

Manifestações neurológicas pós-COVID 19

Neurological manifestations post-COVID 19

Manifestaciones neurológicas post-COVID 19

Felipe Luz da Cunha¹, Rafaela da Silva Coelho Barbosa²,
Danielle de Paula Aprício Alves³

1. Discente do Curso de Graduação em Fisioterapia do UNIFESO. Teresópolis-RJ, Brasil. Orcid:

<https://orcid.org/0000-0002-9783-8314>

2. Fisioterapeuta, UNIFESO. Teresópolis-RJ, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8237-8087>

3. Fisioterapeuta, Doutora em Saúde Mental - UFRJ, Docente do Curso de Graduação em Fisioterapia do UNIFESO. Teresópolis-RJ, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5970-3497>

Resumo

Introdução. Nos últimos 20 anos o mundo se deparou com epidemias da família coronavírus, doença caracterizada pelo prejuízo no sistema respiratório. Porém, diante da atual pandemia por COVID-19 além dos impactos no sistema respiratório, há evidência do comprometimento do sistema nervoso após a infecção, o que chama a atenção de pesquisadores a doença.

Objetivo. Identificar caracterizando as principais manifestações neurológicas associadas ao COVID-19, a fim de contribuir para o entendimento, melhor manejo e cuidado de sujeitos com prejuízos neuromotores. **Método.** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, utilizando as bases de dados: Pubmed/Medline, Scielo e Google Acadêmico, publicados entre 2019 a 2022. **Resultados.** Foram selecionados 42 artigos para a revisão. A prevalência das manifestações neurológicas variou entre os estudos, estes descrevem sintomas e complicações como: cefaleia, AVC, vertigem, alterações da consciência, encefalopatia, encefalomyelitis, síndrome de Guillain Barré, entre outros. **Conclusão.** O espectro de manifestações e principais doenças neurológicas associadas à COVID-19 é vasto. Contudo, as implicações neurológicas da infecção a longo prazo não são conhecidas. A partir desta revisão pretende-se contribuir para a melhor compreensão sobre o envolvimento do sistema nervoso pelo COVID-19, auxiliando dessa forma o manejo de pacientes.

Unitermos. COVID-19; SARS-CoV-2; Manifestações Neurológicas; Infecções por Coronavírus

Abstract

Introduction. In last 20 years, the world has faced epidemics of coronavirus family, a disease characterized by damage to the respiratory system. However, given the current epidemic by COVID-19, in addition to the impacts on the respiratory system, there is evidence of the involvement of the nervous system after the infection, which calls the attention of researchers for a better understanding of the disease. **Objective.** To identify characterizing the main neurological manifestations associated with COVID-19, to contribute to the better management and care of subjects with neuromotor impairments. **Method.** This is a narrative review of the literature, using the following databases: Pubmed/Medline, Scielo and Google Scholar, publish in between 2019 and 2022. **Results.** 42 articles selected for review. Studies have shown symptoms and complications such as headache, stroke, vertigo, altered consciousness, encephalopathy, encephalomyelitis and Guillain Barré syndrome. **Conclusion.** From this review we intend to contribute to the literature and build future hypotheses about the nervous system and COVID-19.

Keywords. COVID-19; SARS-CoV-2; Neurologic Manifestations; Coronavirus Infections

Resumen

Introducción. En los últimos 20 años el mundo ha enfrentado epidemias de la familia de los coronavirus, enfermedad caracterizada por daños en el sistema respiratorio. Sin embargo, dada la actual pandemia de COVID-19, además de los impactos en el sistema respiratorio, hay evidencias del compromiso del sistema nervioso después de la infección, lo que llama la

atención de los investigadores sobre la enfermedad. **Objetivo.** Identificar caracterizando las principales manifestaciones neurológicas asociadas al COVID-19, con el fin de contribuir al conocimiento, mejor manejo y atención de los sujetos con afectación neuromotora. **Método.** Se trata de una revisión narrativa de la literatura, utilizando las siguientes bases de datos: Pubmed/Medline, Scielo y Google Scholar, publicadas entre 2019 y 2022. **Resultados.** Se seleccionaron 42 artículos para la revisión. La prevalencia de manifestaciones neurológicas varió entre los estudios, estos describen síntomas y complicaciones como: cefalea, accidente cerebrovascular, vértigo, cambios de conciencia, encefalopatía, encefalomiелitis, síndrome de Guillain Barré, entre otros. **Conclusión.** El espectro de manifestaciones y principales enfermedades neurológicas asociadas al COVID-19 es amplio. Sin embargo, se desconocen las implicaciones neurológicas a largo plazo de la infección. A partir de esta revisión se pretende contribuir a una mejor comprensión del compromiso del sistema nervioso por el COVID-19, ayudando así al manejo de los pacientes. **Palabras clave.** COVID-19; SARS-CoV-2; Manifestaciones Neurológicas; Infecciones por coronavirus

Trabalho realizado na UNIFESO. Teresópolis-RJ, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 06/12/2022

Aceito em: 21/01/2023

Endereço de correspondência: Danielle de Paula Aprígio Alves. UNIFESO, Teresópolis-RJ, Brasil. Email: daniellealves@unifeso.edu.br

INTRODUÇÃO

O coronavírus (SAR-COV2) originou-se no final de 2019 em Wuhan, província de Hubei na China. Este é um novo tipo de coronavírus semelhante ao beta, da família coronaviridae, caracterizado como causador da Síndrome Respiratória Aguda Coronavirus (SAR-COV1). Ele foi reconhecido em novembro de 2002 na China e em 2012 através da Síndrome Respiratória do Oriente Médio na Arabia Saudita MERS-COV¹. O impacto dessa nova problemática foi evidenciado pelo alto grau de transmissibilidade desse vírus e sua capacidade de infectar rapidamente muitas pessoas em um pequeno intervalo de tempo. Sendo assim, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou uma epidemia, alertando sobre o grande poder de contaminação e mortalidade. Logo em seguida, em janeiro de 2020 foi declarada pela Organização das Nações Unidas (ONU) uma pandemia global. O vírus que

já infectou mais de 600 milhões de pessoas no mundo e causou mais de 6 milhões mortes². O mesmo apresenta afinidade ao sistema respiratório, onde como sintomatologia observa-se principalmente: febre, tosse, fadiga, dispneia, pneumonia, síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA), complicações cardíacas, entre outros. Porém, evidências apontam para o envolvimento de outras estruturas decorrentes da infecção³⁻⁶. Nesse contexto, observa-se a SARS COV-2 infectando diferentes células do corpo humano.

