

Principais manifestações neurológicas e psiquiátricas no contexto da pandemia de COVID-19

Main neurological and psychiatric manifestations in the context of the COVID-19 pandemic

Principales manifestaciones neurológicas y psiquiátricas en el contexto de la pandemia de COVID-19

Recebido: 08/12/2023 | Revisado: 20/12/2023 | Aceitado: 23/12/2023 | Publicado: 27/12/2023

Letícia Vieira Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0426-7866>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: leticiavelteira@hotmail.com

Vilmar Carneiro da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8542-6817>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: Vilmarcarneiro78@gmail.com

Kevelen Bezerra Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6565-9416>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: kevelen12.kr@gmail.com

Resumo

A investigação das manifestações neurológicas e psiquiátricas do novo coronavírus (COVID-19), identificado em Wuhan, China, em 2019. Além dos danos pulmonares, o vírus demonstra a capacidade de afetar outros tecidos e sistemas, incluindo o sistema nervoso, tornando-se letal devido à insuficiência respiratória. Os distúrbios psiquiátricos associados à doença também demandam atenção devido ao impacto emocional global. O estudo tem como objetivo descrever as principais manifestações neurológicas e psiquiátricas em pessoas infectadas durante a pandemia de 2020 a 2022. Realizado como uma revisão narrativa, analisou-se 26 artigos científicos em português e inglês de bases como LILACS, MEDLINE, Portal de Periódicos da CAPES e SCIELO, publicados entre 2019-2021. Entre os achados, destacam-se a anosmia, ageusia, estado mental alterado e cefaleia. Os estudos também abordaram a saúde mental, evidenciando depressão, ansiedade e estresse pós-traumático como principais manifestações psiquiátricas. Acredita-se que o vírus atinja o sistema nervoso por meio de receptores como ACE 2, NRP-1 e BSG/CD147. Pacientes graves apresentam alta concentração de mediadores pró-inflamatórios devido à ativação excessiva do complexo NF-κB. A ampla sintomatologia destaca a necessidade de estudos aprofundados para orientar condutas terapêuticas mais eficazes diante das diversas manifestações neurológicas e psiquiátricas associadas à COVID-19.

Palavras-chave: Pandemia; COVID-19; Déficits neurológicos; Distúrbios psiquiátricos.

Abstract

The investigation into the neurological and psychiatric manifestations of the new coronavirus (COVID-19), identified in Wuhan, China, in 2019. In addition to lung damage, the virus demonstrates the ability to affect other tissues and systems, including the nervous system, becoming lethal due to respiratory failure. The psychiatric disorders associated with the disease also demand attention due to the global emotional impact. The study aims to describe the main neurological and psychiatric manifestations in people infected during the 2020-2022 pandemic. Conducted as a narrative review, 26 scientific articles in Portuguese and English were analyzed from databases such as LILACS, MEDLINE, Portal de Periódicos da CAPES and SCIELO, published between 2019-2021. The findings included anosmia, ageusia, altered mental state and headache. The studies also addressed mental health, highlighting depression, anxiety and post-traumatic stress as the main psychiatric manifestations. The virus is believed to reach the nervous system via receptors such as ACE 2, NRP-1 and BSG/CD147. Severe patients have a high concentration of pro-inflammatory mediators due to excessive activation of the NF-κB complex. The wide range of symptoms highlights the need for in-depth studies to guide more effective therapeutic approaches to the various neurological and psychiatric manifestations associated with COVID-19.

Keywords: Pandemic; COVID-19; Neurological deficits; Psychiatric disorders.

Resumen

La investigación sobre las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas del nuevo coronavirus (COVID-19), identificado en Wuhan (China) en 2019. Además del daño pulmonar, el virus demuestra la capacidad de afectar a otros tejidos y sistemas, llegando a ser letal por insuficiencia respiratoria. Los trastornos psiquiátricos asociados a la enfermedad también reclaman atención debido al impacto emocional global. El estudio pretende describir las principales manifestaciones neurológicas y psiquiátricas en las personas infectadas durante la

pandemia de 2020 a 2022. Realizado como una revisión narrativa, analizó 26 artículos científicos en portugués e inglés de bases de datos como LILACS, MEDLINE, CAPES Journal Portal y SCIELO, publicados entre 2019-2021. Los hallazgos incluyeron anosmia, ageusia, alteración del estado mental y cefalea. Los estudios también abordaron la salud mental, destacando la depresión, la ansiedad y el estrés postraumático como las principales manifestaciones psiquiátricas. Se cree que el virus llega al sistema nervioso a través de receptores como ACE 2, NRP-1 y BSG/CD147. Los pacientes graves presentan una alta concentración de mediadores proinflamatorios debido a la activación excesiva del complejo NF-kB. La amplia gama de síntomas pone de relieve la necesidad de realizar estudios en profundidad para orientar enfoques terapéuticos más eficaces a las diversas manifestaciones neurológicas y psiquiátricas asociadas a la COVID-19.

