

Investigação de manifestações neurológicas em pacientes admitidos com infecção COVID-19 no Hospital de Urgência de Teresina

Investigation of neurological manifestations in patients admitted with COVID-19 infection at Teresina Emergency Hospital

Investigación de las manifestaciones neurológicas en pacientes ingresados con infección por COVID-19 en Hospital de Urgencias de Teresina

Recebido: 22/06/2022 | Revisado: 21/07/2022 | Aceito: 01/08/2022 | Publicado: 10/08/2022

Denise Maria Meneses Cury Portela

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5511-5778>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: denise.portela@uninovafapi.edu.br

María Eduarda Gomes Policarpo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2288-8720>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: dudagpolicarpo@gmail.com

Resumo

Objetivo: analisar a frequência de manifestações neurológicas da COVID-19 em pacientes internados no Hospital de Urgência de Teresina, descrevendo as diferentes manifestações neurológicas e suas correlações com idade, sexo e histórico de hipertensão e diabetes. *Metodologia:* Trata-se de um estudo transversal, descritivo e quantitativo realizado durante os meses de junho de 2021 a abril de 2022. A coleta de dados ocorreu no serviço de arquivamento de prontuários (SAME) no Hospital de Urgência de Teresina (HUT) em Teresina-PI durante os meses de agosto e setembro de 2021. Para a pesquisa, analisou-se 253 prontuários de pacientes diagnosticados com COVID-19, selecionados aleatoriamente entre os 736 atendidos no HUT entre 1º de março de 2020 e 30 de setembro de 2020. Variáveis analisadas: diagnóstico de COVID-19, teste diagnóstico, idade, sexo, presença de manifestações neurológicas, diabetes, hipertensão. *Resultado:* 50,2% dos prontuários analisados possuíam manifestações neurológicas, sendo catalogadas 40 sintomas neurológicos diferentes. Não foi possível estabelecer uma relação estatística entre idade, sexo e presença de hipertensão arterial sistêmica com os sintomas neurológicos, mas há evidências sobre a diabetes mellitus influenciar a presença dos sintomas catalogados. *Conclusão:* Os sintomas neurológicos possuem presença considerável para o estabelecimento da doença e sua evolução, sendo RNC, convulsões, anosmia e ageusia os mais comuns. Foi possível correlacionar a presença de diabetes com os sintomas apresentados. Os sintomas neurológicos apresentam ligações diretas com a invasão neurológica do COVID-19.

Palavras-chave: Manifestações neurológicas; COVID-19.

Abstract

Objective: to analyze the frequency of neurological manifestations of COVID-19 in patients admitted to the Hospital de Urgência de Teresina, describing the different neurological manifestations and their correlations with age, gender, and history of hypertension and diabetes. *Methodology:* This is a cross-sectional, descriptive and quantitative study conducted during the months of June 2021 to April 2022. Data collection occurred in the medical record archiving service (SAME) at the Hospital de Urgência de Teresina (HUT) in Teresina-PI during the months of August and September 2021. For the research, we analyzed 253 medical records of patients diagnosed with COVID-19, randomly selected among the 736 seen at the HUT between March 1, 2020 and September 30, 2020. Variables analyzed: diagnosis of COVID-19, diagnostic test, age, gender, presence of neurological manifestations, diabetes, hypertension. *Results:* 50.2% of the analyzed medical records had neurological manifestations, and 40 different neurological symptoms were catalogued. It was not possible to establish a statistical relationship between age, gender and presence of hypertension with neurological symptoms, but there is evidence about diabetes mellitus influencing the presence of the catalogued symptoms. *Conclusion:* Neurological symptoms have considerable presence for the establishment of the disease and its evolution, with RNC, seizures, anosmia and ageusia being the most common. It was possible to correlate the presence of diabetes with the symptoms presented. The neurological symptoms show direct links with the neurological invasion of COVID-19.

Keywords: Neurological manifestations; COVID-19.

Resumen

Objetivo: analizar la frecuencia de las manifestaciones neurológicas del COVID-19 en pacientes ingresados en el Hospital de Urgencia de Teresina, describiendo las diferentes manifestaciones neurológicas y sus correlaciones con la edad, el sexo y los antecedentes de hipertensión y diabetes. *Metodología:* Se trata de un estudio transversal, descriptivo y cuantitativo realizado durante los meses de junio de 2021 a abril de 2022. La recogida de datos se realizó en el servicio de archivo de historias clínicas (SAME) del Hospital de Urgencias de Teresina (HUT) en Teresina-PI durante los meses de agosto y septiembre de 2021. Para la investigación, se analizaron 253 historias clínicas de pacientes diagnosticados con COVID-19, seleccionados al azar entre los 736 atendidos en el HUT entre el 1 de marzo de 2020 y el 30 de septiembre de 2020. Variables analizadas: diagnóstico de COVID-19, prueba diagnóstica, edad, sexo, presencia de manifestaciones neurológicas, diabetes, hipertensión. *Resultados:* El 50,2% de las historias clínicas analizadas tenían manifestaciones neurológicas, catalogándose 40 síntomas neurológicos diferentes. No fue posible establecer una relación estadística entre la edad, el sexo y la presencia de hipertensión con los síntomas neurológicos, pero hay pruebas sobre la influencia de la diabetes mellitus en la presencia de los síntomas catalogados. *Conclusión:* Los síntomas neurológicos tienen una presencia considerable para el establecimiento de la enfermedad y su evolución, siendo los más comunes la RNC, las convulsiones, la anosmia y la ageusia. Fue posible correlacionar la presencia de diabetes con los síntomas presentados. Los síntomas neurológicos presentan vínculos directos con la invasión neurológica de COVID-19

Palabras clave: Manifestaciones neurológicas; COVID-19.

1. Introdução

No final de 2019, foram reportados casos em Wuhan, na China, sobre uma pneumonia de etiologia desconhecida e que se espalhou rapidamente para outras províncias, sendo reconhecida pela OMS em 7 de janeiro de 2020 como 2019nConv, como dito em Ge (2020). Conforme a situação piorou, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus renomeou o vírus para síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-Cov-2) e a doença causada por este coronavírus (COVID-19) foi considerada uma pandemia pela OMS, segundo Ge (2020). Ge (2020) atribui o início da epidemia ao consumo de animais selvagens, sendo amostras ambientais do mercado do peixe de Huanan testadas positivas para SARS-CoV-2, porém os animais específicos associados ao vírus não puderam ser identificados. Até junho de 2020, de acordo com Long (2022), a situação agravou-se consideravelmente, com 287 milhões de casos confirmados ao redor do mundo e mais de 5.4 milhões de mortes registradas até 31 de dezembro de 2021, sendo que de acordo com Shi (2020), com exceção da Antártica, há relatos de casos em todos os continentes pelo globo.

