

Infecção por COVID-19: aspectos neuropatológicos e sequelas neurológicas

Covid-19 infection: neuropathological aspects and neurological sequels

Infección por COVID-19: aspectos neuropatológicos y secuelas neurológicas

Matheus Costa Leite¹, Thays Emanuelle Ramos Ferreira²,
Giulia Campos Drumond da Fonseca³, Rauana Vitória Bezerra Vieira
de Araújo⁴, Maximino Alencar Bezerra Júnior⁵

1.Acadêmico de Medicina, Centro Universitário Funorte (UNIFUNORTE). Montes Claros-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1019-4764>

2.Acadêmica de Farmácia, Centro Universitário Funorte (UNIFUNORTE). Montes Claros-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5423-4046>

3.Acadêmica de Fisioterapia, Centro Universitário Funorte (UNIFUNORTE). Montes Claros-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7809-2716>

4.Acadêmica de Medicina, Centro Universitário Funorte (UNIFUNORTE). Montes Claros-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3544-8705>

5.Biomédico e Professor universitário, Mestre em Ciências Médicas e Doutor em Neurociências, Centro Universitário Funorte (UNIFUNORTE). Montes Claros-MG, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4938-161X>.

Resumo

Objetivo. Identificar e analisar resultados de estudos acerca dos distúrbios neurológicos decorrentes da infecção pelo Sars-CoV-2. **Método.** Revisão integrativa da literatura, com busca nas bases dados PubMed, SciELO e *Google Scholar* usando os descritores: "Covid-19 or Sars-CoV-2" and "Nervous system or Neurologic Manifestations" and "Pandemia". Foram selecionadas 32 de 673 publicações, usando como critérios de inclusão artigos originais disponíveis na íntegra em inglês, espanhol e português publicados entre janeiro de 2020 a setembro de 2022, e como critérios de exclusão: resumos, opiniões de especialistas, editoriais e relatos de caso. **Resultados.** As sequelas neurológicas decorrentes da infecção pelo novo coronavírus podem acontecer devido a inserção do patógeno no sistema nervoso central e fenômenos autoimunes, como também pelas consequências do isolamento social, trazendo grande impacto na saúde física e mental da população. Assim, observou-se um aumento na incidência de síndromes neurológicas secundárias à infecção, como meningite, encefalite, encefalopatia, acidente vascular encefálico, além de acometimento de pares cranianos, manifestando como exemplo ageusia e anosmia, e do sistema nervoso periférico, aumentando a incidência da síndrome de Guillain-Barré. **Conclusão.** Pacientes infectados por Covid-19 possuem maior propensão a doenças do sistema nervoso e suas complicações, além de grandes impactos na saúde mental, sendo importante a detecção precoce dos sintomas neurológicos e psiquiátricos e seu tratamento adequado. Ademais, mais estudos tornam-se necessários no intuito de esclarecer a relação entre a Covid-19 e seus impactos no sistema nervoso, a curto e longo prazo.

Unitermos. Covid-19; Sars-CoV-2; Sistema nervoso; Manifestações neurológicas; Pandemia

Abstract

Objective. Identify and analyze the results of studies on neurological disorders resulting from Sars-CoV-2 infection. **Method.** Integrative literature review, searching PubMed, SciELO, and Google Scholar databases using the descriptors: "Covid-19 or Sars-CoV-2" and "Nervous system or Neurologic Manifestations" and "Pandemic". 32 of 673 publications were selected, using as inclusion criteria original articles available in full in English, Spanish, and Portuguese published between January 2020 and September 2022, and as exclusion criteria: abstracts, expert opinions, editorials, and case reports. **Results.** The neurological sequelae resulting from infection by the coronavirus can occur due to the insertion of the pathogen in the central

nervous system and autoimmune phenomena, as well as the consequences of social isolation, having a great impact on the physical and mental health of the population. Thus, there was an increase in the incidence of neurological syndromes secondary to infection, such as meningitis, encephalitis, encephalopathy, cerebrovascular accident, in addition to involvement of the cranial nerves, such as ageusia and anosmia, and the peripheral nervous system, increasing the incidence of Guillain-Barré syndrome. **Conclusion.** Patients infected by Covid-19 are more prone to diseases of the nervous system and their complications, in addition to great impacts on mental health, being important the early detection of neurological and psychiatric symptoms and their appropriate treatment. In addition, more studies are needed to clarify the relationship between Covid-19 and its impacts on the nervous system, in the short and long term.

