

Manifestações neurológicas da COVID-19: uma investigação sobre o papel do neurotropismo viral

Neurological manifestations of COVID-19: an investigation into the role of viral neurotropism

Manifestaciones neurológicas del COVID-19: una investigación sobre el papel del neurotropismo viral

Sabrina Maria Fernandes Praseres Ericeira¹,
Rayrane Jesus de Mesquita Santos², Luis Artur Ferreira de Sousa³,
Hivylla Lorrana dos Santos Ferreira⁴, Luis Felipe Lima Lobato⁵

1. Farmacêutica Graduada pela Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB). São Luís-MA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-4501-4491>

2. Farmacêutica Graduada pela Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB). São Luís-MA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-3675-4013>

3. Farmacêutico Mestre em Biologia Microbiana. Setor de Biologia Molecular do Laboratório Central de Saúde Pública do Maranhão (LACEN-MA). São Luís-MA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7121-1417>

4. Farmacêutica Mestre em Biologia Parasitária. Setor de Biologia Molecular do Laboratório Central de Saúde Pública do Maranhão (LACEN-MA). São Luís-MA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7822-3410>

5. Biomédico Mestre em Biologia Parasitária. Setor de Biologia Molecular do Laboratório Central de Saúde Pública do Maranhão (LACEN-MA); professor dos cursos de Farmácia e Biomedicina da Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB). São Luís-MA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1401-0245>

Resumo

Introdução. A pandemia da COVID-19 desencadeou uma crise sanitária com mais de 700 milhões de infectados e 7 milhões de óbitos. Hoje, compreende-se que os impactos da pandemia ultrapassam o sistema respiratório, abrangendo uma diversidade de manifestações clínicas sistêmicas, incluindo o sistema nervoso. **Objetivo.** Realizar uma revisão científica de literatura com o intuito de elucidar a capacidade de infecção neurológica do SARS-CoV-2 bem como avaliar as manifestações neurológicas provocadas pela COVID-19. **Método.** Revisão de literatura de caráter integrativo com estudos publicados entre 2020 e 2023 obtidos nas plataformas Pubmed e Elsevier. Foram empregados os seguintes descritores: SARS-CoV-2, COVID-19, sistema nervoso, manifestações neurológicas e neurotropismo. **Resultados.** As principais manifestações obtidas, foram no sistema nervoso central: cefaleia, encefalopatia, encefalite e acidente vascular cerebral (AVC). Sistema nervoso periférico: anosmia, ageusia, disgeusia, síndrome de Guillain-Barré (SGB) e hiposmia. Destaca-se também sintomas neuropsicológicos que foram desenvolvidos após infecção: irritabilidade, ansiedade, distúrbios do sono, instabilidade emocional, baixo ânimo, perda de memória e depressão, bem como sintomas de confusão, vertigem, zumbido no ouvido e queda de cabelo. Além dos persistentes mesmo após cura da infecção: anosmia/ageusia, cefaleia, mialgia, encefalopatia, encefalite, AVC, SGB, paralisia de nervos cranianos, ataxia cerebelar aguda e mioclonia. **Conclusão.** A pesquisa das manifestações neurológicas torna-se crucial para o entendimento da complexidade das interações do vírus e o sistema nervoso, assim como a contínua investigação do neurotropismo viral, que transcende a COVID-19 e nos leva um futuro mais informado e preparado para enfrentar desafios emergentes de saúde pública.

Unitermos. SARS-CoV-2; COVID-19; Sistema Nervoso; Manifestações Neurológicas; Neurotrópico

Abstract

Introduction. The COVID-19 pandemic triggered a health crisis with more than 700 million infected people and 7 million deaths. Today, it is understood that the impacts of the pandemic go beyond the respiratory system, encompassing a diversity of systemic clinical manifestations, including the nervous system. **Objective.** To carry out a scientific literature review with the aim of elucidating the neurological infection capacity of SARS-CoV-2 as well as evaluating the neurological manifestations caused by COVID-19. **Method.** Integrative literature review with studies published between 2020 and 2023 obtained on the Pubmed and Elsevier platforms. The following descriptors were used: SARS-CoV-2, COVID-19, nervous system, neurological manifestations and neurotropism. **Results.** The main manifestations obtained were in the central nervous system: headache, encephalopathy, encephalitis and cerebrovascular accident (CVA). Peripheral nervous system: anosmia, ageusia, dysgeusia, Guillain-Barré syndrome (GBS) and hyposmia. Neuropsychological symptoms that developed after infection also stand out: irritability, anxiety, sleep disturbances, emotional instability, low mood, memory loss and depression, as well as symptoms of confusion, vertigo, ringing in the ears and hair loss. In addition to those that persist even after the infection has been cured: anosmia/ageusia, headache, myalgia, encephalopathy, encephalitis, stroke, GBS, cranial nerve palsy, acute cerebellar ataxia and myoclonus. **Conclusion.** Research into neurological manifestations becomes crucial for understanding the complexity of the interactions between the virus and the nervous system, as well as the continued investigation of viral neurotropism, which transcends COVID-19 and leads us to a more informed and prepared future for address emerging public health challenges.

Keywords. SARS-CoV-2; COVID-19; Nervous System; Neurological Manifestations; Neurotropic

Resumen

Introducción. La pandemia de COVID-19 desencadenó una crisis sanitaria con más de 700 millones de personas infectadas y 7 millones de muertes. Hoy se entiende que los impactos de la pandemia van más allá del sistema respiratorio, abarcando una diversidad de manifestaciones clínicas sistémicas, incluido el sistema nervioso. **Objetivo.** Realizar una revisión de la literatura científica con el objetivo de dilucidar la capacidad de infección neurológica del SARS-CoV-2 así como evaluar las manifestaciones neurológicas provocadas por el COVID-19. **Método.** Revisión integrativa de la literatura con estudios publicados entre 2020 y 2023 obtenidos en las plataformas Pubmed y Elsevier. Se utilizaron los siguientes descriptores: SARS-CoV-2, COVID-19, sistema nervioso, manifestaciones neurológicas y neurotropismo. **Resultados.** Las principales manifestaciones obtenidas fueron en el sistema nervioso central: cefalea, encefalopatía, encefalitis y accidente cerebrovascular (ACV). Sistema nervioso periférico: anosmia, ageusia, disgeusia, síndrome de Guillain-Barré (SGB) e hiposmia. También destacan los síntomas neuropsicológicos que se desarrollaron tras la infección: irritabilidad, ansiedad, alteraciones del sueño, inestabilidad emocional, mal humor, pérdida de memoria y depresión, así como síntomas de confusión, vértigo, zumbidos en los oídos y caída del cabello. Además de los que persisten incluso después de curada la infección: anosmia/ageusia, cefalea, mialgia, encefalopatía, encefalitis, ictus, SGB, parálisis de pares craneales, ataxia cerebelosa aguda y mioclonías. **Conclusión.** La investigación de las manifestaciones neurológicas se vuelve crucial para comprender la complejidad de las interacciones entre el virus y el sistema nervioso, así como la investigación continua del neurotropismo viral, que trasciende el COVID-19 y nos lleva a un futuro más informado y preparado para abordarlo. desafíos emergentes en materia de salud pública. Palabras clave. SARS-CoV-2; COVID-19; Sistema nervioso; Manifestaciones Neurológicas; neurotrópico

Trabalho realizado na Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB). São Luís-MA, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 28/02/2024

Aceito em: 06/06/2024

Endereço de correspondência: Luis Felipe Lima Lobato. São Luís-MA, Brasil. Email: felipe-lobato1@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Em novembro de 2019, precisamente em Wuhan, província de Hubei, na China foi alertado um surto de pneumonia de etiologia desconhecida. Com as amostras obtidas do lavado bronqueoalveolar identificaram uma nova cepa do coronavírus até então, não observada em seres humanos¹.

A característica crucial de um vírus emergente é a sua possibilidade de causar uma pandemia. Uma transmissão eficaz entre seres humanos constitui um pré-requisito para que ocorra uma disseminação em larga escala. Face ao incremento da quantidade de casos tanto na China quanto em outras nações, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 30 de janeiro de 2020, proclamou ser uma situação de emergência de saúde pública global^{1,2}.

Segundo a OMS, a pandemia da COVID-19 impactou profundamente o mundo, com mais de 700 milhões de casos confirmados e mais de 7 milhões de mortes relatadas globalmente. A propagação do vírus SARS-CoV-2 foi agressiva, afetando todos os continentes e a taxa de infecção variou amplamente em diferentes regiões, por fatores como densidade populacional, infraestrutura de saúde e intervenções governamentais³.

Podemos mencionar na lista países como os Estados Unidos da América e a China no que diz respeito ao maior total de casos confirmados, com 103.436.829 e 99.302.177 casos de infecção, respectivamente. O Brasil, considerado um dos epicentros da América do Sul, contabilizou

37.717.062 pessoas afetadas e registrou o segundo maior número de óbitos, atingindo 704.659 mortes. O primeiro lugar fica com os Estados Unidos da América, onde 1.127.152 da população veio a óbito³.

O SARS-CoV-2, sétimo a ser associados patologicamente em humanos é um β -coronavírus, subgênero *Sarbecovirus* e família *Coronaviridae* por apresentar em seu material genético o RNA de fita simples positiva com a presença de cápsula lipoproteica e dispõe de uma estrutura denominada Spike ou proteína S, responsável por se ligar ao receptor da célula hospedeira⁴.

