

Principais manifestações neurológicas associadas ao SARS-CoV-2 (COVID-19): uma revisão narrativa da literatura

Main neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 (COVID-19): a narrative review of the literature

Principales manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2 (COVID-19): una revisión narrativa de la literatura

Recebido: 14/05/2022 | Revisado: 28/05/2022 | Aceito: 30/05/2022 | Publicado: 05/06/2022

Manoel Pereira dos Santos Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3658-3135>

Universidade Camilo Castelo Branco, Brasil

E-mail: nelonetotl@gmail.com

Resumo

Introdução: A infecção pelo novo coronavírus apresenta caráter heterogêneo, multifatorial e, apesar de maior comprometimento respiratório, constitui acometimento multissistêmico podendo afetar o sistema nervoso, gerando sequelas complexas. **Objetivo:** abordar as principais manifestações neurológicas da COVID-19, para melhor compreensão da doença por profissionais e por acadêmicos da área da saúde. **Metodologia:** trata-se de uma narrativa da literatura, realizada a partir da busca por publicações científicas indexadas nas bases de dados: PubMed, MEDLINE, Scielo, CDSR, Google Scholar, BVS e EBSCO. Os seguintes descritores foram utilizados: com os descritores "SARS-CoV-2", "sintomas neurológicos", "COVID-19", "proteína spike", "ACE2". Ao final das buscas, 40 publicações atenderam aos critérios de elegibilidade e foram selecionadas para compor o estudo. **Resultados:** diante dos achados extraídos dos estudos selecionados, percebeu-se que as manifestações neurológicas mais frequentemente relatadas são: cefaleia, anosmia, ageusia e ocorrência de eventos cerebrovasculares (AVC, TVC). Ademais, a infecção por SARS-CoV-2 também tem sido relacionada como fator de risco para a ocorrência da Síndrome de Guillain-Barré, encefalites, e alterações nos níveis de consciência. **Conclusão:** este estudo permitiu refletir sobre a variedade das manifestações neurológicas causadas pela COVID-19, bem como a complexidade que envolve o manejo desta enfermidade. Sugere-se a realização de estudos mais minuciosos acerca do tema a fim de esclarecer melhor os achados e conduta clínica a ser adotada.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; Manifestações neurológicas; Ensino em saúde.

Abstract

Introduction: Infection with the new coronavirus has a heterogeneous, multifactorial character and, despite greater respiratory compromise, it constitutes a multisystem involvement that can affect the nervous system, generating complex sequelae. **Objective:** to address the main neurological manifestations of COVID-19, for a better understanding of the disease by health professionals and academics. **Methodology:** this is a literature narrative, carried out from the search for scientific publications indexed in the databases: PubMed, MEDLINE, Scielo, CDSR, Google Scholar, BVS and EBSCO. The following descriptors were used: with the descriptors "SARS-CoV-2", "neurological symptoms", "COVID-19", "spike protein", "ACE2". At the end of the searches, 40 publications met the eligibility criteria and were selected to compose the study. **Results:** in view of the findings extracted from the selected studies, it was noticed that the most frequently reported neurological manifestations are: headache, anosmia, ageusia and occurrence of cerebrovascular events (CVA, CVT). In addition, SARS-CoV-2 infection has also been linked as a risk factor for the occurrence of Guillain-Barré Syndrome, encephalitis, and changes in levels of consciousness. **Conclusion:** this study allowed us to reflect on the variety of neurological manifestations caused by COVID-19, as well as the complexity involved in the management of this disease. It is suggested to carry out more detailed studies on the subject in order to better clarify the findings and clinical management to be adopted.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Neurological manifestations; Health education.

Resumen

Introducción: La infección por el nuevo coronavirus tiene un carácter heterogéneo, multifactorial y, a pesar de un mayor compromiso respiratorio, constituye una afectación multissistémica que puede afectar al sistema nervioso, generando secuelas complejas. **Objetivo:** abordar las principales manifestaciones neurológicas de la COVID-19, para una mejor comprensión de la enfermedad por parte de profesionales de la salud y académicos. **Metodología:** se trata

de una narrativa de literatura, realizada a partir de la búsqueda de publicaciones científicas indexadas en las bases de datos: PubMed, MEDLINE, Scielo, CDSR, Google Scholar, BVS y EBSCO. Se utilizaron los siguientes descriptores: con los descriptores "SARS-CoV-2", "síntomas neurológicos", "COVID-19", "proteína de pico", "ACE2". Al final de las búsquedas, 40 publicaciones cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron seleccionadas para componer el estudio. Resultados: frente a los hallazgos extraídos de los estudios seleccionados, se percibió que las manifestaciones neurológicas más frecuentemente relatadas son: cefalea, anosmia, ageusia y ocurrencia de eventos cerebrovasculares (ACV, TVC). Además, la infección por SARS-CoV-2 también se ha relacionado como un factor de riesgo para la aparición del Síndrome de Guillain-Barré, encefalitis y cambios en los niveles de conciencia. Conclusión: este estudio permitió reflexionar sobre la variedad de manifestaciones neurológicas provocadas por el COVID-19, así como la complejidad que implica el manejo de esta enfermedad. Se sugiere realizar estudios más detallados sobre el tema para esclarecer mejor los hallazgos y el manejo clínico a adoptar.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; Manifestaciones neurológicas; Enseñanza en salud.

1. Introdução

Há aproximadamente duas décadas o mundo tomou conhecimento da Síndrome Aguda Respiratória Coronavírus (SARS-COV). De acordo com Hasöksüz et al. (2020), os coronavírus (CoVs), pertencem a família *Coronaviridae*, da ordem *Nidovirales*, cuja subfamília é designada *Orthocoronavirinae*, a qual contém 4 gêneros (*Alphacoronavírus*, *Betacoronavírus*, *Gammacoronavírus* e *Deltacoronavírus*), sendo que o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 pertencem ao gênero *betacoronavírus*. Tais vírus são envolvidos por um genoma de RNA de fita simples de sentido positivo e mede, em média, 30 quilobases, além de possuírem 4 proteínas estruturais principais: a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína transmembrana (M), a proteína do envelope (E) e a proteína "spike" (S).

No mês de dezembro de 2019, na China, houve registro oficial por parte do escritório da Organização Mundial de Saúde (OMS) do primeiro caso de pneumonia com causa desconhecida em Wuhan, província de Hubei, fato de despertou o interesse das autoridades sanitárias. Verificou-se se tratar de uma nova classe de coronavírus (SARS-CoV-2) que se mostrou capaz de infectar seres humanos através da recombinação genética entre espécies. Este fato impactou a sociedade em nível global devido seu alto grau de transmissibilidade e sua capacidade infectar rapidamente um grande número de pessoas em um pequeno intervalo de tempo (Baig et al., 2020; Das, Mukherjee & Ghosh, 2020; Needham et al., 2020).