Keywords. Covid-19; Sars-CoV-2; Nervous system; Neurologic Manifestations; Pandemic

Resumen

Objetivo. Identificar y analizar los resultados de estudios sobre trastornos neurológicos derivados de la infección por Sars-CoV-2. **Método.** Revisión integrativa de la literatura, buscando en las bases de datos PubMed, SciELO y Google Scholar utilizando los descriptores: "Covid-19 o Sars-CoV-2" y "Sistema nervioso o Manifestaciones neurológicas" y "Pandemia". Se seleccionaron 32 de 673 publicaciones, utilizando como criterios de inclusión artículos originales disponibles en su totalidad en inglés, español y portugués publicados entre enero de 2020 y septiembre de 2022, y como criterios de exclusión: resúmenes, opiniones de expertos, editoriales y reportes de casos. **Resultados.** Las secuelas neurológicas derivadas de la infección por el nuevo coronavirus pueden ocurrir por la inserción del patógeno en el sistema nervioso central y fenómenos autoinmunes, así como las consecuencias del aislamiento social, teniendo un gran impacto en la salud física y mental de la población. Así, hubo un aumento en la incidencia de síndromes neurológicos secundarios a infección, como meningitis, encefalitis, encefalopatía, accidente cerebrovascular, además del compromiso de los nervios craneales, como ageusia y anosmia, y del sistema nervioso periférico, aumentando la incidencia del síndrome de Guillain-Barré. **Conclusión.** Los pacientes infectados por Covid-19 son más propensos a enfermedades del sistema nervioso y sus complicaciones, además de mayores impactos en la salud mental, siendo importante la detección temprana de síntomas neurológicos y psiquiátricos y su adecuado tratamiento. Además, se necesitan más estudios para aclarar la relación entre Covid-19 y sus impactos en el sistema nervioso, a corto y largo plazo.

Palabras clave. Covid-19; Sars-CoV-2; Sistema nervioso; Manifestaciones neurológicas; Pandemia

Trabalho realizado no Centro Universitário Funorte (UNIFUNORTE). Montes Claros-MG, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 25/09/2022

Aceito em: 21/12/2022

Endereço de correspondência: Maximino Alencar Bezerra Júnior. Rua Daniel Costa 505. Jardim São Luiz. Montes Claros-MG, Brasil. CEP 39401053. Email: maximino.bezerra@funorte.edu.br

INTRODUÇÃO

A pandemia causada pelo novo coronavírus Sars-CoV-2 (Covid-19) tem levado pesquisadores e gestores a buscar medidas de saúde pública que evitem o colapso dos sistemas de saúde e minimizem os impactos para que seja evitado o aumento nos números de óbitos. No Brasil, os efeitos negativos vão além das medidas de distanciamento social,

pois pouco se sabe sobre as características de transmissão da Covid-19 em um contexto de grande desigualdade social, com grande parte da população vivendo em situação de vulnerabilidade social, condições precárias de habitação e saneamento básico, sem acesso à água tratada e em situação de aglomeração¹.

A nova doença exibe pneumonia e insuficiência respiratória como quadro característico para casos graves, entretanto, observa-se quadros leves com típica sintomatologia respiratória e gastrointestinal, manifestando-se como uma síndrome gripal com tosse, dor de garganta, mialgia, febre e coriza, ou até mesmo apresentando quadros assintomáticos, e que por ser de fácil disseminação em poucos meses se tornou uma pandemia e enigmático para os profissionais de saúde^{2,3}.

Além dos sintomas descritos, há relatos de acometimento neurológico, que pode ocorrer em qualquer pessoa contaminada, causando grandes impactos cerebrais e doenças neurológicas graves e mortais. Estudos preliminares observaram 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, com sequelas que ainda não se sabe se são reversíveis ou se continuarão por toda a vida^{4,5}.