A patogênese é mediada pela interação da proteína e o receptor da enzima conversora de angiotensina II (ECA2), sendo assim as células que expressam são potenciais alvos à infecção pelo SARS-CoV-2⁵. A ECA2 é praticamente onipresente na superfície celular de vários tecidos: parênquima pulmonar, o trato gastrointestinal, a mucosa nasal, trato renal e urinário, o epitélio das vias aéreas humanas, o endotélio vascular, os tecidos linfoides, os órgãos reprodutivos, bem como o cérebro⁶.

Dito isso, a localização do receptor pode determinar o tropismo do vírus pela célula hospedeira. Sabe-se que os neurônios, micróglias, oligodendrócitos e astrócitos expressam o receptor, trazendo à tona possíveis mecanismos neuroinvasivos^{7,8}. A principal via de transmissão do vírus dá-se pelo trato respiratório superior e os neurônios receptores olfativos projetam dendritos na

cavidade nasal e estendem axônios até o bulbo olfatório do cérebro⁹.

Acredita-se então, em uma rota de propagação através dos nervos periféricos ao sistema nervoso central (SNC) devido a estrutura do nervo e das fibras olfativas, que podem possibilitar um transporte via neuronal para a infecção, chamada de transferência retrógrada viral. Ou pela disseminação na barreira hematoencefálica (BHE), a transferência via hematogênica^{8,10}.

A pandemia da COVID-19 desencadeou uma crise sanitária global e demandou uma resposta científica rápida e abrangente. À medida que o entendimento da doença progrediu, ficou claro que os impactos do vírus ultrapassam os sistemas respiratórios, abrangendo uma diversidade de manifestações clínicas, incluindo aquelas que afetam tanto o SNC quanto o sistema nervoso periférico (SNP)¹¹.

O neurotropismo viral, ou a afinidade do vírus por células nervosas, tem sido objeto de investigações intensivas para compreender os mecanismos subjacentes à invasão do SNC e SNP. Essa exploração é essencial para elucidar as vias potenciais pelas quais o SARS-CoV-2 pode afetar o sistema nervoso, contribuindo para sintomas neurológicos variados que vão desde perda de olfato até complicações mais sérias, como encefalite e acidente vascular cerebral (AVC).

O presente estudo teve por objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura científica disponível para investigar e consolidar o conhecimento atual sobre as manifestações neurológicas da COVID-19, com ênfase no

papel do neurotropismo viral na patogênese dessas manifestações.

MÉTODO

O presente estudo adotou como estratégia o método de revisão integrativa que propõe analisar e sintetizar o tema através da produção científica existente sobre o assunto. Para elaboração do projeto é necessário proceder com minuciosa atenção nas etapas, estas compreendem: definição do tema, uma pergunta orientadora, exploração bibliográfica, categorização das pesquisas, avaliação dos descobrimentos seguindo os critérios de exclusão e inclusão, interpretação e exibição dos desfechos, bem como a divulgação dos resultados.

Reverenciando o tema e tomando base para orientação do estudo, a proposta para questão norteadora é “Como podemos entender as manifestações neurológicas do SARS-CoV-2 através dos mecanismos do neurotropismo viral?”.

Utilizou-se dados da literatura sobre o tema, através de artigos extraídos das plataformas do *National Library of Medicine* (PubMed) e *Science Direct* (Elsevier). Nas buscas foram empregados os descritores do Medical Subject Headings (MeSH) com a seguinte estratégia: (SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (Nervous System) AND (Neurological Manifestations) AND (Neurotropic).

Como critérios de inclusão optou-se por estudos publicados de 2020 a 2023, obtidos na íntegra com idioma inglês, português e espanhol de acesso livre, que obedeciam

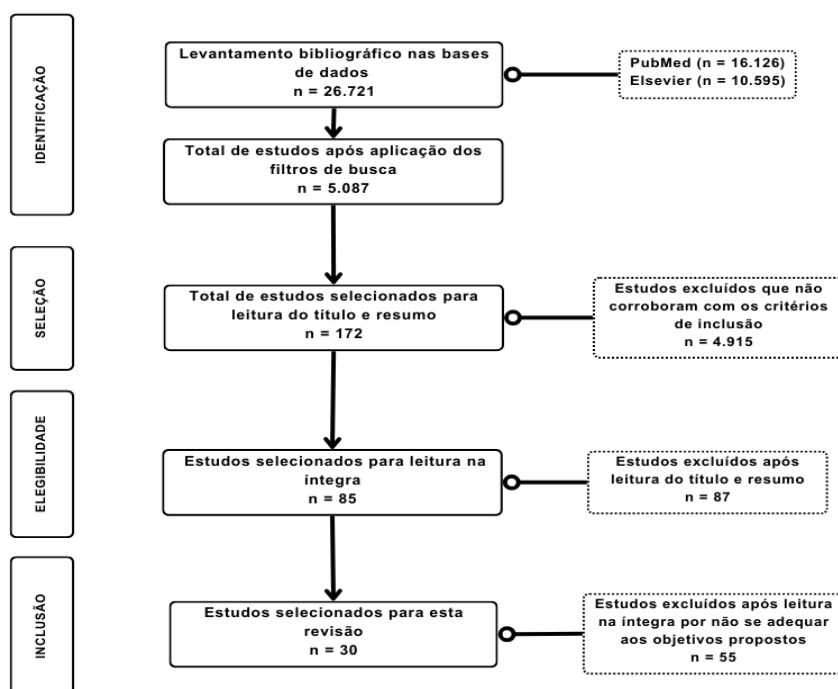
aos termos descritos e questão norteadora, os critérios de exclusão: revisões de literatura, carta ao editor, artigos de opinião, duplicados e artigos que não aclamem o tema. A amostra se deu a partir: leitura do título, autores, ano de publicação, tipo de pesquisa e os principais resultados no que tange a resolução do problema da pesquisa.

No levantamento bibliográfico foram identificadas 26721 publicações, sendo 16126 na plataforma PubMed e 10595 no Elsevier. Com a aplicação dos filtros de busca, o número de publicações reduziu para 5087. Na triagem, para a leitura do título e resumo foram selecionados 172 e 4915 foram excluídos por não aclamar os critérios de inclusão. Para leitura na íntegra foram elegíveis 85, porém 55 excluídos por não adequar os objetivos propostos. Por fim, 30 artigos foram inclusos na revisão. O processo de busca apresenta-se resumidamente na Figura 1.

RESULTADOS

Todos os artigos selecionados foram publicados em periódicos internacionais, com maior predominância da língua inglesa e espanhola. Dos 26,67% incluídos eram estudos de 2020, 33,33% do ano de 2021, 26,6% são de 2022 e 13,33% de 2023. Em relação a abordagem metodológica 30% são estudos experimentais *in vitro*, *in vivo* e *post-mortem*, 26,67% são retrospectivos e observacionais, enquanto coorte e relatos de caso 16,67%, por fim estudo de série de casos, transversal e prospectivo com 3,33%.

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos.



De forma abrangente, as pesquisas estabeleceram pacientes acometidos pelas manifestações clínicas das implicações neurológicas desencadeadas pelo SARS-CoV-2, sugerindo potenciais mecanismos fisiopatológicos de lesões virais diretas ou indiretas no sistema nervoso.

Com finalidade de facilitar a compreensão, a descrição dos estudos e principais resultados estão dispostos no Quadro 1 e 2.

Quadro 1. Apresentação da síntese dos principais resultados das evidências neurotrópicas do SARS-CoV-2.