Como dito em Divani (2020), o SARS-Cov-2 pertence à família Coronavírus, assim como o SARS-CoV e o MERS-CoV, dois vírus que possuem manifestações neurológicas documentadas, porém consideradas raras. Porém Divani 2020 reflete sobre os impactos de uma pandemia, onde raras complicações ainda significam um grande número de casos.

“As rotas principais de transmissão do vírus COVID-19 são gotículas respiratórias e contato direto entre pessoas, sendo outras potenciais rotas aerossóis e transmissão fecal-oral” (SHI, 2020). A grande facilidade de transmissão tornou-se possível que a doença se tornasse uma pandemia mundial, além de que Yi (2020) abrange que idade, sexo, comorbidades e complicações, achados laboratoriais anormais, uso de esteroides e estresse mental associam-se com um prognóstico diferente para cada caso. No Brasil, Noronha (2020) expõe que o sistema de saúde público não está preparado para atender a demanda potencial gerada pela pandemia, visto que “20% dos pacientes de COVID-19 desenvolvem doença respiratória severa” (SHI, 2020), por isso, mesmo que “a fatalidade da doença em si seja apenas 2% a 3%, a pandemia associada pode ser bem mais severa” (SHI, 2020). A previsão de Shi demonstrou-se correta, com o Brasil, em janeiro de 2022, sendo o segundo país com mais mortes ao redor do mundo, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Oliveira (2020) descreve que o diagnóstico de COVID-19 é baseado na histórica clínica e epidemiológica do paciente, junto com exames auxiliares como o raio-X de tórax e a tomografia de tórax. Porém o exame padrão ouro para diagnóstico é o RT-PCR, feito através da extração de RNA das secreções da nasofaringe e orofaringe, seguido pela conversão do RNA em DNA complementar (cDNA), que vai para amplificação. A técnica é possível pois em janeiro de 2020 foi feito o sequenciamento do genoma do vírus. Outros exames são os testes de ELISA, que usam plasma e detectam anticorpos IGM e

IGG contra o vírus e os testes de imunocromatografia, os famosos testes rápidos, que podem ser feitos com muco ou plasma e possuem a menor sensibilidade e especificidade dos três.

No corpo humano, o vírus SARS-CoV-2 invade a célula hospedeira através dos receptores da enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que está presente em diversos órgão e na estrutura endotelial e arterial de células musculares lisas, causando disfunção mitocondrial e desregulando a ECA2, o que leva a neuroinflamação, estresse oxidativo, resposta trombótica e vasodilatação, mecanismo explicado em Divani (2020).

Os principais sintomas da infecção, segundo Ge (2020) incluem febre, tosse, dispneia, mialgia, expectoração e dor de cabeça. Rinorreia, odinofagia, angina, hemoptise, diarreia e náusea são menos comuns. Nos exames laboratoriais podemos encontrar comumente leucopenia, trombocitopenia e especialmente linfopenia. Baj (2020) fala sobre os sintomas radiológicos habituais de serem identificado como pneumonia bilateral e no exame de tomografia computadorizada, sombras irregulares bilaterais e opacidade em vidro fosco.

Por fim, tanto Carod-Artal (2020) quando Ahmed (2020) descrevem os achados neurológicos que serão tratados neste artigo e Nepal (2020) divide as manifestações neurológicas em três tipos: as manifestações do sistema nervoso central, do sistema nervoso periférico e as manifestações musculoesqueléticas. Os principais sintomas variam desde sintomas inespecíficos e sistêmicos, segundo Carod-Artal (2020) até encefalopatias, como encefalite, anosmia, hiposmia, meningite viral, encefalomielite aguda pós-disseminada, Síndrome de Guillain-Barré e doença cerebrovascular aguda (Ahmed, 2020) ou convulsões, e acidentes vascular encefálicos isquêmicos ou hemorrágicos (Nogueira, 2021). Entre os sintomas musculoesqueléticos, Nepal (2020) descreve como principais a mialgia, a miosite e a rabdomiólise.

D (2021) relata sobre os múltiplos fatores que podem causar manifestações neurológicas, sendo eles, danos a receptores específicos, hipóxia secundária, injúria por citocinas e invasão neural pelo vírus através do nervo e bulbo olfatório, agravados por neurotropismo e por distúrbio de coagulação, imunológicos ou inflamatórios (NOGUEIRA 2021).

Pensando sobre as consequências, ainda atuais, do COVID-19, assim como seu impacto tanto sobre os pacientes quanto aos profissionais de saúde ao lidar com uma doença de manifestações e sequelas variadas, o estudo propõe-se a analisar a frequência de manifestações neurológicas da COVID-19 em pacientes internados no Hospital de Urgência de Teresina, afim de estudar e complementar o tema, que apesar de já vastamente discutido na pandemia, ainda carece de estudos descritivos e estatísticos na literatura.

Secundariamente, o estudo também descreve diferentes manifestações neurológicas e suas correlações com idade, sexo e histórico de hipertensão e diabetes, permitindo um olhar mais aprofundado e enriquecido para a literatura.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e quantitativo, com metodologia baseada na obra de Severino (2017), realizado durante os meses de junho de 2021 a abril de 2022. A coleta de dados ocorreu no serviço de arquivamento de prontuários (SAME) no Hospital de Urgência de Teresina (HUT) em Teresina-PI durante os meses de agosto e setembro de 2021. Para a pesquisa, analisou-se 253 prontuários de pacientes diagnosticados com COVID-19, selecionados aleatoriamente entre os 736 atendidos no HUT entre 1º de março de 2020 e 30 de setembro de 2020.

Para o cálculo do tamanho da amostra foi usada a fórmula:

$$n = (z^2 \cdot 0,25 \cdot N) / (E^2(N-1) + z^2 \cdot 0,25) = (1,96^2 \cdot 0,25 \cdot 736) / (0,05^2 \cdot 735 + 1,96^2 \cdot 0,25) = 253,$$

na qual, z é o valor crítico, E a margem de erro e N o tamanho da população, considerando o grau de confiança de 95% ($z=1,96$), margem de erro $E = 5\%$ e $N = 736$.