Em primeira análise, em Wuhan, o indicador de transmissibilidade (R_0), indicou a velocidade de disseminação do vírus em seres humanos foi de 2,2 (IC95%: 1,4; 3,9), ou seja, cada indivíduo infectado tem capacidade de infectar outras duas pessoas, em média. Anteriormente, estudos verificaram que o R_0 do SARS-CoV-2 variou de 1,95 (IC95%: 1,4; 2,5) a 6,5 (IC95%: 5,7; 7,2), mantendo uma média de 3,3 (Kolifarhood et al., 2020; Velavan, & Meyer, 2020; Wang et al., 2020).

Em janeiro de 2020, foi promulgado o estado de emergência em saúde pública, tendo em vista se tratar de uma calamidade a nível internacional. Em fevereiro do mesmo ano, a OMS nomeou a doença como Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), concomitantemente, a Comissão Internacional de Classificação de Vírus anunciou que o 2019-nCov foi denominado Síndrome Respiratória Grave Aguda Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). No mês seguinte esta foi definida como pandemia, devido seu crescimento progressivo exponencial. Em abril, foram confirmados 1.133.758 casos em humanos e notificados à OMS com 62.784 mortes (taxa de mortalidade de 5,5%) (Gomes, 2020; Malik, 2020; Wang et al., 2020).

A COVID-19 corresponde a uma doença complexa, multissistêmica, ocasionada por infecção pelo SARS-CoV-2. No que se refere à sua patogênese, de 70% a 80% dos infectados são assintomáticos ou apresentam sintomas leves da doença, que se comparam as manifestações gripais comuns, como mal-estar, febre, fadiga, tosse, dispneia leve, anorexia, dor de garganta, dor no corpo, cefaleia ou congestão nasal, sendo que algumas também podem apresentar diarreia, náusea e vômito, apresentando variações entre diferentes pessoas, caracterizada por sintomas. Em pessoas idosas e imunossuprimidas podem ter apresentações atípicas, com agravamento. A forma grave da doença está associada à ocorrência de pneumonia, síndrome do desconforto respiratório (SDRA), problemas cardíacos agudos, e falência de múltiplos órgãos (Andersen et al., 2020; Guan et al., 2020; Lauer et al., 2020; Needham et al., 2020).

Quanto aos seus fatores de riscos associados à gravidade, destaca-se a idade avançada (maior que 60 anos, principalmente para o risco aumentado de mortalidade) e a presença de comorbidades (doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes, hipertensão, doenças pulmonares etc.), malignidade e estado de imunossupressão são os mais comuns. Outros indicadores ruins são linfopenia, trombocitopenia e marcadores inflamatórios elevados (IL-6, ferritina, ESR), acelerando o progresso dos sintomas com pior prognóstico (Iser et al., 2020; Kolifarhood et al., 2020; Salian et al., 2021)

Inicialmente, determinou-se como período médio de convalescência o prazo de 19 dias (de 2 a 5 dias até o aparecimento dos sintomas e 14 dias pós-sintomas até a recuperação), já os casos sob cuidados intensivos o período poderia variar de 3 a 6 semanas ¹. Ao longo da pandemia, surgiram diversas variantes do SARS-CoV-2, da mesma forma que outros vírus com genoma de RNA, os coronavírus são propensos a sofrer mutações durante sua replicação e o fazem a uma taxa muito maior do que vírus e organismos celulares com genoma de DNA. Tal fato, juntamente com a política de vacinas, implicou em mudanças relativas ao seu manejo e período de isolamento, variando o tempo de convalescência conforme cada caso (Angius, Pala & Manzin, 2021; Gomes, 2020; González-Candelas et al., 2021).

Um dos maiores desafios enfrentados no manejo da COVID-19 diz respeito às ocorrências após a fase aguda da infecção, pois estudos demonstram que as sequelas da doença podem se manifestar a longo prazo, de acordo com a extensão e gravidade da infecção viral, dos órgãos afetados e da "tempestade de citocinas" durante a fase aguda (Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group, 2020; Islam et al., 2020; Perrin et al., 2020).

A referida "tempestade de citocinas" corresponde a uma reação imune excessiva, onde ocorre o aumento no nível de citocinas, como a interleucina - 6 (IL-6), produzidas por leucócitos ativados, tal fato estimula a cascata inflamatória, que resulta em danos extensos a diferentes tecidos. A ativação excessiva do sistema imunológico tem sido correlacionada com a maioria das manifestações orgânicas como miocardiopatia, nefropatia e neuropatias (McGonagle et al., 2020).

As manifestações neurológicas representam um importante componente da COVID-19, estas variam de leves a críticas, e podem afetar tanto adultos como crianças, sua ocorrência tem sido observada durante e após a fase aguda da infecção. Dentre os sinais e sintomas mais frequentes, destacam-se cefaleia, vertigem, perda do paladar ou olfato, delírio, agitação, acidente vascular cerebral, convulsões, prejuízo cognitivo, confusão mental, fadiga, dificuldade de concentração, distúrbios do sono, sintomas neuropsiquiátricos coma, meningoencefalite e síndrome de Guillain-Barré. (Abdullahi et al., 2020; Ellul et al., 2020; Favas et al., 2020).

No cérebro e no sistema nervoso central (SNC), as sequelas neurológicas podem ser devastadoras, especialmente em decorrência de infecções virais respiratórias, uma vez que já é conhecida pelo menos duas rotas de entrada no SNC, via hematogênica mediada por receptores ECA2 e por vias retrógradas neuronais, e consequente infecção induzida por vírus neuropático, o que pode explicar o aumento da ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC), mudanças de comportamento e anosmia (Paniz-Mondolfi et al., 2020).

Diante do exposto, é objetivo deste trabalho abordar as principais manifestações neurológicas da COVID-19, para melhor compreensão da doença por profissionais e por acadêmicos da área da saúde, expondo-se a epidemiologia, a fisiopatologia e os mecanismos pelos quais ocorrem essas manifestações.

Esta revisão narrativa da literatura pretende ainda, elucidar para o leitor, de forma clara e objetiva, as diversas formas de acometimento do sistema nervoso pelo SARS-CoV-2 e as complicações mais frequentemente relatadas, de modo a identificar lacunas de conhecimento importantes que possam subsidiar novas pesquisas..

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão narrativa da literatura, que buscou responder quais são as evidências sobre as possíveis manifestações e sequelas cerebrais em pacientes infectados por SARS-CoV-2. A pesquisa foi

realizada através do acesso online nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO Information Services, nos meses de janeiro e abril de 2022. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "SARS-CoV-2", "neurological symptoms", "COVID-19", "spike protein", "ACE2", e em português: "SARS-CoV-2", "sintomas neurológicos", "COVID19", "proteína spike", "ACE2".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2017 a 2021, em inglês, português e espanhol. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês, português e espanhol, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não abordassem as manifestações e sequelas neurológicas decorrentes da COVID-19. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 40 artigos científicos para a revisão narrativa da literatura, com os descritores apresentados acima, dos últimos cinco anos e em línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

Tabela 1. Síntese dos artigos selecionados para compor a revisão.

