

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS AO SARS-CoV-2: UMA REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

O surgimento da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) apresentou um desafio para a comunidade médica global. Trata-se de uma síndrome respiratória aguda, ocasionada por um vírus envelopado que possui genoma de RNA. Apesar das manifestações respiratórias serem as mais comuns, o SARS-CoV-2 também pode afetar diversas partes do corpo, incluindo o sistema nervoso. Assim, a presente revisão tem como objetivo analisar quais são as manifestações neurológicas decorrentes da doença do coronavírus (COVID-19). Realizou-se uma revisão de literatura que tem como base artigos publicados entre 2019 e 2020 em revistas indexadas às plataformas das bases de dados PubMed, MEDLINE, Scielo e Lilacs, utilizando-se dos descritores “Neurologic Manifestations” AND “covid-19”. Foram incluídos os artigos que abordaram diretamente a temática, publicados entre 2019 e 2020 que permitiram o acesso gratuito ao texto completo. Enquanto os artigos de revisão sistemática, com fuga ao tema e com metodologia pouco esclarecida foram excluídos do estudo. Ao final, 33 artigos foram selecionados e aprovados para o presente estudo. As categorias de complicações neurológicas incluem encefalopatias, síndromes inflamatórias do SNC, acidente vascular cerebral isquêmico, distúrbios neurológicos periféricos e distúrbios centrais diversos. Técnicas de neuroimagem e dados de EEG revelaram epileptogenicidade e encefalomalácia em relação à infecção por SARS-CoV-2. Há também um destaque na prevalência de sinais e sintomas neurológicos em pacientes com infecção grave por COVID-19. O receptor da angiotensina 2 (ECA2) é o receptor funcional para a invasão do SARS-CoV-2, pois o vírus liga-se ao ECA2 das células hospedeiras e infecta as células, liberando então o ácido nucléico do hospedeiro para se espalhar. Atualmente, não existe tratamento medicamentoso ou vacina com eficácia comprovada. Por isso, é necessário intensificar o monitoramento do vírus e encaminhamento para agências de saúde específicas para o combate dessa infecção.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, NEUROLOGIA, SARS-CoV-2

INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda associada ao novo coronavírus (SARS-CoV-2) foi declarada como uma pandemia em meados de março de 2020 pela OMS. Esse novo vírus foi nomeado assim dado sua relação genética com o vírus SARS - CoV, que também faz parte do gênero beta que integra a família dos coronavírus, juntamente com o MERS – CoV (A LAKE, 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado de 100-130 nm de diâmetro, que possui genoma de RNA. Possui quatro estruturas proteicas principais: a glicoproteína Spike, a glicoproteína transmembrana M, as proteínas do envelope e as do nucleocapsídeo. Devido às projeções causadas pela presença da glicoproteína Spike (S) na superfície do vírus, quando visto através de microscopia eletrônica, há similaridade morfológica com uma coroa, assim, o SARS-CoV-2 foi nomeado como coronavírus. Essa proteína S é responsável por fundir o parasita com a célula do hospedeiro e determinar o tropismo por determinado tecido através da combinação com o receptor da enzima conversora de angiotensina tipo dois (ECA-2), assim como o SARS-CoV (BERGER, 2020).

A forma de transmissão do vírus entre os seres humanos se dá por inalação de gotículas contaminadas liberadas no ambiente através da tosse, do espirro e até mesmo da fala de pessoas previamente contaminadas, assim como através do contato com as mucosas via oral, nasal e do olho e com os fluidos corporais. Além disso, o vírus pode ser transmitido indiretamente através do contato com superfícies e objetos contaminados por uma pessoa infectada. Com relação ao quadro clínico, a doença pode ser classificada em assintomática, leve, moderada, grave e crítica, chegando até o óbito. A maioria dos casos são classificados de leve a moderado e podem ter tratamento domiciliar, porém uma parcela dos infectados apresentam um quadro mais crítico e necessitam de atendimento hospitalar urgentemente (ESAKANDARI et al, 2020).