Essa patologia que causa hipóxia grave basicamente usa como porta de entrada para o organismo humano a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que está presente na mucosa nasal, trato respiratório, rins, tecido nervoso e corrente sanguínea⁷. Devido à alta quantidade de ECA2 na mucosa nasal, neurônios e células da glia, o vírus tem facilidade em infectar o nervo olfatório e placa cribiforme chegando até o bulbo olfatório atingindo diretamente o Sistema Nervoso Central (SNC)^{8,9}. A invasão do COVID-19 na barreira hematoencefálica se dá pela infecção dos vasos sanguíneos, acometendo as células nervosas ou pela infecção de leucócitos (ambos com receptores de ECA2) que podem atravessar a barreira hematoencefálica atingindo o SNC. A tempestade de citocinas é diferenciada em dois tipos basicamente: recrutamento de células pró-inflamatórias que ofertam células de defesa e células anti-inflamatórias que regulam os efeitos das citocinas de equilíbrio no organismo. Porém,

quando demandado uma grande quantidade de células de defesa, a homeostase é quebrada gerando um cenário pró-inflamatório descontrolado^{4,10,11}.

O diagnóstico do COVID-19 decorre da coleta de amostras sanguíneas ou respiratórias e exames que identificam processos inflamatórios ou infecciosos. Os achados clínicos se dividem em acometimentos do SNC, sistema nervoso periférico (SNP) e déficit do sistema motor, os principais sintomas são: cefaleia¹²⁻¹⁴, vertigem^{11,15,16}, disfunções do olfato e gustativas^{1,11,17}, confusão mental¹⁸⁻²⁰, mialgias^{7,16,21}, epilepsia^{5,22,23}, acidente vascular cerebral^{20,24,25}, trombose^{1,14,26}, polineuropatia^{4,6,27}, encefalomielite disseminada aguda^{6,20,23}, encefalopatia necrotizante aguda²⁷⁻²⁹, Síndrome de Guillain-Barré^{9,26,30}, entre outras manifestações neurológicas.

Acredita-se que o conhecimento sobre as manifestações neurológicas advindas do COVID-19 contribui para o cuidado de sujeitos com prejuízos neuromotores. Nesse sentido, em meio ao cenário de pandemia é totalmente compreensível a busca por evidências sobre a fisiopatologia do vírus em sua fase aguda, porém é de extrema importância que as pesquisas sejam também direcionadas a fase crônica da doença, pois nelas se encontram repercussões funcionais no dia a dia do indivíduo, ressaltando a necessidade de maiores discussões a fim de auxiliar a tomada de decisão clínica. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é identificar as principais manifestações neurológicas associadas ao COVID-

19, a fim de contribuir para o entendimento, melhor manejo e cuidado de sujeitos com prejuízos neuromotores.

MÉTODO

Para a realização deste estudo foi conduzida uma revisão da literatura do tipo narrativa, utilizando como fonte as bases de dados: *Scielo*, *Pubmed/Medline* e *Google Acadêmico* (publicados entre 2019 e 2022). Os seguintes descritores foram utilizados: COVID-19; SARS-CoV-2; Manifestações Neurológicas; Infecções por Coronavírus. bem como suas versões em inglês: *COVID-19*; *SARS-CoV-2*; *Neurologic Manifestations*; *Coronavirus Infections*. Estes foram aplicados para localizar os seguintes temas: coronavirus, COVID-19, neuroinvasão neurotropismo, neuroinflamação por SARS-CoV-2 e manifestações neurológicas associadas ao COVID-19.

A seleção dos artigos ocorreu inicialmente pela leitura dos títulos e resumos, seguida pela leitura na íntegra apenas dos artigos selecionados, onde as informações mais relevantes para o presente estudo foram destacadas. Adotou-se, como critério de inclusão: estudos transversais, coorte, ensaios clínicos randomizados, caso-controle e/ou relato de caso; revisão sistemática e/ou metanálise, estudos realizados com sujeitos com manifestações neurológicas e neuropsíquicas após infecção por COVID-19; publicados nos idiomas inglês e português nos últimos 4 anos. Como critérios de exclusão: trabalhos duplicados, trabalhos que

não versavam sobre o tema compatível ao pesquisado, títulos que escapavam da temática, e estudos em animais.

RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 97 estudos. Destes, 42 foram selecionados para a realização do trabalho. A partir dessa busca estruturamos a revisão da seguinte forma: 1- coronavírus; 2- neuroinvasão, neurotropismo e neuroinflamação por SARS-COV; 3- manifestações neurológicas associadas ao COVID-19. A Tabela 1 apresenta as manifestações neurológicas descritas nos artigos selecionados para a elaboração desta revisão.

Tabela 1. Manifestações neurológicas descritas nos artigos analisados.