Palabras clave: Pandemia; COVID-19; Déficit neurológicos; Trastornos psiquiátricos.

1. Introdução

A contaminação por SARS-CoV-2 (Síndrome respiratória aguda grave coronavírus tipo 2) pode ser assintomática ou estar associada a sintomas que variam entre leves queixas de infecção das vias aéreas superiores e sinais que indicam riscos maiores à vida do infectado (Wiersinga et al., 2020). Trata-se de uma doença com amplo espectro de manifestações clínicas, incluindo as neurológicas e psiquiátricas, que podem se expressar em todos os estágios da doença e se estender por tempo prolongado, caracterizando o que se conhece como síndrome pós-COVID. Entre os sintomas neuropsiquiátricos mais pertinentes derivados desta síndrome encontra-se a cefaleia, o déficit cognitivo, as alterações do paladar e do olfato, além da depressão, ansiedade e distúrbios do sono (Castillo-Álvarez et al., 2022).

Quanto aos desdobramentos da doença, pesquisas apontam que aproximadamente 80% dos doentes desenvolvem doença leve, 14% se agravam e 5% atingem o estado crítico. Dentre os doentes graves há sinais e sintomas de pneumonia de origem viral e podem evoluir para as seguintes situações: Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA), lesão renal aguda, insuficiência cardíaca aguda, sepse ou choque. A mortalidade da doença é significativamente mais elevada em pacientes com outra doença grave, pacientes idosos e com comorbidades (Bernheim et al., 2020).

Visto isso, em decorrência do contexto pandêmico vivenciado, os estudos direcionados à relação entre a infecção por COVID-19 e as alterações neurológicas e psiquiátricas apresentam grande relevância para o entendimento das sequelas observadas a curto e a longo prazo na população, além de representar um avanço para a interpretação do diagnóstico e prognóstico do paciente. Apesar das evidências mais recentes ainda se mostrarem inconclusivas, sabe-se que até mesmo os pacientes que obtiveram manifestações brandas da doença também podem apresentar sequelas que não se restringem apenas ao sistema respiratório, afetando também o sistema nervoso, seja de forma direta ou indireta (Koralnik et al., 2020).

Mediante o exposto, outro fator importante a ser considerado se refere aos impactos gerais da pandemia na saúde mental e sua repercussão no futuro. Tais aspectos apresentam relação com as mudanças sociais adotadas para conter a disseminação do vírus, como o distanciamento social, a quarentena e o isolamento. Sabe-se, também, que além da preocupação com os desdobramentos da doença, muitas pessoas apresentam a sensação de insegurança, falta de perspectiva e luto, resultando em prejuízos psicossociais imediatos ou não, que dependem da assistência prestada à população (Faro et al., 2020).

Nesse sentido, por se tratar de uma temática de interesse global, os estudos acerca das manifestações neurológicas da infecção por SARS-CoV-2 sofrem um avanço progressivo, evidenciando sua importância no cenário atual, a fim de reduzir os danos que ameaçam tanto o sistema nervoso central (SNC) quanto o sistema nervoso periférico (SNP) (Jha et al., 2021). Por conseguinte, o atual trabalho apresenta como objetivo analisar as principais manifestações neurológicas e psiquiátricas que acometeram as pessoas infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 durante o contexto pandêmico da COVID-19 no período de 2020 a 2022, para que dessa forma seja possível entender os impactos do vírus no sistema nervoso e na saúde mental humana.