Autoria e Ano	Título	Objetivo
Al-Mufti et al., 2021.	Cerebral venous thrombosis in COVID-19: a New York metropolitan cohort study.	Avaliar as características demográficas e clínicas da trombose venosa cerebral em pacientes hospitalizados por doença de coronavírus 2019 (COVID-19) em 6 centros de atenção terciária na área metropolitana de Nova York.
Loureiro et al., 2021.	Trombose Venosa Cerebral Pós Covid-19.	Compreender a relação da TVC como uma complicação da infecção pelo novo coronavírus.
Misra et al., 2021.	Frequency of neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis.	Resumir a frequência de manifestações neurológicas relatadas em pacientes com COVID-19 e investigar a associação dessas manifestações com gravidade e mortalidade da doença.
Poillon et al., 2021.	Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19 infection: Causality or coincidence?	Relatar 2 casos de pacientes apresentando trombose venosa cerebral associada à infecção por COVID-19.
Beach et al., 2020.	Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement.	Apresentar uma série de quatro casos consecutivos, atendidos pelo serviço de consulta psiquiátrica com manifestações de delírium como resultado de infecção pelo Covid 19.
Beyrouti et al., 2020.	Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19.	Descrever as características demográficas, clínicas, radiológicas e laboratoriais de seis pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo e COVID-19.
Bikdeli et al., 2020.	COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up.	Revisar o entendimento atual da patogênese, epidemiologia e manejo de pacientes com COVID-19 que desenvolvem trombose venosa ou arterial.
Camdessanche et al., 2020.	COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome.	Avaliar a correlação entre Covid 19 e a Síndrome de Guillain-Barré através da análise de dois estudos de casos
Ellul et al., 2020.	Neurological associations of COVID-19.	Analisar as associações neurológicas da Covid 19.
Galán et al., 2020.	Síndrome de Guillain-Barré asociado a infección por SARS-CoV-2.	Avaliar a correlação entre Covid 19 e a Síndrome de Guillain-Barré através da análise de um relato de caso.
Giacomelli et al., 2020.	Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study.	Análise de sintomas menores que podem estar presentes em estágios iniciais da infecção por Covid 19.
Giannis, Ziogas, & Gianni, 2020.	Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past.	Revisar dados relevantes de epidemias anteriores de coronavírus causadas pelo coronavírus 1 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-1) e o coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV).
Helbok et al., 2020.	NeuroCOVID: it's time to join forces globally.	Análise do esforço colaborativo global diante do aumento de manifestações neurológicas associadas à Covid 19.
Jin et al., 2020.	Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists.	Desenvolver um consenso de prevenção e manejo do COVID-19, no intuito de ajudar outros profissionais de saúde a se familiarizarem e reconhecerem o COVID-19 em sua avaliação de pacientes no ambiente clínico e hospitalar.
Kochi et al., 2020.	Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19.	Revisar as manifestações cardíacas do COVID-19.

Lechien et al., 2020.	Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study.	Investigar a ocorrência de disfunções olfativas e gustativas em pacientes com infecção por COVID-19 confirmada laboratorialmente.
Lee & Lee, 2020.	Olfactory and Gustatory Dysfunction in a COVID-19 Patient with Ankylosing Spondylitis Treated with Etanercept.	Avaliar a correção de disfunção olfativa e gustativa em paciente com diagnóstico de Covid 19.
Lennon, 2020.	Neurologic and Immunologic Complications of COVID-19: Potential Long-Term Risk Factors for Alzheimer's Disease.	Discutir achados relacionados a complicações neurológicas e Covid 19 e como eles se conectam.
Ling et al., 2020.	Critically ill patients with COVID-19 in Hong Kong: a multicentre retrospective observational cohort study.	Relatar os primeiros oito casos de pacientes graves com doença por coronavírus 2019 (COVID-19) em Hong Kong, descrevendo os tratamentos, cuidados e resultados.
Lopes, 2020.	Complicações neurológicas em pacientes infectados por Sars-Cov-2 (COVID-19).	Apresentados os aspectos gerais associados ao COVID-19, assim como fisiopatologia, achados clínicos neurológicos mais prevalentes.
Mao et al., 2020.	Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China.	Estudar as manifestações neurológicas de pacientes com COVID-19.
Mehta et al., 2020.	COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.	Analisar a identificação e o tratamento da hiperinflamação usando terapias existentes e aprovadas.
Montalvan et al., 2020.	Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review.	Revisar os aspectos neurológicos do SARS-cov2 e outros coronavírus, incluindo vias de transmissão, mecanismos de invasão no sistema nervoso e mecanismos de doença neurológica.
Moriguchi et al., 2020.	A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2.	Relatar o primeiro caso de meningite associada ao SARS-CoV-2.
Munhoz et al., 2020.	Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review.	Revisar a literatura sobre complicações neurológicas da infecção por SARS-CoV-2.
Ottaviani et al., 2020.	Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital.	Relatar 1 caso de paciente apresentando Síndrome Guillain-Barré associada à infecção por COVID-19
Papa et al., 2020.	Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease and Movement Disorders.	Discutir o significado da infecção de Covid 19 em relação ao sistema nervoso central.
Perrin et al., 2020.	Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19.	Analisar o potencial de uma síndrome pós-viral se manifestar após a infecção por COVID-19.
Pleasure, Green & Josephson, 2020.	The spectrum of neurologic disease in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic infection: neurologists move to the frontlines.	Relatar uma visão inicial da incidência e tipos de complicações neurológicas e prepara o terreno para futuros trabalhos longitudinais na área.
Poyiadji et al., 2020.	Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19 infection: Causality or coincidence?	Relatar 2 casos de pacientes apresentando trombose venosa cerebral associada à infecção por COVID-19.
Sharifian-Dorche et al., 2020.	Neurological complications of coronavirus infection, a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic.	Resumir as informações disponíveis sobre os efeitos potenciais de diferentes tipos de CoV no sistema nervoso e descreve a gama de complicações neurológicas clínicas que foram relatadas até agora no COVID-19.
Toscano et al., 2020.	Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2.	Relatar casos de pacientes apresentando Síndrome de Guillain-Barré associada à infecção por COVID-19.
Vandervorst et al., 2020.	Encephalitis associated with the SARS-CoV-2 virus: a case report.	Relatar caso de paciente apresentando encefalite associada à infecção por COVID-19.
Wang et al., 2020.	COVID-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management.	Analisar o manejo de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico associado ao COVID-19
Wu et al., 2020.	The outbreak of COVID-19: An overview.	Analisar o surto de Covid 19, sua identificação, etiologia e manejo.
Xiong, Liang, & Wei, 2020.	Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis.	Explorar a diferença nos parâmetros de coagulação sanguínea entre casos graves e leves de COVID-19
Zhao et al., 2020.	Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?	Relatar o primeiro caso de COVID-19 apresentando inicialmente síndrome de Guillain-Barré aguda.
Ellul & Solomn, 2018.	Acute encephalitis – diagnosis and management.	Revisar a avaliação de pacientes com suspeita de encefalite, aspectos gerais de gestão e áreas de pesquisa em andamento.
DeVere, 2017.	Disorders of taste and smell.	Educar os neurologistas clínicos sobre a importância dos distúrbios do paladar e do olfato na neurologia clínica.

Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

Estudos realizados no início da pandemia, observaram que a doença do coronavírus COVID-19, síndrome desencadeada a partir da infecção pelo SARSCoV- 2, embora seja caracterizada principalmente por comprometer o trato respiratório, existem evidências que apontam também para o comprometimento do sistema nervoso (Kochi et al., 2020; Ling et al., 2020).

Em meta-análise realizada por Misra et al. (2021), verificou-se 14 diagnósticos neurológicos (Tabela 1) 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 2. Prevalência agrupada de sintomas neurológicos incluídos na meta-análise.

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

Fonte: Misra et al. (2021).

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 (Beach et al., 2020; Helbok et al., 2020).

Pesquisas realizadas verificaram que verificaram que 36,4% dos pacientes hospitalizados apresentaram manifestações neurológicas, a maioria delas de caráter agudo e início precoce, em função da infecção por SARS-CoV-2, sugerindo envolvimento direto do sistema nervoso pela infecção viral; esses pacientes, em geral, eram mais idosos e portadores de comorbidades como hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemia (Beyrouiti et al., 2020; Jin et al., 2020; Papa et al., 2020; Pleasure, Green & Josephson, 2020).

Beyrouiti et al. (2020) relacionam como principais sintomas que pacientes pós-COVID apresentaram: dificuldade na coordenação de palavras, incoordenação motora bilateral, hemianopsia homônima, confusão mental, rebaixamento do nível de consciência, disartria, hemiparesias, paralisia facial e afasia. O tratamento desses pacientes variou entre antibioticoterapia, suplementação de oxigênio, tratamento de suporte e medicamentos anticoagulantes.

Desse modo, é imperativo o conhecimento sobre as principais manifestações neurológicas provocadas pela COVID-19, visto que o entendimento sobre estas acarreta aplicação do tratamento adequado a cada caso, com foco na qualidade da assistência prestada.

Doenças cerebrovasculares

A ocorrência de doenças cerebrovasculares em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 possui relação com à hiperativação dos fatores pró-inflamatórios, este ocorre concomitantemente com a disfunção dos fatores de coagulação, em especial o dímero-D, e com as anormalidades plaquetárias. Na infecção por SARS-CoV-2, foi amplamente relatada a ocorrência de tempestades de citocina, marcada principalmente pela presença da interleucina 6 (IL-6) favorecendo a ocorrência do extravasamento vascular, ativação do complemento e disseminação da coagulação intravascular o que, por sua vez, colabora para o dano orgânico (Jin et al., 2020; Lopes, 2020; Mehta et al., 2020; Munhoz et al., 2020).

Com frequência, verificou-se alterações na pressão arterial de pacientes acometidos por SARS-CoV-2, sendo esse processo associado a capacidade viral de interagir com os receptores de angiotensina 2 expressos no endotélio capilar da rede vascular que drena e irriga o sistema nervoso, resultando em um aumento da probabilidade de ocorrência de hemorragia cerebral (Jin et al., 2020; Lopes, 2020; Mehta et al., 2020; Munhoz et al., 2020).

Bikdeli et al. (2020) refere que em casos graves da COVID-19 há maior propensão a manifestações neurológicas graves. Com relação ao AVC, os autores ressaltam que pode se traduzir por eventos deficitários, de gravidade variável, ou irritativos. Esses eventos vasculares cerebrais isquêmicos e/ou hemorrágicos incluindo a trombose de seios venosos cerebrais tem sido referido em pacientes mais jovens, com preocupante prevalência (Bikdeli et al., 2020).

Os AVCs decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2, em geral, tem sua ocorrência verificada alguns dias após o contágio. O mais comum é que esses ocorram em grandes vasos, podendo levar a uma grande variedade de sintomas. Estudos observaram que as artérias mais afetadas foram: artéria vertebral esquerda, artéria cerebelar inferior posterior esquerda, artéria cerebral posterior esquerda, artéria cerebral média direita e artéria basilar, o que evidencia a grande variedade de artérias acometidas (Wang et al., 2020; Beyrouti et al., 2020).

Outro aspecto relevante das doenças cerebrovasculares diz respeito a trombose venosa cerebral (TVC), trata-se de uma patologia cerebrovascular causada pela interrupção da circulação dos seios venosos e/ou das veias cerebrais por coágulos (Giannis et al., 2020).

Após a emergência da pandemia de Covid-19, foram registrados casos de TVC relacionados à infecção do SarsCoV-2, visto que uma das reações possíveis dessa doença é o desequilíbrio da coagulação sanguínea, aumentando, portanto, o risco de TVC no período pós-patogênico (Xiong et al., 2020).

Em estudo conduzido por Al-Mufti et al. (2021), foram avaliados 13.500 pacientes com COVID-19 que foram hospitalizados entre 1º de março e 30 de maio de 2020, verificou-se que 12 pacientes tiveram trombose venosa cerebral comprovada por imagem com uma incidência de 8,8 por 10.000 durante 3 meses, que é consideravelmente maior do que a incidência relatada de trombose venosa cerebral na população geral.

Os autores observaram que havia uma preponderância masculina e uma idade média de 49 anos. Apenas 1 paciente tinha história de doença tromboembólica. Os sintomas neurológicos secundários à trombose venosa cerebral ocorreram dentro de 24 horas do início dos sintomas respiratórios e constitucionais em 58% dos casos, e 75% tiveram infarto venoso, hemorragia ou ambos na imagem do cérebro. O manejo consistiu em anticoagulação, trombectomia endovascular e evacuação cirúrgica do hematoma. A taxa de mortalidade foi de 25% (Al-Mufti et al., 2021).

Loureiro et al. (2021) referem que estudos evidenciaram que, em relação aos pacientes infectados, a taxa de prevalência para TVC é de 0,3%. O quadro clínico é bastante grave, sendo caracterizado por cefaleia aguda, acompanhada de crises convulsivas, disfasia, alterações do nível de consciência e até coma. Ademais, nota-se que alguns grupos estão mais suscetíveis à trombose, como obesos, diabéticos e tabagistas, já que apresentam fragilidade significativamente maior frente à infecção da COVID-19. O diagnóstico é confirmado por meio de exames de neuroimagem, como Tomografia Computadorizada de Crânio (TC), Ressonância Magnética (RM) e, em casos mais específicos, Venografia por TC. Já o

tratamento consiste na administração de terapia anticoagulante, alívio sintomático e, caso seja necessário, drogas anticonvulsivantes.