Manifestações Neurológicas	Prevalência	Artigos
Alterações de Consciência	[35/42] 83%	Santana 2021 ¹ ; Nunes 2020 ³ ; Silva 2020 ⁴ ; Nuzzo 2021 ⁶ ; Silva 2021 ⁷ ; Souza 2021 ⁸ ; Bragatto 2021 ⁹ ; Carmona 2021 ¹⁰ ; Zhan 2021 ¹¹ ; Moretti 2021 ¹² ; Camargo-Matínez 2021 ¹³ ; Wan 2021 ¹⁵ ; Song 2021 ¹⁷ ; Almqvist 2020 ¹⁸ ; Correia 2020 ¹⁹ ; Nascimento 2020 ²⁰ ; Doyle 2021 ²¹ ; Fotuhi 2020 ²² ; Maury 2020 ²³ ; Paybast 2020 ²⁵ ; Accorsi 2020 ²⁷ ; Wu 2020 ²⁸ ; Ahmad 2020 ²⁹ ; Nordvig 2021 ³⁰ ; Yachou 2020 ³¹ ; Nunes 2020 ³² ; Cárdenas 2022 ³³ ; Nersesjan 2020 ³⁴ ; Gomes 2020 ³⁵ ; Ortelli 2022 ³⁶ ; Mao 2020 ³⁷ ; Silva 2020 ³⁸ ; Meppiel 2020 ³⁹ ; Maiese 2021 ⁴⁰
Ataxia	[15/42] 35%	Nunes 2020 ³ ; Carmona 2021 ¹⁰ ; Mcquaid 2021 ¹⁴ ; Wan 2021 ¹⁵ ; Salari 2021 ¹⁶ ; Correia 2020 ¹⁹ ; Nascimento 2020 ²⁰ ; Ahmad 2020 ²⁹ ; Nunes 2020 ³² ; Cárdenas 2022 ³³ ; Nersesjan 2020 ³⁴ ; Gomes 2020 ³⁵ ; Mao 2020 ³⁷ ; Meppiel 2020 ³⁹ ; Maiese 2021 ⁴⁰
AVC (Isquêmico, Hemorrágico e Não Classificado)	[37/42] 88%	Santana 2021 ¹ ; Nunes 2020 ³ ; Silva 2020 ⁴ ; Mohammadi 2020 ⁵ ; Nuzzo 2021 ⁶ ; Silva 2021 ⁷ ; Souza 2021 ⁸ ; Bragatto 2021 ⁹ ; Carmona 2021 ¹⁰ ; Zhan 2021 ¹¹ ; Camargo-Matínez 2021 ¹³ ; Mcquaid 2021 ¹⁴ ; Wan 2021 ¹⁵ ; Salari 2021 ¹⁶ ; Almqvist 2020 ¹⁸ ; Correia 2020 ¹⁹ ; Nascimento 2020 ²⁰ ; Doyle 2021 ²¹ ; Fotuhi 2020 ²² ; Maury 2020 ²³ ; Munhoz 2020 ²⁴ ; Paybast 2020 ²⁵ ; Accorsi 2020 ²⁷ ; Wu 2020 ²⁸ ; Ahmad 2020 ²⁹ ; Nordvig 2021 ³⁰ ; Yachou 2020 ³¹ ; Nunes 2020 ³² ; Cárdenas 2022 ³³ ; Nersesjan 2020 ³⁴ ; Gomes 2020 ³⁵ ; Mao 2020 ³⁷ ; Silva 2020 ³⁸ ; Meppiel 2020 ³⁹ ; Maiese 2021 ⁴⁰ ; Frontera 2022 ⁴¹ ; Solomon 2021 ⁴²
Cefaleia	[37/42] 88%	Santana 2021 ¹ ; Nunes 2020 ³ ; Silva 2020 ⁴ ; Mohammadi 2020 ⁵ ; Nuzzo 2021 ⁶ ; Silva 2021 ⁷ ; Souza 2021 ⁸ ; Bragatto 2021 ⁹ ; Carmona 2021 ¹⁰ ; Zhan 2021 ¹¹ ; Moretti 2021 ¹² ; Camargo-Matínez 2021 ¹³ ; Mcquaid 2021 ¹⁴ ; Wan 2021 ¹⁵ ; Salari 2021 ¹⁶ ; Almqvist 2020 ¹⁸ ; Correia 2020 ¹⁹ ; Nascimento 2020 ²⁰ ; Doyle 2021 ²¹ ; Fotuhi 2020 ²² ; Maury 2020 ²³ ; Paybast 2020 ²⁵ ; Accorsi 2020 ²⁷ ; Wu 2020 ²⁸ ; Ahmad 2020 ²⁹ ; Nordvig 2021 ³⁰ ; Yachou 2020 ³¹ ; Nunes 2020 ³² ; Cárdenas 2022 ³³ ; Nersesjan 2020 ³⁴ ; Gomes 2020 ³⁵ ; Ortelli 2022 ³⁶ ; Mao 2020 ³⁷ ; Silva 2020 ³⁸ ; Meppiel 2020 ³⁹ ; Maiese 2021 ⁴⁰ ; Brito 2020 ⁴³

Tabela 1. Manifestações neurológicas descritas nos artigos analisados.