Os pacientes assintomáticos não apresentam manifestações clínicas, porém eles têm o resultado positivo para covid-19, confirmado pelo teste. Os pacientes leves possuem sintomas como febre, tosse seca, fadiga, dispneia, mas não apresentam alterações nos exames de imagem do tórax (VERGARA e TOLOSA, 2020). Os pacientes moderados, além dos

sintomas característicos, apresentam alterações imaginológicas, sendo a mais clássica a opacidade bilateral em vidro fosco na região posterior e periférica do pulmão, visto através da tomografia computadorizada (GUO et al, 2020). Já os graves possuem pelo menos um dos seguintes critérios: dispneia e frequência respiratória maior do que trinta vezes por minuto; saturação do oxigênio menor do que 93%; relação entre a pressão e o fluxo de oxigênio (PaO₂/FiO₂) menor do que 300 mmHg. Em relação aos pacientes críticos, deve ser cumprido pelo menos um destes critérios: insuficiência respiratória; choque séptico; insuficiência múltipla dos órgãos (VERGARA e TOLOSA, 2020).

Apesar das manifestações respiratórias serem as mais comuns, já que o pulmão é o primeiro sítio de infecção, o novo coronavírus também pode afetar diversas partes do corpo e acarretar problemas como injúria cardíaca, coagulação anormal do sangue, tromboembolismo venoso, dano renal precoce que pode ser evidenciado pela presença de proteinúria ou hematúria, distúrbios do trato gastrointestinal e também hepatite aguda que foi encontrada em alguns pacientes (ESKANDARI et al, 2020).

Ademais, o sistema nervoso também pode ser atingido. Inclusive, 36,4% dos pacientes infectados tiveram sintomas neurológicos, que podem indicar pior prognóstico (LI, Hao e XUE, Qun e XU, Xingshun, 2020). Logo, a prevenção e o manejo desses sintomas são de suma importância para a recuperação do paciente. Por isso, essa revisão de literatura tem como objetivo analisar quais são as manifestações neurológicas relacionadas com a infecção por SARS-CoV-2.

METODOLOGIA

O presente trabalho caracteriza-se como revisão de literatura, embasado nos artigos publicados em revistas indexadas às plataformas das bases de dados PubMed, Scielo e Lilacs.

Os descritores utilizados foram “Neurologic Manifestations AND covid-19”. Encontraram-se na busca ativa 365 artigos dentre os quais 33 dessas pesquisas foram selecionadas utilizando como critérios de inclusão abordar diretamente a temática, ser publicada entre 2019 e 2020 e permitir o acesso gratuito ao texto completo e como critérios

de exclusão não apresentar metodologia bem esclarecida ou fugir a temática. Dessa forma, 33 artigos foram incluídos e seus resultados foram compilados.

RESULTADOS

Há evidências para o neurotropismo do SARS-CoV-2 (GUAN e ZHONG, 2020), (GERVASONI et al, 2020) e observa-se que mais de um terço dos pacientes com COVID-19 apresentam sintomas neurológicos durante o curso da doença e esses sintomas podem ser as apresentações iniciais ou únicas do COVID-19. Além disso, a prevalência de sinais e sintomas neurológicos é maior em pacientes com infecção grave por doença do novo coronavírus (COVID-19) (MAO et al, 2020).

Esses sintomas neurológicos se enquadram em três categorias principais: sintomas e doenças do sistema nervoso central (SNC) (como dor de cabeça, tontura, comprometimento da consciência, ataxia, doença cerebrovascular aguda e epilepsia); sintomas do sistema nervoso periférico (SNP) (hipogeusia, hiposmia, hipóxia e neuralgia); e lesão do músculo esquelético (JIANG et al, 2020).

Wang et al, 2020 demonstrou que de 138 pacientes com COVID-19, os sintomas mais comuns são: febre (98,6%), fadiga (69,6%), tosse seca (59,4%), mialgia (34,8%), dispneia (31,2%), diarreia (10,1%), náuseas (10,1%), tonturas (9,4%), cefaleia (6,5%), vômitos (3,6%) e dor abdominal (2,2%). Além disso, ele relata que a linfopenia ocorreu em 70,3% (97 casos) dos pacientes, e tempo prolongado de protrombina foi encontrado em 58% (80 casos) dos pacientes analisados.

Já em conformidade com Jiang et al, 2020, mais de 35% dos pacientes com COVID-19 desenvolveram sintomas neurológicos e alguns pacientes com COVID-19 apresentaram sintomas neurológicos como apresentações iniciais da doença. Enquanto isso, de acordo com XU, Xiao-Wei et al, 2020, os sintomas mais comuns de pacientes confirmados em laboratório foram febre (77%), tosse (81%), expectoração (56%), cefaléia (34%), mialgia ou fadiga (52%), diarreia (8%), hemoptise (3%) e falta de ar (3%).