Corroborando com os achados supracitados, em um estudo de casos realizado por Poillon et al. (2021), avaliou-se, no primeiro caso, uma mulher de 62 anos com história de obesidade mórbida, esta apresentou febre, tosse e dispneia. A tomografia de crânio (TC) e a ressonância magnética do cérebro sem contraste revelaram grande hemorragia intraparenquimatosa confluyente nos lobos fronto-temporais esquerdos. A venografia por TC mostrou trombose venosa cerebral (TVC) do seio transversal esquerdo, veia reta, veia de Galeno e veias cerebrais internas. No segundo caso, foi avaliada, uma mulher de 54 anos, que apresentou febre, astenia. A TC e a ressonância magnética do cérebro sem contraste revelaram grande infarto hemorrágico no lobo temporal esquerdo. A venografia por TC e a angiografia por RM mostraram trombose venosa cerebral (TVC) do seio transversal esquerdo.

Os casos do estudo sugerem que um exame cuidadoso dos seios venosos cerebrais deve ser realizado sistematicamente em pacientes com infecção por COVID-19 para procurar TVC. Da mesma forma, os pacientes que apresentam TVC aguda no cenário epidêmico devem se beneficiar de uma TC de tórax simultânea para confirmar ou descartar COVID-19 (Poillon et al., 2021).

Cefaleias e alterações do nível de consciência

Lopes (2020) verificou em suas pesquisas que a cefaleia é frequente observada em 40% dos casos, e pode, eventualmente, estar associada a meningite viral. Com relação as alterações da consciência, a autora refere que em casos graves, pesquisadores tem observado sua ocorrência e a correlacionam à possível ação direta do SARS-CoV-2

No mesmo sentido, os estudos de Mao et al. (2020) identificaram que cerca de 40% dos infectados que apresentaram COVID-19 cursaram com cefaleia, alterações do nível de consciência e sintomas de disfunção cerebral. A ocorrência desses sintomas em função da infecção por SARS-CoV-2 está relacionada à presença de encefalite e de encefalopatias.

Na encefalopatia, há possibilidade de identificação de edema cerebral, mas sem a presença de conteúdo inflamatório. Seu desencadeamento e intensidade se dão em ocorrência da hipóxia do sistema nervoso e pela toxemia sistêmica. Pacientes que apresentam quadro clínico com melhor prognóstico geralmente cursam com cefaleia, dissonia, transtornos mentais e delírios, enquanto pacientes com pior prognóstico geralmente evoluem com desorientação, paralisias, perda da consciência e coma. Nesse sentido, o mecanismo de apresentação dessa doença em quadros de COVID-19 ocorre possivelmente pela hipoxemia e pela viremia grave (Lennon, 2020; Moriguchi, et al., 2020).

Encefalite

A encefalite decorre de lesão inflamatória no parênquima cerebral, desencadeada por patógenos, podendo resultar em convulsões e distúrbios de consciência, além de cefaleia. A encefalite por infecção da COVID-19 passou a ter base sólida após estudos verificarem a presença do SARS-CoV-2 no liquor (Ellul & Solomn, 2018; Montalvan et al., 2020; Wang et al., 2020).

Um caso isolado de meningite e encefalite foi identificado pela pesquisa de Moriguchi et al. (2020), com avaliação do LCR; no entanto, nenhum de encefalite necrosante foi observado. Já o estudo de Poyiadji et al. (2020) observou que a encefalite também tem sido considerada através da realização de exames de eletroencefalograma e tomografia.

Moriguchi et al. (2020) descreveram o caso de um paciente que evoluiu de sintomas inespecíficos *flu-like* para quadro grave de encefalite, chegando ao ambiente hospitalar com pontuação 6 na Escala de Coma de Glasgow (ECG). Além disso, foi possível observar na ressonância magnética (RM) de crânio, realizada 20 horas após a admissão do paciente, hiperintensidade na parede do corno inferior do ventrículo lateral direito, na sequência DWI. Na sequência FLAIR, puderam ser observadas

alterações de sinais hiperintensos no lobo temporal direito e no hipocampo, com leve atrofia hipocampal. Um diagnóstico diferencial importante apontado foi a esclerose hipocampal, que geralmente acompanha a encefalopatia pós-convulsiva.

Ellul et al. (2020) analisaram oito pacientes que apresentaram encefalite após infecção pelo SARS-CoV-2, sendo que a maioria deles evoluiu com encefalite após cerca de 17 dias do início dos sintomas respiratórios. Os principais sintomas neurológicos apresentados pelos pacientes foram: irritabilidade, rebaixamento do nível de consciência, rigidez de nuca, convulsões, sintomas psicóticos e alterações motoras, como ataxia de marcha. Nenhum tratamento específico foi realizado nos pacientes, feita apenas a administração de anticonvulsivantes, antivirais e antibióticos.

O padrão líquórico dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e que desenvolveram a doença foi bastante diversificado, indo desde um padrão de normalidade até um padrão com aumento de celularidade e com presença desse vírus no liquor (Moriguchi et al., 2020; Vandervorst et al., 2020).

Síndrome de Guillain-Barré

A Síndrome de Guillain Barré (SGB) corresponde a uma doença autoimune de caráter agudo que acomete os nervos periféricos e as raízes nervosas, sendo entendida como uma polirradiculoneuropatia. Esta condição está associada a quadros infecciosos, principalmente infecções do trato gastrointestinal e infecções pulmonares. Nesse sentido, estudos apontam para relação da infecção por Sars-Cov-2 com a ocorrência da SGB (Lopes, 2020). Trata-se de uma complicação documentada encontrada em pandemias virais anteriores, incluindo os devidos aos vírus Zika, chikungunya, dengue e influenza H1N1 (Wang, 2020).

Zhao et al. (2020) relatam o primeiro caso de paciente que apresentou síndrome de Guillain-Barré como manifestação da COVID-19. Essa paciente apresentou paresia aguda de membros inferiores e fadiga extrema como manifestação primária da doença. No momento da admissão hospitalar, ela não apresentava sintomas *flu-like*. O tratamento foi realizado por meio de antivirais e imunoglobulina, evoluindo a paciente sem sintomas. Os autores referem ainda que até a conclusão de seu estudo, foram identificados 11 casos de SGB potencialmente ligados ao SARS-CoV-2 (Zhao et al., 2020).

Camdessanche et al. (2020) descreveram o caso de um paciente de 64 anos de idade, internado devido a trauma por queda, que apresentou quadro de febre e tosse dois dias após a internação, com diagnóstico confirmado de COVID-19 após teste. O paciente evoluiu com agravamento do quadro, necessitando de oxigênio suplementar. Foi tratado com paracetamol, com heparina de baixo peso molecular para prevenção de eventos tromboembólicos e com antivirais, por dez dias. Cinco dias após o início dos sintomas neurológicos foi feito teste eletrodiagnóstico, que evidenciou desmielinização típica da síndrome de Guillain-Barré. Onze dias após a admissão, já com melhora do quadro, o paciente relatou parestesia em mãos, tetraparesia e arreflexias. Foi feita análise do líquor e outros exames à procura de outras causas para o quadro, mas não houve sucesso.