Manifestações Neurológicas	Prevalência	Artigos
Convulsões	[24/42] 57%	Nunes 2020 ³ ; Silva 2020 ⁴ ; Mohammadi 2020 ⁵ ; Silva 2021 ⁷ ; Souza 2021 ⁸ ; Bragatto 2021 ⁹ ; Camargo-Matínez 2021 ¹³ ; Mcquaid 2021 ¹⁴ ; Wan 2021 ¹⁵ ; Almqvist 2020 ¹⁸ ; Correia 2020 ¹⁹ ; Nascimento 2020 ²⁰ ; Doyle 2021 ²¹ ; Fotuhi 2020 ²² ; Maury 2020 ²³ ; Wu 2020 ²⁸ ; Ahmad 2020 ²⁹ ; Nordvig 2021 ³⁰ ; Nunes 2020 ³² ; Cárdenas 2022 ³³ ; Nersesjan 2020 ³⁴ ; Gomes 2020 ³⁵ ; Mao 2020 ³⁷ ; Meppiel 2020 ³⁹ ; Maiese 2021 ⁴⁰ ; Frontera 2022 ⁴¹ ; Brito 2020 ⁴³
Disfunções Olfativas/Gustativas	[36/42] 85%	Santana 2021 ¹ ; Nunes 2020 ³ ; Nuzzo 2021 ⁶ ; Silva 2021 ⁷ ; Bragatto 2021 ⁹ ; Carmona 2021 ¹⁰ ; Zhan 2021 ¹¹ ; Moretti 2021 ¹² ; Camargo-Matínez 2021 ¹³ ; Mcquaid 2021 ¹⁴ ; Wan 2021 ¹⁵ ; Salari 2021 ¹⁶ ; Song 2021 ¹⁷ ; Almqvist 2020 ¹⁸ ; Correia 2020 ¹⁹ ; Doyle 2021 ²¹ ; Fotuhi 2020 ²² ; Maury 2020 ²³ ; Munhoz 2020 ²⁴ ; Paybast 2020 ²⁵ ; Accorsi 2020 ²⁷ ; Wu 2020 ²⁸ ; Ahmad 2020 ²⁹ ; Nordvig 2021 ³⁰ ; Yachou 2020 ³¹ ; Nunes 2020 ³² ; Cárdenas 2022 ³³ ; Nersesjan 2020 ³⁴ ; Gomes 2020 ³⁵ ; Ortelli 2022 ³⁶ ; Mao 2020 ³⁷ ; Silva 2020 ³⁸ ; Meppiel 2020 ³⁹ ; Maiese 2021 ⁴⁰ ; Solomon 2021 ⁴³ ; Brito 2020 ⁴³
Encefalite/ Meningite	[32/42] 76%	Santana 2021 ¹ ; Nunes 2020 ³ ; Silva 2020 ⁴ ; Nuzzo 2021 ⁶ ; Silva 2021 ⁷ ; Souza 2021 ⁸ ; Bragatto 2020 ⁹ ; Carmona 2021 ¹⁰ ; Zhan 2021 ¹¹ ; Moretti 2021 ¹² ; Mcquaid 2021 ¹⁴ ; Wan 2021 ¹⁵ ; Salari 2021 ¹⁶ ; Almqvist 2020 ¹⁸ ; Correia 2020 ¹⁹ ; Nascimento 2020 ²⁰ ; Maury 2020 ²³ ; Lopes 2020 ²⁶ ; Accorsi 2020 ²⁷ ; Wu 2020 ²⁸ ; Ahmad 2020 ²⁹ ; Nordvig 2021 ³⁰ ; Nunes 2020 ³² ; Cárdenas 2022 ³³ ; Nersesjan 2020 ³⁴ ; Gomes 2020 ³⁵ ; Maiese 2021 ⁴⁰ ; Frontera 2022 ⁴¹ ; Brito 2020 ⁴³
Encefalomielite	[7/42] 16%	Nuzzo 2021 ⁶ ; Carmona 2021 ¹⁰ ; Maury 2020 ²³ ; Lopes 2020 ²⁶ ; Accorsi 2020 ²⁷ ; Nunes 2020 ³² ; Gomes 2020 ³⁵
Encefalomielite Aguda Disseminada	[13/42] 30%	Santana 2021 ¹ ; Silva 2020 ⁴ ; Nuzzo 2021 ⁶ ; Silva 2021 ⁷ ; Carmona 2021 ¹⁰ ; Almqvist 2020 ¹⁸ ; Nascimento 2020 ²⁰ ; Maury 2020 ²³ ; Lopes 2020 ²⁶ ; Nunes 2020 ³² ; Nersesjan 2020 ³⁴ ; Gomes 2020 ³⁵
Encefalopatia	[26/42] 61%	Nunes 2020 ³ ; Silva 2020 ⁴ ; Mohammadi 2020 ⁵ ; Souza 2021 ⁸ ; Bragatto 2021 ⁹ ; Carmona 2021 ¹⁰ ; Camargo-Matínez 2021 ¹³ ; Salari 2021 ¹⁶ ; Correia 2020 ¹⁹ ; Nascimento 2020 ²⁰ ; Fotuhi 2020 ²² ; Maury 2020 ²³ ; Munhoz 2020 ²⁴ ; Paybast 2020 ²⁵ ; Accorsi 2020 ²⁷ ; Ahmad 2020 ²⁹ ; Yachou 2020 ³¹ ; Nunes 2020 ³² ; Nersesjan 2020 ³⁴ ; Gomes 2020 ³⁵ ; Silva 2020 ³⁸ ; Meppiel 2020 ³⁹ ; Maiese 2021 ⁴⁰ ; Frontera 2022 ⁴¹ ; Solomon 2021 ⁴²
Encefalopatia Necrotizante Aguda	[11/42] 50%	Santana 2021 ¹ ; Nunes 2020 ³ ; Silva 2020 ⁴ ; Souza 2021 ⁸ ; Carmona 2021 ¹⁰ ; Zhan 2021 ¹¹ ; Mcquaid 2021 ¹⁴ ; Wan 2021 ¹⁵ ; Almqvist 2020 ¹⁸ ; Correia 2020 ¹⁹ ; Fotuhi 2020 ²² ; Maury 2020 ²³ ; Accorsi 2020 ²⁷ ; Wu 2020 ²⁸ ; Ahmad 2020 ²⁹ ; Nunes 2020 ³² ; Gomes 2020 ³⁵ ; Silva 2020 ³⁸ ; Meppiel 2020 ³⁹ ; Maiese 2021 ⁴⁰ ; Brito 2020 ⁴³
Mialgias/ Miosite/ Atrofia/ Lesão muscular	[28/42] 66%	Santana 2021 ¹ ; Nunes 2020 ³ ; Silva 2020 ⁴ ; Nuzzo 2021 ⁶ ; Silva 2021 ⁷ ; Bragatto 2021 ⁹ ; Carmona 2021 ¹⁰ ; Zhan 2021 ¹¹ ; Camargo-Matínez 2021 ¹³ ; Wan 2021 ¹⁵ ; Salari 2021 ¹⁶ ; Song 2021 ¹⁷ ; Nascimento 2020 ²⁰ ; Doyle 2021 ²¹ ; Fotuhi 2020 ²² ; Munhoz 2020 ²⁴ ; Accorsi 2020 ²⁷ ; Ahmad 2020 ²⁹ ; Nordvig 2021 ³⁰ ; Yachou 2020 ³¹ ; Nunes 2020 ³² ; Cárdenas 2022 ³³ ; Nersesjan 2020 ³⁴ ; Gomes 2020 ³⁵ ; Ortelli 2022 ³⁶ ; Mao 2020 ³⁷ ; Silva 2020 ³⁸ ; Brito 2020 ⁴³
Mielite	[6/42] 14%	Souza 2021 ⁸ ; Nascimento 2020 ²⁰ ; Maury 2020 ²³ ; Ahmad 2020 ²⁹ ; Yachou 2020 ³¹ ; Nersesjan 2020 ³⁴
Neuropatia Periférica	[2/42] 4%	Nunes 2020 ³² ; Gomes 2020 ³⁵
Polineuropatia	[5/42] 11%	Silva 2020 ⁴ ; Nuzzo 2021 ⁶ ; Accorsi 2020 ²⁷ ; Nunes 2020 ³² ; Gomes 2020 ³⁵
Psicopatológicas/Ansiedade	[8/42] 19%	Zhan 2021 ¹¹ ; Mcquaid 2021 ¹⁴ ; Song 2021 ¹⁷ ; Fotuhi 2020 ²² ; Accorsi 2020 ²⁷ ; Nunes 2020 ³² ; Ortelli 2022 ³⁶ ; Frontera 2022 ⁴¹
Rabdomiólise	[4/42] 9%	Silva 2020 ⁴ ; Silva 2021 ⁷ ; Nascimento 2020 ²⁰ ; Nunes 2020 ³²
Síndrome de Guillain Barré/ Miller Fisher	[28/42] 66%	Nunes 2020 ³ ; Silva 2020 ⁴ ; Mohammadi 2020 ⁵ ; Nuzzo 2021 ⁶ ; Silva 2021 ⁷ ; Bragatto 2021 ⁹ ; Carmona 2021 ¹⁰ ; Zhan 2021 ¹¹ ; Camargo-Matínez 2021 ¹³ ; Wan 2021 ¹⁵ ; Almqvist 2020 ¹⁸ ; Nascimento 2020 ²⁰ ; Doyle 2021 ²¹ ; Fotuhi 2020 ²² ; Maury 2020 ²³ ; Munhoz 2020 ²⁴ ; Lopes 2020 ²⁶ ; Accorsi 2020 ²⁷ ; Ahmad 2020 ²⁹ ; Nordvig 2021 ³⁰ ; Yachou 2020 ³¹ ; Nunes 2020 ³² ; Cárdenas 2022 ³³ ; Gomes 2020 ³⁵ ; Meppiel 2020 ³⁹ ; Maiese 2021 ⁴⁰ ; Frontera 2022 ⁴¹ ; Brito 2020 ⁴³
Trombose Venosa Cerebral/Profunda	[11/42] 26%	Santana 2021 ¹ ; Bragatto 2021 ⁹ ; Carmona 2021 ¹⁰ ; Mcquaid 2021 ¹⁴ ; Maury 2020 ²³ ; Lopes 2020 ²⁶ ; Accorsi 2020 ²⁷ ; Yachou 2020 ³¹ ; Nunes 2020 ³² ; Gomes 2020 ³⁵ ; Meppiel 2020 ³⁹
Vertigem	[27/42] 64%	Nunes 2020 ³ ; Silva 2020 ⁴ ; Souza 2021 ⁸ ; Bragatto 2021 ⁹ ; Carmona 2021 ¹⁰ ; Zhan 2021 ¹¹ ; Camargo-Matínez 2021 ¹³ ; Mcquaid 2021 ¹⁴ ; Wan 2021 ¹⁵ ; Salari 2021 ¹⁶ ; Almqvist 2020 ¹⁸ ; Correia 2020 ¹⁹ ; Doyle 2021 ²¹ ; Paybast 2020 ²⁵ ; Accorsi 2020 ²⁷ ; Ahmad 2020 ²⁹ ; Nordvig 2021 ³⁰ ; Yachou 2020 ³¹ ; Nunes 2020 ³² ; Nersesjan 2020 ³⁴ ; Gomes 2020 ³⁵ ; Ortelli 2022 ³⁶ ; Mao 2020 ³⁷ ; Silva 2020 ³⁸ ; Meppiel 2020 ³⁹ ; Maiese 2021 ⁴⁰ ; Brito 2020 ⁴³