O SARS-CoV-2 é um vírus predominantemente relacionado a manifestações clínicas no sistema respiratório

e, no entanto, manifesta evidências consistentes que apontam para o acometimento do sistema nervoso, desenvolvendo complicações neurológicas gerando sequelas nos pacientes.

Faz-se necessário a realização de estudos acerca do tema a fim de esclarecer melhor os achados sobre as alterações provocadas pela infecção do SARS-Cov-2 devido às suas variáveis manifestações que podem provocar uma gama de doenças neurológicas. Conhecer os aspectos patológicos do vírus é crucial para que posteriormente intervenções terapêuticas sejam formuladas.

Ressalta-se a necessidade de analisar os distúrbios neurológicos decorrentes da infecção aguda por SARS-CoV-2 e da Síndrome pós-Covid.

MÉTODO

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de identificar e analisar resultados de estudos acerca dos aspectos neurobiológicos e neuropatológicos e sequelas neurológicas decorrentes da infecção pelo Sars-CoV-2. A revisão integrativa agrupa sistematicamente os resultados de pesquisas de um determinado tema, possibilitando um estudo minucioso sobre um tema a ser analisado, desta forma, esse tipo de estudo permite uma nova abordagem sobre determinado assunto, proporcionando novas descobertas e conclusões.

A primeira etapa do trabalho constituiu-se da definição do tema; na segunda etapa foi definida a questão norteadora

que orienta o estudo: Quais são os aspectos neurobiológicos, neuropatológicos e sequelas neurológicas decorrentes da infecção pelo vírus causador da Covid-19?

Posteriormente realizou-se a busca na literatura, nas bases PubMed, SciELO e *Google Scholar* usando os descritores: "Covid19 or Sars-CoV-2" *and* "Nervous system or Neurologic Manifestations" *and* "Pandemia". Foram selecionadas 32 de 673 publicações, usando como critérios de inclusão artigos originais disponíveis na íntegra em inglês, espanhol e português publicados entre 2020 e 2022, e como critérios de exclusão: resumos, opiniões de especialistas, editoriais e relatos de caso.

RESULTADOS

As sequelas neurológicas podem acontecer devido a inserção do vírus áreas do sistema nervoso central e periférico, além de acometimento de pares cranianos e dos vasos cerebrais, como também pelas consequências do isolamento social, facilitando os distúrbios psiquiátricos. Dentre as principais consequências da presença do vírus no cérebro, podemos citar: cefaleias, anosmia, ageusia, alterações visuais, fraqueza muscular, acidente vascular cerebral ou encefálico, síndromes diversas (como a síndrome de Guillain-Barré), dentre outras manifestações⁶.

Sistema Nervoso Central

A COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, é uma doença extremamente complexa. Além dos

sintomas comuns, pesquisas recentes sugerem que o sistema nervoso central (SNC) é um alvo potencial para o vírus.

O sistema nervoso central possui elementos especializados que controlam e regulam a homeostase neuronal. Essa estrutura é formada pela barreira hematoencefálica (BHE), que é a interface entre o cérebro e os vasos sanguíneos; o líquido cefalorraquidiano; e a membrana aracnoide. Muitos pacientes desenvolvem complicações neurológicas, pois esse mecanismo também pode ser explicado pela expressão de receptores ECA 2 detectados em neurônios e células gliais. Esses fatores são importantes para a compreensão do sistema nervoso central como alvo viral e estão envolvidos na ruptura da barreira hematoencefálica por infecção viral, assumindo que a afinidade de ligação à ECA 2 é um fator importante na infecção por SARS-CoV-2⁷.

Além disso, a "tempestade de citocinas" está associada à relação entre as manifestações neurológicas, pois as citocinas inflamatórias, como IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína quimiotática de monócitos (MCP) e TNF- α , podem danificar as células endoteliais ou induzir um estado de hipercoagulabilidade levando à doença vascular cerebral. Diante dessa associação, além de sinais e sintomas como cefaleia, tontura e diminuição da volemia, foram relatadas síndromes neurológicas secundárias à infecção, como

meningite, encefalite, encefalopatia, acidente vascular cerebral (AVC)^{8,9}.