2. Metodologia

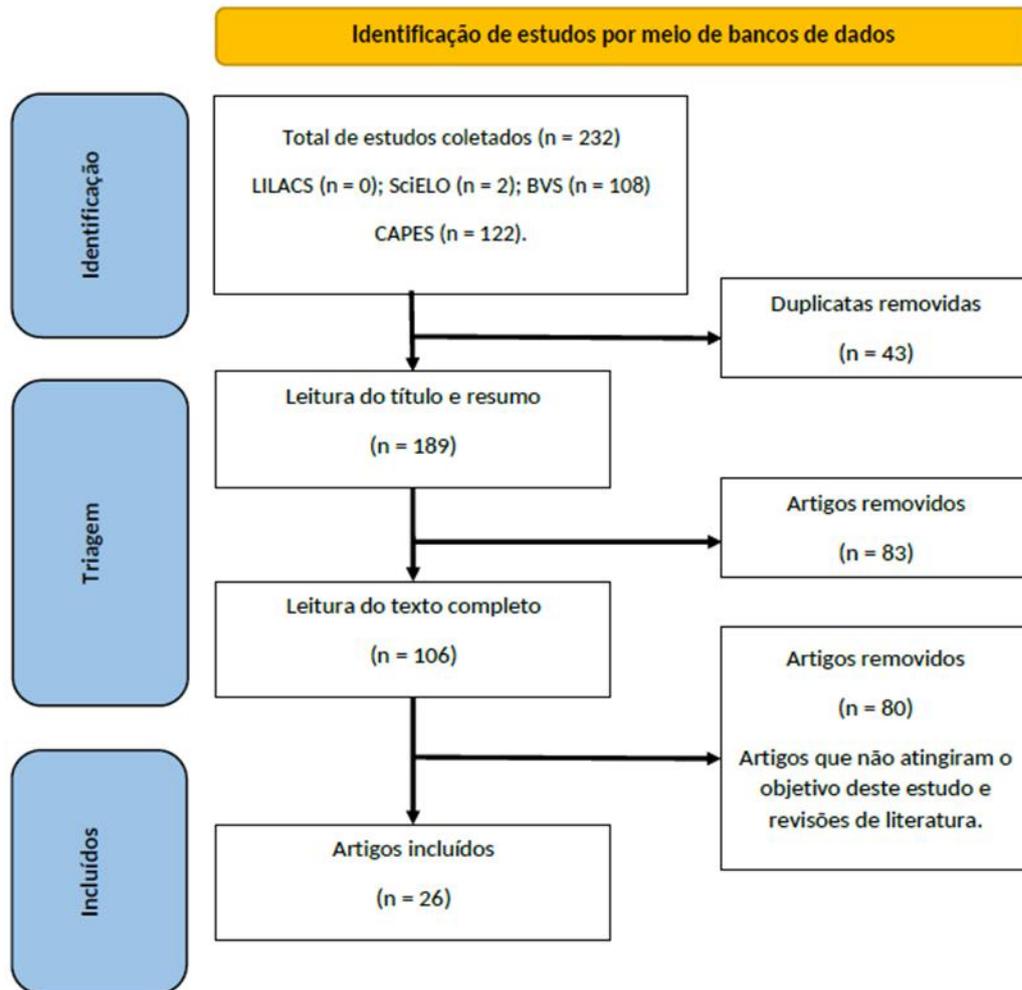
O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura de cunho descritivo e exploratório. A revisão narrativa de literatura consiste na construção de uma análise ampla da literatura e contribui para o fomento de discussões sobre métodos, resultados de pesquisas e reflexões sobre a necessidade da realização de novos estudos. Dessa maneira, esse artigo adapta a proposta metodológica de incorporação de evidências na área da saúde, de forma a respeitar as seguintes etapas: identificação do tema e geração da questão central de pesquisa, estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão dos estudos ou busca na literatura, coleta de dados, avaliação dos dados, interpretação e avaliação dos resultados e, por fim, apresentação dos resultados obtidos na varredura (Mendes et al., 2008).

Nessa perspectiva, esta pesquisa traz como questionamento central “Quais as principais manifestações neurológicas e psiquiátricas relacionadas com a COVID-19 em adultos?”, sendo realizada por meio das bases de dados científicos Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), MEDLINE, Portal de Periódicos da CAPES e SCIELO, empregando-se os descritores de assunto: mental disorders AND neurological manifestations AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2 infection). Esses termos foram previamente obtidos na plataforma DeCS/MeSH, a qual fornece descritores para estudos da área da saúde.

Foram incluídos, mediante análise da descrição inicial do estudo apresentada pelas bases de dados e leitura de títulos e resumos: estudos publicados de 2020 a 2022, disponíveis em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, que apresentem resultados e discussão a respeito de pacientes com sintomas neurológicos e/ou psiquiátricos que estejam intimamente relacionados ao momento pandêmico e à própria infecção pelo SARS-CoV-2, independentemente da gravidade e tempo de duração do quadro.

De maneira similar, entre os critérios de exclusão têm-se, mediante leitura do corpo integral dos estudos selecionados na etapa anterior: artigos cuja temática fuja do objetivo principal desse estudo, artigos que se apresentem como revisão de literatura, estudos conduzidos com crianças, estudos com pacientes com sintomatologia nervosa prévia que não tenha alteração alguma após a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após o início da pandemia de COVID-19, publicações que se tratem de carta ao leitor ou editor, propostas de novos guidelines para manejo da COVID-19 e outros que não apresentem dados científicos relevantes sobre pacientes neurológicos e/ou psiquiátricos para esta revisão de literatura. A seleção dos artigos encontra-se representada no fluxograma seguindo as orientações do PRISMA (Page et al., 2021) (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos.