Os prontuários foram disponibilizados pelo hospital e o anonimato dos pacientes foi resguardado pelo funcionário do serviço de arquivamento de prontuários, responsável pela entrega destes sem dados críticos de identificação do paciente,

estando de acordo com a Resolução CNS no 466, de 12 de dezembro de 2012, dispensando assim o termo de consentimento livre e esclarecido. Não havia, na amostra fornecida, arquivos de pacientes menores de 18, assim, não existiu necessidade do uso dos documentos do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, conforme previsto pelo CEP nessa situação.

Incluiu-se na pesquisa todos os pacientes que foram diagnosticados com COVID-19 por meio dos testes de RT-PCR, teste de ELISA ou testes de imunocromatografia. Os critérios de exclusão foram prontuários ilegíveis e/ou incompletos.

A coleta de dados foi feita por meio de um formulário preparado pelos pesquisadores, o qual possuía as variáveis a serem analisadas de forma individual em cada paciente, sendo essas: se o paciente foi diagnosticado com COVID-19, qual o tipo de teste responsável pela a confirmação do diagnóstico, sua idade, seu sexo e se havia presença de pelo menos uma manifestação neurológica. Se resposta afirmativa a última pergunta, o formulário possuía também espaços tanto para catalogação de sintomas neurológicos, quanto para identificação de história patológica pregressa de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM).

Quanto ao levantamento das alterações neurológicas, houve o cuidado por parte dos pesquisadores de identificar as diferentes manifestações em cada arquivo, fazendo seu registro em formulário identicamente a como descritas em prontuário e evitando repetições de sinais e sintomas em um mesmo paciente.

Os dados coletados foram submetidos a uma análise estatística descritiva através das frequências absolutas e relativas para descrever e listar dados relativos à frequência de manifestações neurológicas em pacientes com COVID-19. Para correlacionar variáveis, usou-se o Teste Qui-Quadrado ou teste G, com grau de confiança 95%. O processamento foi feito através da planilha Excel e do Programa SPSS. Os resultados estão sendo apresentados em forma de tabelas.

A pesquisa resguarda os princípios éticos previstos na Resolução 196/96, tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Uninovafapi, sob o CAAE: 45111121.4.0000.5210, estando de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo não gerou conflito de interesses.

3. Resultados

O hospital disponibilizou inicialmente 253 prontuários, sem dados de identificação, de pacientes internados no Hospital de Urgência de Teresina (HUT) durante o período de março de 2020 a setembro de 2020. Após análise, constatou-se que todos os prontuários se encaixavam no critério de inclusão, sendo assim, avaliados através de formulário.

Entre os 253 prontuários analisados, a idade dos pacientes variou bastante, com mínimo de 18 anos e máximo de 95 anos. Os dados sobre idade e sexo estão agrupados na Tabela 1.

Tabela 1 – Número e proporção de prontuários analisados de acordo com idade e sexo.

Variável	Frequência	%	
Faixa Etária	18 a 30 anos	11	4,3%
	31 a 43 anos	29	11,5%
	44 a 56 anos	40	15,8%
	57 a 69 anos	65	25,7%
	70 a 82 anos	66	26,1%
	83 a 95 anos	42	16,6%
Sexo	Feminino	111	43,9%
	Masculino	142	56,1%

Fonte: Autores.

Percebe-se destaque da faixa de idade 70 a 82 anos, a mais predominante, com 66 (26,1%) pertencentes a este grupo. Além disso, salienta-se também a predominância de idosos entre os perfis de internados, responsáveis por 173 (68,4%) dos arquivos estudados. Em relação ao sexo, houve sobressalência masculina, com 142 prontuários (56,1%). (Tabela 1).

O COVID-19 pode ser diagnosticado através dos testes de imunocromatografia, RT-PCR e teste de Elisa. Os dados sobre a predominância de cada teste na amostra analisada apresentam-se na Tabela 2. No presente estudo, todos os prontuários da amostra possuíam teste positivo para Covid, sendo separados entre os que possuíam manifestações neurológicas descritas em prontuário e os que não possuíam manifestações neurológicas descritas, como mostrado na Tabela 3. Dentre os que possuíam manifestações neurológicas, caracterizou-se aqueles que possuíam HAS e/ou diabetes na Tabela 4.

Tabela 2 – Número e proporção dos métodos diagnósticos utilizados para diagnóstico de COVID-19.

Variável	Frequência	%	
Método Diagnóstico	Imunocromatografia	112	44,3%
	RT PCR	121	47,8%
	Teste de Elisa	20	7,9%

Fonte: Autores.

Tabela 3 – Prevalência de manifestações neurológicas.

Variável	Frequência	%	
Sintomas Neurológicos	Ausência	126	49,8%
	Presença	127	50,2%

Fonte: Autores.

Tabela 4 – Frequência de histórico de HAS e DM em pacientes com presença de manifestações neurológicas.

Variável	Frequência	%	
Hipertensão arterial sistêmica	Ausência	56	44,1%
	Presença	71	55,9%
Diabetes Mellitus	Ausência	75	59,1%
	Presença	52	40,9%

Fonte: Autores.

Os testes de imunocromatografia e RT-PCR tiveram predominância entre os prontuários analisados, com 112 (44,3%) e 121 (47,8%), respectivamente. O teste de Elisa possuiu pouca relevância nesse contexto, com apenas 20 (7,9%) pacientes diagnosticados através deste método (Tabela 2). Os sintomas neurológicos estiveram presentes de forma equilibrada, com 127 (50,2%) possuindo pelo menos uma manifestação neurológica e estiveram ausentes em 126 (49,8%) (Tabela 3). Entre os pacientes com sintomas neurológicos, 56 (44,1%) não apresentavam histórico de HAS e 71 (55,9%) já a possuíam, situação que difere da diabetes mellitus DM, em que 52 (40,9%) padeciam da doença, sobressaindo o grupo sem histórico de DM, com 75 (59,1%) pacientes (Tabela 4).

Entre os pacientes com manifestações neurológicas, foram identificadas quarenta alterações neurológicas, considerando na análise, os diversos tipos de sinais e sintomas já amplamente conhecidos na literatura. Esses sintomas e suas

frequências estão pormenorizados na Tabela 5.

Tabela 5 – Tipos de manifestações neurológicas encontradas e suas frequências.