Coronavírus

A linhagem do coronavírus já impactou a população anteriormente ao SARS-CoV-2, em 2002 com a SARS-CoV e em 2012 com MERS-CoV. Em novembro de 2002 na China surgiu o mais um caso da linhagem coronavírus, causando grande prejuízo respiratório e neurológico. Em 2003 em fevereiro houveram mais relatos de pacientes com os mesmos sintomas do vírus, síndrome respiratória aguda grave, febre, dor no corpo e náuseas entre outros, e com seu alto poder de contaminação o patógeno logo se disseminou para os países vizinhos, mas após grande mobilização da OMS (Organização Mundial de Saúde) e China, SARS-CoV foi identificada, com cerca de 8.000 casos e quase 800 mortes e após medidas de proteção a infecção e intervenções médicas não foram identificadas novas infecções^{22,43}.

Uma década após a SARS-Cov, um novo vírus surgiu na Arabia Saudita, com muitos relatos de infecções nos hospitais e com os mesmos sintomas da contida até então, linhagem do coronavírus. Em 2012 identificado MERS-CoV ou como também é conhecida, síndrome respiratória do Oriente Médio. Com facilidade de transmissão e potencialização devido aos turistas e contágio em hospitais. O vírus da família coronaviridae logo foi diagnosticado em primeiro momento na Jordânia e países ao redor, infectando quase 2000 pessoas e mais de 600 mortes. No mês de dezembro de 2019 casos de pneumonia sem razão foram identificados em Wuhan, China se inicia então, através de

um morcego selvagem reconhecido como originário a terceira linhagem de CoV, a SARS-CoV-2^{5,18,25,28}.

A via de transmissão de SARS-CoV-2 é por meio de gotículas respiratórias e nos pacientes sintomas nos sintomáticos as queixas surgem em 11 dias em média. A doença que objetiva as vias aéreas superiores, diferente da SARS-CoV que tem como alvo as vias aéreas inferiores. Utiliza-se de uma enzima como porta de entrada, que se faz presente em grande parte do corpo humano, disseminando-se pelo organismo, e infectando células nervosas causando danos no SNC, SNP e musculoesquelético^{3,27}.

Com o aumento vertiginoso de casos o vírus foi identificado como COVID-19 pela OMS, e logo se tornou pandemia, A primeiro momento trazendo afecções respiratórias leves, trazendo sintomas como mialgias, cefaleia, febre, fadiga, algias, disgeusia, anosmia, confusão mental entre outros, e nos casos mais graves como, encefalomielite desmielinizante, encefalopatia necrosante aguda, acidentes vasculares cerebrais entre outros, pacientes assintomáticos também foram evidenciados^{23,31}. Logo, a COVID-19 forçou a população a novos hábitos e adequações na forma de viver, trabalhar e se locomover até contenção parcial da doença. Após medidas de proteção, o combate ao vírus avança a cada dia, porém por ser uma doença nova e que tem poder de mutação muito alto, o dia para erradicação do vírus se mostra indefinido.

Neuroinvasão, Neutropismo e Neuroinflamação por SARS-CoV-2

A Enzima Conversora de Angiotensina 2 é a forma mais comum de admissão do vírus, através dela o vírus se introduz no organismo e se multiplica. A neuroinvasão é evidenciada por três caminhos: através das duas enzimas, a protease transmembrana serina 2 identificado nas células das membranas epiteliais brônquicas, quebrando as ligações peptídicas para efetuar a junção do vírus com as células hospedeiras e dos receptores da ECA2 no endotélio vascular; a invasão de forma direta ocorre através dos nervos olfativos; e, na quebra da barreira hematoencefálica^{15,16,29,43}. A neuroinvasão pode também ocorrer logo em sua fase de entrada na mucosa nasal onde o corpo humano possui um aglomerado de enzimas receptoras, infectando o endotélio olfatório, atingindo a estrutura óssea na placa cribriforme, que fará conexão ao nervo olfatório, logo infectando o SNC. Outro tipo de infecção direta acontece no trato respiratório onde o nervo vago pode ser atingido^{12,17,31}.

O SARS-CoV-2 não tem como alvo primário o sistema nervoso, porém a ECA2 se faz presente em células da glia no cérebro, barreira hematoencefálica entre outras áreas com fronteira ao SNC e SNP. O vírus danifica o tecido nervoso em dois momentos, em um cenário de hipóxia ou inflamação em descontrole. Após a infecção, o alvo principal é o sistema respiratório, uma das principais características da COVID-19 é a evolução do quadro para pneumonia¹⁰. A pneumonia por sua vez causará hipóxia grave, causando dano cerebral,

hipercapnia, vasodilatação periférica e acúmulo de compostos químicos no organismo. O neurotropismo também poderá acontecer através da função imune do organismo que quando identifica a infecção da doença, provoca uma reação com citocinas e células protetoras como linfócitos e macrófagos que aumentam os níveis de interleucinas 6 para o local, gerando um cenário inflamatório anormal, vazamento vascular, problemas de coagulação e lesão de órgão alvo, o que danifica o sistema nervoso²⁹.

O combate entre o organismo humano e a COVID-19 acontece por meio de uma neuroinflamação, depois de todo o processo de infecção e identificação do vírus no organismo, logo entram em ação o sistema imune mediado por meio de células de defesa, como os linfócitos, macrófagos, células epiteliais e células da glia. Sendo o COVID-19 uma doença de rápida infecção e de alto potencial infeccioso, se torna grande a demanda de células protetoras, gerando uma inflamação local chamada de tempestade de citocinas. SARS-CoV-2 tem alto poder de infecção, portanto, o cenário é de grande inflamação para recuperar o quadro de homeostase^{32,33}. A tempestade de citocinas tem como característica o recrutamento de células em larga demanda basicamente atuando em dois modos de ação: as pró-inflamatórias e as anti-inflamatórias^{13,25,26}. Sendo as pró-inflamatórias células de defesa que enfrentam a infecção. Células anti-inflamatórias por sua vez tem o papel de inibir a produção das células pró-inflamatórias que após exercerem seu papel e cessarem a infecção não são mais

necessárias. Assim as células se tornam fundamentais, ora combatendo o vírus, ora inibindo a inflamação e mantendo o equilíbrio no organismo^{19,34}.