Fonte: Elaborada pelos autores.

3. Resultados e Discussão

A partir da análise dos artigos selecionados para o estudo, foram escolhidos 26 trabalhos dos 106 observados inicialmente, seguindo os critérios de inclusão e exclusão adotados na metodologia. Entre eles, puderam ser coletadas informações relevantes a respeito da mecanicidade da infecção por SARS-CoV-2 e das principais manifestações neurológicas e psiquiátricas observadas até o momento, no contexto da pandemia.

Inicialmente, acredita-se que o vírus seja capaz de chegar ao sistema nervoso por meio da ligação aos receptores ACE 2 (receptor 2 da enzima conversora de angiotensina), pois foi observado que as glicoproteínas características do vírus SARS-CoV-2 apresentam uma alta afinidade a esses receptores. Tais estruturas estão presentes tanto no epitélio olfativo, caracterizado como uma possível porta de entrada para a infecção, quanto em vários órgãos do sistema respiratório, assim como nos rins, nos intestinos, nas células gliais e nos neurônios espinhais, fato que explica a heterogeneidade dos sintomas da COVID-19 (Davies et al., 2021). Visto isso, tem-se que após a entrada na célula o RNA do vírus é liberado no citoplasma, por onde passa pelo processo de tradução e replicação, formação de proteína e liberação do vírus na circulação sanguínea. Há também evidências de que a infecção do vírus no tronco encefálico possa estar relacionada à insuficiência respiratória, pois essa estrutura está ligada à regulação do ritmo respiratório. Ainda, foi percebida uma alta concentração de mediadores pró-inflamatórios e citocinas nos pacientes com quadros mais graves da doença, decorrente da ativação excessiva de complexo NF- κ B (fator nuclear kappa B), o que sugere que os coronavírus são capazes de causar inflamação no cérebro humano por meio da

sinalização dependente do fator nuclear kappa B (Davies et al., 2021).

Também há pesquisas que sugerem que a infecção possa adentrar o endotélio cerebral indiretamente por meio dos receptores de acoplamento SARS-CoV-2 adicionais NRP-1 (neuropilina-1) e BSG/CD147 (Basigina), visto que eles apresentaram uma expressão significativa nas células endoteliais na região do córtex pré-frontal das pessoas infectadas, enquanto o receptor ACE 2 mostrou baixa expressão no cérebro e neurônios (Zhou et al., 2021).

As manifestações clínicas foram amplamente abordadas nos artigos selecionados, havendo uma certa heterogeneidade dos sintomas e suas possíveis causas. Tais manifestações, de modo geral, são categorizadas em sintomas inespecíficos, distúrbios neuropsiquiátricos, distúrbios do SNC e distúrbios do SNP. Entre os principais sintomas inespecíficos apresentados foi observada a anosmia e ageusia em 13 dos 26 artigos analisados, assim como o estado mental alterado, citado 12 vezes, e a cefaleia em 9 desses estudos, conforme é observado na Tabela 1.

Tabela 1 - Condições neuropsiquiátricas mais frequentes associadas à infecção por SARS-CoV-2.