Autoria, ano	Objetivo	Método/Tipo de estudo	Principais resultados
Song 2021 ¹²	Fornecer evidências da capacidade neuroinvasiva do SARS-CoV-2	Estudo experimental <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> e <i>post-mortem</i>	No estudo <i>in vitro</i> , os pesquisadores utilizaram células troncos pluripotentes derivadas de humanos (hiPSCs) para gerar células progenitora neuronais do prosencéfalo e observaram replicação com cultura de 2 semanas e títulos virais em 12 horas após infecção (HPI). Ao induzir infecção por SARS-CoV-2 em organoides cerebrais de células neuronais em 3D observaram infecção com 9 semanas de idade à 24 HPI e quando em comparação a 96 HPI, há uma infecção generalizada, principalmente nas áreas corticais. Na microscopia eletrônica, detectaram regiões com partículas virais e outras com brotamento viral. O perfil celular nos organoides infectados demonstraram enriquecimentos de genes transcricionais virais e para processos metabólicos. A infecção organoide resultou em extensa morte celular neuronal. Esclarecem que a ECA2 é expressa a nível proteico e necessária para infecção nos organoides cerebrais. No estudo <i>in vivo</i> , os camundongos super expressavam ECA2. Administraram o vírus via intranasal e 7 dias pós infecção, o córtex estava infectada de forma desproporcional. Após mapeamento da densidade, quase todas as regiões do cérebro estavam infectadas. Ainda foi possível observar ao analisar se a expressão do vírus perturbava a organização da rede vascular, e em muitos casos, a expressão coincidiu. Quanto à análise <i>post-mortem</i> , de regiões cerebrais de 3 pacientes, encontraram danos isquêmicos e microinfartos, associando ao que ocorreu nos camundongos com a neuro invasão e perturbação da vasculatura.
Jacob 2020 ¹³	Investigar o neurotropismo do SARS-CoV-2, as consequências funcionais e moleculares a partir de organoides do plexo coroide (CPOs) derivados hiPSCs	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Os pesquisadores utilizaram células neurais derivadas da hiPSC expostas ao SARS-CoV-2 e obtiveram resultados de infecção em neurônios e astrócitos, embora rara, com exceção das micróglias. Quando examinados organoides cerebrais derivados de hiPSC, incluindo corticais, hipocampus, hipotalâmicos e mesencefálicos, a detecção da nucleoproteína do vírus ocorreu de forma esparsa em 24 e 72 HPI. Contudo, no hipocampo, notou-se áreas com células epiteliais do CPOs que apresentaram uma maior densidade de células infectadas. Para validação geraram as CPOs a partir das hiPSC. Com 47 e 67 dias de desenvolvimento <i>in vitro</i> (DIV). A infecção foi detectada pela coincidência do soro convalescentes de pacientes e identificação da nucleoproteína do vírus em ambas CPOs originadas de duas diferentes linhagens. As células infectadas demonstram significativa elevação na expressão de ECA2. Na quantificação dos resultados revelou média 9% e 12,6 % de células TTR+ (marcadores de células do plexo coroide) infectadas com 47 DIV em 24 HPI. Para as CPOs com 67 DIV a média foi 11,9% e 18,6% em 72 HPI. A análise das consequências da infecção por SARS-CoV-2 em CPOs mostrou um aumento na morte celular autônoma e não autônoma e na desregulação transcricional relacionada ao aumento da inflamação e à alteração da barreira e da função secretora.
Pellegrini 2020 ¹⁴	Investigar o neurotropismo do SARS-CoV-2 e o impacto na barreira sangue-líquido cefalorraquidiano a partir de organoides cerebrais humanos.	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Inicialmente foram analisados os principais genes de expressão da ECA2 e cofatores de entrada e, intrigantemente as células epiteliais do plexo coroide (ChP) que apresentou maior expressão também expressam lipoproteínas. Para avaliar o neurotropismo, utilizaram pseudovirions Spike SARS-CoV-2, apresentando infecção nas ChP, mas não nas células cerebrais. Para comparar, também utilizaram isolados virais vivos, e os resultados obtidos: testaram a mesma quantidade de vírus nas células neuronais nos organoides cerebrais contendo ChP, encontrando exclusivamente infecção nas ChP. Por fim, funcionalmente o estudo descobriu que a infecção destas células pode levar a ruptura da barreira e o vazamento do fluido interno, consequentemente alterações pro-inflamatórias.
Kettunen 2023 ¹⁵	Investigar a rota de infecção e o potencial de propagação do vírus em neurônios, astrócitos e co-culturas neurônios-astrócitos derivados de hiPSC cultivadas em 2D	Estudo experimental <i>in vitro</i>	Utilizaram a cepa ancestral SARS-CoV-2 Wuhan para infectar as co-culturas neurônios-astrócitos de 30/32 dias e análise com imunofluorescência para proteína viral em um poço 48 HPI, a proteína N foi detectada tanto no corpo celular neuronal como nos dendritos, com a imunomarcagem ainda foi possível observar síntese de proteínas virais e replicação viral nas células infectadas. Enquanto aos astrócitos, nesse modelo, não houve infecção. Para avaliar a via de infecção nos neurônios derivados de hiPSC, empregaram inibidores das moléculas que possibilitam a entrada do vírus. Apilimod bloqueou fosfatidil-inositol quinase, logo interrompe o tráfego endossomal-lisossomal. Adicionado 1 hora antes da infecção à 0,2 μ M diminuiu o número de células infectadas 24 HPI à 80%. Em 0,25 e 1 μ M bloqueou completamente, mesmo que em 48 HPI o efeito diminuiu, fora bloqueada 70%. O nafamostat, potente inibidor das serinas proteases, aplicado à 25 μ M, não inibiu significativamente em 24 ou 48 HPI, porém há ausência de expressão na co-cultura de TMPRSS2.
Beckman 2022 ¹⁶	Investigar os efeitos do SARS-CoV-2 no cérebro de primatas não humanos, com foco na capacidade de infectar neurônios e induzir neuroinflamação	Estudo experimental <i>in vivo</i>	Em modelos primatas não humanos, o SARS-CoV-2 foi detectado no córtex piriforme (olfatório) sete dias após inoculação. Para análise celular com imunomarcagem da proteína N, os neurônios obtiveram um maior grau de N intracelular. A Spike e RNA de fita dupla (dsRNA) foi encontrada em diversas áreas do córtex olfatório primário, mas, predominantemente no córtex piriforme. Quando investigado processos inflamatórios, foi possível observar uma mobilização dos astrócitos e micróglias na resposta, incluindo alterações no volume celular, morfologia e densidade populacional, para além anomalias nos vasos sanguíneos e infiltração de neutrófilos ativados. Os níveis de inflamação foram elevados em animais idosos.

Quadro 1 (cont.). Apresentação da síntese dos principais resultados das evidências neurotrópicas do SARS-CoV-2.

Autoria, ano	Objetivo	Método/Tipo de estudo	Principais resultados
Krasemann 2022 ¹⁷	Investigar a disfunção da BHE na COVID-19 e seu papel como via de entrada do SARS-CoV-2 no SNC.	Estudo experimental <i>in vitro</i> .	Sugere que a disfunção da BHE na COVID-19 está conectada a uma notável modulação das vias de sinalização de interferon da unidade neurovascular em casos fatais de COVID-19. Isso insinua que a reação inflamatória sistêmica pode provocar disfunção endotelial e aumento da permeabilidade vascular, possivelmente viabilizando a entrada do SARS-CoV-2 no SNC. Adicionalmente, a modulação das vias de sinalização de interferon pode estar implicada na resposta imunológica do hospedeiro ao vírus e na patogênese da COVID-19.
Vitale-Cross 2022 ¹⁸	Examinar os nervos cranianos através de três amostras <i>post-mortem</i> e avaliar a expressão das proteínas de entrada do SARS-CoV-2 nos componentes celulares nervosos.	Estudo experimental <i>in vitro</i> e <i>post-mortem</i> .	Na avaliação dos nervos cranianos glossofaríngeo (IX) e vagal (X) em três amostras <i>post-mortem</i> . Com anticorpos para corar os elementos nos feixes nervosos detectaram a ampla expressão das proteínas de entrada do vírus (ECA2, Neurotilina-1 e TMRSS2) em todos os componentes celulares, incluindo células de Schwann, axônios, endotélio vascular e tecido conjuntivo. Acreditando que, com a infecção desses nervos a migração do vírus da cavidade oral para os centros respiratórios do tronco cerebral torna-se possível, contribuindo para perda de paladar e sintomas respiratórios graves.
Ruz-Caracul 2022 ¹⁹	Analisar achados neuropatológicos e associar a clínica das manifestações neurológicas.	Estudo experimental <i>post-mortem</i> .	O estudo abrangeu 13 pacientes. A microgliose disseminada e a ativação de células T citotóxicas foram identificadas em todos os pacientes avaliados. Além disso, observou-se que a neuroinflamação se destacava em pacientes com longa duração da doença e estava particularmente acentuada no mesencéfalo em comparação com outras regiões analisadas. O estudo também constatou que a neuroinflamação era a única anormalidade patológica notável em pacientes com diversos graus de encefalopatia. Outro achado proeminente foram as lesões vasculares, que incluíram trombose, microtrombos, hemorragias e infarto. A trombose foi a ocorrência vascular mais frequente, e a presença de trombose esteve relacionada a um período de internação hospitalar prolongado. Além disso, a pesquisa identificou que a existência de microtrombos estava ligada a um aumento no nível de neuroinflamação.
Matschke 2020 ²⁰	Analisar tecidos cerebrais <i>post-mortem</i> em busca de respostas gliais, alterações inflamatórias e presença do SARS-CoV-2 no SNC.	Estudo experimental <i>post-mortem</i> .	Foram utilizados 43 indivíduos autopsiados para amostras cerebrais. Foi observado um grau altamente variável de astrogliose em todos os pacientes, bem como ativação difusa da micróglia com nódulos micróglias ocasionais no tronco cerebral e cerebelo. Na análise de células propensas a infecção, observaram neurônios, células gliais e endoteliais. Infiltrados de linfócitos T citotóxicos predominou no tronco cerebral e proximidade à micróglia, sugerindo ativação e estímulo das células T. Também fora relatado infiltrados linfocíticos nos compartimentos das meninges. A análise imuno-histoquímica revelou proteínas virais nos nervos cranianos.
Hanafi 2020 ²¹	Relatar uma complicação neurológica da COVID-19 assemelhando à vasculite.	Relato de caso.	Um indivíduo de 65 anos com diagnóstico confirmado para SARS-CoV-2, manifestou uma complicação neurológica associada à COVID-19, com características semelhantes à vasculite do SNC. Identificaram lesões isquêmicas em pequenos vasos cerebrais, evidenciado em imagens um combinado de isquemia, hemorragia e realce pós-contraste pontuado.
Paniz-Mondolfi 2020 ²²	Avaliar a presença do vírus no tecido cerebral <i>post-mortem</i> infectado por SARS-CoV-2.	Relato de caso <i>post-mortem</i> .	Relataram a presença de partículas virais de 80 a 110 nanômetro nas células endoteliais neurais e capilares em cortes cerebrais no lobo frontal através do exame <i>post-mortem</i> de paciente infectado com SARS-CoV-2. Bolhas de partículas assemelhando-se ao vírus entrando/saindo, sugerindo um trânsito do patógeno através das células endoteliais microvasculares do cérebro e nicho neural.

Quadro 2. Apresentação da síntese dos principais resultados das manifestações neurológicas.