	Frequência	%	
Sintomas	Afasia	5	2,0%
	Desorientação	10	4,0%
	Disartria	3	1,2%
	Parestesia	1	0,4%
	Hemorragia subaracnóidea	11	4,3%
	Hemoventrículo	5	2,0%
	Diminuição da acuidade visual	2	0,8%
	Vômitos incoercíveis	3	1,2%
	Sincope	6	2,4%
	Hiporreflexia	2	0,8%
	Convulsões tônico-clônicas	20	7,9%
	Paralisia do vi par craniano	1	0,4%
	Acidente vascular encefálico hemorrágico	1	0,4%
	Hemorragia subdural	4	1,6%
	Delirium Hiperativo	4	1,6%
	Dislalia	2	0,8%
	Desvio de comissura labial	4	1,6%
	Encefalopatia	4	1,6%
	Edema cerebral	2	0,8%
	Hiposmia	1	0,4%
	Pupilas anisocóricas	2	0,8%
	Hemiparesia	13	5,1%
	Desvio olhar a esquerda	1	0,4%
	Convulsão focal	1	0,4%
	Tontura	6	2,4%
	Zumbido	1	0,4%
	Nistagmo	1	0,4%
	Ausência de reflexo córneo-palpebral	1	0,4%
	Midríase	1	0,4%
	Ageusia	18	7,1%
	Incontinência urinária	1	0,4%
	Miose	1	0,4%
	Rebaixamento do nível de consciência	75	29,6%
	Disfasia	1	0,4%
	Acidente vascular encefálico isquêmico	7	2,8%
	Anosmia	19	7,5%
	Mialgia	9	3,6%
	Astenia	8	3,2%
	Agitação	3	1,2%
	Cefaleia	18	7,1%

Fonte: Autores.

Evidencia-se na pesquisa o rebaixamento do nível de consciência (RNC) como a manifestação neurológica mais presente, com 75 (29,6%) dos pacientes apresentando-a. Além disso, convulsões tônico-clônicas, anosmia, ageusia e cefaleia também demonstraram porcentagens expressivas, esses consistindo os únicos outros sintomas registrados em mais de 15 pacientes. Em contrapartida, treze sintomas foram catalogados em apenas um paciente (0,4%), sendo eles: Parestesia, paralisia do VI par craniano, acidente vascular encefálico hemorrágico, hiposmia, desvio olhar a esquerda, convulsão focal, zumbido, nistagmo, ausência de reflexo córneo-palpebral, midríase, incontinência urinária, miose, disfasia. (Tabela 5)

As diferentes manifestações neurológicas foram correlacionadas com idade, histórico de hipertensão e diabetes, os dados estão esmiuçados na Tabela 6, na Tabela 7 e na Tabela 8, respectivamente.

Tabela 6 – Correlação entre a frequência de manifestações neurológicas em diferentes faixas etárias.

	Faixa Etária			
	Menor que 50 anos		50 anos ou mais	
	Frequência	%	Frequência	%
Afasia	1	1,8%	4	2,0%
Desorientação	2	3,6%	8	4,0%
Disartria	0	0,0%	3	1,5%
Parestesia	0	0,0%	1	0,5%
Hemorragia subaracnóidea	6	10,9%	5	2,5%
Hemoventrículo	2	3,6%	3	1,5%
Diminuição da acuidade visual	1	1,8%	1	0,5%
Vômitos incoercíveis	3	5,5%	0	0,0%
Sincope	0	0,0%	6	3,0%
Hiporreflexia	0	0,0%	2	1,0%
Convulsões tônico-clônicas	3	5,5%	17	8,6%
Paralisia do vi par craniano	0	0,0%	1	0,5%
Acidente vascular encefálico hemorrágico	0	0,0%	1	0,5%
Hemorragia subdural	1	1,8%	3	1,5%
Delirium Hiperativo	1	1,8%	3	1,5%
Dislalia	0	0,0%	2	1,0%
Desvio de comissura labial	0	0,0%	4	2,0%
Encefalopatia	1	1,8%	3	1,5%
Edema cerebral	1	1,8%	1	0,5%
Hiposmia	0	0,0%	1	0,5%
Pupilas anisocóricas	1	1,8%	1	0,5%
Hemiparesia	2	3,6%	11	5,6%
Desvio olhar a esquerda	1	1,8%	0	0,0%
Convulsão focal	1	1,8%	0	0,0%
Tontura	0	0,0%	6	3,0%
Zumbido	0	0,0%	1	0,5%
Nistagmo	0	0,0%	1	0,5%
Ausência de reflexo córneo-palpebral	0	0,0%	1	0,5%
Midríase	1	1,8%	0	0,0%
Ageusia	2	3,6%	16	8,1%
Incontinência urinária	0	0,0%	1	0,5%
Miose	0	0,0%	1	0,5%
Rebaixamento do nível de consciência	12	21,8%	63	31,8%
Disfasia	0	0,0%	1	0,5%
Acidente vascular encefálico isquêmico	0	0,0%	7	3,5%
Anosmia	2	3,6%	17	8,6%
Mialgia	0	0,0%	9	4,5%
Astenia	2	3,6%	6	3,0%
Agitação	0	0,0%	3	1,5%
Cefaleia	4	7,3%	14	7,1%

Teste G (William s): valor de p = 0,5185. Fonte: Autores.

Tabela 7 – Correlação entre sexo e a frequência de manifestações neurológicas.

	Sexo			
	Feminino		Masculino	
	Frequência	%	Frequência	%
Afasia	2	1,8%	3	2,1%
Desorientação	5	4,5%	5	3,5%
Disartria	2	1,8%	1	0,7%
Parestesia	1	0,9%	0	0,0%
Hemorragia subaracnóidea	5	4,5%	6	4,2%
Hemoventrículo	4	3,6%	1	0,7%
Diminuição da acuidade visual	2	1,8%	0	0,0%
Vômitos incoercíveis	2	1,8%	1	0,7%
Sincope	3	2,7%	3	2,1%
Hiporreflexia	0	0,0%	2	1,4%
Convulsões tônico-clônicas	7	6,3%	13	9,2%
Paralisia do vi par craniano	0	0,0%	1	0,7%
Acidente vascular encefálico hemorrágico	0	0,0%	1	0,7%
Hemorragia subdural	0	0,0%	4	2,8%
Delirium Hiperativo	2	1,8%	2	1,4%
Dislalia	1	0,9%	1	0,7%
Desvio de comissura labial	2	1,8%	2	1,4%
Encefalopatia	1	0,9%	3	2,1%
Edema cerebral	1	0,9%	1	0,7%
Sintomas Hiposmia	1	0,9%	0	0,0%
Pupilas anisocóricas	0	0,0%	2	1,4%
Hemiparesia	5	4,5%	8	5,6%
Desvio olhar a esquerda	1	0,9%	0	0,0%
Convulsão focal	0	0,0%	1	0,7%
Tontura	1	0,9%	5	3,5%
Zumbido	1	0,9%	0	0,0%
Nistagmo	0	0,0%	1	0,7%
Ausência de reflexo córneo-palpebral	0	0,0%	1	0,7%
Midríase	1	0,9%	0	0,0%
Ageusia	8	7,2%	10	7,0%
Incontinência urinária	1	0,9%	0	0,0%
Miose	0	0,0%	1	0,7%
Rebaixamento do nível de consciência	36	32,4%	39	27,5%
Disfasia	1	0,9%	0	0,0%
Acidente vascular encefálico isquêmico	3	2,7%	4	2,8%
Anosmia	10	9,0%	9	6,3%
Mialgia	5	4,5%	4	2,8%
Astenia	2	1,8%	6	4,2%
Agitação	0	0,0%	3	2,1%
Cefaleia	9	8,1%	9	6,3%