Manifestação clínica	Quantidade de citações	Artigos
Cefaleia	9	Carod-Artal, 2021; Chudzik et al., 2022; Davies et al., 2021; García Azorin et al., 2021; Graham et al., 2021; Mirfazeli et al., 2020; Rass et al., 2021; Romero-Sánchez et al., 2021; Sinanovic et al., 2020.
Disfunção olfativa e gustativa	13	Carod-Artal, 2021; Chudzik et al., 2022; Davies et al., 2021; Delorme et al., 2020; García-Azorin et al., 2021; Graham et al., 2021; Guilmot et al., 2020; Mirfazeli et al., 2020; Rass et al., 2021; Romero-Sánchez et al., 2021; Sinanovic et al., 2020; Tomasino et al., 2022; Zhou et al., 2021.
Mialgia	8	Carod-Artal, 2021; Chudzik et al., 2022; Davies et at, 2021; García-Azorin et al., 2021; Graham et al., 2021; Rass et al., 2021; Romero-Sánchez et al., 2021; Zhou et al., 2021.
Fadiga	5	Carod-Artal, 2021; Chudzik et al., 2022; Delorme et al.,2020; Graham et al., 2021; Rass et al., 2021.
Dispneia	1	Carod-Artal, 2021.
Estado mental alterado	12	Ariza-Varón et al., 2021; Braga et al., 2022; Chia et al., 2020; Crivelli et al., 2022; García-Azorin et al., 2021; Generoso et al., 2021; Jacobs et al., 2021; Rifino et al., 2021; Serrano-Castro et al., 2022; Yuksel et al., 2021; Zhou et al., 2021; Ziemele et al., 2021;
Confusão mental	6	Ariza-Varón et al., 2021; Carod-Artal, 2021; Chia et al., 2020; Chudzik et al., 2022; Davies et al., 2021; Zhou et al., 2021.
Delírio	3	Ariza-Varón et al., 2021; Guilmot et al., 2020; Rass et al., 2021.
Disfunção cognitiva	11	Ariza-Varón et al., 2021; Carod-Artal, 2021; Chia et al., 2020; Crivelli et al., 2022; Del Brutto et al., 2021; Graham et al., 2021; Jacobs et al., 2021; Rass et al., 2021; Roy et al., 2021; Serrano-Castro et al., 2022; Zhou et al., 2021.
Perda de memória	7	Ariza-Varón et al., 2021; Braga et al., 2022; Carod-Artal, 2021; Chia et al., 2020; Crivelli et al., 2022; Graham et al., 2021; Serrano-Castro et al., 2022.
Distúrbio do sono	3	Carod-Artal, 2021; Graham et al., 2021; Rass et al., 2021.
Convulsão	6	Davies et al., 2021; Delorme et al.,2020; García-Azorin et al., 2021; Guilmot et al., 2020; Yuksel et al., 2021; Ziemele et al., 2021.
Síndrome de Guillain-Barré	3	Davies et al., 2021; Rass et al., 2021; Rifino et al., 2021.

AVC	6	Chia et al., 2020; Davies et al., 2021; García-Azorin et al., 2021; Jacobs et al., 2021; Rass et al., 2021; Roy et al., 2021.
Encefalite	10	Ariza-Varón et al., 2021; Davies et al., 2021; Delorme et al., 2020; Guilmot et al., 2020; Jacobs et al., 2021; Rass et al., 2021; Rifino et al., 2021; Sinanovic et al., 2020; Zhou et al., 2021; Ziemele et al., 2021.
Ansiedade	7	Braga et al., 2022; Carod-Artal, 2021; Generoso et al., 2021; Graham et al., 2021; Rass et al., 2021; Roy et al., 2021; Serrano-Castro et al., 2022.
Depressão	8	Braga et al., 2022; Carod-Artal, 2021; Generoso et al., 2021; Graham et al., 2021; Levin et al., 2021; Rass et al., 2021; Roy et al., 2021; Serrano-Castro et al., 2022.
Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)	3	Carod-Artal, 2021; Generoso et al., 2021; Rass et al., 2021.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Notou-se, ainda, que entre os 26 estudos escolhidos 8 se atentaram à saúde mental dos pacientes que, conforme descrito na literatura, apresentaram desdobramentos psiquiátricos decorrentes do medo de contrair a doença ou evoluir para um quadro grave, além do sentimento de luto e insegurança, devido às constantes mudanças sociais enfrentadas no mundo. A depressão, a ansiedade e o TEPT (Transtorno de estresse pós-traumático) são os exemplos de manifestações psiquiátricas presentes na Tabela 1, sendo a depressão a manifestação mais frequente. No entanto, alguns achados neuropsiquiátricos podem não estar associados à infecção viral em si, mas sim às consequências sociais abrangentes relacionadas à pandemia (Rass et al., 2021).

Visto isso, deve-se ponderar que alguns dos estudos analisados apresentam limitações, devido a situação pandêmica oriunda da disseminação de SARS-CoV-2, que impossibilitou a observação de maneira integral dos pacientes e do seu quadro clínico. Outro ponto que também deve ser reconhecido se trata das descobertas a respeito da COVID-19 no momento do estudo pois, por abordar uma condição relativamente recente, pode trazer consigo algumas imprecisões/suposições.

Outrossim, é importante considerar algumas alterações referentes ao comportamento da sociedade em termos gerais durante os picos da pandemia, que fomentou a necessidade de afastamento/distanciamento físico entre as pessoas. Fato esse que, ao não ter a devida atenção e suporte emocional, pode gerar prejuízos à saúde humana a longo prazo (Sinanović et al., 2020).