Embora tenha havido relatos de complicações neurológicas em pacientes com COVID-19, não está claro se o SARS-CoV-2 é neurotrópico em humanos. A neuro invasão viral pode ser alcançada através de várias vias, incluindo transferência transsináptica através de neurônios infectados, entrada do nervo olfatório, infecção endotelial vascular ou migração de leucócitos através da BHE¹⁰.

Nervos cranianos

Os nervos cranianos são compostos por doze pares que correspondem a extensões funcionais do cérebro, assim, conecta o sistema nervoso central com a cabeça e pescoço e as cavidades torácica e abdominal. Várias doenças podem causar distúrbios dos nervos cranianos, tornando a avaliação de tais patologias um importante desafio diagnóstico¹¹. Dentre elas, encontra-se a COVID-19, causada pela infecção do Sars-CoV-2.

Existe uma relação entre a infecção pelo Sars-CoV-2 e alterações olfativas (anosmia). Células do epitélio nasal contém muitos receptores ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2) esses receptores funcionam como porta de entrada para a ligação do vírus à superfície das células-alvo, através da glicoproteína *spike* (S) viral. Além disso, têm-se a Protease Transmembranar, serina 2 (TMPRSS2), que se trata de uma proteína de superfície celular, que opera realizando a cisão da glicoproteína S, dessa forma, permite

com que ocorra a agregação da membrana celular e a endocitose do vírus, onde o mesmo replica-se e amplia sua capacidade invasiva¹². A partir disso, o vírus se espalha e células do sistema imune são ativadas causando uma consequente tempestade de citocinas inflamatórias.

Estudos constataram que o receptor ECA2 também é encontrado em grandes concentrações nas células epiteliais da mucosa da língua e que pesquisas evidenciaram carga viral precoce e aumentada em amostras de saliva de pacientes, com COVID-19. Dessa forma, a associação entre esses achados propõe que a etiologia da perda da capacidade de sentir sabor (ageusia)¹².

Sabe-se que a base etiológica para a anosmia e ageusia estão relacionados ao aumento dos receptores ECA-2 expressos na mucosa nasal e na língua. Entretanto, ainda não se encontra evidente nos estudos se essas entidades são resultadas de lesões nervosas ou inflamação do nervo olfativo¹³.

A anosmia pode ocorrer em uma ampla gama de infecções virais. Contudo, o SARS-CoV-2 não gera congestão nasal clinicamente significativa ou rinorreia que normalmente estaria associada à anosmia em outras infecções do trato respiratório superior, ademais, também foi observado que a anosmia se manifesta precocemente no processo da doença ou em pacientes com sintomas leves¹⁴.

Em vista disso, após a observação dos estudos realizados, compreende-se que o SARS-CoV-2 atinge o sistema respiratório e também detém a capacidade de

provocar injúria no sistema nervoso central, causando danos reversíveis¹⁵.

Nervos periféricos

O surgimento de neuropatias periféricas associadas à infecção por SARS-CoV-2 está associado frequentemente a respostas imunes do corpo humano, podendo ser reflexo de doenças sistêmicas ou até de caráter inflamatório pós-infecção, como se descreve em casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) relacionados ao contágio pelo COVID-19. A forma mais comum da síndrome se apresentou com mais frequência (polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda), contudo, todas as variantes foram documentadas pós-infecção. Leva-se em consideração também que uma grande parcela dos pacientes que apresentam a síndrome tem previamente doenças e agentes infecciosos que a irrompeu, como Citomegalovírus e Zika¹⁶.

Entende-se que o SARS-CoV-2 possui um mecanismo semelhante ao da Síndrome de Guillain-Barré que, tendo em ação a produção de citocinas pró-inflamatórias, provocam lesões de estruturas neurais devido a ativação de células de resposta imune, podendo se relacionar também com outras neuropatias¹⁷. Grande parte dos pacientes com SGB apresentam dissociação albuminocitológica no líquido cefalorraquidiano¹⁸. A fraqueza muscular, hiporreflexia, distúrbios sensoriais diversos e paralisia facial são características clínicas da Síndrome de Guillain-Barré mais relatadas em associação à infecção por SARS-CoV-2¹⁶.