Outros relatos de caso também apresentaram o mesmo padrão que os acima relatados. No norte da Itália, nos três primeiros meses de 2020 foram também relatados cinco pacientes com COVID-19 e SGB, onde quatro iniciaram o quadro de paresia e parestesia em membros inferiores e uma paciente apresentou diplegia e paralisia facial acompanhada de ataxia e parestesia. Ao longo da pandemia, diversos outros casos relatados apresentaram também envolvimento de nervos cranianos, anosmia, ageusia, além dos sintomas neurológicos descritos (Galán et al., 2020; Ottaviani et al., 2020; Toscano et al., 2020).

O cenário envolvendo da COVID-19 e a SGB, em geral, apresenta-se em um curto espaço de tempo, o que o diferencia das demais neuropatias miopáticas que tendem a se desenvolver mais tardiamente após a infecção da COVID-19 com vários dias em curso. Assim sendo, pode-se observar que a síndrome de Guillain-Barré decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2 pode tanto preceder os sintomas típicos da COVID-19 como ocorrer dias após o início sintomático típico. O tratamento é o mesmo feito em outras situações, baseando-se principalmente em imunoglobulinas e em antivirais (Camdessanche et al., 2020; Lopes, 2020; Zhao et al., 2020).

Anosmia e ageusia

Anosmia ou hiposmia referem-se, respectivamente, à ausência ou redução do olfato, enquanto ageusia é a perda do paladar. Ambas as condições, podem ocorrer isoladamente (idiopática) ou associadas a danos estruturais no sistema nervoso. Diversas doenças neurológicas podem apresentar comprometimento olfativo, como traumatismo craniano, esclerose múltipla, Doença de Parkinson e doença de Alzheimer (DeVere, 2017).

Desde o início da pandemia, alguns estudos têm identificado anosmia e ageusia como características clínicas frequentes e marcantes observadas na infecção por SARS-CoV-2. Sharifian-Dorche et al. (2020) observaram que a anosmia e a ageusia foram relatadas em 3.730 pacientes, em 28 estudos publicados, sendo mais frequentes entre mulheres e jovens não hospitalizados. Acredita-se que o mecanismo de acometimento desses dois sintomas esteja relacionado à ação do SARS-CoV-2 nos receptores ECA2 expressos nas células que compõem o nervo olfatório e também a via gustativa. A interação desses dois vetores leva à inativação dos canais de membrana, produzindo então alterações na percepção sensorial de odores e sabores.

Os autores explicam ainda que a anosmia típica da infecção pelo SARS-CoV-2 geralmente não é acompanhada de coriza ou rinite, sintomas típicos de outras síndromes gripais. Além disso, a anosmia é uma manifestação clínica típica do início da manifestação da doença (Sharifian-Dorche et al., 2020). Já o estudo realizado por Lee & Lee (2020) identificou um caso de uma paciente infectada pelo SARS-CoV-2 que apresentou anosmia cerca de 20 dias após o diagnóstico de COVID-19; tal forma atípica se deu em decorrência do uso de um medicamento inibidor de TNF-alfa, que a paciente utiliza para controle da espondilite anquilosante.

Giacomelli et al. (2020), em pesquisa realizada com 88 pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2, detectaram distúrbios olfatórios ou gustativos em 33,9% destes, enquanto ambos foram detectados subjetivamente ao mesmo tempo em quase 20% deles. Em termos de tempo de detecção desses sintomas, 20,3% apresentaram anosmia antes da internação e para ageusia, 91% a descreveram antes da internação. Este estudo também observou que os distúrbios olfativos e/ou gustativos foram mais frequentes em pacientes do sexo feminino e jovens.

No mesmo sentido, em um estudo multicêntrico envolvendo 417 pacientes com infecção por SARS-CoV-2, Lechien et al. (2020) observaram que 85,6% e 88,0% dos pacientes relataram disfunções olfativas e gustativas, respectivamente, e a taxa de recuperação foi de 44% em um curto período. Ressalta-se que 11,8% dos pacientes apresentavam disfunção olfativa como sintoma de apresentação. Este estudo também mostrou que o sexo feminino foi significativamente mais afetado.

Wu et al. (2020) ressalta que se verificou que a infecção viral, associada à excessiva ativação do sistema imunológico do hospedeiro e o dano hipóxico em função do comprometimento pulmonar, contribui para a instalação e persistência de déficits neurológicos. Portanto, faz-se necessária uma análise minuciosa de pacientes que cursam com o quadro de COVID-19, atentando-se para cefaleias, distúrbios de consciência e outros sinais patológicos que, porventura, possam vir a se apresentar. Diante deste cenário, é fundamental priorizar a investigação dos sintomas manifestados após a COVID-19, uma vez que o desenvolvimento de técnicas eficientes e de baixo custo para tratar e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos pelas sequelas de longa duração da COVID-19, será fundamental para ajudar a reduzir a pressão sobre os serviços de saúde, já sobrecarregados, acarretando menor ônus durante o período de retração da economia (Perrin et al., 2020)

4. Considerações Finais

Os estudos a respeito das manifestações neurológicas relatam cefaleia, vertigem, acidente vascular encefálico, paralisia facial periférica, alterações dos níveis de consciência, mielite transversa, encefalopatia hemorrágica aguda, encefalopatia, encefalite, ataxia, hipogeusia, hiposmia e neuralgia. Dentre estas, as principais incluem: doenças cerebrovasculares (AVC, TVC), cefaleia, alterações do nível de consciência, anosmia e ageusia, mas também destaca distúrbios menos comuns, mas mais graves, incluindo encefalite e Síndrome de Guillain-Barré.

Entende-se que por se tratar de uma pandemia ainda em curso e multissistêmica, novos dados surgirão conforme o avanço das pesquisas em andamento, de modo que deve haver um preparo por parte dos profissionais da neurologia para futuros desafios a serem enfrentados.

Por fim, salienta-se que este estudo não tem pretensão de esgotar a discussão do referido tema, pois ainda há muito a ser elucidado sobre a infecção por COVID-19 e muito mais quando se envolve o comprometimento de um sistema tão complexo como o sistema nervoso.

Sugere-se, que para trabalhos futuros, faz-se necessário a realização de estudos mais minuciosos acerca do tema a fim de esclarecer melhor a relação entre a COVID-19 e seus impactos no sistema nervoso, complicações imediatas e a longo prazo, para que possa assim se compreenda a dinâmica desta enfermidade e suas sequelas, bem como se aplique o tratamento mais eficaz em cada caso.