Teste G: valor de p = 0,2244. Fonte: Autores.

Tabela 8 – Correlação entre a frequência de manifestações neurológicas e presença de histórico de HAS.

	Hipertensão arterial sistêmica			
	Ausência		Presença	
	Frequência	%	Frequência	%
Afasia	2	3,6%	3	4,2%
Desorientação	4	7,1%	6	8,3%
Disartria	1	1,8%	2	2,8%
Parestesia	1	1,8%	0	0,0%
Hemorragia subaracnóidea	7	12,5%	4	5,6%
Hemoventrículo	3	5,4%	2	2,8%
Diminuição da acuidade visual	1	1,8%	1	1,4%
Vômitos incoercíveis	2	3,6%	1	1,4%
Sincope	1	1,8%	5	6,9%
Hiporreflexia	0	0,0%	2	2,8%
Convulsões tônico-clônicas	9	16,1%	11	15,3%
Paralisia do vi par craniano	0	0,0%	1	1,4%
Acidente vascular encefálico hemorrágico	0	0,0%	1	1,4%
Hemorragia subdural	3	5,4%	1	1,4%
Delirium Hiperativo	0	0,0%	4	5,6%
Dislalia	0	0,0%	2	2,8%
Desvio de comissura labial	0	0,0%	4	5,6%
Encefalopatia	3	5,4%	1	1,4%
Edema cerebral	0	0,0%	2	2,8%
Sintomas Hiposmia	1	1,8%	0	0,0%
Pupilas anisocóricas	2	3,6%	0	0,0%
Hemiparesia	3	5,4%	10	13,9%
Desvio olhar a esquerda	0	0,0%	1	1,4%
Convulsão focal	1	1,8%	0	0,0%
Tontura	1	1,8%	5	6,9%
Zumbido	1	1,8%	0	0,0%
Nistagmo	0	0,0%	1	1,4%
Ausência de reflexo córneo-palpebral	1	1,8%	0	0,0%
Midríase	0	0,0%	1	1,4%
Ageusia	8	14,3%	10	13,9%
Incontinência urinária	0	0,0%	1	1,4%
Miose	0	0,0%	1	1,4%
Rebaixamento do nível de consciência	37	66,1%	38	52,8%
Disfasia	0	0,0%	1	1,4%
Acidente vascular encefálico isquêmico	3	5,4%	4	5,6%
Anosmia	8	14,3%	11	15,3%
Mialgia	4	7,1%	5	6,9%
Astenia	4	7,1%	4	5,6%
Agitação	1	1,8%	2	2,8%
Cefaléia	3	5,4%	15	20,8%

Teste G (Williams): valor de $p = 0,2391$. Fonte: Autores.

Ao correlacionar manifestações neurológicas com idade, sexo, histórico de hipertensão e diabetes, os resultados mostram as frequências com a quantidade absoluta dos pacientes que demonstraram cada alteração e sua porcentagem em cada grupo. Podemos perceber, por exemplo, que cefaleia, apesar de possuir uma frequência absoluta muito maior entre os maiores de 50 anos (14) comparada aos menores de 50 anos (4), possui uma frequência relativa parecida entre os dois grupos (7,3% em menores de 50 anos e 7,1% em maiores de 50 anos). Em síntese, a presença de cefaleia se equiparou nos dois grupos. (Tabela 6).

No entanto, ao aplicarmos o teste G para verificar se há relação de casualidade entre a frequência dos sintomas neurológicos e as variáveis de sexo, idade e histórico de hipertensão, os resultados não são favoráveis, demonstrando um valor de $p > 0,05$, ou seja, as manifestações neurológicas da COVID-19 aqui apresentadas não demonstram, estatisticamente, relação direta com alterações de idade, sexo ou presença de hipertensão.

Por fim, correlacionou-se os sintomas neurológicos com histórico de DM, descrito na Tabela 8, em que, diferentemente, apresenta-se com evidências de causalidade. Estatisticamente, seu valor de $p = 0,0228$ demonstra uma relação entre a presença e ausência de diabetes para o aparecimento de sintomas.

Tabela 9 – Correlação entre a frequência de manifestações neurológicas e presença de histórico de DM.