Autoria, ano	Objetivo	Método/Tipo de estudo	Principais resultados
Espíndola 2021 ²³	Analisar o LCR (líquido cefalorraquidiano) de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 e manifestações neurológicas para evidenciar mecanismos associados ao SNC na COVID-19	Estudo de série de casos	A análise foi realizada em 58 pacientes, 33 mulheres e 25 homens. A condição mais frequente foi a encefalopatia, em 24 pacientes (41,4%), acompanhada de cefaleia refratária (n=14, 24,1%), Síndrome de Guillain-Barré (SGB) (n=6, 10,3%). Doenças neurológicas inflamatórias (DNI): meningoencefalite (n=4, 6,9%), mielite (n=3, 5,2%). Encefalopatia aguda disseminada, encefalite e meningite foram detectadas em 3,5% (n=2). E um caso isolado de neuromielite óptica. O gênero feminino prevaleceu em casos de cefaleia e DNI, os homens, encefalopatia.
Mao 2020 ²⁴	Estudar as manifestações neurológicas de pacientes com COVID-19 em Wuhan, China	Estudo observacional e retrospectivo	Total de 214 pacientes hospitalizados com confirmação de infecção por SARS-CoV-2. Coletados entre 16 de janeiro à 19 de fevereiro de 2020, a idade média foi de 52,7 anos e 87 eram do sexo masculino (40,7%), sendo que 83 já apresentavam distúrbios secundários: hipertensão, diabetes, doença cardíaca ou cerebrovascular. O estudo dividiu as manifestações neurológicas em 3 e dessas, foram relatadas 78 pacientes: manifestações do SNC (53 [24,8%]), SNP (19 [8,9%]) e de lesão muscular esquelética (23 [10,7%]). As mais comuns no SNC foram tontura (36[16,8%]) e cefaleia (28 [13,1%]). No SNP, comprometimento do paladar (12 [5,6%]) e do olfato (11 [5,1%]). Pacientes com infecção grave tinha maior probabilidade de desenvolver manifestações neurológicas, principalmente doença cerebrovascular aguda, perturbação da consciência e lesão muscular esquelética. Por fim, a maioria apresentou as manifestações no início da doença.
Meppiel 2021 ²⁵	Fornecer uma visão geral do espectro, características e resultados das manifestações neurológicas associadas à infecção por SARS-CoV-2	Estudo observacional e retrospectivo	Foram incluídos 222 pacientes de 46 centros da França, hospitalizados com COVID-19 e manifestações neurológicas com idade média de 65 anos, 136 (61,3%) do sexo masculino. 47 (21,2%) tinha histórico neurológico. A gravidade estava entre grave ou crítica em 102 pacientes (45,2%). 189 (85,1%) apresentaram manifestações do SNC, dentre encefalopatia (85 [38,3%]), AVC (63 [28,4%]) e encefalite (21 [9,5%]). Do SNP, apresentaram 29 pacientes (13,1%), principalmente SGB (15[6,8%]).
Rifino 2021 ²⁶	Fornecer uma visão abrangente sobre as principais complicações neurológicas em uma grande coorte de pacientes com COVID-19	Estudo observacional e retrospectivo	137 enfermos desenvolveram sintomas/sinais de comprometimento do SNC/SNP. As manifestações neurológicas que se destacaram foram doença cerebrovasculares em 53 pacientes (38,7%), em que 37 (27%) foram isquêmicos, 4 (2,9%) isquêmicos transitórios, 11 (8%) hemorrágicos e 1 (0,7%) trombose venosa arterial. 49 (35,8%) pacientes apresentaram estado mental alterado. Além disso, observaram 2 pacientes (1,4%) com mielite, 3 pacientes (2,2%) com queixa de cefaleia, 10 pacientes (7,3%) com convulsões e 7 pacientes (5,1%) com distúrbios no movimento. Do SNP, registram 31 (22,6%) pacientes, 17 (12,4%), 9 (6,6%) Miopatia e Neuropatia por Doença Crítica, 2 (1,4%) plexopatias braquiais e 3 (2,2%) polineuropatias periféricas (PNP).
Kacem 2021 ²⁷	Mostrar as prevalências das manifestações neurológicas na COVID-19	Estudo observacional e retrospectivo	646 indivíduos foram inseridos no estudo. A cefaleia foi a mais frequente, encontrando em 279 (41,1%) dos casos. 156 (24,15%) relataram anosmia e 146 (22,6%) eram ageúsicos. Mialgia e distúrbios do sono foi encontrada em 241 casos (37,3%). Outros sinais neurológicos foram: comprometimento da visão/visão embaçada em 48 (7,43%) casos, fraqueza localizada em 16 (2,47%) casos, confusão e alterações comportamentais em 13 (2,01%) casos, sensação de tontura em 11 (1,70%) casos, sensação de formigamento/dor nervosa em 10 (1,54%) casos, queixa de dificuldades cognitivas em 5 (0,77%) casos e 1 (0,15%) caso com episódios convulsivos.

Quadro 2 (cont.). Apresentação da síntese dos principais resultados das manifestações neurológicas.

Autoria, ano	Objetivo	Método/Tipo de estudo	Principais resultados
Vasilevskaya 2023 ²⁸	Caracterizar o histórico de sintomas, o funcionamento neuropsicológico e neuropsiquiátrico em uma amostra de pacientes com COVID longa, associando aos fatores demográficos e da apresentação aguda nos sintomas neurológicos	Estudo observacional e retrospectivo	O estudo aborda os sinais e sintomas contínuos no âmbito neurocognitivo e neuropsiquiátrico em um grupo observacional de 97 pacientes que previamente testaram positivo para a infecção por SARS-CoV-2, com média de 52 anos. Em que a duração dos sintomas desde os agudos até a avaliação foi 9,7 meses. A pesquisa constatou que uma parcela significativa de pacientes com COVID-19 experimenta sintomas duradouros, incluindo manifestações neuropsiquiátricas e neurológicas, mesmo após a recuperação da fase aguda da doença. Entre os sintomas neuropsicológicos mais frequentemente mencionados pelos pacientes, destacaram-se ansiedade (73%), irritabilidade (72%), distúrbios do sono (65%), instabilidade emocional (57%) e baixo ânimo (53%). Dos sintomas neurológicos persistentes incluíram sensações de tontura, vertigem, zumbido no ouvido e queda de cabelo. Além disso, o estudo identificou diversos fatores de risco ligados à persistência dos sintomas: a maioria das queixas cognitivas em pacientes era de mulheres (64%). Enquanto o sexo masculino foi associado a doença aguda mais grave. Pacientes que manifestaram ansiedade durante a fase aguda da doença demonstraram maior probabilidade de desenvolver uma carga mais intensa de sintomas neuropsiquiátricos duradouros. Os pesquisadores também levaram em conta, o histórico médico de doenças psiquiátricas e neurológicas em relação aos sintomas persistentes.
Chaumont 2022 ²⁹	Avaliar desfechos a longo prazo em pacientes com NeuroCOVID	Estudo observacional e retrospectivo	O estudo coletou informações de 60 pacientes com NeuroCOVID e concluiu que a condição afetou negativamente a qualidade de vida de 49% dos pacientes. Os sintomas de NeuroCOVID abrangem manifestações neurológicas, tais como confusão, vertigem, cefaleia, mialgia, encefalopatia, encefalite, AVC, SGB, paralisia de nervos cranianos, ataxia cerebelar aguda, mioclonia, dentre outros. Além disso, os pacientes com. A idade mostrou ser um fator preditivo no comprometimento residual que afeta a qualidade de vida. Após um período de seis meses, foi observada uma deficiência residual considerável em 51,7% dos pacientes, com 68,9% dos casos apresentando comprometimento cognitivo. As principais manifestações neuropsiquiátricas persistentes incluíram problemas contínuos de olfato/paladar em 45% dos pacientes, queixas de memória em 34% dos pacientes, e sintomas de ansiedade ou depressão em 32% dos pacientes.
Kremer 2020 ³⁰	Descrever as manifestações neurológicas e achados de neuroimagens de pacientes com COVID-19	Estudo retrospectivo	Um total de 64 pacientes foram inseridos no estudo com manifestações neurológicas. Sendo, 43 homens e 21 mulheres, com idade média de 66 anos. A confusão mental foi o sintoma predominante (53%), seguido por comprometimento na consciência (39%), presença de sinais clínicos de envolvimento trato corticoespinal (31%), agitação (31%), cefaleia (16%). Quando analisadas neuroimagens, 56% apresentaram anormalidades, os mais frequentes foram AVC isquêmico (27%), realce leptomeningeo (17%) e encefalite (13%).
Flores-Silva 2021 ³¹	Descrever as características e os preditores para o desenvolvimento de manifestações neurológicas intra-hospitalares em uma grande coorte de pacientes hospitalizados com COVID-19 na Cidade do México	Estudo transversal	697 pacientes apresentaram manifestações neurológicas na admissão hospitalar, sendo 447 (64,1%) cefaleia, 413 (59,3%) dor muscular, miopatia 106 (15,2%), anosmia 75 (10,8%), disgeusia 86 (12,3%), tontura (1,2%), estado mental alterado 18 (2,6%). 163 (23,4%) foram manifestações neurológicas hospitalares 16, delírio a mais documentada 140 (13,1%), 9 (0,8%) com convulsões, 9 (0,8%) com AVC e dois com encefalite (0,2%).
Khedr 2021 ³²	Estimar a frequência das complicações neurológicas em pacientes internados com COVID-19	Estudo de coorte retrospectivo	222 enfermos apresentaram manifestações neurológicas, 117 (52,7%) foram agudas: 75 (64,1%) distúrbios no SNC, a mais comum: doenças cerebrovasculares (55 [73,3%]), sendo 42 (18,9%) casos AVC isquêmico, 13 (5,8%) hemorrágicos, 1 subaracnóideia (0,22%) e 1 hematoma subdural com hemorragia intracerebral. Encefalite foi detectada em 6 pacientes (2,7%), convulsões 5 pacientes (2,5%), encefalopatia toxica em 4 (1,8%), mielite transversa 2 (0,9%), esclerose múltipla recidiva 2 (0,9%) e meningoencefalite em 1 indivíduo. Quanto aos distúrbios no SNP, foi registrado 41 pacientes, ao passo que 31 (73,8%) apresentavam anosmia/ageusia, 4 (9,5%) com SGB, 3 (7,1%) neuropatia periférica, 2 (4,8%) miastenia gravis e miosite em 2 (4,8%).
Rocha-Filho 2022 ³³	Avaliar se as manifestações neurológicas estão associadas a um mau prognóstico da COVID-19 e quais características do paciente e da COVID-19 estavam associadas à encefalopatia	Estudo de coorte retrospectivo	613 enfermos diagnosticados com COVID-19 incluídos, todos confirmados com doenças prévias. Os sintomas neurológicos abrangeram: mialgia (26,6%), cefaleia (22%), fadiga (22%), sonolência (16%), anosmia (14%), desorientação (8,8%), ageusia (7,3%) e tontura (1,5%). Doze pacientes (2%) tiveram AVC no percurso da doença e dezessete (2,8%) com crises epiléticas. Por fim, 149 (24,3%) apresentaram encefalopatia.