Devido a isso, apesar da enorme importância atrelada aos sintomas físicos, observáveis clinicamente nas pessoas acometidas pela COVID-19, é necessário se atentar também aos fatores psicossociais que influenciam na saúde desses indivíduos. Fazendo-se necessária, também, a investigação acerca dos *long hauler*, termo que faz referência aos pacientes com sintomas neurológicos persistentes e disfunção cognitiva atrelados ao vírus, pois foi observado que tais indivíduos demonstraram uma piora significativa na qualidade de vida (Graham et al., 2021).

4. Conclusão

Neste estudo, avaliou-se as principais manifestações neurológicas e psiquiátricas que acometeram adultos com a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 ao longo da pandemia de COVID-19 no ano de 2020 e 2021. Nota-se um caráter amplo e heterogêneo da sintomatologia da doença, a qual apresenta a disfunção olfativa e gustativa como a manifestação neurológica mais recorrentes na literatura. Em se tratando da fisiopatologia, quanto a entrada do vírus no sistema nervoso, pode ocorrer por meio dos receptores ACE 2, visto a afinidade do vírus por estes, ou ainda através dos receptores de acoplamento SARS-CoV-2 adicionais NRP-1 (neuropilina-1) e BSG/CD147 (basigina). Ainda, há a percepção da alta concentração de mediadores pró-

inflamatórios e citocinas, decorrente da ativação excessiva do complexo NF-kB (fator nuclear kappa B), o que sugere a capacidade do vírus de causar lesões no cérebro humano por meio da sinalização dependente do fator nuclear kappa B.

Dentre os desdobramentos psiquiátricos observados, os quadros de depressão, ansiedade e TEPT (Transtorno de estresse pós-traumático), respectivamente, foram os mais frequentes. O medo de contrair a doença ou evoluir para um quadro grave, além do sentimento de luto e insegurança, devido às constantes mudanças sociais enfrentadas no mundo são, de maneira geral, os principais responsáveis pela queda da qualidade de vida dos pacientes. No entanto, alguns achados neuropsiquiátricos podem não estar associados à infecção pelo vírus em questão, mas sim às consequências sociais abrangentes relacionadas à pandemia.

Logo, nota-se a necessidade de ampliar a quantidade de estudos relacionados ao tema em questão, para que haja o melhor manejo dos pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, visto que se trata de uma problemática mundial. Infere-se, ainda, que a investigação aprofundada acerca das manifestações neuropsiquiátricas é importante para compreender as consequências a curto e a longo prazo que possam interferir na qualidade de vida das pessoas acometidas.

Referências

- Ariza-Varón M et al. (2022). Psychosis associated with suspected SARS-CoV-2 encephalitis with response to steroids: a case report. *Infect Dis (Lond)*, 54(2):152-156. [10.1080/23744235.2021.1977381](https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1977381)
- Bernheim A. et al. (2020). Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*, Jun;295(3):200463. [10.1148/radiol.2020200463](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463)
- Braga, L. W., Oliveira, S. B., Moreira, A. S., Pereira, M. E., Carneiro, V. S., Serio, A. S., Freitas, L. F., Isidro, H. B. L., & Souza, L. M. N. (2022). Neuropsychological manifestations of long COVID in hospitalized and non-hospitalized Brazilian Patients. *NeuroRehabilitation*, 50(4), 391–400. <https://doi.org/10.3233/NRE-228020>
- Carod-Artal F. J. (2021). Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Revista de neurologia*, 72(11), 384–396. <https://doi.org/10.33588/rn.7211.2021230>
- Castillo-Álvarez, F., Fernández-Infante, E., Campos, M. S., & García-Mozún, B. (2022). Sintomatología neuropsiquiátrica en el síndrome post-COVID. Propuesta de manejo y derivación desde atención primaria [Neuropsychiatric symptomatology in post-COVID syndrome. Intervention proposal and referral from primary care]. *Semergen*, 48(4), 263–274. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.09.012>
- Chia, K. X., Polakhare, S., & Bruno, S. D. (2020). Possible affective cognitive cerebellar syndrome in a young patient with COVID-19 CNS vasculopathy and stroke. *BMJ case reports*, 13(10), e237926. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237926>
- Crivelli, L., Calandri, I., Corvalán, N., Carello, M. A., Keller, G., Martínez, C., Arruabarrena, M., & Allegri, R. (2022). Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 80(3), 240–247. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2021-0320>
- Davies, D. A., Adlimoghaddam, A., & Albeni, B. C. (2021). The Effect of COVID-19 on NF-kB and Neurological Manifestations of Disease. *Molecular neurobiology*, 58(8), 4178–4187. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02438-2>
- Del Brutto, O. H., Wu, S., Mera, R. M., Costa, A. F., Recalde, B. Y., & Issa, N. P. (2021). Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *European journal of neurology*, 28(10), 3245–3253. <https://doi.org/10.1111/ene.14775>
- Delorme, C., Paccoud, O., Kas, A., Hesters, A., Bombois, S., Shambrook, P., Boulet, A., Doukhi, D., Le Guennec, L., Godefroy, N., Maatoug, R., Fossati, P., Millet, B., Navarro, V., Bruneteau, G., Demeret, S., Pourcher, V., & CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group (2020). COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. *European journal of neurology*, 27(12), 2651–2657. <https://doi.org/10.1111/ene.14478>
- Faro, A. et al. (2020). COVID-19 e saúde mental: a emergência do cuidado. *Estudos de Psicologia (Campinas)* [online]. Jun 1;37:e200074. [10.1590/1982-0275202037e200074](https://doi.org/10.1590/1982-0275202037e200074)
- García-Azorín, D., Abildúa, M. J. A., Aguirre, M. E. E., Fernández, S. F., Moncá, J. C. G., Guijarro-Castro, C., Platas, M. G., Delgado, F. R., Andrés, J. M. L., Ezpeleta, D., & Spanish neuroCOVID registry group (2021). Neurological presentations of COVID-19: Findings from the Spanish Society of Neurology neuroCOVID-19 registry. *Journal of the neurological sciences*, 423, 117283. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117283>
- Generoso, J. S., Barichello de Quevedo, J. L., Cattani, M., Lodetti, B. F., Sousa, L., Collodel, A., Diaz, A. P., & Dal-Pizzol, F. (2021). Neurobiology of COVID-19: how can the virus affect the brain? *Revista brasileira de psiquiatria*, 43(6), 650–664. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1488>
- Graham, E. L., Clark, J. R., Orban, Z. S., Lim, P. H., Szymanski, A. L., Taylor, C., DiBiase, R. M., Jia, D. T., Balabanov, R., Ho, S. U., Batra, A., Liotta, E. M., & Koralnik, I. J. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Annals of clinical and translational neurology*, 8(5), 1073–1085. <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>