	Diabetes Mellitus			
	Ausência		Presença	
	Frequência	%	Frequência	%
Afasia	5	6,7%	0	0,0%
Desorientação	5	6,7%	5	9,4%
Disartria	2	2,7%	1	1,9%
Parestesia	1	1,3%	0	0,0%
Hemorragia subaracnóidea	9	12,0%	2	3,8%
Hemoventrículo	5	6,7%	0	0,0%
Diminuição da acuidade visual	2	2,7%	0	0,0%
Vômitos incoercíveis	3	4,0%	0	0,0%
Síncope	2	2,7%	4	7,5%
Hiporreflexia	2	2,7%	0	0,0%
Convulsões tônico-clônicas	14	18,7%	6	11,3%
Paralisia do vi par craniano	1	1,3%	0	0,0%
Acidente vascular encefálico hemorrágico	1	1,3%	0	0,0%
Hemorragia subdural	2	2,7%	2	3,8%
Delirium Hiperativo	2	2,7%	2	3,8%
Dislalia	0	0,0%	2	3,8%
Desvio de comissura labial	0	0,0%	4	7,5%
Encefalopatia	3	4,0%	1	1,9%
Edema cerebral	0	0,0%	2	3,8%
Sintomas Hiposmia	1	1,3%	0	0,0%
Pupilas anisocóricas	2	2,7%	0	0,0%
Hemiparesia	5	6,7%	8	15,1%
Desvio olhar a esquerda	1	1,3%	0	0,0%
Convulsão focal	1	1,3%	0	0,0%
Tontura	1	1,3%	5	9,4%
Zumbido	0	0,0%	1	1,9%
Nistagmo	0	0,0%	1	1,9%
Ausência de reflexo córneo-palpebral	1	1,3%	0	0,0%
Midríase	1	1,3%	0	0,0%
Ageusia	7	9,3%	11	20,8%
Incontinência urinária	0	0,0%	1	1,9%
Miose	1	1,3%	0	0,0%
Rebaixamento do nível de consciência	47	62,7%	28	52,8%
Disfasia	1	1,3%	0	0,0%
Acidente vascular encefálico isquêmico	3	4,0%	4	7,5%
Anosmia	8	10,7%	11	20,8%
Mialgia	3	4,0%	6	11,3%
Astenia	6	8,0%	2	3,8%
Agitação	2	2,7%	1	1,9%
Cefaleia	12	16,0%	6	11,3%

Teste G (Williams): valor de p = 0,0228. Fonte: Autores.

Observa-se que pacientes que possuem DM com comorbidade demonstraram maiores frequências relativas de

anosmia (20,8%) e ageusia (20,8%). Concomitantemente, a ausência de DM revelou uma frequência relativa maior em convulsões tônico-clônicas (18,7%) e cefaleia (16%). (Tabela 8).

4. Discussão

Segundo Khatoon (2022) e Taga (2022), a ideia de que o SARS-CoV-2 possui capacidade de invasão neurológica baseou-se no fato que, tanto o MERS-CoV, quanto o SARS-CoV, vírus da mesma família, possuem natureza neuroinvasiva e entram pelo corpo por rotas diretas e indiretas. Para entender os sintomas, é preciso entender como eles originam-se.

A infecção indireta, de acordo com López-Hortua (2022) e Khatoon(2022), ocorre pela passagem do vírus na barreira hematoencefálica, existindo duas hipóteses para a neuroinvasão: a primeira hematológica, descrita por López-Hortua (2022) e Vakili (2021), por aumento da permeabilidade hematoencefálica e consequente invasão do vírus no sistema nervoso central (SNC) através de dano por estresse oxidativo e aumento dos radicais livres, após dano mitocondrial e/ou ativação da NADPH oxidase pela alteração dos complexos de ligação devido a interação do vírus com ECA2, enzima também presente no endotélio microvascular cerebral, onde o sangue corre mais lentamente, facilitando a interação. É importante lembrar que antes do dano neuronal ocorrer, a atuação do vírus na ECA2 pode levar também a rompimento capilar, causando sangramento e consequências importantes. O processo de neuroinvasão leva ao lançamento de citocinas e substâncias inflamatórias, o que explicaria a diversidade de sintomas. Além disso, D (2021) já havia exposto que marcadores de inflamação global como as interleucinas (IL)-6, IL-12, IL-15 e marcador de necrose tumoral α (TNF- α) podem ativar células gliais e produzir respostas inflamatórias.

Kathoon (2022), Jesuthasan (2021) e López-Hortua (2022) explicam que a COVID-19 pode levar a inflamação alveolar, causando hipóxia, aumentando o metabolismo anaeróbico e consequentemente, o acúmulo ácido, a vasodilatação cerebral, o edema intersticial e obstrução do fluxo sanguíneo encefálico, levando a danos e sintomas neurológicos sem invasão neurológica em si

López-Hortua (2022) descrevem o segundo mecanismo indireto como ligado à resposta autoimune, com reação cruzada de anticorpos e autossensibilização dos leucócitos-T, sendo a migração desses leucócitos autos sensibilizados pela a barreira hematoencefálica conhecido como “Cavalo de Troia” e, apesar dos linfócitos-T favorecerem a invasão viral, o mesmo não acontece com a replicação viral. Porém essa hipótese é refutada por Taga (2022), que afirma que não há estudos demonstrando que esses anticorpos possuem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica.

O caminho direto para a neuroinvasão seria neuronal, conforme Lopez-Hortua (2022) descreve. Taga (2022) relata a hipótese do nervo olfatório, trigêmeo e os receptores gustativos serem rotas de entrada para o vírus e Vakili (2021) relata que a placa cribriforme do etmoide pode ser outra porta de entrada. O vírus entraria no sistema nervoso central por meio do transporte retrógrado axonal e transferência trans sináptica. Taga (2022) revela que nervos craniais inferiores podem ser também porta de entrada, através de sinapses por transporte anterógrado ou retrogrado por mecanismos de endocitoses e exocitoses (López-Hortua, 2022), o que poderia explicar sintomas como a hipoxia exacerbada, dispneia e a frequente ocorrência de síncope (Taga, 2022). “Diferentes mecanismos de invasão podem estar presentes no mesmo paciente” (Lopez-Hortua 2022).

No presente estudo, podemos observar que os sintomas neurológicos estiveram presentes em 50,2% dos pacientes, uma quantidade expressivamente maior do que relatada em Mao (2020), estudo feito em Wuhan, na China, em que 36,4% dos pacientes com COVID-19 manifestaram alterações no sistema nervoso. Porém em Ali (2022), uma pesquisa mais recente feita no Catar, apresentou resultados semelhantes, com 48,5% dos pacientes com alterações neurológicas variadas.

Foram catalogadas quarenta manifestações neurológicas diferentes, que segundo Mao (2020), podem ser divididas entre as que afetam o do sistema nervoso central (SNC), as que alteram o sistema nervoso periférico (SNP) e as causadoras de

prejuízo musculoesquelético.

Entre os prontuários analisados, a maioria das manifestações neurológicas registradas estavam relacionadas ao SNC, sendo as mais comuns o rebaixamento do nível de consciência (29,6%), as convulsões tônico-clônicas (7,9%) e a cefaleia (7,1%).