O Neuro Covid, é caracterizado em três estágios: o primeiro, os pacientes não relatam tantas complicações e se limitam a déficits gustativo e de paladar, onde a tempestade de citocinas se mantém controlada; no segundo, o vírus demanda de alta ativação de citocinas aumentando o risco de lesões vasculares e cerebrais, e ocasionando em danos no tecido nervoso e muscular; e, no terceiro e último, talvez o mais complicado do vírus, o cérebro é acometido pela tempestade de citocinas que chega por meio da barreira hematoencefálica, além de altos níveis de ECA2 no sangue e a resistência vascular aumentada, com riscos de hemorragia intracraniana e edema resultante a lesão no cérebro^{15,22,23,29}.

Manifestações neurológicas associadas ao COVID-19

Estudos evidenciam a relação entre alterações neuropatológicas e SARS-CoV-2. Seja por inflamação, hipóxia ou desmielinização o vírus danifica o sistema nervoso potencializando patologias que interferem na funcionalidade do organismo de forma leve e/ou grave. O vírus tem como característica estimular acidentes vasculares, através de sua infecção pelo vaso sanguíneo, inflamando a parede endotelial, danificando o miocárdio potencializando a coagulação e formação da placa de ateroma, com mais facilidade para pacientes com hipertensão arterial sistêmica

(HAS) ou Diabetes Mellitus (DM)^{14,32,44}. Afetando o sistema vascular, além de alterações como lesão hipóxia como acidente vascular cerebral, encefalopatia, encefalite e insuficiência cardíaca, o sistema renal também pode ser comprometido e o quadro de homeostase do organismo pode vir a se desestabilizar, evoluindo para falência de múltiplos órgãos por exemplo. Em situações imunomediadas foi apresentado lesão como síndrome de Guillain Barré, encefalomielite disseminada aguda, encefalite, encefalopatia necrosante aguda, doenças que evoluem através da chuva de citocinas^{6,13,18,22,32}.

DISCUSSÃO

Os estudos analisados apresentam evidências substanciais sobre a associação do CoVs a afecções ao sistema nervoso^{22,29,34}. O efeito da infecção por CoV é influenciado por diversos fatores, incluindo interferência ambiental, genética e comorbidades prévias, a maioria das pessoas melhoram em poucas semanas após a infecção, porém algumas podem ter complicações sistêmicas. SARS-CoV-2 se mostra uma infecção que causa grandes danos ao organismo, necessitando de muito empenho do sistema imune, que ativa seu sistema de defesa direcionando as citocinas para o local da infecção. As citocinas são amplamente conhecidas como importantes mediadores da resposta inflamatória¹⁹. Esse panorama inclui a interleucina-6 (IL-6) que é uma citocina pró-inflamatória que expressa as células plasmáticas, anticorpos e melhora a resposta dos

linfócitos e a quimiocina. A partir da identificação da infecção o sistema imunológico inato, secreta glóbulos brancos, que para se defender do ataque, iniciam fortes respostas imunológicas em cascata para intervir na replicação viral, que estão associadas a quebra da barreira hematoencefálica^{15,35}. Essa expressão estimulante inflamatória é frequentemente induzida pelo vírus, podendo resultar em infecções sistêmicas.

Relatos de infecções no sistema nervoso são crescentes e ocorrem em suas variadas formas de acometimento ao tecido nervoso. Diversas manifestações neurológicas associadas à infecção por SARS-COV-2 têm sido reportadas na literatura. Cefaleia e disfunções olfato/gustativas são os achados mais frequentes no início da infecção. Encefalopatia, AVC, encefalite, meningite e alterações da consciência são os principais acometimentos do SNC na fase mais tardia a infecção. As disfunções olfativas e gustativas e a síndrome de Guillain-Barré juntamente relacionado a paralisia de Bell destacam-se como os principais achados no SNP^{10,27,30}. Como alterações musculoesqueléticas são referidas na fase inicial da infecção as mialgias, miosite, atrofia e lesões musculares^{15,34,36}. Em relação as psicopatologias, a depressão e ansiedade foram relatadas na minoria das pesquisas, mas apresentando alta prevalência sugerindo potencial para estudos no futuro^{11,14,17,41}. A literatura também relata manifestações neurológicas após COVID -19 sem prejuízos respiratórios, o que potencializa a tese de que

a lesão nervosa não se restringe apenas há um prejuízo secundário^{22,43}.

Pacientes com COVID-19 também podem apresentar diferentes afecções ao sistema nervoso. Em uma análise de 61 pacientes positivos para SARS-CoV-2 hospitalizados, que foram acompanhados nesse período e após alta por 3 meses. Dos 61 sujeitos 28 (46%) apresentaram comprometimento do SNC e/ou SNP, sendo observado em relação ao SNC a prevalência de: afecções cerebrovasculares, cefaleia, encefalopatia, encefalite necrosante aguda, mielite, alteração do nível de consciência, convulsões, sendo encefalopatia a condição de maior incidência com 19 casos (31%). Já no SNP observou-se: ageusia e anosmia em 18 pacientes (29,5%), neuralgia, e paralisia facial periférica, mialgia e síndrome de Guillain-Barré. Oito pacientes apresentaram tetraparesia hipotônica com hiporreflexia ou arreflexia e atrofia muscular, relacionado ao uso de bloqueadores musculares. De 8 pacientes 2 evoluíram para a patologia meralgia parestésica, que foi reconhecida como uma lesão da posição prona em sujeitos submetidos a ventilação mecânica³⁴. De igual modo, outra pesquisa, além de justificar o mecanismo de neuroinvasão, neurotropismo, e elucidar o cenário inflamatório provocado pelo vírus, também aponta manifestações neurológicas no SNC e SNP, como: cefaleia, tontura, doenças cerebrovasculares, alterações do nível de consciência, mielite, encefalopatia necrosante aguda disfunções olfativas e gustativas e síndrome de Guillain-Barré³¹.