Referências

- Abdullahi, A., Candan, S. A., Abba, M. A., Bello, A. H., Alshehri, M. A., Afamefuna Victor, E., Umar, N. A., & Kundakci, B. (2020). Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*, 11, 687.
- Al-Mufti, F., Amuluru, K., Sahni, R., Bekelis, K., Karimi, R., Gulnick, J., Cooper, J., Overby, P., Nuoman, R., Tiwari, A., Berekashvili, K., Dangayach, N., Liang, J., Gupta, G., Khandelwal, P., Dominguez, J. F., Sursal, T., Kamal, H., Dakay, K., Taylor, B., Gulko, E., El-Ghanem, M., Mayer S. A., & Gandhi, C. (2021). Cerebral venous thrombosis in COVID-19: a New York metropolitan cohort study. *American Journal of Neuroradiology*, 1 (1), 1-5.
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*, 26 (4), 450-452.
- Angius, F., Pala, G., & Manzin, A. (2021). SARS-CoV-2 and Its Variants: The Pandemic of Unvaccinated. *Front Microbiol*, 12, 749634.
- Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*, 11 (7), 995-8.
- Beach, S. R., Praschan, N. C., Hogan, C., Dotson, S., Merideth, F., Kontos, N., Fricchione, G. L., & Smith, F. A. (2020). Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry*, 65, 47-53.
- Beyroufi, R., Adams, M. E., Benjamin, L., Cohen, H., Farmer, S. F., Goh, Y. Y., Humphries, F., Jäger, H. R., Losseff, N. A., Perry, R. J., Shah, S., Simister, R. J., Turner, D., Chandratheva, A., & Werring, D. J. (2020). Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 91 (8), 889-891.
- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C., Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E. P., Gibson, C. M., Lippi, G., Favaloro, E. J., Fareed, J., Caprini, J. A., Tafur, A. J., Burton, J. R., Francese, D. P., Wang, E. Y., Falanga, A., McLintock, C., Hunt, B. J., Spyropoulos, A. C., Barnes, G. D., Eikelboom, J. W., Weinberg, I., Schulman, S., Carrier, M., Piazza, G., Beckman, J. A., Steg, P. G., Stone, G. W., Rosenkranz, S., Goldhaber, S. Z., Parikh, S. A., Monreal, M., Krumholz, H. M., Konstantinides, S. V., Weitz, J. I., Lip, G. Y. H., & Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. (2020). COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*, S0735-1097 (20), 35008-7.
- Camdessanche, J. P., Morel, J., Pozzetto, B., Paul, S., Tholance, Y., & Botelho-Nevers, E. (2020). COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris)*, 176 (6), 516-518.
- Das, G., Mukherjee, N., & Ghosh, S. (2020). Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci*, 11 (9), 1206-1209.
- DeVere R. (2017) Disorders of taste and smell. *Continuum (Minneapolis)*, 23 (2, Selected Topics in Outpatient Neurology), 421-46
- Ding, Q., Lu, P., Fan, Y., Xia, Y., & Liu, M. (2020). The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol*, 92 (9), 1549-1555.
- Ellul, M. A., & Solomon, T. (2018). Acute encephalitis – diagnosis and management. *Clin Med*, 18 (2), 155-159.
- Ellul, M. A., Benjamin, L., Singh, B., Lant, S., Michael, B. D., Easton, A., Kneen, R., Defres, S., Sejvar, J., & Solomon, T. (2020). Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*, 19 (9), 767-783.
- Favas, T. T., Dev, P., Chaurasia, R. N., Chakravarty, K., Mishra, R., Joshi, D., Mishra, V. N., Kumar, A., Singh, V. K., Pandey, M., & Pathak, A. (2020). Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci*, 41 (12), 3437-3470.
- Galán, A. V., Del Saz Saucedo, P., Peinado, P. F., & Botia, P. E. (2020). Síndrome de Guillain-Barré asociado a infección por SARS-CoV-2. *Neurología*, 35, 0-0.
- Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. (2020). Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res*, 32 (8), 1613-1620.

- Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., Rusconi, S., Gervasoni, C., Ridolfo, A. L., Rizzardini, G., Antinori, S., & Galli, M. (2020). Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 71, (15), 89-890.
- Giannis, D., Ziogas, I. A., & Gianni, P. (2020). Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*, 127, 104362.
- Gomes, C. (2020). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Braz. J. Implantol*, 2 (3). <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/172>.
- González-Candelas, F., Shaw, M. A., Phan, T., Kulkarni-Kale, U., Paraskevis, D., Luciani, F., Kimura, H., & Sironi, M. (2021). One year into the pandemic: Short-term evolution of SARS-CoV-2 and emergence of new lineages *Infect Genet Evol*. 92, 104869.
- Guan, W.-J., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., Li, S., Jin-lin Wang, Z. Liang, Y. Peng, L. Wei, Y. Liu, Ya-hua Hu, P. Peng, Wang, J., Liu, J., Chen, Z., Li, G., Zheng, Z., Qiu, S., Luo, J., Ye, C., Zhu, S., & Zhong, N. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 382 (18), 1708-1720.
- Hasöksüz, M., Kiliç, S., & Saraç, F. (2020). Coronaviruses and SARS-CoV-2. *Turk J Med Sci*, 12 (4), 23-43.
- Helbok, R., Chou, S. H., Beghi, E., Mainali, S., Frontera, J., Robertson, C., Fink, E., Schober, M., Moro, E., McNett, M., Bassetti, C. L.; GCS-NeuroCOVID consortium, & EAN COVID task force. (2020). NeuroCOVID: it's time to join forces globally. *Lancet Neurol*. 19 (10), 805-6.
- Iser, B. P. M., Silva, I., Raymundo, V. T., Poletto, M. B., Schuelter-Trevisol, F., & Bobinski, F. (2020). Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 29 (3), e2020233.
- Islam, M. F.; Cotler, J., & Jason, L. A. Post viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue: Biomed. Health Behav*. 8 (2), 61-69.
- Jin, H., Hong, C., Chen, S., Zhou, Y., Wang, Y., Mao, L., Li, Y., He, Q., Li, M., Su, Y., Wang, D., Wang, L., & Hu, B. (2020). Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol*. 5 (2), 146-151.
- Kochi, A. N., Tagliari, A. P., Forleo, G. B., Fassini, G. M., & Tondo, C. (2020). Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 31 (5), 1003-1008.
- Kolifarhood, G., Aghaali, M., Mozafar Saadati, H., Taherpour, N., Rahimi, S., Izadi, N., & Hashemi Nazari, S. S. (2020). Epidemiological and clinical aspects of COVID-19: a narrative review. *Arch Acad Emerg Med*, 8 (1), e41.
- Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*, 172 (9), 577-582.
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siaty, D. R., Horoi, M., Le Bom, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., Leich, P., Souchay, C., Rossi, C., Journe, F., Hsieh, J., Edjlali, M., Carlier, R., Ris, L., Lovato, A., De Filippis, C., Coppee, F., Fakhry, N., Ayad, T., & Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 277, (8), 2251-2261.
- Lee, J. M., & Lee, S. J. (2020). Olfactory and Gustatory Dysfunction in a COVID-19 Patient with Ankylosing Spondylitis Treated with Etanercept: Case Report. *J Korean Med Sci*. 35 (21), e201.
- Lennon, J. C. (2020). Neurologic and Immunologic Complications of COVID-19: Potential Long-Term Risk Factors for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 4, (1), 217-221
- Ling, L., So, C., Shum, H. P., Chan, P. K. S., Lai, C. K. C., Kandamby, D. H., Ho, E., So, D., Yan, W. W., Lui, G., Leung, W. S., Chan, M. C., & Gomersall, C. D. (2020). Critically ill patients with COVID-19 in Hong Kong: a multicentre retrospective observational cohort study. *Crit Care Resusc*. 22 (2), 119-125.
- Lopes, J. (2020). Complicações neurológicas em pacientes infectados por Sars-Cov-2 (COVID-19). *Revista Atena*. 1 (6), 60-72.
- Loureiro B. B., Barros J. A. A., Crestani, I., Costa, C. F., & Montijo, M. M. (2021). Trombose Venosa Cerebral Pós COVID-19. In: II Congresso On-line de Neurocirurgia e Neurologia, 2ª edição, *Anais...*
- Malik, Y. A. (2020). Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays. J.Pathol*, 42 (1), 3-11.
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 77 (6), 683-690.
- McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 19 (6), 102537.
- Mehta, P., McAuley, D., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J., on behalf of the HLH Across Speciality Collaboration, UK. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 395 (10229), 1033-1034.
- Misra, S., Kolappa, K., Prasad, M., Radhakrishnan, D., Thakur, K. T., Solomon, T., Michael, B. D., Winkler, A. S., Beghi, E., Guekht, A., Pardo, C. A., Wood, G. K., Hsiang-Yi Chou, S., Fink, E. L., Schmutzhard, E., Kheradmand, A., Hoo, F. K., Kumar, A., Das, A., Srivastava, A. K., Agarwal, A., Dua, T., & Prasad, K. (2021). Frequency of neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 97 (23), e2269-e2281.
- Montalvan, V., Lee, J., Bueso, T., De Toledo, J., & Rivas, K. (2020). Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 194, 105921.

- Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., Ueno, M., Sakata, H., Kondo, K., Myose, N., Nakao, A., Takeda, M., Haro, H., Inoue, O., Suzuki-Inoue, K., Kubokawa, K., Oghihara, S., Sasaki, T., Kinouchi, H., Kojin, H., Ito, M., Onishi, H., Shimizu, T., Sasaki, Y., Enomoto, N., Ishihara, H., Furuya, S., Yamamoto, T., & Shimada, S. (2020). A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 94, 55-58.
- Munhoz, R. P., Pedroso, J. L., Nascimento, F. A., Almeida, S. M., Barsottini, O. G. P., Cardoso, F. E. C., & Teive, H. A. G. (2020). Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*. 78 (5), 290-300.
- Needham, E. J., Chou, S. H. Y., Coles, A. J., & Menon, D. K. (2020). Neurological Implications of COVID-19 Infections. *J Neurocrit Care*, 32 (3), 667-71.
- Ottaviani, D., Boso, F., Tranquillini, E., Gapeni, I., Pedrotti, G., Cozzio, S., Guarrera, G. M., & Giometto, B. (2020). Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital. *Neurol Sci*. 41, (6), 1351-1354.
- Paniz-Mondolfi, A., Bryce, C., Grimes, Z., Gordon, R. E., Reidy, J., Lednicky, J., Sordillo, E. M., & Fowkes, M. (2020). Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus -2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 92, 699-702.
- Papa, S. M., Brundin, P., Fung, V. S. C., Kang, U. J., Burn, D. J., Colosimo, C., Chiang, H. L., Alcalay, R. N., Trenkwalder, C., & MDS-Scientific Issues Committee. (2020). Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease and Movement Disorders. *Mov Disord*. 35 (5), 711-715.
- Perrin, R., Riste, L., Hann, M., Walther, A., Mukherjee, A., & Heald, A. (2020). Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Med Hypotheses*. 144, 110055.
- Pleasure, S. J., Green, A. J., & Josephson, S. A. (2020). The Spectrum of Neurologic Disease in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic Infection: Neurologists Move to the Frontlines. *JAMA Neurol*. 77 (6), 679-680.
- Poillon, G., Obadia, M., Perrin, M., Savatovsky, J., & Lecler, A. (2021). Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19 infection: Causality or coincidence? *Journal of Neuroradiology*, 48, (2), 121-124.
- Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S., & Griffith, B. (2020). COVID-19- associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 31, 201187.
- Prazer, S. J., Green, A. J., & Josephson, S. A. (2020). The Spectrum of Neurologic Disease in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic Infection: Neurologists Move to the Frontlines. *JAMA Neurol*. 77 (6), 679-680.
- Salian, V. S., Wright, J. A., Vedell, P. T., Nair, S., Li, C., Kandimalla, M., Tang, X., Carmona Porquera, E. M., Kalari, K. R., & Kandimalla, K. K. (2021). COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm*. 18 (3), 754-771.
- Sharifian-Dorche, M., Huot, P., Oshero, M., Wen, D., Saveriano, A., Giacomini, P. S., Antel, J. P., & Mowla, A. Neurological complications of coronavirus infection, a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 417, 117085.
- Toscano, G., Palmerini, F., Ravaglia, S., Ruiz, L., Invernizzi, P., Cuzzoni, M. G., Franciotta, D., Baldanti, F., Daturi, R., Postorino, P., Cavallini, A., & Micieli, G. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*, 382, (26), 2574-2576.
- Vandervorst, F., Guldorf, K., Peeters, I., Vanderhasselt, T., Michiels, K., Berends, K. J., Van Laethem, J., Pipeleers, L., Vincken, S., Seynaeve, L., & Engelborghs, S. (2020). Encephalitis associated with the SARS-CoV-2 virus: A case report. *Interdiscip Neurosurg*. 22, 100821.
- Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*, 25 (3), 278-80.
- Wang, L. (2018). Guillain-Barre Syndrome following viral infections: considerations for future treatment and research. *Explor Res Hypothesis Med*. v. 3, n. 1, p. 4-5, 2018.
- Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 395 (10223), 470-73.
- Wang, Z., Yang, Y., Liang, X., Gao, B., Liu, M., Li, W., Chen, Z., & Wang, Z. (2020). COVID-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management. *Front Neurol*. 11, 1152.
- Wu, Y. C., Chen, C. S., & Chan, Y. J. (2020). The outbreak of COVID-19: An overview. *Journal of the Chinese Medical Association*. 83 (3), 217-220.
- Xiong, M., Liang, X., & Wei, Y. D. (2020). Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *British Journal of Haematology*, 189(6), 1050-1052.
- Zhao, H., Shen, D., Zhou, H., Liu, J., & Chen, S. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 19, (5), 383-4.