Quadro 2 (cont.). Apresentação da síntese dos principais resultados das manifestações neurológicas.

Autoria, ano	Objetivo	Método/Tipo de estudo	Principais resultados
Marcolino 2022 ³⁴	Compreender as manifestações neurológicas da infecção pelo SARS-CoV-2 e desfechos na população brasileira	Estudo de coorte	Este estudo envolveu 6.635 pacientes hospitalizados em uma coorte multicêntrica, incluindo 37 hospitais, a mediana de idade foi 60 anos. Em que 54,3% eram do sexo masculino. 39,9% dos pacientes apresentavam manifestações neurológicas, em que 30,9% foram relatadas e 10,3% estavam clinicamente bem definidas. A cefaleia foi a mais relatada, 1731 pacientes (20,7%), acompanhada da ageusia, 739 (11,1%) e anosmia, 529 (8,0%). Das clinicamente definidas, destaca-se encefalopatia aguda, diagnosticada em 645 (9,7%) pacientes.
Chou 2021 ³⁵	Determinar os fenótipos neurológicos, incidência e resultados entre adultos hospitalizados com COVID-19	Estudo de coorte	Este estudo atribuiu 3 coortes com pacientes diagnosticados com COVID-19. Na primeira coorte, foram incluídos 3.055 pacientes com e sem manifestações neurológicas, sendo 1.742 (57%) homens, média de idade 59,9 anos. Na segunda coorte, abrangeu 475 indivíduos hospitalizados com manifestações neurológicas, a maioria homens, 262 (55%) e idade média 62,6 anos. Na terceira, com 214 enfermos, também majoritariamente homens (133, 62%), idade média 67 anos. Nas três, a cefaleia foi o sintoma mais comum autorrelatado (1.165, 38%), (164, 35%) e (56, 27%), acompanhada de anosmia/ageusia (840, 28%), (91, 20%) e (46, 23%). A encefalopatia aguda foi a síndrome neurológica clinicamente definida mais comum em todas as coortes (1.541, 50%), (254, 53%) e (50, 24%). Sintomas autorrelatados como cefaleia, anosmia e ageusia foram mais comuns em mulheres, enquanto a encefalopatia aguda esteve com mais frequência em homens.
Pereira 2022 ³⁶	Avaliar as manifestações neurológicas da COVID-19, de acordo com a incidência em sexo e idade	Estudo de coorte	A pesquisa de coorte multicêntrica incluiu 13.603 pacientes com COVID-19. A cefaleia foi relatada frequentemente no geral (n=2.705, 19,9%). Ao estratificar os grupos pelo sexo, o feminino apresentou maior incidência, (n=1.430, 22,4%) em cefaleia e delirium (n=425, 6,6%). Enquanto, o sexo masculino em ageusia (n=643, 8,9%), anosmia (n=561, 7,8%), síncope (n=69, 1,0%), coma (n=36, 0,5%), AVC (n=16, 0,2%), convulsões (26, 0,4%) e neuropatia periférica (n=8, 0,1%). Quanto a incidência na faixa etária, observaram que delírio, síncope e coma aumentaram com a idade. Enquanto a cefaleia, anosmia e ageusia diminuíram.
Liotta 2020 ³⁷	Caracterizar manifestações neurológicas, seus fatores de risco e desfechos associados em pacientes hospitalizados	Estudo retrospectivo	Foram incluídos 509 pacientes no estudo. As manifestações mais frequentes foram mialgias em 228 (44,8%), cefaleia 192 (37,7%), encefalopatia 162 (31,8%), tontura 151 (29,7%), disgeusia 81 (15,9%) e 58 (11,4%) anosmia. Ainda houve relatos de fadiga generalizada no início e em qualquer fase da COVID-19, abrangendo 214 pacientes (42,9%) inicialmente e 404 (79,4%) ao longo da enfermidade.
Amanat. 2021 ³⁸	Determinar a incidência de manifestações neurológicas em casos hospitalizados com COVID-19 e avaliar esses sintomas como preditores de gravidade e morte	Estudo prospectivo multicêntrico	689 pacientes participaram do estudo. As disfunções no olfato e paladar afetou 561 (64,3%) enfermos, sendo relatado hiposmia em 329 (58,6%), anosmia em 232 (41,4%) e 561 (100%) disgeusia. Registraram que foram mais comuns em mulheres do que homens. Outras manifestações como mialgia atingiu 217 (24,9%), cefaleia 110 (12,6%) e 104 (11,9%) tontura. Houve 10 casos com eventos cerebrovasculares: 7 (70%) com AVC isquêmico e 3 (30%) com hemorragia intracraniana.
Taribagil 2021 ³⁹	Apresentar um caso complexo de "Long-COVID", discutir sintomas e importância do tratamento multidisciplinar	Relato de caso	No caso descrito na pesquisa, a paciente de 28 anos, após receber o diagnóstico de COVID-19, inicialmente apresentou febre, tosse, mialgia, anosmia e erupção cutânea. Mesmo após a resolução dos sintomas agudos da COVID-19, perduraram sensações de desconforto retroesternal, dificuldade respiratória, perda de memória e mialgia intensa. Adicionalmente, manifestou sintomas musculoesqueléticos, como pernas inquietas, parestesia não específica nas mãos e nos pés, e dor generalizada no corpo. A paciente também descreveu sentir fadiga contínua, letargia, episódios intermitentes de tontura e taquicardia.
Hassan 2023 ⁴⁰	Relatar um caso incomum de confusão mental de paciente recuperada da COVID-19	Relato de caso	Mulher, 24 anos, recuperada da COVID-19, compareceu ao ambulatório com queixa de perda da consciência no 18º dia após quarentena. Sentiu fraqueza generalizada, seguindo de queda, procedendo por tremores e visão embaçada. Sem histórico neurológico e tinha se alimentado antes do episódio. Não havia sido imunizada para COVID-19.
Bi 2023 ⁴¹	Relatar o primeiro caso de encefalite induzida por SARS-CoV-2 em Qingdao, China	Relato de caso	Paciente do sexo feminino, 68 anos. Apresentou um estado de desorientação, apatia, dificuldades para se mover e discurso lento. Realizou-se o swab nasofaríngeo e deu positivo. A detecção também foi realizada no LCR, fracamente positivo. A ressonância magnética do cérebro revelou múltiplos sinais anômalos no cérebro, principalmente lesões simétricas em ambos os lados do tálamo. Devido à suspeita de inflamação, foram consideradas as possibilidades de encefalite viral ou inflamação autoimune.

DISCUSSÃO

Evidências Neurotrópicas do SARS-CoV-2

Para investigar a capacidade neurotrópica do SARS-CoV-2 os estudos buscaram mimetizar o processo infeccioso em organoides cerebrais e obter uma visão das interações do vírus com células/estruturas cerebrais. Song 2021¹² buscou fornecer evidências *in vitro*, a partir de células troncos pluripotentes derivadas de humanos (hiPSCs) para gerar os organoides. Com células progenitoras neuronais do prosencéfalo, foi possível notar a replicação em cultura com duas semanas de idade e presença de títulos virais em 12 horas após infecção (hpi). Então, demonstrando que há uma reprodução e suscetibilidade eficiente nessas células.

Através da indução a infecção de células neuronais tridimensionais (3D) com nove semanas observaram infecção 24 horas após, comparando a 96 horas observaram disseminação ampla da infecção. Ao examinarem as células sob microscopia eletrônica, detectaram partículas virais em algumas áreas e brotamento viral. A análise do perfil celular revelou um aumento na expressão de genes relacionados à transcrição viral e a processos metabólicos, que são características de células infectadas. Isso sugere que o vírus pode usar a maquinaria celular neuronal. Além disso, esses organoides sofreram extensa morte celular neuronal. Assim, há possibilidades de propagação viral célula-célula ou a célula infectada tornar aquele ambiente hostil¹².

Enquanto Jacob 2020¹³ e Pellegrini 2020¹⁴ demonstraram que células neuronais derivadas de hiPSCs

não apresentaram infecção significativa, mas sim, as células epiteliais do plexo coroide (ChP), estrutura produtora do líquido cefalorraquidiano (LCR). Ambas as pesquisas relatam que a infecção pode romper a barreira sangue-líquido cefalorraquidiano e sujeita a entrada de patógenos. O comprometimento dessa barreira pode levar à disseminação do vírus para o LCR e inflamação no SNC por resposta das células imunológicas. Na pesquisa de Kettunen 2023¹⁵, esclarece como os neurônios podem ser infectados, totalmente dependente de ECA2, mas independente da enzima protease serina transmembranar tipo 2 (TMPRSS2).

