med.* 2020;382(20):e60.
6. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D *et al.* Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci.* 2020;41(12):3437–70.
7. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, Bello AH, Alshehri MA, Afamefuna Victor E *et al.* Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2020;11:687.



8. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC *et al.* Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March–June 2020. *MMWR.* 2020;69(30):993–8.
9. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X *et al.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–32.
10. García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, Talavera B *et al.* Neurological comorbidity is a predictor of death in COVID-19 disease: a cohort study on 576 patients. *Front Neurol.* 2020;11:781.
11. Antonini A. Health care for chronic neurological patients after COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(7):562–3.
12. Winkler AS, Knauss S, Schmutzhard E, Leonardi M, Padovani A, Abd-Allah F *et al.* A call for a global COVID-19 neuro research coalition. *Lancet Neurol.* 2020;19(6):482–4.
13. Helbok R, Chou SH, Beghi E, Mainali S, Frontera J, Robertson C *et al.* NeuroCOVID: it's time to join forces globally. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):805–6.
14. García-Azorín D, Seeher KM, Newton CR, Okubadejo NU, Pilotto A, Saylor D *et al.* Disruptions of neurological services, its causes and mitigation strategies during COVID-19: a global review. *J Neurooncol.* 2021:1–14.
15. Enquete de pulso sobre a continuidade dos serviços essenciais de saúde durante a pandemia da COVID-19. Relatório provisório. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 ([https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS\\_continuity-survey-2020.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS_continuity-survey-2020.1)).
16. O impacto da COVID-19 nos serviços de saúde mental, neurológicos e de uso de substâncias: resultados de uma avaliação rápida. OMS. 5 de outubro de 2020. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/978924012455>).
17. Misra S, Kolappa K, Prasad M, Radhakrishnan D, Thakur KT, Solomon T *et al.* Frequency of neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 350 studies (submitted for publication). *medRxiv.* 2021:2021.04.20.21255780 (<https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/04/23/2021.04.20.21255780.full.pdf>).
18. Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, Sanhueza A, Ramon P, de Oliveira WK *et al.* Zika virus and the Guillain-Barré syndrome – case series from seven countries. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(16):1598–601 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27579558/>).
19. Honigsbaum M, Krishnan L. Taking pandemic sequelae seriously: from the Russian influenza to COVID-19 long-haulers. *Lancet.* 2020;396(10260):1389–91.
20. Nersesjan V, Amiri M, Lebech AM, Roed C, Mens H, Russell L *et al.* Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurooncol.* 2021:1–19.
21. Abordagem de doenças não transmissíveis na resposta à COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331923/NCD-COVID-19-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>).
22. Kubota T, Kuroda N. Exacerbation of neurological symptoms and COVID-19 severity in patients with preexisting neurological disorders and COVID-19: a systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020:106349.
23. Kim SW, Kim SM, Kim YK, Kim JY, Lee YM, Kim BO *et al.* Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 cohort patients in Daegu Metropolitan City outbreak in 2020. *J Korean Med Sci.* 2021;36(1):e12.
24. Comas-Herrera A, Zalakain J, Lemmon E, Henderson D, Litwin C, Hsu AT *et al.* Mortality associated with COVID-19 outbreaks in care homes: early international evidence. LTC responses to COVID-19. 21 May. International Long-Term Care Policy Network; 2020 (<https://ltccovid.org/2020/04/12/mortality-associated-with-covid-19-outbreaks-in-care-homes-early-international-evidence/>).
25. Plataforma clínica global da COVID-19: formulário de relatório de caso rápido (CRF). Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 ([https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical\\_CRF-2020.4](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical_CRF-2020.4)).

26. Formulário de relato de caso (CRF) da plataforma clínica global da COVID-19 para doença pós-COVID (CRF pós-COVID-19). Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 ([https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-\(crf\)-for-post-covid-conditions-\(post-covid-19-crf-\)\)](https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-(crf)-for-post-covid-conditions-(post-covid-19-crf-)))).
27. Segunda rodada da enquete nacional de pulso sobre a continuidade dos serviços essenciais de saúde durante a pandemia da COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS-continuity-survey-2021.1>).
28. Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(4):450–2.
29. Keddie S, Pakpoor J, Mousele C, Pipis M, Machado PM, Foster M *et al*. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2021;144(2):682–93.
30. Bourdette D, Killestein J. Quelling public fears about Guillain-Barre syndrome and COVID-19 vaccination. *Neurology*. 2021.
31. Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, Querol L, van Doorn PA, Hughes RA *et al*. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. *Brain*. 2021;144(2):357–60.
32. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 2021 (<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>).
33. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB (14 April 2021 update). 2021 ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-april-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-april-2021_en.pdf)).
34. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB (29 March 2021 update). 2021 ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021_en.pdf)).
35. Castelli GP, Pognani C, Sozzi C, Franchini M, Vivona L. Cerebral venous sinus thrombosis associated with thrombocytopenia post-vaccination for COVID-19. *Crit Care*. 2021;25(1):137.
36. D'Agostino V, Caranci F, Negro A, Piscitelli V, Tuccillo B, Fasano F *et al*. A rare case of cerebral venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation temporally associated to the COVID-19 vaccine administration. *J Per Med*. 2021;11(4):285.
37. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I *et al*. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res*. 2021;202:182–3.
38. Mehta PR, Apap Mangion S, Benger M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R *et al*. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination – A report of two UK cases. *Brain Behav Immun*. 2021;95:514–7.
39. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *New Eng J Med*. 2021;384(20):1964–5.
40. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT *et al*. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *New Eng J Med*. 2021;384(22):2124–30.
41. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT *et al*. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325(24):2448–56.
42. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after “COVID-19 vaccine AstraZeneca” exposure. *J Clin Med*. 2021;10(8):1599.
43. Orientação para manejo de caso clínico de síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) após vacinação para prevenção da doença causada pelo coronavírus (COVID-19). Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-TTS-2021.1>).

44. Cuffaro L, Carvalho V, Di Liberto G, Klingelhofer L, Sauerbier A, Garcia-Azorin D *et al.* Neurology training and research in the COVID-19 pandemic: a survey of the resident and research fellow section of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol.* 2020.
45. Plataforma Global de Dados Clínicos da COVID-19 para caracterização clínica e manejo de pacientes hospitalizados com suspeita ou confirmação de COVID-19 [website]. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021 (<https://www.who.int/teams/health-care-readiness-clinical-unit/covid-19/data-platform>).
46. Triki CC, Leonardi M, Mallouli SZ, Cacciatore M, Karlshoej KC, Magnani FG *et al.* Global survey on disruption and mitigation of neurological services during COVID-19: the perspective of global international neurological patients and scientific associations. *J Neurooncol.* 2021:1–13.
47. Manejo clínico da COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>).
48. United Nations. Policy brief: COVID-19 and the need for action on mental health. 2020 (<https://unsdg.un.org/sites/default/files/2020-05/UN-Policy-Brief-COVID-19-and-mental-health.pdf>).
49. Manutenção dos serviços essenciais de saúde: orientação operacional para orientações provisórias no contexto da COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-essential-health-services-2020.1>).

© Organização Pan-Americana da Saúde 2022.

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível sob a licença [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/22-0013