- Guilmot, A., Maldonado Sloopjes, S., Sellimi, A., Bronchain, M., Hanseeuw, B., Belkhir, L., Yombi, J. C., De Greef, J., Pothén, L., Yildiz, H., Duprez, T., Fillée, C., Anantharajah, A., Capes, A., Hantson, P., Jacquerye, P., Raymackers, J. M., London, F., El Sankari, S., Ivanoiu, A., & van Pesch, V. (2021). Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *Journal of neurology*, 268(3), 751–757. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10108-x>
- Jacobs, L. M., Gazagnes, M. D., Sanoussi, S., Collart, F., & Mesquita, M. D. C. F. (2021). Cognitive impairment in a patient with COVID-19 on hemodialysis: Too dangerous to neglect!. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*, 25(4), E44–E47. <https://doi.org/10.1111/hdi.12955>
- Jha, N. K., Ojha, S., Jha, S. K., Dureja, H., Singh, S. K., Shukla, S. D., Chellappan, D. K., Gupta, G., Bhardwaj, S., Kumar, N., Jeyaraman, M., Jain, R., Muthu, S., Kar, R., Kumar, D., Goswami, V. K., Ruokolainen, J., Kesari, K. K., Singh, S. K., & Dua, K. (2021). Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *Journal of molecular neuroscience : MN*, 71(11), 2192–2209. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01767-6>
- Koralnik, I. J., & Tyler, K. L. (2020). COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Annals of neurology*, 88(1), 1–11. <https://doi.org/10.1002/ana.25807>
- Levin, S. N., Venkatesh, S., Nelson, K. E., Li, Y., Aguerre, I., Zhu, W., Masown, K., Rimmer, K. T., Diaconu, C. I., Onomichi, K. B., Leavitt, V. M., Levine, L. L., Strauss-Farber, R., Vargas, W. S., Banwell, B., Bar-Or, A., Berger, J. R., Goodman, A. D., Longbrake, E. E., Oh, J., & Multiple Sclerosis Resilience to COVID-19 (MSReCOV) Collaborative (2021). Manifestations and impact of the COVID-19 pandemic in neuroinflammatory diseases. *Annals of clinical and translational neurology*, 8(4), 918–928. <https://doi.org/10.1002/acn3.51314>
- Mendes, K. D. S. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto enfermagem*. 17(11):758-764. 10.1590/S0104-07072008000400018
- Mirfazeli, F. S., Sarabi-Jamab, A., Jahanbakhshi, A., Kordi, A., Javadnia, P., Shariat, S. V., Aloosh, O., Almasi-Dooghaee, M., & Faiz, S. H. R. (2020). Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 can be clustered in three distinct symptom categories. *Scientific reports*, 10(1), 20957. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78050-6>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Rass, V., Beer, R., Schiefecker, A. J., Kofler, M., Lindner, A., Mählknecht, P., Heim, B., Limmert, V., Sahanic, S., Pizzini, A., Sonnweber, T., Tancevski, I., Scherfler, C., Zamarian, L., Bellmann-Weiler, R., Weiss, G., Djamshidian, A., Kiechl, S., Seppi, K., Loeffler-Ragg, J., & Helbok, R. (2021). Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *European journal of neurology*, 28(10), 3348–3359. <https://doi.org/10.1111/ene.14803>
- Rifino, N., Corsori, B., Agazzi, E., Alimonti, D., Bonito, V., Camera, G., Conti, M. Z., Foresti, C., Frigeni, B., Gerevini, S., Grimoldi, M., La Gioia, S., Partziguian, T., Quadri, S., Riva, R., Servalli, M. C., Sgarzi, M., Storti, B., Vedovello, M., Venturelli, E., & Sessa, M. (2021). Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *Journal of neurology*, 268(7), 2331–2338. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10251-5>