Ao utilizar inibidores dos cofatores de entrada do SARS-CoV-2 notaram que há bloqueio de 80% da infecção nas células ao interferir na via endossomo-lisossomal, e completamente ao utilizar 0,25 e 1µM do inibidor, mesmo que 48 hpi, o efeito diminuiu, mas há bloqueio de 70%. As co-culturas utilizadas pelo estudo não expressam TMPRSS2, indicando que pode haver envolvimento de outras proteases no processo de entrada do vírus. Isso ressalta a complexidade da interação do SARS-CoV-2 e as células do sistema nervoso, bem como a adaptabilidade do patógeno¹⁵.

No cenário *in vivo*, Song 2021¹² buscou empregar sistemas que fossem fisiologicamente completos, utilizando camundongos que super expressavam o receptor ECA2. Administraram intranasalmente o vírus, após sete dias de infecção, constataram que o córtex cerebral apresenta níveis variados de infecção. Beckman 2022¹⁶ realizou estudo em primatas não humanos e após sete dias de infecção a Spike

e RNA de fita dupla (dsRNA) estavam presentes predominantemente no córtex piriforme. Isso implica há uma disseminação transneuronal através do conectoma olfatório, logo o comprometimento da funcionalidade cerebral dessa região, uma vez que está envolvido no processamento de cheiros e odores.

Ademais, perceberam que a presença do vírus estava associada a uma alteração na organização vascular. Hanafi 2020²¹ abordou um relato de caso em que o paciente apresentou um padrão semelhante à vasculite, onde detectaram lesões isquêmicas de pequenos vasos nas imagens, hemorragia e realce pós contraste pontuado. Esta informação compactua com o que Song 2021¹² e Ruz-Caracuel 2022¹⁹ encontraram na análise *post-mortem*, lesões vasculares, hemorragias, danos isquêmicos e microinfartos. Nota-se que esses distúrbios remetem a mecanismos de danos diretos ao tecido e função cerebral, já que comprometer o fluxo sanguíneo e suprimento de oxigênio, pode resultar em manifestações de sintomas neurológicos.

De acordo com Krasemann 2022¹⁷, que investigou a disfunção da BHE na COVID-19 e como potencial via de entrada ao SNC. Esse mecanismo pode estar conectado com modulações da via de sinalizações do interferon na neurovasculatura. Isso insinua que há uma reação inflamatória sistêmica e pode provocar disfunções endoteliais e aumento da permeabilidade, assim, proporcionar resposta imunológica e entrada do SARS-CoV-

2. Paniz-Mondolfi 2020²² relatou um caso que foi encontrado bolhas de partículas semelhante ao vírus entrando/saindo, propondo tráfego do patógeno através das células endoteliais microvasculares do cérebro.

No estudo experimental conduzido em 43 indivíduos *post-mortem*, Matschke 2020²⁰ identificou uma ampla gama de respostas gliais, com graus variáveis de astrogliose e ativação difusa da micróglia, acompanhados por nódulos microgliais ocasionais, localizados no tronco cerebral e cerebelo. Além disso, foram observados infiltrados de linfócitos T citotóxicos próximos à micróglia, sugerindo uma ativação e estímulo dessas células. Também foi documentada a presença de infiltrados linfocíticos nas regiões meníngeas. A análise imuno-histoquímica revelou a presença de proteínas virais nos nervos cranianos. Beckman 2022¹⁶ diz que há mobilização dos astrócitos e micróglia, com alterações no volume celular, morfologia e densidade populacional. Essas alterações podem ser a adaptação ao ambiente inflamatório.

Outro mecanismo de entrada referenciado, foi elucidado por Vitale-Cross 2022¹⁸, na avaliação dos nervos cranianos quanto à expressão das proteínas de entrada do vírus nos componentes celulares nervosos, detectaram ampla expressão de ECA2, Neurotilina-1 e TMPRSS2 em células de Schwann, axônios, endotélio e tecido conjuntivo. A implicação disso é que a infecção dos nervos cranianos pode servir como um mecanismo indireto para a infecção pelo SARS-CoV-2 no sistema nervoso. Isso é significativo porque

esses nervos têm conexões com a cavidade oral e com os centros respiratórios no tronco cerebral. Portanto, a infecção dos nervos cranianos pode contribuir para a perda de paladar, um sintoma comum da infecção por SARS-CoV-2, e também pode estar relacionada a sintomas respiratórios graves, uma vez que afetaria áreas envolvidas na regulação da respiração.

Para fornecer uma visão detalhada dos espectros das manifestações neurológicas associadas a patologia da COVID-19 esta seção foi dividida em: manifestações neurológicas do sistema nervoso central, manifestações neurológicas do sistema nervoso periférico e complicações de longo prazo.

Manifestações Neurológicas do Sistema Nervoso Central

Um dos primeiros estudos a serem realizados com foco nas manifestações neurológicas por COVID-19 e em Wuhan, China. Mao 2020²⁴ relata que 53 (24,8%) pacientes apresentaram manifestações envolvendo o SNC, sendo as mais comuns cefaleias (28 [13,1%]) e tontura (36[16,8%]). No estudo conduzido por Chou 2021³⁵, em que, foram atribuídas três coortes, totalizando 3.744 pacientes. O sintoma mais frequentemente mencionado pelos próprios pacientes também foi a cefaleia, sendo relatada por 1.541 indivíduos (50%), na primeira coorte, 254 (53%) na segunda e 50 (24%) na terceira. A dor de cabeça foi novamente relatada na pesquisa de Pereira 2022³⁶ que incluiu 13.603

pacientes com COVID-19, este sintoma estava presente em 2.705 enfermos (19,9%).

Foi possível observar a frequência desse sintoma no estudo de Kacem 2021²⁷, afetando 279 indivíduos (41,1%) e Kremer 2020³⁰ com 447 (41,7%). Na coorte realizada em 37 hospitais brasileiros, abrangeu 6.635 pacientes e dividiu as manifestações em relatadas e clinicamente bem definidas. No que tange o SNC, a cefaleia destacadamente foi a mais relatada, com 1731 pacientes (20,7%). Das clinicamente bem definidas, ou seja, que foram avaliadas e diagnosticadas, destaca-se a encefalopatia aguda em 645 pacientes (9,7%)³⁴. O que no estudo de série de casos por Espíndola 2021²³, é a condição mais frequente em 24 (41,4%) pacientes de 58 analisados.

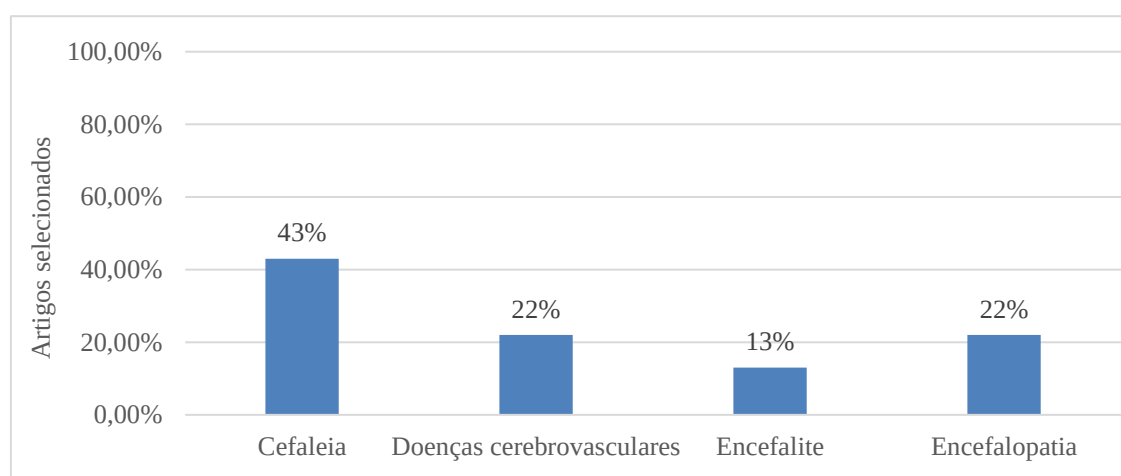
Enquanto Meppiel 2021²⁵, ao realizar um estudo observacional e retrospectivo na França, observou que a encefalopatia também era predominante. Dos 222 pacientes incluídos, 85 (38,3%) apresentaram esse distúrbio, seguida por AVC (63 [28,4%]) e encefalite (21 [9,5%]). A encefalite foi um incidente documentado por Bi 2023⁴¹, como o primeiro caso atribuído ao SARS-CoV-2 na China. O paciente manifestou desorientação, apatia, dificuldades de locomoção e fala lenta, acompanhadas por várias anormalidades cerebrais, notadamente lesões simétricas em ambos os hemisférios do tálamo.

Dois estudos abordaram as doenças cerebrovasculares como predominante, Khedr 2021³² documentou que 55 pacientes dos 75 que desenvolveu distúrbios no SNC, 42

(18,9%) era AVC isquêmico, 13 (5,8%) hemorrágico, um subaracnoidea e um hematoma subdural com hemorragia intracerebral. Já Rifino 2021²⁶, 37 apresentaram o isquêmico, quatro isquêmico transitório e 11 hemorrágico. Percebe-se que o vírus SARS-CoV-2 pode afetar diversas partes do sistema nervoso (Figura 2).