Ademais, existe o estudo realizado por um grupo multidisciplinar do National Hospital em Londres, que examinou dados de pacientes positivos para SARS-CoV-2 apresentando

problemas neurológicos. Os achados clínicos, radiológicos, laboratoriais e neuropatológicos de 43 pacientes qualificados foram estudados retrospectivamente pela equipe. As categorias de complicações neurológicas incluíram encefalopatias (10/43), síndromes inflamatórias do SNC (12/43), acidente vascular cerebral isquêmico (8/43), distúrbios neurológicos periféricos (8/43) e distúrbios centrais diversos (5/43) (PATERSON et al, 2020).

Além disso, na pesquisa feita por Mao et al, 2020 constatou-se que dos 214 pacientes com COVID-19, 78 (36,4%) destes apresentaram manifestações neurológicas. Em comparação com pacientes não graves (40 [45,5%] vs 38 [30,2%], $P < 0,05$), como doenças cerebrovasculares agudas (5 [5,7%] vs 1 [0,8%], $P < 0,05$), consciência prejudicada (13 [14,8%] vs 3 [2,4%], $P < 0,001$) e lesão do músculo esquelético (17 [19,3%] vs 6 [4,8%], $P < 0,001$). A manifestação neurológica mais comum foi tontura (36 [16,8%]), seguida por cefaleia (28 [13,1%]), consciência prejudicada (16 [7,5%]), DCV aguda (6 [2,8%]), ataxia (1 [0,5%]) e convulsão (1 [0,5%]). Somam-se a isso sintomas envolvendo os nervos cranianos, como hipogeusia, hiposmia, hipopsia e neuralgia, que também foram relatados em 19 (8,9%) pacientes. Os distúrbios neurológicos foram mais comuns em pessoas gravemente doentes e incluíram acidente vascular cerebral (AVC) em 6 (2,8%), níveis de consciência prejudicados em 16 (7,5%) e lesão muscular em 23 (10,7%). Enquanto em um estudo com 24 pacientes da região de Seattle, o AVC foi observado em 2 (8%) dos 24 pacientes COVID-19 hospitalizados (BHATRAJU et al, 2020).

Com relação a confusão mental e a dor de cabeça, esses sintomas foram o quinto (9/99 [9%]) e o sexto (8/99 [8%]) mais comuns dos 99 pacientes com COVID-19 na admissão, respectivamente em um estudo feito em Wuhan (CHEN et al, 2020). Além disso, foi relatado recentemente que vários casos de COVID-19 tiveram sintomas neurológicos graves concomitantes, como doença cerebrovascular aguda (acidente vascular cerebral isquêmico agudo, trombose do seio venoso cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnóide), meningite/encefalite, necrotização aguda encefalopatia hemorrágica e síndrome de Guillain-Barré aguda (CHEN et al, 2020) (POYIADJI et al, 2020) (ZHAO et al, 2020).

Associa-se a esses achados que técnicas de neuroimagem e dados de EEG em dois novos casos revelaram a epileptogenicidade e encefalomalácia em relação à infecção por SARS-CoV-2 (FILATOV et al, 2020). Acrescenta-se também o início recente de convulsões

que foi relatado como uma manifestação de encefalite e meningite por SARS-CoV-2 e estão associados a confusão, perda de consciência e sinais de irritação meníngea, enquanto a ressonância magnética revelou lesões de hiperintensidade (MORIGUCHI et al, 2020). Além disso, há relatos sobre a confirmação do diagnóstico por RT-PCR do LCR positivo em vez de um esfregaço nasofaríngeo (SOHAL e MANSUR, 2020) (DUONG et al, 2020).