Um estudo descritivo amplo com comparações entre as linhagens do vírus, MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-CoV-2 fundamenta a relevância na semelhança de SARS-CoV e SARS-Cov-2 em relação a sintomatologia e complicações neurológicas. Dois estudos são analisados, um estudo da Espanha com 841 pacientes e um da China com 214 pacientes, onde foram evidenciados uma porcentagem de 57% e 38% respectivamente, em relação aos prejuízos neurológicos manifestos. Observou-se que os acometimentos do sistema nervoso se sobressaíram em pacientes graves ou criticamente doentes¹⁸. De forma semelhante outro estudo é demonstrado manifestações neurológicas em 36,6% dos pacientes com COVID-19 e pacientes em estado grave observaram um percentual de 45,5%⁴³. Entre 2.533 pacientes hospitalizados e infectados com COVID-19, um total de 580 (73%) dos pacientes observou-se alguma manifestação neurológica, como: cefaleia, mialgias, anosmia, vertigem, alteração do nível de consciência, doenças cerebrovasculares, encefalomielite, encefalopatia necrosante aguda, síndrome de Guillain-Barré e miopatia²³. Portanto, os mecanismos patogênicos ao SNC e/ou SNP isolados ou em combinação colocam os sobreviventes de COVID-19 em risco de desenvolver consequências neurológicas de longo prazo³. No geral, um terço dos pacientes tem evidências de comprometimento cognitivo ou motor no momento da alta, sendo mais acentuado nos grupos de risco, como por exemplo, os idosos.

As manifestações neurológicas por COVID-19, podem trazer desafios para a equipe multiprofissional em especial aos profissionais envolvidos na reabilitação física destes pacientes. Assim, se reconhece a necessidade da fisioterapia não só no âmbito hospitalar, mas na neurorreabilitação após a internação de longa permanência, especialmente para aqueles que adquiriram algum prejuízo neuromotor. Dessa forma, é relevante o direcionamento deste indivíduo ao serviço ambulatorial de fisioterapia, a fim de promover recuperação funcional. Acredita-se que a presente pesquisa contribui para a prática baseada em evidências permitindo direcionamento aos profissionais de saúde, auxiliando para a maior compreensão, manejo e cuidado do indivíduo. Por fim, ressalta-se que haja atenção aos sinais e sintomas agudos, mas também para a cronicidade da doença.

CONCLUSÃO

Diversas manifestações neurológicas associadas à infecção por SARS-COV-2 têm sido documentadas na literatura. Estas publicações têm descrito o envolvimento do SNC, do SNP e do sistema musculoesquelético. Nesse sentido, é conveniente para a ciência o entendimento da neurovirulência e seus desfechos, contribuindo dessa forma para intervenções médicas precoces e abordagem multiprofissional adequada. Neste cenário de descoberta de potenciais prejuízos neurológicos da SARS-CoV-2, com alto número de novas pesquisas e estas apresentando-se com grande variabilidade metodológica, as conclusões devem ser

tomadas com cautela. A manifestação neurológica mais comum previamente é cefaleia (78%). Porém acometimentos mais severos podem apresentar-se tardiamente como encefalite (69%), encefalopatia (57%), AVC (85%) e alterações da consciência (78%). O SNP pode ser acometido precoce e frequentemente por alterações olfativas e gustativas (78%), e a síndrome de Guillain-Barré/Miller Fisher (61%) mais tardiamente. Manifestações musculoesqueléticas também são apresentadas, como mialgias, atrofia, miosite e lesão muscular (61%) e a rabdomiólise (9%) pode ser encontrada mais tardiamente. O nosso conhecimento sobre o impacto da COVID-19 ainda é limitado e o cenário patológico a longo prazo ainda se mostra em potencial muito amplo, por isso é essencial que a linha de estudo continue evoluindo e fornecendo novas informações sobre seu envolvimento nas manifestações neurológicas.

REFERÊNCIAS

- 1.Santana MF, Frank CHM, Almeida TVR, Jeronimo CMP, Pinto RAA, Martins YF, *et al.* Hemorrhagic and Thrombotic Manifestations in the Central Nervous System in COVID-19: A Large Observational Study in the Brazilian Amazon with a Complete Autopsy Series. PLOS ONE 2021;16:1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255950>
- 2.Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Gavrilov D, Giattino C, *et al.* Coronavirus Pandemic (COVID-19). (Endereço na Internet). (Acessado em 28/07/2022). Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
- 3.Nunes MJM, Silva JCS, Oliveira LC, Marcos GVTM, Fernandes ACL, Santos WLS, *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>
- 4.Silva B, Jorge A, Luzeiro I. Manifestações Neurológicas em Doentes com Infecção por SARS-Cov-2. Sinapse 2020;20:1-8. <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/COVID19/SilvaB/2020>
- 5.Mohammadi S, Moosaie F, Aarabi MH. Understanding the immunologic Characteristics of Nerologic Manifestations of SARS-CoV-2 and Potential Immunological Mechanisms. Mol Neurobiol 2020;57:5263-75. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02094-y>

- 6.Nuzzo D, Cambula G, Bacile I, Rizzo M, Galia M, Mangiapane P, *et al.* Long-Term Brain Disorders in Post Covid-19 Neurological Syndrome (PCNS) Patient. *Brain Sci* 2021;11:454. <https://doi.org/10.3390/brainsci11040454>
- 7.Silva FSCA, Bucur A, Rosado SN, Balhana SS, Oliveira-Meneses CM. Disfunção neurológica associada à COVID-19. *Rev Bras Terap Intens* 2021;33:325-30. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20210042>
- 8.Souza MO, Carvalho FLO. Neurological changes and physiotherapeutic performance in patients after COVID-19. *J Res Knowledge Spreading* 2021;2:1-19. <https://doi.org/10.20952/jrks2111686>
- 9.Bragatto MG, Almeida BM, Sousa GC, Silva GA, Pessoa LSG, Silva LK, *et al.* Estudo das sequelas neuroanatômicas associadas à Síndrome Pós-COVID-19. *Rev Eletr Acervo Saúde* 2021;13:1-7. <https://doi.org/10.25248/reas.e8759.2021>
- 10.Carmona C, Sousa S, Miranda M. Manifestações Neurológicas da COVID-19. *Lusiadas Sci J* 2021;4:23-8. <https://doi.org/10.48687/ljs.v2i1.53>
- 11.Zhan W, Huang J, Zeng P, Tian W-Y, Luo Z-G. Emerging neurotropic features of SARS-Cov-2. *J Mol Cell Biol* 2021;13:705-11. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjab044>
- 12.Moretti P, Brufani F, Pierotti V, Pomili G, Buo AD, Giulietti C, *et al.* Neurotropism and Neuropsychiatric symptoms in patients with COVID-19. *Psychiatr Danubina* 2021;33:10-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34862882/>
- 13.Camargo-Martínez W, Lozada-Martínez I, Escobar-Collazos A, Navarro-Coronado A, Moscote-Salazar L, Pacheco-Hernández A, *et al.* Post-COVID 19 Neurological Syndrome: Implications for Sequelae's Treatment. *J Clin Neurosci* 2021;88:219-25. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.04.001>
- 14.Mcquaid C, Brady M, Deane R. SARS-CoV-2: is there neuroinvasion? *Fluids Barriers CNS* 2021;18:32. <https://doi.org/10.1186/s12987-021-00267-y>
- 15.Wan D, Du T, Hong W, Chen L, Que H, Lu S, *et al.* Neurological complications and infection mechanism of SARS-CoV-2. *Signal Transd Targ Ther* 2021;6:406. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00818-7>
- 16.Salari M, Harofteh BZ, Etemadifar M. Movement Disorders Associated with COVID-19. *Parkinsons Dis* 2021;2021:1-11. <https://doi.org/10.22541/au.165086648.83240713/v1>
- 17.Song W, Hui CKM, Hull JH, Birring PS, McGarvey L, Mazzone SB, *et al.* Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Resp Med* 2021;9:533-44. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00125-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00125-9)
- 18.Almqvist J, Granberg T, Tzortzakakis A, Klironomos S, Kollia E, Oberg c, *et al.* Neurological Manifestations of Coronavirus Infections – a Systematic Review. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:2057-71. <https://doi.org/10.1002/acn3.51166>
- 19.orreia AO, Feitosa PWG, Moreira JLS, Nogueira SAR, Fonseca RB, Nobre MEP. Neurological Manifestations of COVID-19 and Other Coronaviruses: A Systematic Review. *Neurol Psychiatr Brain Res* 2020;37:27-32. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2020.05.008>
- 20.Nascimento OJM. Complicações neurológicas associadas ao SARS-CoV-2(COVID-19) no Brasil: Organização do grupo NEUROCOVID-RIO e achados preliminares. *Rev Bras Neurol* 2020;56:1-5. <https://doi.org/10.46979/rbn.v56i2.36216>
- 21.Doyle MF. Central Nervous System Outcomes of COVID-19. *Transl Res* 2021;241:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.09.002>