Outras diversas manifestações foram citadas, que podem ser vistas como específicas para esse cenário, como mielite, convulsões, distúrbios do movimento, comprometimento da visão/visão embaçada, fraqueza localizada, confusão e alterações comportamentais, sensação de formigamento/dor nervosa, queixa de dificuldades cognitivas, comprometimento da consciência, agitação, delírio, esclerose múltipla recidiva, sonolência, desorientação e tontura^{26,27,30,32,33}. E inespecíficas do sistema nervoso como mialgia e fadiga^{27,33,37,38}.

Figura 2 - Representação gráfica das manifestações recorrentes no SNC nos estudos citados.



A partir dos estudos escolhidos para essa categoria, percebe-se que a cefaleia foi mais recorrente com 43% citados, acompanhada por doenças cerebrovasculares e encefalopatia, com 22% de citação em cada. Em última instância, encefalite com 13%.

Quando estratificado por idade, a média dos 14 estudos fora de 61,2 anos. Em relação ao gênero, observou-se uma predominância do sexo masculino em comparação ao feminino. Quanto às manifestações, foi evidente que as mulheres apresentaram uma maior incidência de sintomas como cefaleia, delírio e doenças neurológicas inflamatórias (DNI), incluindo casos de meningoencefalite, mielite, encefalopatia aguda disseminada, encefalite e meningite. Por outro lado, os homens manifestaram encefalopatia com maior frequência^{23,36}.

Manifestações Neurológicas do Sistema Nervoso Periférico

Entre os sintomas relacionados ao sistema nervoso periférico, destacam-se uma maior incidência de anosmia e ageusia no estudo direcionado por Marcolino 2022³⁴, a ageusia afetou 739 pacientes (11,1%), enquanto a anosmia foi observada em 529 pacientes (8,0%). No estudo de Chou 2021³⁵, a anosmia e a ageusia foram identificadas na primeira coorte em 840 indivíduos (28%), na segunda coorte em 91 (20%) e na terceira coorte em 46 (23%). Também foi observado que esses sintomas eram mais comuns em

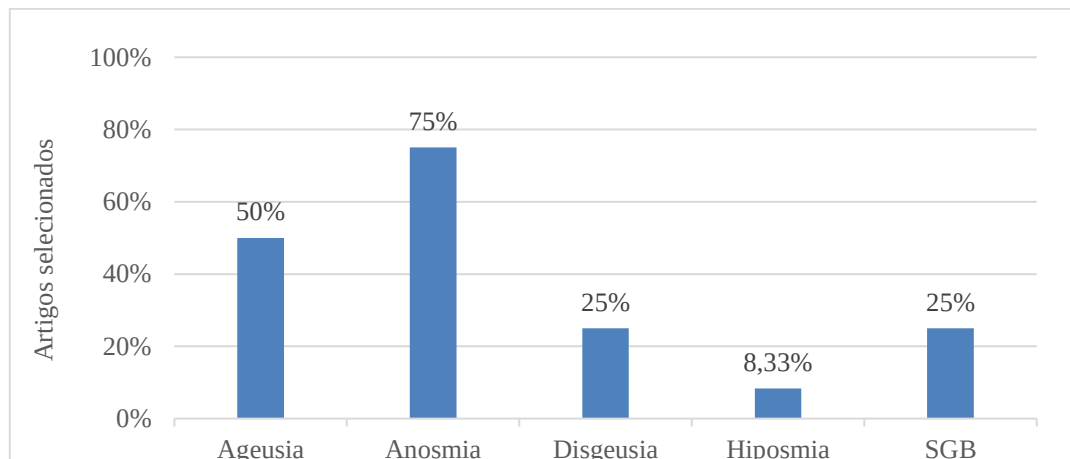
mulheres. Kacem 2021²⁷ aponta que 156 (24,15%) eram anosmáticos e 146 (22,6%) ageúsicos.

Esses sintomas também estavam presentes no estudo de Mao 2020²⁴, o comprometimento do paladar foi encontrado em 12 dos 78 pacientes inseridos (5,6%), enquanto a perda de olfato afetou 11 (5,1%). Em Khedr 2021³² com 31 (73,8%) afetados em ambos. O estudo transversal de Flores-Silva 2021³¹, a anosmia afetou 75 indivíduos, porém presenciaram disgeusia em 86 pacientes, interligando com Liotta 2020³⁷ que documentou disgeusia em 81 pacientes e anosmia em 58 dos 509 analisados. Visivelmente em Amanat 2021³⁸ a disgeusia afetou 100% dos doentes, também observaram hiposmia em 329 e anosmia em 232. No entanto, apenas 14% e 7,3%, anosmia/ageusia, respectivamente, foram notados na pesquisa de Rocha-Filho 2022³³ com 613 enfermos por COVID-19.

Além disso, outra manifestação periférica destacada pelos autores é a Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Meppiel 2021²⁵, relatou 15 pacientes (6,8%) afetados por essa condição, enquanto Espíndola 2021²³, descreveu seis casos (10,3%). A pesquisa de Khedr 2021³² relatou quatro indivíduos com SGB. Notam-se manifestações diversas nas demais investigações, específicas para cada caso, tais como miopatia e neuropatia induzidas por doença crítica, plexopatias braquiais, polineuropatias periféricas, neuropatias periféricas, miastenia gravis e miosite^{26,32}. E inespecíficas do sistema nervoso como mialgia e

fadiga^{27,33,37,38}. A seguir, panorama das manifestações citadas SNP (Figura 3).

Figura 3. Representação gráfica das manifestações recorrentes no SNP nos estudos citados.



Quanto ao total de estudos selecionados para essa categoria, observa que, a anosmia foi a mais frequentemente citada, totalizando 75%. Em seguida, ageusia presente em 50% dos estudos selecionados, enquanto disgeusia e SGB registrados em 25%. Por último, a hiposmia foi mencionado em 8,33%.

Complicações de Longo Prazo

Esta seção destaca as manifestações que se classificam como duradoras, ou que persistiram após os sintomas agudos. No estudo de Vasilevskaya 2023²⁸ foram caracterizados sintomas e sinais contínuos no âmbito neurocognitivo e neuropsiquiátrico de 97 pacientes, média

52 anos de idade, que apresentaram até a avaliação do estudo duração de sintomas de 9,7 meses. Destacaram frequentemente que estes sintomas neuropsicológicos foram narrados pelos pacientes: ansiedade (73%), irritabilidade (72%), distúrbios do sono (65%), instabilidade emocional (57%) e baixo ânimo (53%). Quanto aos sintomas neurológicos persistentes, abordaram tontura, vertigem, zumbido no ouvido e queda de cabelo.

Diversos elementos influenciaram a associação com a persistência dos sintomas. Notou-se que a maioria das queixas cognitivas em pacientes era relatada por mulheres (64%). Em contrapartida, o sexo masculino foi correlacionado com casos mais graves da doença em sua fase aguda. Foi observado que pacientes que experimentaram ansiedade durante o estágio agudo da doença tinham maior probabilidade de desenvolver uma carga mais intensa de sintomas neuropsiquiátricos de longa duração²⁸.

De acordo com o levantamento conduzido por Chaumont 2022²⁹, essas manifestações foram denominadas como "NeuroCOVID". A pesquisa envolveu 60 pacientes com essa condição para avaliar os efeitos a longo prazo após 6 meses. Os resultados indicaram que aproximadamente 49% dos pacientes foram afetados negativamente, com sintomas abrangendo confusão, vertigem, cefaleia, mialgia, encefalopatia, encefalite, AVC, SGB, paralisia de nervos cranianos, ataxia cerebelar aguda e mioclonia. As principais manifestações neuropsiquiátricas persistentes incluíram

problemas contínuos de olfato/paladar em 45% dos pacientes, queixas de memória em 34% dos pacientes e sintomas de ansiedade ou depressão em 32% dos pacientes.

Podemos observar esses sintomas no relato de caso realizado por Taribagil 2021³⁹, a paciente permaneceu com sintomas de dificuldade respiratória, desconforto retroesternal, outrossim, queixas de memória, mialgia intensa. Manifestou sintomas muscoesqueléticos: pernas inquietas, parestesia não específica nas mãos e pés. Assim como, uma fadiga continua, letargia, episódios intermitentes de tontura e taquicardia.

Além disso, Hassan 2023⁴⁰, descreve um caso de confusão mental após a recuperação da COVID-19. A paciente, do sexo feminino, relatou fraqueza e quedas subsequentes, acompanhadas de tremores e visão embaçada. Importante notar que a paciente não tinha histórico neurológico prévio e tinha se alimentado antes do episódio ocorrer. Sintoma que foi predominante no estudo de Kremer 2020³⁰ atingindo 53% dos pacientes.

CONCLUSÃO

Apesar das prevalências dos sintomas respiratórios na patologia causada pelo SARS-CoV-2, é notório sua capacidade de danos multisistêmicos. Nesta revisão integrativa da literatura buscamos investigar sua capacidade de tropismo pelo sistema nervoso. Podemos inferir que o vírus possui mecanismos fisiopatológicos para atingir esse sistema, seja por forma direta, atravessando uma BHE

desregulada pelo aumento da permeabilidade devido a inflamação sistêmica, permitindo o acesso as células neuronais. Ou indiretamente, através da infecção transneuronal pelos nervos cranianos.

Assim, gerando diversos sintomas neurológicos, seja agudo ou crônico. Esse estudo demonstrou a complexidade das manifestações e sintetizou as mais comuns. No SNC: cefaleia, encefalopatia, encefalite e AVC. Sistema nervoso periférico: anosmia, ageusia, disgeusia, SGB e hiposmia. Podemos destacar sintomas neuropsicológicos que desenvolveram após infecção: irritabilidade, ansiedade, distúrbios do sono, instabilidade emocional, baixo ânimo, perda de memória e depressão. Bem como sintomas de confusão, vertigem, zumbido no ouvido e queda de cabelo. Além dos persistentes mesmo após fase aguda: anosmia/ageusia, cefaleia, mialgia, encefalopatia, encefalite, AVC, SGB, paralisia de nervos cranianos, ataxia cerebelar aguda e mioclonia.