DISCUSSÃO

Praticamente qualquer parte do neuroeixo parece ser suscetível a lesões com o SARS-CoV-2. A doença neurológica pode ser consequência de insuficiência cardiorrespiratória generalizada e das anormalidades metabólicas desencadeadas pela infecção, invasão direta do vírus ou uma resposta autoimune ao vírus (WU et al, 2020), pois os pacientes com COVID-19, especialmente os casos graves, frequentemente apresentam manifestações sistêmicas graves, como hipóxia, viremia (ZHOU, Fei et al, 2020), (MEHTA et al, 2020), além de tempestade de citocinas, níveis elevados de dímero D e trombocitopenia foram relatados (ZHANG et al, 2020), além dos efeitos diretos da SARS-COV-2. (MEHTA et al, 2020) (ZHOU, Fei et al, 2020).

O SARS-CoV-2, quando em conjunto com os mecanismos imunológicos do hospedeiro, pode transformar essas infecções em infecções persistentes que podem levar a doenças neurológicas. Portanto, os pacientes com covid-19 devem ser avaliados precocemente quanto a sintomas neurológicos, incluindo cefaléia, distúrbio de consciência, parestesia e outros sinais patológicos (WU et al, 2020).

A anosmia e a ageusia são as manifestações mais comuns da SARS-CoV-2 no sistema nervoso periférico, que também foram relatadas em coronavírus anteriores. Esses sintomas ocorrem repentinamente e geralmente com sintomas nasais, como obstrução nasal ou secreção nasal excessiva (VAIRA et al, 2020). Ainda é discutível se esses sintomas são resultados de lesões nervosas ou inflamação dos nervos olfatórios. Visto que o envolvimento do tronco cerebral foi relatado anteriormente em pacientes infectados por SARS-CoV-2. Ao mesmo tempo, acredita-se também que os nervos trigêmeos ou olfatórios periféricos são vias para os coronavírus entrarem no SNC e essa lesão pode ser a responsável por esses sintomas

(WU et al, 2020). Dessa forma, essa sintomatologia pode surgir de uma resposta neurológica ou imunológica anormal antecipando os sintomas respiratórios.

Com relação especificamente ao AVC, uma das complicações mais graves da doença, vários processos fisiopatológicos podem ser responsáveis por seu risco aumentado no paciente com COVID-19. A doença grave é vista com mais frequência em pacientes mais velhos, que costumam ter comorbidades que aumentam o risco de AVC, pois uma síndrome hipercoagulável pode complicar a COVID-19 (ZHOU, Fei et al, 2020). Dessa forma, a disfunção dos receptores da angiotensina II expressos nas células endoteliais cerebrovasculares do cérebro pode estar associada à infecção por COVID-19 e a hemorragia intraparenquimatosa cerebral (HIC), pois a disfunção dos receptores da ECA-2 devido à invasão do SARS-COV-2 pode levar à desregulação da água e do sódio na parede arterial levando, dessa forma, a ruptura dessa parede gerando a HIC (CHEN et al, 2020).

Além disso, confusão ou comprometimento da consciência podem ser resultado dessas hemorragias intracranianas (CHEN et al, 2020). Os indivíduos mais velhos, especialmente aqueles com condições médicas crônicas preexistentes, correm um risco elevado de comprometimento da consciência ou delírio no cenário de infecções agudas, pois esses pacientes são propensos a encefalopatia e confusão (FILATOV et al, 2020). Soma-se a isso o fato que o COVID-19 leva à pneumonia e ao comprometimento do centro de regulação cardiorrespiratória do tronco cerebral, o que leva à hipóxia. Por outro lado, a hipóxia pode exacerbar o dano neural levando a um ciclo vicioso mortal, o que apoia a maior prevalência de sintomas neurológicos em pacientes gravemente enfermos (NIAZKAR; ZIBAEE; NASIMI; BAHRI, 2020).

No tocante aos mecanismos utilizados pelo vírus para realizar a neuroinfecção, existem essencialmente duas rotas principais para os vírus entrarem no SNC: disseminação retrógrada hematogênica ou neuronal. Na entrada hematogênica, um vírus pode infectar células endoteliais da BBB para obter acesso ou infectar leucócitos para disseminação no sistema nervoso central (SNC) (DESFORGES et al, 2019). Na disseminação retrógrada neuronal, o vírus invade os neurônios periféricos, mas, em última análise, consegue entrar no cérebro e no SNC ao se espalhar pela rede conectada de maquinaria de transporte neuronal (ZHOU, Zhiqiang et al, 2020). Logo, quando administrado por via transnasal, ele pode entrar no

cérebro, possivelmente através dos nervos olfatórios e, a partir daí, se espalhar rapidamente para algumas áreas cerebrais específicas, incluindo o tálamo e o tronco cerebral. Isso poderia representar outra rota potencial de entrada no SNC para o SARS-CoV-2, ou seja, através do nervo craniano (LI, Yan-Chao et al, 2020).