São necessários mais dados epidemiológicos para que se confirme associação da SGB de fato em consequência da infecção pelo COVID-19, já que apesar de mecanismos de ação parecidos e relatos médicos, poucos dados microbiológicos comprovam a relação¹⁸. Porém, é importante ressaltar que em sua grande maioria, casos de lesão ou distúrbios de nervo periférico se manifestam devido efeitos medicamentosos do tratamento prolongado, por exemplo, com hidroxicloroquina, glicocorticoides e linezolida¹⁹. Outro fator discutido é a lesão por compressão, posicionamentos prolongados (leitos, intubação e internação). Determinados pacientes mais graves infectados por COVID-19 com síndrome do desconforto respiratório mantidos em posição prono para protocolo de melhora da oxigenação frequentemente apresentam lesão em nervo periférico, como é descrito amplamente na literatura, podendo ser associado à consequência secundária de uma infecção por SARS-CoV-2²⁰.

Portanto, é possível observar que o dano à nervos periféricos devido ao COVID-19 provém de causas multifatoriais, mecanismos diversos de ação direta e indireta. Essa variedade de possíveis danos englobam principalmente três esferas: infecção direta, indireta e efeitos fármacos¹⁹. É primordial a atenção às relações medicamentosas e posicionamento físico do paciente acometido, bem como a observação de comorbidades como fatores de risco e elementos a serem observados (diabetes,

obesidade, contaminação prévia por agentes patológicos e infecciosos que possibilitam uma predisposição)²⁰.

Doenças cerebrovasculares

Em estudo realizado em Wuhan, China, com 214 pacientes infectados pelo COVID-19, observou-se que 36% dos pacientes demonstraram manifestações neurológicas, e doença cerebrovascular (DCV) aguda foi relatada em 6% dos pacientes gravemente afetados⁵.

O mecanismo preciso para a isquemia cerebral no cenário clínico do Coronavírus não é conhecido, mas há fortes evidências para o desenvolvimento de um estado transitório de hipercoagulabilidade, especialmente na doença grave²¹, onde é possível observar elevações importantes do D-dímero, produto da degradação do coágulo de fibrina e indicativo de formação recente ou atual do coágulo²².

O dano endotelial também pode desempenhar um papel na patogenia da isquemia cerebral na COVID-19 grave. Especificamente, o SARS CoV-2 infecta células por meio da ligação da proteína do vírus aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2)²³. Este receptor é expresso nos pulmões, coração, rins e no endotélio vascular. A invasão viral direta das células endoteliais causa uma inflamação ou "endotelite", que foi proposta como um dos substratos para as complicações trombóticas do COVID-19²⁴.

Além disso, a ligação do SARS-CoV-2 ao receptor ACE-2 causa uma depleção de sua disponibilidade através da endocitose e, finalmente, uma regulação negativa do

sistema renina angiotensina (RAS)²⁵. De fato, a geração sem oposição de Angiotensina II, não mais contrabalançada pela Angiotensina 1-7, piora a lesão pulmonar e também é responsável pela disfunção endotelial em órgãos como o coração e o cérebro. Isso pode resultar em maior atividade simpática, perda da autorregulação da pressão arterial e vasoconstrição com subsequente isquemia do órgão²⁶.

Em revisão sistemática e meta-análise, investigando as características e os resultados de pacientes infectados com SARS-CoV-2 e que sofreram um AVC, encontrou uma incidência combinada de 1,4% de DCV aguda no COVID-19²⁷. Indivíduos com COVID-19 que sofreram AVC concomitante eram mais propensos a serem mais velhos e terem comorbidades cardiovasculares pré-existentes e infecção grave. A lesão miocárdica em pacientes infectados gerava maior risco de embolização cardíaca, tendo papel contributivo na isquemia cerebral relacionada ao COVID-19²⁸.

A maioria dos pacientes havia sido internada com sintomas de COVID-19, com AVC ocorrendo alguns dias depois. O AVC isquêmico foi o subtipo de AVC mais comum e foi frequentemente caracterizado por múltiplos infartos cerebrais e etiologia criptogênica²⁷. Em comparação com AVCs sem COVID-19, pessoas com DCV e COVID-19 eram mais jovens, sofriam de AVC mais grave e o AVC foi mais frequentemente causado por oclusão de grandes artérias. Em segundo lugar, o padrão característico de acidente vascular cerebral em indivíduos com COVID-19, com uma

proporção aumentada de oclusão de grandes artérias, infarto envolvendo múltiplos territórios e etiologia criptogênica aumentada, sugere uma relação causal em pelo menos uma proporção de pacientes.