- 22.Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis* 2020;76:3-19. <https://doi.org/10.3233/JAD-200581>
- 23.Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N. Neurological Manifestations Associated with SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses: A Narrative Review for Clinicians. *Ver Neurologiq* 2021;77:51-64. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.10.001>
- 24.Munhoz RP, Pedroso JL, Nascimento FA, Almeida SM, Barsottini OGP, Cardoso FEC, *et al.* Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* 2020;78:290-300. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200051>
- 25.Paybast S, Emami A, Koosha M, Baghalla F. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and Central Nervous System Complications: What Neurologist Need to Know. *Acta Neurol Taiwan* 2020;29:24-31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285431/>
- 26.Lopes CCB, Brucki SMD, Passos Neto CEB, Corazza LA, Baima JPS, Fiorentino MD, *et al.* Acute Disseminated Encephalomyelitis in COVID-19: presentation of two cases and review of the literature. *View Review* 2020;78:1-6. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200186>
- 27.Accorsi DX, Santos IAM, Accorsi JX, Bohac S, Chin CM. COVID-19 e o Sistema Nervoso Central. *ULAKES J Med* 2020;1:81-7. <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/271>
- 28.Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, *et al.* Nervous System Involvement after Infection with COVID-19 and Other Coronaviruses. *Brain Beh Immun* 2020;87:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
- 29.Ahmad I, Rathore FA. Neurological Manifestations and Complications of COVID-19: A Literature Review. *J Clin Neurosci* 2020;77:8-12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>
- 30.Nordvig AS, Fong KT, Willey JZ, Thacur KT, Boehme AK, Vargas WS, *et al.* Potential neurological manifestations of COVID-19. *Neurol Clin Pract* 2021;11:135-46. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000897>
- 31.Yachou Y, Idrissi AE, Belapasov V, Benali AS. Neuroinvasion, Neurotropic, and Neuroinflammatory Events of SARS-CoV-2: Understanding the Neurological Manifestations in COVID-19 Patients. *Neurol Sci* 2020;41:2657-69. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>
- 32.Nunes LTD, Felipe LEC, Gonçalves IM, Alves ON. Principais Manifestações Neurológicas decorrentes do COVID-19: uma revisão integrativa. *Saúde Col* 2020;10:4248-54. <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2020v10i59p4248-4254>
- 33.Cárdenas G, Fragoso G, Sciutto E. Neuroinflammation in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2(SARS-CoV-2) infection: Pathogenesis and clinical manifestations. *Curr Opin Pharmacol* 2022;63:102181. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.12.008>
- 34.Nersesjan V, Amiri M, Lebech A, Roed C, Mens H, Russell L, *et al.* Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurol* 2021;268:3086-104. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10380-x>
- 35.Gomes AS, Filho OBM, Sousa NAS. Associação entre o Covid-19 e Manifestações Neurológicas. *Braz J Develop* 2020;6:88950-61. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n11-350>
- 36.Ortelli P, Ferrazzolli D, Sebastianelli L, Maesrei R, Dezi S, Spampinato D, *et al.* Altered motor cortex physiology and dysexecutive syndrome in patients with fatigue and cognitive difficulties after mild COVID-19. *Eur J Neurol* 2022;29:1652-62. <https://doi.org/10.1111/ene.15278>

37. Mao L, Jin H, Wang M. 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>
38. Silva ME, Silva WM, Silva GM, Souza RG, Santos JÁ, Luz MKS, *et al.* Manifestações Neurológicas provocadas por COVID-19: uma revisão integrativa da literatura. *Braz J Develop* 2020;6:52155-63. <https://doi.org/10.34024/rnc.2020.v28.10949>
39. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V, *et al.* Neurologic manifestations associated with COVID-19 a multicentre registry. *Clin Microbiol Infec* 2020;27:458-66. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.005>
40. Maiese A, Manetti AC, Bosetti C, Duca DF, Russa RL, Frati P, *et al.* SARS-CoV-2 and the brain: A review of the current knowlegde on neuropathology in COVID-19. *Brain Patol* 2021;31:1-17. <https://doi.org/10.1111/bpa.13013>
41. Frontera JA, Yang D, Medicherla C, Baskharoun S, Bauman K, Bhagat T, *et al.* Trajectories of Neurologic Recovery 12 Months After Hospitalization for COVID-19: A Prospective Longitudinal Study. *Am Acad Neurol* 2022;99:1-30. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200356>
42. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2-the story so far. *Nat Rev Neurol* 2021;17:65-6. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00453-w>
43. Brito WGF, Silva JPDO. Impactos neuropatológicos do COVID-19. *Braz J Health Rev* 2020;3:4227-35. <https://doi.org/10.34119/bjhrev3n3-026>
44. Gonzáles-Herazo MA, Silva-Muñoz DC, Guevara-Martínez PA, Lozada-Martinez ID. Post-COVID 19 Neurological Syndrome: a fresh challange in neurological managment. *Neurol Neurochirur Polska* 2021;55:413-4. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0052>