Rebaixamento do nível de consciência foi o achado mais frequente do estudo e, pode estar relacionado com encefalopatia, achado também encontrado na pesquisa em 4 casos (1,6%), e severidade da doença, principalmente em pacientes mais idosos (Divani, 2020; López-Hortua, 2022). Já Lopez-Hortua (2022) destaca a relação do sintoma como consequência dos danos hemorrágicos e isquêmicos cerebrovasculares. Em Divani (2020), descreve-se um estudo onde 19,6% de 841 pacientes com COVID-19 apresentaram RNC, algo parecido com a metanálise de D (2021) demonstra o sintoma bem mais frequente, com média de 4,05%, onde RNC foi encontrada em 30 estudos, com os dados agrupados mostrando uma frequência de 17,1% em média, porcentagens consideravelmente mais baixas.

As convulsões tônico-clônicas (7,9%) e convulsão focal (0,6%), devido ao baixo uso de eletroencefalograma (EEG) no hospital de estudo, podem ter tido sua representação subestimada, já que convulsões subclínicas não são encontradas e consequentemente, registradas. Enquanto Mao (2020) observou convulsões em 0,5% de 214 pacientes, a metanálise de D (2021) demonstra o sintoma com mais frequência com presença em 24 estudos e média de 4,05%, resultado mais próximo ao descrito aqui. As causas do sintoma podem variar. Vakili (2021) relata ser improvável que o vírus cause convulsões, ligando sua presença a diminuição do limiar convulsivo pela tempestade de citocinas e D (2021) descreve sobre estudos que ligam anormalidades de perfusão com a presença de convulsões, sendo as convulsões reportadas em pacientes com COVID-19 que possuíam ou não história prévia de convulsões. Segundo D (2021), as convulsões relatadas em estudos podem ser iatrogênicas, por alterações metabólicas ou consequência de encefalite.

Em relação a cefaleia, apesar da proporção relativamente alta comparada a outros sintomas documentados (7,1%), ao comparar com os dados de D (2021), onde o sintoma foi relatado em 176 estudos em proporção de 14,6% , com a metanálise de Vakili (2021), com média de 10,1%, o estudo descrito em Whittaker (2020) que relata uma predominância de cefaleia em 17% dos pacientes com COVID-19 ou com a pesquisa de Ali (2022), que descreve 10,4% a porcentagem de pacientes com cefaleias , percebe-se uma discrepância quanto o registro e prevalência do sintoma, algo já discutido em Khatoon (2022). “Cefaleias, em geral, não são consideradas sintomas específicos em nenhuma infecção viral, principalmente em estudos conduzidos em pacientes de COVID-19, tendo sido largamente reportada através do mundo, com índices desde 3% até 15% em alguns estudos” (Khatoon, 2022).

Manifestações como disartria, afasia, desvio da comissura labial, hemiparesia, podem também estar ligadas a doenças cerebrovasculares, que possuem gênese intrinsecamente ligada ao dano neurológico do COVID-19 no corpo humano, como já discutido aqui. Segundo a metanálise de Vakili (2021), alterações cerebrovasculares possuem prevalência de 4,3. Em nosso estudo, foram registrados inclusive acidentes vasculares encefálicos (AVE) tanto hemorrágico (0,4%), quanto isquêmico (2,8%), incluindo hemorragias subdurais (1,6%), hemorragias ventriculares (2%), hemorragias subaracnóideas (4,3%) e até mesmo edema cerebral (0,8%). Os dados são compatíveis aos encontrados por Ali (2022) em que há uma predominância de 4,6% de AVE isquêmicos e 0,7% de hemorrágicos. Já D (2021) demonstrou uma ocorrência maior de AVE, com média de 9,9%, variando de 6,8% até 13,4%.

Entre os sintomas do SNP, a ageusia (7,1%) e anosmia (7,5%) aparecem como os mais marcantes e também possuem ligação direta com a invasão neurológica do SARS-CoV-2. Na pesquisa de Ali (2022), foram encontradas porcentagens mais baixas, com 2,9% dos pacientes com anosmia e 1,4% com ageusia. Khatoon (2022) relata sobre um estudo italiano em que 33,9% dos pacientes infectados com COVID-19 possuíam alteração de olfato ou paladar, com 18,3% experimentando ambos em Divani (2020), um estudo hispânico analisado demonstra a presença de anosmia e disgeusia em 4,9% dos pacientes e “por

razões desconhecidas, sintomas olfatórios estão fortemente associados às disfunções gustatórias.” (Taga 2022).

Os sintomas musculoesqueléticos estão representados pela mialgia, com 3,6%, porcentagem bem menor que a relatada na metanálise de D (2021), com média de 21,4%. Porém, Taga (2022) relata que mialgia, apesar de ser um achado comum, não se correlaciona clinicamente ou histologicamente com dano muscular ou severidade da infecção, além de não predizer o diagnóstico.

O estudo falhou em encontrar correlações estatísticas dos sintomas e variáveis como idade, sexo e presença de hipertensão, porém há correlação a presença de DM com os sintomas, algo no qual é necessário aprofundamento para possível discussão, visto que, Jesuthasan (2021) já discute como a COVID-19 pode predispor a AVE através de um mecanismo ainda não esclarecido, porém que podem ser agravados por comorbidades como HAS e DM.

Entendemos que o presente estudo possui limitações. Por ser um estudo retrospectivo está condicionado a observação clínica, algo que pode torna-se enviesado dependendo do conhecimento médico sobre manifestações neurológicas e da progressão da doença, visto que pacientes admitidos já em estado grave ou pacientes em unidades de terapia intensiva tem sua anamnese prejudicada, dificultando, por exemplo, o apanhamento de sintomas como anosmia. Pacientes críticos também podem apresentar sintomas neurológicos devido seu estado grave. Por fim, a falta de equipamentos como eletroencefalogramas e ressonância magnética para exames de rotina dificultam um entendimento mais profundo. Os sintomas descritos aqui estão condicionados a análise e responsabilidade dos médicos que preencheram os prontuários.

Sugere-se para os próximos estudos um aprofundamento sobre a possível correlação entre o aparecimento de sintomas neurológicos em pacientes com COVID-19 e um histórico prévio de DM, visando esclarecer a fisiologia e consequências dessa ligação. Além disso, é necessário para futuros estudos uma homogeneidade na escolha de variáveis a serem analisadas, levando em consideração as diferentes realidades dos serviços de saúde espalhados ao redor do mundo.

4. Conclusão

Os sintomas neurológicos possuem presença considerável para o estabelecimento da doença e sua evolução, além de afetarem no prognóstico do paciente. Sintomas como RNC, cefaleia e convulsões demonstraram-se os mais comuns do SNC, junto com ageusia e anosmia do SNP e estão diretamente ligados com a invasão neurológica do COVID-19 e a progressão da doença. Apesar de não ser possível encontrar uma relação estatística direta entre sexo, idade e HAS, foi possível perceber a influência direta da DM sobre o desenvolvimento de sintomas neurológicos no paciente com COVID-19. O assunto carece de estudos clínicos randomizados prospectivos para entendermos melhor não só a toda a gama de sintomas neurológicos, mas também como afetam o paciente em curto e médio prazo.