Distúrbios psiquiátrico e saúde mental

O “novo normal”, decorrente da pandemia e do isolamento social, tem exigido das famílias brasileiras esforços que ocasionam situações de estresse, fadiga e ansiedade devido à incerteza e instabilidade que o vírus proporcionou no país corroborando para um aumento de doenças que afetam a saúde mental²⁹.

As alterações do bem-estar mental desencadeiam diversos efeitos negativos no cotidiano da população, como transtornos, distúrbios do sono e sofrimento psíquico, gerando um percentual de mais de 40% de jovens com diagnósticos relacionados à depressão e à ansiedade durante a pandemia, principalmente durante o distanciamento social. Além das mudanças no comportamento da sociedade, a pandemia trouxe também altos níveis de estresse em muitas áreas, principalmente pelo medo de contrair a doença e pela insegurança em padrões sociais e econômicos³⁰.

Como resposta a nova pandemia, os recursos das redes de assistência em saúde pública, foram direcionados para o enfrentamento do Covid-19, onde o foco do tratamento foi voltado para os efeitos patológicos da doença no organismo e a contenção da transmissão do vírus fazendo com que, a princípio, as demais formas de sofrimento ou adoecimento

fossem menos atendidas, porém estas demandas, especialmente no âmbito da saúde mental, cresceram exponencialmente e diretamente relacionadas ao contexto pandêmico³¹.

No Brasil, por exemplo, o Ministério da Saúde (2020)³² constatou em um estudo referente à ansiedade no período pandêmico que os índices de transtornos ansiosos aumentaram cerca de 86,5% e também se observou que o diagnóstico de transtorno depressivo chegou a aumentar cerca de 16%.

Observou-se que, durante o período da pandemia e de afastamento social analisado, cerca de 40,4% (IC95% 39,0;41,8) dos brasileiros tinha sentimentos de tristeza ou humor deprimido muitas vezes ou sempre, e um percentual ainda maior, 52,6% (IC95% 51,2;54,1), referiu sentir-se ansioso ou nervoso sempre ou quase sempre³⁰. Entre os adultos que não tinham problema de sono antes da pandemia, 43,5% (IC95% 41,8;45,3) passaram a apresentar o problema e, entre aqueles que referiram história prévia de problema de sono, 48,0% (IC95% 45,6;50,5) tiveram o problema agravado.

CONCLUSÕES

Os pacientes infectados por Covid-19 possuem maior propensão a doenças do sistema nervoso e complicações neurológicas como eventos cerebrovasculares e afecções periféricas, além de grandes impactos na saúde mental desta população. A partir disso, é de suma importância a detecção

precoce dos sintomas neurológicos e psiquiátricos que atingem os pacientes acometidos por essa doença, evidenciando o mecanismo neuropatológico, os sinais e sintomas e as sequelas geradas por esse vírus. Logo, faz-se necessário a avaliação neurológica detalhada de casos suspeitos e positivos para o SARS-Cov-2 pelos profissionais de saúde a fim de diagnosticar precocemente e estabelecer a conduta mais adequada, de modo a reduzir a morbimortalidade e evitar maiores sequelas neurológicas e mentais. Ademais, mais estudos tornam-se necessários no intuito de esclarecer a relação entre a COVID-19 e seus impactos no sistema nervoso, a curto e longo prazo.