Dessa forma, mesmo após o término da pandemia, a pesquisa das manifestações neurológicas e a investigação do papel do neurotropismo viral permanecem cruciais para ampliar nossa compreensão da complexa interação entre vírus e sistema nervoso. O preenchimento e avanços dessa não só beneficia pacientes que continuam a enfrentar sintomas neurológicos pós-COVID-19, mas também estabelecem um alicerce sólido para abordar futuras emergências de saúde.

A não subestimação nos capacita a desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes, monitorar a saúde de sobreviventes de pandemias passadas e, assim, aprimorar a resiliência de sistemas de saúde globalmente. A contínua investigação do neurotropismo viral transcende a COVID-19 e nos leva a um futuro mais informado e preparado para enfrentar desafios emergentes na área da saúde.

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde. Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS. (Acessado em: 20/04/2023). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
2. Hidalgo J, Rodríguez-Vega G, Pérez-Fernández J. Chapter 1 - The sudden appearance of SARS-CoV-2. COVID-19 Pandemic 2022;1:1-21. <http://doi.org/10.1016/b978-0-323-82860-4.00004-5>
3. World Health Organization. WHO COVID-19 Dashboard. (Acessado em: 28/08/2023). Disponível em: <https://covid19.who.int>
4. National Health Commission & National Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia. Chin Med J 2020;133:1087-95. <http://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000819>
5. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem Neurosci 2020;11:995-8. <http://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
6. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol 2020;92:552-5. <http://doi.org/10.1002/jmv.25728>
7. Cosarderelioglu C, Nidadavolu LS, George CJ, Oh ES, Bennett DA, Walston JD, *et al.* Brain Renin-Angiotensin System at the Intersect of Physical and Cognitive Frailty. Front Neurosci 2020;14:1-29. <http://doi.org/10.3389/fnins.2020.586314>
8. 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. JAMA Neurol 2020;77:1018-27. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
9. Van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. J Pathol 2014;235:277-87. <http://doi.org/10.1002/path.4461>
10. 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 Behav Immun* 2020;87:18-22. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
11. Tan BH, Liu JM, Gui Y, Wu S, Suo JL, Li YC. Neurological involvement in the respiratory manifestations of COVID-19 patients. *Aging* 2021;13:4713-30. <http://doi.org/10.18632/aging.202665>
 12. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, *et al.* Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med* 2021;218:1-18. <http://doi.org/10.1084/jem.20202135>
 13. Jacob F, Pather SR, Huang WK, Zhang F, Wong SZH, Zhou H, *et al.* Human Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Cells and Brain Organoids Reveal SARS-CoV-2 Neurotropism Predominates in Choroid Plexus Epithelium. *Cell Stem Cell* 2020;27:937-50.e9. <http://doi.org/10.1016/j.stem.2020.09.016>
 14. Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, Kellner MJ, Paul D, Carter AP, *et al.* SARS-CoV-2 Infects the Brain Choroid Plexus and Disrupts the Blood-CSF Barrier in Human Brain Organoids. *Cell Stem Cell* 2020;27:951-61. <http://doi.org/10.1016/j.stem.2020.10.001>
 15. Kettunen P, Lesnikova A, Räsänen N, Ojha R, Palmunen L, Laakso M, *et al.* SARS-CoV-2 Infection of Human Neurons Is TMPRSS2 Independent, Requires Endosomal Cell Entry, and Can Be Blocked by Inhibitors of Host Phosphoinositol-5 Kinase. *J Virol* 2023;97:1-16. <http://doi.org/10.1128/jvi.00144-23>
 16. Beckman D, Bonillas A, Diniz GB, Ott S, Roh JW, Elizaldi SR, *et al.* SARS-CoV-2 infects neurons and induces neuroinflammation in a non-human primate model of COVID-19. *Cell Rep* 2022;41:1-9. <http://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111573>
 17. Krasemann S, Haferkamp U, Pfefferle S, Woo MS, Heinrich F, Schweizer M, *et al.* The blood-brain barrier is dysregulated in COVID-19 and serves as a CNS entry route for SARS-CoV-2. *Stem Cell Rep* 2022;17:307-20. <http://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.12.011>
 18. Vitale-Cross L, Szalayova I, Scoggins A, Palkovits M, Mezey E. SARS-CoV-2 entry sites are present in all structural elements of the human glossopharyngeal and vagal nerves: Clinical implications. *eBioMed* 2022;78:1-12. <http://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103981>
 19. Ruz-Caracuel I, Héctor Pian-Arias, Corral I, Carretero-Barrio I, Bueno-Sacristán D, Belén Pérez-Mies, *et al.* Neuropathological findings in fatal COVID-19 and their associated neurological clinical manifestations. *Pathology* 2022;54:738-45. <http://doi.org/10.1016/j.pathol.2022.03.006>
 20. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, *et al.* Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol* 2020;19:919-29. [http://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30308-2](http://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30308-2)
 21. Hanafi R, Roger PA, Perin B, Kuchcinski G, Deleval N, Dallery F, *et al.* COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. *Am J Neuroradiol* 2020;41:1384-7. <http://doi.org/10.3174/ajnr.a6651>
 22. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, *et al.* Central nervous system involvement by severe acute

- respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 2020;92:699-702. <http://doi.org/10.1002/jmv.25915>
- 23.Espíndola OM, Brandão CO, Gomes YCP, Siqueira M, Soares CN, Lima MASD, *et al.* Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. *Int J Infect Dis* 2020;102:155-62. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.044>
- 24.Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- 25.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 Infect* 2021;27:458-66. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.005>
- 26.Rifino N, Corsori B, Agazzi E, Alimonti D, Bonito V, Camera G, *et al.* Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol* 2020;268:2331-8. <http://doi.org/10.1007/s00415-020-10251-5>
- 27.Kacem I, Gharbi A, Harizi C, Souissi E, Safer M, Nasri A, *et al.* Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19. *Neurol Sci* 2020;42:39-46. <http://doi.org/10.1007/s10072-020-04866-9>
- 28.Vasilevskaya A, Mushtaque A, Tsang MY, Alwazan B, Herridge M, Cheung AM, *et al.* Sex and age affect acute and persisting COVID-19 illness. *Sci Rep* 2023;13:1-9. <http://doi.org/10.1038/s41598-023-33150-x>
- 29.Chaumont H, Meppiel E, Roze E, Tressières B, Broucker T, Lannuzel A. Long-term outcomes after NeuroCOVID: a 6-month follow-up study on 60 patients. *Rev Neurol* 2022;178:137-43. <http://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.12.008>.
- 30.Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, Oesterlé H, *et al.* Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19. *Neurology* 2020;95:e1868-82. <http://doi.org/10.1212/wnl.00000000000010112>
- 31.Flores-Silva FD, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Viguera-Hernández AP, Domínguez-Moreno R, Tristán-Samaniego DP, *et al.* Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *Plos One* 2021;16:1-12. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0247433>
- 32.Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Deaf E, Hassan HM, Amin MT, Soliman RK, *et al.* Surveillance Study of Acute Neurological Manifestations among 439 Egyptian Patients with COVID-19 in Assiut and Aswan University Hospitals. *Neuroepidemiology* 2021;55:109-18. <http://doi.org/10.1159/000513647>
- 33.Rocha-Filho PAS, Magalhães JE, Silva DF, Soares MC, Buarque LMA, Gama MDP, *et al.* Neurological manifestations as prognostic factors in COVID-19: a retrospective cohort study. *Acta Neurol Belg* 2022;122:725-33. <http://doi.org/10.1007/s13760-021-01851-7>

34. Marcolino MS, Anschau F, Kopittke L, Pires MC, Barbosa IG, Pereira DN, *et al.* Frequency and burden of neurological manifestations upon hospital presentation in COVID-19 patients: Findings from a large Brazilian cohort. *J Neurol Sci* 2022;443:1-9. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120485>
35. Chou SHY, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, *et al.* Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19—A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open* 2021;4:1-22. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131>
36. Pereira DN, Bicalho MAC, Jorge AO, Gomes AGR, Schwarzbald AV, Araújo ALH, *et al.* Neurological manifestations by sex and age group in COVID-19 in-hospital patients. *eNeurologicalSci* 2022;28:1-6. <http://doi.org/10.1016/j.ensci.2022.100419>
37. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, *et al.* Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:2221-30. <http://doi.org/10.1002/acn3.51210>
38. Amanat M, Rezaei N, Roozbeh M, Shojaei M, Tafakhori A, Zoghi A, *et al.* Neurological manifestations as the predictors of severity and mortality in hospitalized individuals with COVID-19: a multicenter prospective clinical study. *BMC Neurol* 2021;21:1-12. <http://doi.org/10.1186/s12883-021-02152-5>
39. Taribagil P, Creer D, Tahir H. "Long COVID" syndrome. *BMJ Case Rep* 2021;1-3. <http://doi.org/10.1136/bcr-2020-241485>
40. Hassan L, Ahsan Z, Riaz E. An Unusual Case of Blackout in a COVID-19 Patient: COVID-19 Brain Fog. *Cureus* 2023;3:1-4. <http://doi.org/10.7759/cureus.36273>
41. Bi Q, Gu H, Qu M, Li Z, Mu X, Zhang L. A case report of encephalitis induced by SARS-CoV-2 confirmed by etiology: first case in Qingdao, China. *J Neurovirol* 2023;29:350-4. <http://doi.org/10.1007/s13365-023-01141-3>