Ademais, o ECA2 é o receptor funcional para a invasão do SARS-CoV-2, pois o vírus liga-se ao ECA2 das células hospedeiras e infecta as células e então libera o ácido nucléico do hospedeiro para se espalhar (ZHOU, Peng et al, 2020). O receptor da angiotensina 2, por sua vez, é amplamente expresso nas células epiteliais da mucosa oral (XU, Hao et al, 2020) e a principal via de transmissão da SARS-CoV-2 é através do trato respiratório através das narinas (GERVASONI et al, 2020), (VAIRA et al, 2020). Esta evidência poderia explicar parcialmente o mecanismo plausível dos sintomas do sistema nervoso craniano na COVID-19.

Por fim, vale ressaltar um fator limitante da presente pesquisa: o fato de terem sido incluídos exclusivamente artigos com texto completo disponibilizados gratuitamente nas bases de dados. Dessa forma, aproximadamente 10 por cento das pesquisas resultantes a partir do uso dos descritores foram incluídas e, portanto, dados relevantes podem ter sido descartados por estarem em plataformas de acesso restrito. Infelizmente, o acesso de forma paga, atrelado aos valores de custo elevados, é uma problemática relevante pois dificulta a disseminação do conhecimento atualizado ao público geral. No entanto, apesar dessa limitação, o presente trabalho conseguiu reunir informações extremamente relevantes, utilizando-se da análise criteriosa de 33 artigos que discutem de forma enriquecedora a temática. Isso posto, ressalta-se que, apesar da limitação enfrentada, o presente artigo traz elucidação clara, detalhada, atualizada e de suma relevância acerca das manifestações neurológicas associadas ao COVID-19.

CONCLUSÃO

Apesar de alguma diversidade nos sintomas iniciais, a maioria dos pacientes com COVID-19 apresentam febre, tosse, fadiga e mialgia como componentes sistêmicos principais. O aparecimento de sinais neurológicos de acometimento, aparentemente, está correlacionado

com a gravidade do caso, sendo esses acometimentos encefalopatias, síndromes inflamatórias do SNC e SNP, além de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos.

Os mecanismos utilizados pelo vírus para realizar a neuroinfecção são, até então, a disseminação retrógrada hematogênica ou neuronal, o que pode facilitar o agravo do paciente que apresente um único sintoma neurológico.

Atualmente, não existe tratamento medicamentoso ou vacina com eficácia comprovada. Por isso, é necessário intensificar o monitoramento do vírus e encaminhamento para agências de saúde específicas para o combate dessa infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A LAKE, Mary. What we know so far: covid-19 current clinical knowledge and research. **Clinical Medicine**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 124-127, mar. 2020. Royal College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2019-coron>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081812/>>.

BERGER, Joseph R. **COVID-19 and the nervous system**. *Journal of NeuroVirology*, v. 26, n. 2, p. 143–148, 23 Abr 2020. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s13365-020-00840-5>>.

BHATRAJU, Pavan K. et al, **Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series**. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 21, p. 2012–2022, 21 Maio 2020. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2004500>>.

CHEN, Nanshan et al, **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study**. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 507–513, Fev 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620302117>>.

DESFORGES, Marc et al, **Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?** *Viruses*, v. 12, n. 1, p. 14, 20 Dez 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4915/12/1/14>>.

DUONG, Lisa e XU, Prissilla e LIU, Antonio. **Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020**. Brain, Behavior, and Immunity, v. 87, p. 33, Jul 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159120305092>>.

ESAKANDARI , Hanie et al, **A comprehensive review of COVID-19 characteristics**. Biological Procedures Online, v. 22, n. 1, p. 19, 4 Dez 2020. Disponível em: <<https://biologicalproceduresonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12575-020-00128-2>>.

FILATOV, Asia et al, **Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy**. Cureus, 21 Mar 2020. Disponível em: <<https://www.cureus.com/articles/29414-neurological-complications-of-coronavirus-disease-covid-19-encephalopathy>>.