REFERÊNCIAS

- 1.Werneck GL, Carvalho MS. A pandemia de COVID-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. Cad Saúde Pública 2020;36:e00068820. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00068820>
- 2.Gama BDS, Cavalcante KN. Pandemia do covid-19: acometimento neurológico e os impactos cerebrais. Braz J Health Rev 2020;3:19000-6. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-285>
- 2.He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? J Med Virol 2020;92:719-25. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766>
- 3.Matías-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. ¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARS-CoV-2? Neurología 2020;35:170-5. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.03.001>
- 4.Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020;77:683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- 5.Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. Aging Clin Exp Res 2020;32:1613-20. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01616-x>
- 6.Accorsi DX, Santos IAM, Accorsi JX, Bohac S, Chin CM. COVID-19 e o sistema nervoso central. Ulakes J Med 2020;1(edição especial Covid-19):81-7. <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/271>

7. Gomes AS, Filho, OBM, Sousa MNA. Associação entre o COVID-19 e manifestações neurológicas. *Braz J Develop* 2020;6:88950-61. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n11-350>
8. Figueiredo BQ, Araújo APF, Silva CD, Cabral DAC, Amorim GS, Medeiros GS, *et al.* Cytokine storm and development of autoimmune diseases as a sequel of Covid-19. *Res Soc Dev* 2021;10:e38101119385. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19385>
9. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol* 2020;77:1018-27. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
10. Ribeiro BNDF. Achados de ressonância magnética no comprometimento dos nervos cranianos. *Radiol Bras* 2022;55:5-6. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2022.55.1e1>
11. Vieira VS, Casais PMM. Ageusia e anosmia na covid-19: manifestações de interesse na odontologia ageusia and anosmia in covid-19: expressions of interest in dentistry. *Rev Fac Odontol Univ Fed Bahia* 2020;50:119-26. <https://doi.org/10.9771/revfo.v50i3.43113>
12. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci* 2020;41:1667-71. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04486-3>
13. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osheroov M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, *et al.* Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 2020;417:117085. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117085>
14. Nunes MJM, Silva JCS, Oliveira LC, Marcos GVTM, Fernandes ACL, Santos WL, *et al.* Alterações Neurológicas Na Covid-19: Uma Revisão Sistemática. *Rev Neurocienc* 2020;28:1-22. <https://doi.org/10.34024/rnc.2020.v28.10949>
15. Uncini A, Vallat J, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:1105-10. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324491>
16. Amaral MEA, Ávila LR, Amaral BMF, Nasser AKS, Silva JPM, Taveira JHA. Síndrome de Guillain-Barré associada à COVID-19: uma revisão sistemática. *Res Soc Dev* 2021;10:e198101522585. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22585>
17. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020;19:383-4. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
18. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA, Fiorini AC. Peripheral neuropathy in COVID-19 is due to immune-mechanisms, pre-existing risk factors, anti-viral drugs, or bedding in the Intensive Care Unit. *Arq Neuropsiqu* 2021;79:924-8. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2021-0030>

19. Fernandez CE, Franz CK, Ko JH, Walter JM, Koralnik IJ, Ahlawat S, *et al.* Imaging Review of Peripheral Nerve Injuries in Patients with COVID-19. *Radiology* 2021;298:E117-30. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203116>
20. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023-6. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
21. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
22. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, *et al.* Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
24. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl Stroke Res* 2020;11:322-5. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>
25. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med* 2020;9:1417. <https://doi.org/10.3390/jcm9051417>
26. Nannoni S, Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2021;16:137-49. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
27. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020;323:1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
28. Silva HGN, Santos LES, Oliveira AKS. Efeitos da pandemia no novo Coronavírus na saúde mental de indivíduos e coletividades. *J Nurs Health* 2020;10:e20104007. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1097482/4-efeitos-da-pandemia-do-novo-coronavirus-na-saude-mental-de-i_fNxf8zd.pdf
29. Barros MBA, Lima MG, Malta DC, Szwarcwald CL, Azevedo RCS, Romero D, *et al.* Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. *Epidemiol Serv Saúde* 2020;29:e2020427. <https://doi.org/10.1590/s1679-49742020000400018>
30. Brasil. Ministério da Saúde: Biblioteca virtual em saúde. Saúde mental e a pandemia de Covid-19 (endereço na internet). Brasília-DF, 2020 (Acessado em: 17/08/2022). Disponível em:

<https://bvsms.saude.gov.br/saude-mental-e-a-pandemia-de-covid-19/>

31.Ministério da Saúde. Plano de Contingência Nacional para Infecção Humana pelo novo Coronavírus COVID-19 Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública | COE-COVID-19. <http://www.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/plano-contingencia-coronavirus-COVID19.pdf>