Referências

- Ahmed, M. U., Hanif, M., Ali, M. J., Haider, M. A., Kherani, D., Memon, G. M., Karim, A. H., & Sattar, A. (2020). Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Frontiers in Neurology*, *11*, 518. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00518>
- Ali, L., Muhammad, A., Khan, A., Mohammed, I., Janjua, I., Zada, Y., Sharif, M., Naeem, M., Iqbal, A., & Haroon, K. H. ([s.d.]). Acute Neurological Manifestations of COVID-19 Patients From Three Tertiary Care Hospitals in Qatar. *Cureus*, *14*(3), e23150. <https://doi.org/10.7759/cureus.23150>
- Baj, J., Karakula-Juchnowicz, H., Teresiński, G., Buszewicz, G., Ciesielka, M., Sitarz, R., Forma, A., Karakula, K., Flieger, W., Portincasa, P., & Maciejewski, R. (2020). COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(6), 1753. <https://doi.org/10.3390/jcm9061753>
- Carod Artal, F. J. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Revista de Neurología*, *70*(09), 311. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
- D, V., Sharma, A., Kumar, A., & Flora, S. J. S. (2021). Neurological Manifestations in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *ACS Chemical Neuroscience*, *acschemneuro.1c00353*. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.1c00353>

- Divani, A. A., Andalib, S., Biller, J., Di Napoli, M., Moghimi, N., Rubinos, C. A., Nobleza, C. O., Sylaja, P. N., Toledano, M., Lattanzi, S., McCullough, L. D., Cruz-Flores, S., Torbey, M., & Azarpazhooh, M. R. (2020). Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 20(12), 60. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01079-7>
- 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. *The Lancet Neurology*, 19(9), 767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
- Ge, H., Wang, X., Yuan, X., Xiao, G., Wang, C., Deng, T., Yuan, Q., & Xiao, X. (2020). The epidemiology and clinical information about COVID-19. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39(6), 1011–1019. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>
- Jesuthasan, A., Massey, F., Manji, H., Zandi, M. S., & Wiethoff, S. (2021). Emerging potential mechanisms and predispositions to the neurological manifestations of COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences*, 428, 117608. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117608>
- Khatoon, F., Prasad, K., & Kumar, V. (2022). COVID-19 associated nervous system manifestations. *Sleep Medicine*, 91, 231–236. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.07.005>
- Long, B., Carius, B. M., Chavez, S., Liang, S. Y., Brady, W. J., Koyfman, A., & Gottlieb, M. (2022). Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *The American Journal of Emergency Medicine*, 54, 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.01.028>
- López-Hortúa, M. A., Rodríguez-Hernández, P. A., Alviarez-Chaustre, K., Rivera-Hernández, S., Sánchez-Barrero, C. A., Valderrama-Mendoza, N., Miranda-Acosta, Y., & Torres-Bayona, S. (2022). Serious and infrequent neurological complications in hospitalized patients with COVID19. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 28, 101493. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2022.101493>
- 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 Neurology*, 77(6), 683. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Nepal, G., Rehrig, J. H., Shrestha, G. S., Shing, Y. K., Yadav, J. K., Ojha, R., Pokhrel, G., Tu, Z. L., & Huang, D. Y. (2020). Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review. *Critical Care*, 24(1), 421. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03121-z>
- Niazkar, H. R., Zibae, B., Nasimi, A., & Bahri, N. (2020). The neurological manifestations of COVID-19: A review article. *Neurological Sciences*, 41(7), 1667–1671. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04486-3>
- Noronha, K. V. M. de S., Guedes, G. R., Turra, C. M., Andrade, M. V., Botega, L., Nogueira, D., Calazans, J. A., Carvalho, L., Servo, L., & Ferreira, M. F. (2020). Pandemia por COVID-19 no Brasil: Análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de ventilação assistida segundo diferentes cenários. *Cadernos de Saúde Pública*, 36(6), e00115320. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00115320>
- Nogueira, R. G., Abdalkader, M., Qureshi, M. M., Frankel, M. R., Mansour, O. Y., Yamagami, H., Qiu, Z., Farhoudi, M., Siegler, J. E., Yaghi, S., Raz, E., Sakai, N., Ohara, N., Piotin, M., Mechtouff, L., Eker, O., Chalumeau, V., Kleinig, T. J., Pop, R., & Nguyen, T. (2021). Global impact of COVID-19 on stroke care. *International Journal of Stroke*, 16(5), 573–584. <https://doi.org/10.1177/1747493021991652>
- Oliveira, B. A., Oliveira, L. C. de, Sabino, E. C., & Okay, T. S. (2020). SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: A mini review on diagnostic methods. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 62, e44. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202062044>
- Severino, A. J. (2017). *Metodologia do trabalho científico* (24th ed.). Editora Cortez
- Taga, A., & Lauria, G. (2022). COVID-19 and the peripheral nervous system. A 2-year review from the pandemic to the vaccine era. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 27(1), 4–30. <https://doi.org/10.1111/jns.12482>
- Vakili, K., Fathi, M., Hajiesmaeili, M., Salari, M., Saluja, D., Tafakhori, A., Sayehmiri, F., & Rezaei-Tavirani, M. (2021). Neurological Symptoms, Comorbidities, and Complications of COVID-19: A Literature Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *European Neurology*, 84(5), 307–324. <https://doi.org/10.1159/000516258>
- Whittaker, A., Anson, M., & Harky, A. (2020). Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurologica Scandinavica*, 10.1111/ane.13266. <https://doi.org/10.1111/ane.13266>
- WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Available online: <https://covid19.who.int/>
- Shi, Y., Wang, G., Cai, X., Deng, J., Zheng, L., Zhu, H., Zheng, M., Yang, B., & Chen, Z. (2020). An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 21(5), 343–360. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000083>
- Yachou, Y., El Idrissi, A., Belapasov, V., & Ait Benali, S. (2020). Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: Understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurological Sciences*, 41(10), 2657–2669. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>
- Yi, Y., Lagniton, P. N. P., Ye, S., Li, E., & Xu, R.-H. (2020). COVID-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1753–1766. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45134>