- Romero-Sánchez, C. M., Díaz-Maroto, I., Fernández-Díaz, E., Sánchez-Larsen, Á., Layos-Romero, A., García-García, J., González, E., Redondo-Peñas, I., Perona-Moratalla, A. B., Del Valle-Pérez, J. A., Gracia-Gil, J., Rojas-Bartolomé, L., Feria-Vilar, I., Monteagudo, M., Palao, M., Palazón-García, E., Alcahut-Rodríguez, C., Sopolana-Garay, D., Moreno, Y., Ahmad, J., & Segura, T. (2020). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*, 95(8), e1060–e1070. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009937>
- Roy, D., Ghosh, R., Dubey, S., Dubey, M. J., Benito-León, J., & Kanti Ray, B. (2021). Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 48(1), 9–24. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.173>
- Serrano-Castro, P. J., Garzón-Maldonado, F. J., Casado-Naranjo, I., Ollero-Ortiz, A., Mínguez-Castellanos, A., Iglesias-Espinosa, M., Baena-Palomino, P., Sánchez-Sánchez, V., Sánchez-Pérez, R. M., Rubi-Callejón, J., Estévez-María, J. C., Galeano-Bilbao, B., Romero-Imbroda, J., Sobrino, B., Arrabal-Gomez, C., Oliver-Martos, B., Muñoz-Becerra, L., Requena, N., González Álvarez de Sotomayor, M. D. M., Estivill-Torres, G., & de Fonseca, F. R. (2022). The cognitive and psychiatric subacute impairment in severe Covid-19. *Scientific reports*, 12(1), 3563. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07559-9>
- Sinanović, O., Muftić, M., & Sinanović, S. (2020). COVID-19 Pandemia: Neuropsychiatric Comorbidity and Consequences. *Psychiatria Danubina*, 32(2), 236–244. <https://doi.org/10.24869/psyd.2020.236>
- Tomasino, B., Pellitteri, G., Bax, F., Marini, A., Surcinelli, A., Gigli, G. L., & Valente, M. (2022). Multisensory mental representation in covid-19 patients and the possibility of long-lasting gustatory and olfactory dysfunction in the CNS. *Scientific reports*, 12(1), 7340. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11119-6>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Yuksel, H., Gursoy, G. T., Dirik, E. B., Kenar, S. G., Bektas, H., Yamanel, L., & Guner, H. R. (2021). Neurological manifestations of COVID-19 in confirmed and probable cases: A descriptive study from a large tertiary care center. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 86, 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.01.002>
- Zhou, Y., Xu, J., Hou, Y., Leverenz, J. B., Kallianpur, A., Mehra, R., Liu, Y., Yu, H., Pieper, A. A., Jehi, L., & Cheng, F. (2021). Network medicine links SARS-CoV-2/COVID-19 infection to brain microvascular injury and neuroinflammation in dementia-like cognitive impairment. *bioRxiv : the preprint server for biology*, 2021.03.15.435423. <https://doi.org/10.1101/2021.03.15.435423>
- Ziemele, D., Kaūke, G., Skrējāne, K., Jaunozoliņa, L., & Karelis, G. (2021). A fatal case of COVID-19-associated acute necrotizing encephalopathy. *European journal of neurology*, 28(11), 3870–3872. <https://doi.org/10.1111/ene.14966>