GERVASONI, Cristina et al, **Clinical Features and Outcomes of Patients With Human Immunodeficiency Virus With COVID-19**. Clinical Infectious Diseases, 14 Maio 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa579/5837155>>.

GUAN, Wei-wei e ZHONG, Nan-Shan. **Clinical Characteristics of Covid-19 in China**. New England Journal of Medicine, v. 382, n. 19, p. 1859–1862, 7 Maio 2020. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2005203>>.

GUO, Yan-Rong; CAO, Qing-Dong; HONG, Zhong-Si; TAN, Yuan-Yang; CHEN, Shou-Deng; JIN, Hong-Jun; TAN, Kai-Sen; WANG, De-Yun; YAN, Yan. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical Research**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 327-345, 13 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7068984/>>.

JIANG, Fang et al, **Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. Journal of General Internal Medicine, v. 35, n. 5, p. 1545–1549, 4 Maio 2020. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11606-020-05762-w>>.

LI, Hao e XUE, Qun e XU, Xingshun. **Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection**. *Neurotoxicity Research*, v. 38, n. 1, p. 1–7, 13 Jun 2020. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12640-020-00219-8>>.

LI, Yan-Chao e BAI, Wan-Zhu e HASHIKAWA, Tsutomu. **The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients**. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 6, p. 552–555, 11 Jun 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25728>>.

MAO, Ling et al, **Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China**. *JAMA Neurology*, v. 77, n. 6, p. 683, 1 Jun 2020. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>>.

MEHTA, Puja et al, **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression**. *The Lancet*, v. 395, n. 10229, p. 1033–1034, Mar 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620306280>>.

MORIGUCHI, Takeshi et al, **A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2**. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 94, p. 55–58, Maio 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220301958>>.

NIAZKAR, Hamid Reza; ZIBAEI, Behdad; NASIMI, Ali; BAHRI, Narjes. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. **Neurological Sciences**, [S.L.], v. 41, n. 7, p. 1667-1671, 1 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262683/>>.

OXLEY, Thomas J. et al, **Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young**. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 20, p. e60, 14 Maio 2020. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2009787>>.

PATERSON, Ross W et al, **The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings**. *Brain*, 8 Jul 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/brain/advance-article/doi/10.1093/brain/awaa240/5868408>>.

POYIADJI, Neo et al, **COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features**. *Radiology*, v. 296, n. 2, p. E119–E120, Ago 2020. Disponível em: <<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201187>>.

SOHAL, Sandeep e MANSUR, Mossammat. **COVID-19 Presenting with Seizures**. *IDCases*, v. 20, p. e00782, 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214250920300901>>.

VAIRA, Luigi A. et al, **Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients**. *The Laryngoscope*, v. 130, n. 7, p. 1787–1787, 15 Jul 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lary.28692>>.

VERGARA, Jean Paul e TOLOSA, Carlos. **Covid 19: manifestaciones neurológicas**. *Acta Neurológica Colombiana*, v. 36, n. 2 Supl. 1, p. 7–10, 5 Maio 2020. Disponível em: <<https://acnweb.org/acta-neurologica/volumen-36/211-volumen-36-no-2-suplemento-1-abril-junio-2020/1842-covid-19-manifestaciones-neurologicas.html>>.

WANG, Yixuan et al, **Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures**. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 6, p. 568–576, 29 Jun 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25748>>.

WU, Yeshun et al, **Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses**. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 87, p. 18–22, Jul 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159120303573>>.

XU, Hao et al, **High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa**. *International Journal of Oral Science*, v. 12, n. 1, p. 8, 24 Dez 2020. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>>.

XU, Xiao-Wei et al, **Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series**. *BMJ*, p. m606, 19 Fev 2020. Disponível em: <<http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m606>>.

ZHANG, Yan et al, **Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19**. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 17, p. e38, 23 Abr 2020. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2007575>>.

ZHAO, Hua et al, **Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?** *The Lancet Neurology*, v. 19, n. 5, p. 383–384, Maio 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442220301095>>.

ZHOU, Fei et al, **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study**. *The Lancet*, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, Mar 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620305663>>.

ZHOU, Peng et al, **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin**. *Nature*, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 3 Mar 2020. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>>.

ZHOU, Zhiqiang et al, **Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms**. *Journal of Neurology*, v. 267, n. 8, p. 2179–2184, 26 Ago 2020. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00415-020-09929-7>>.