

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

As repercussões neurológicas da COVID-19

Laura Sant'Ana Nazareth

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a): Profa. Dra. Carolina
Demarchi Munhoz.

São Paulo

2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe, Helenice, que fez de tudo para que eu pudesse estar a onde eu estou e tornar a pessoa que sou hoje.

Dedico também ao meu namorado, Vinícius, que foi um pilar essencial para que eu pudesse passar por inúmeros desafios com força e foco.

Dedico também aos meus amigos que tornaram a graduação o mais leve possível e que me proporcionaram experiências das quais eu nunca esquecerei.

E, por fim, dedico este trabalho à Profa. Carol que pode proporcionar o suporte para que este trabalho fosse elaborado.

SUMÁRIO

	Pág
LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
RELAÇÃO DE TABELAS E FIGURAS.....	2
RESUMO.....	3
1. INTRODUÇÃO.....	4
2. OBJETIVOS.....	6
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	6
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	7
4.1. Epidemiologia.....	7
4.2. Mecanismo fisiopatológico.....	8
4.2.1. Infecção direta.....	8
4.2.2. Neuroinflamação.....	9
4.2.3. Outros mecanismos.....	10
4.3. Rotas para o sistema nervoso.....	11
4.3.1 Via olfatória.....	12
4.3.2. Via hematológica.....	13
4.3.3. Via imunológica.....	15
4.4. Manifestações neurológicas.....	15
4.5. Manifestações psiquiátricas.....	19

4.6. Estratégias terapêuticas.....	20
5. CONCLUSÃO.....	22
6. REFERÊNCIAS.....	23
7. ANEXOS.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS

SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus disease 2
SARS	Síndrome respiratória aguda
MERS	Síndrome respiratória do Oriente Médio
OMS	Organização Mundial da Saúde
COVID-19	Coronavirus disease 2019
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
DM	Diabetes Mellitus
ECA-2	Enzima conversora de angiotensina-2
TMPRSS2	Protease transmembrana serina 2
IL-1	Interleucina-1
TNF	Fator de necrose tumoral
BHE	Barreira hematoencefálica
NRP1	Neuropilina
BSG	Basígina
AVC	Acidente vascular cerebral

RELAÇÃO DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1	Página 14
Figura 2	Página 18
Figura 3	Página 19
Tabela 1	Página 21

RESUMO

NAZARETH, L. S.. **Repercussões neurológicas da COVID-19**. 2023. 30 p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Palavras-chave: manifestações neurológicas; COVID-19; SARS-CoV-2;

INTRODUÇÃO: A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 e afeta principalmente o sistema respiratório. Entretanto, estudos revelaram uma relação com o sistema nervoso (SNC), tendo em vista a prevalência de manifestações neurológicas durante e após a infecção pelo vírus. As características neuropatológicas e os mecanismos fisiopatológicos específicos do envolvimento neurológico da COVID-19 ainda não foram comprovados e continuam sendo tópico de estudo devido à importância à nível global de saúde. **OBJETIVO:** Este trabalho objetivou realizar uma revisão bibliográfica sobre as mudanças estruturais e funcionais do sistema nervoso desencadeadas pela COVID-19, bem como discutir possíveis estratégias terapêuticas e os mecanismos fisiopatológicos da infecção. **MATERIAL E MÉTODOS:** Revisão e análise literária detalhada e qualitativa com o objetivo de sistematizar o conhecimento já existente sobre as repercussões neurológicas da COVID-19. Utilizou-se fontes bibliográficas diversas, incluindo artigos científicos, jornais, teses e dissertações em bases de dados como Google Scholar, PubMed, Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Scopus. **RESULTADOS:** As manifestações neurológicas da COVID-19 foram categorizadas em três grupos: envolvimento do SNC, envolvimento do Sistema nervoso periférico (SNP) e comprometimento da musculatura esquelética. A prevalência entre os estudos oscila, variando de 7% a cerca de 84%. No geral, mais de 1/3 dos pacientes com COVID-19 relataram ter sintomas neurológicos leves, como hipogeusia, anosmia, cefaleia, fadiga, náusea, vômito e tontura, sendo que as manifestações mais graves, incluindo encefalopatia, AVC, Síndrome de Guillain-Barré, encefalite necrosante hemorrágica aguda e encefalomielite disseminada aguda são menos comuns. O SARS-CoV-2 pode atingir o sistema nervoso pela via olfatória, imunológica e hematológica, sendo que a neuropatologia pode ser devido à mecanismos diretos ou indiretos. Até o momento, não foi encontrada estratégia terapêutica específica para o quadro, todavia, o manejo clínico objetiva minimizar a hipóxia e proteger o encéfalo de citocinas, quimiocinas e complicações tromboembólicas causadas pela infecção do SARS-CoV-2 com o intuito de diminuir os efeitos neurológicos. **CONCLUSÃO:** Com base nos estudos encontrados, é possível concluir que, mesmo com desafios relacionados à falta de elucidação dos mecanismos fisiopatológicos por trás dos distúrbios do sistema nervoso na COVID-19, o SARS-CoV-2 possui o potencial de causar danos e sequelas à longo prazo. Esforços devem ser feitos para serem realizadas mais pesquisas sobre o tema para minimizar complicações e sequelas futuras que impactarão a vida dos pacientes.

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 ocorreram os primeiros relatos de casos de pneumonia de etiologia desconhecida com sintomas similares ao de origem viral no distrito de Wuhan, na China. Após realizada uma análise do sequenciamento genético de amostras do lavado broncoalveolar de 4 pacientes infectados, foi identificado um novo coronavírus, denominado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus como SARS-CoV-2 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* ou Síndrome Respiratória aguda do Coronavirus 2) levando-se em consideração suas características filogenéticas. (HUANG et al., 2020)

O novo coronavírus é da mesma família de vírus associados com a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Em razão da rápida disseminação geográfica, aumento da taxa de mortalidade e poucas opções de tratamento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a doença causada pelo SARS-Cov-2, denominada COVID-19 (do inglês *coronavirus disease 2019*), em 11 março de 2020, como uma pandemia. Desde então, já foram registrados 755.116.409 casos e 6.831.681 óbitos, sendo responsável por diversos impactos no ecossistema de saúde e na vida em sociedade. (OMS, 2023a) Em 05 de maio de 2023, a OMS decretou o fim da emergência sanitária e tirou o estado pandêmico da COVID-19, aproximadamente três anos após seu início. (FERRARI, 2023)

Em 1930, as infecções virais do trato respiratório já haviam sido identificadas como um problema grave de saúde, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, especialmente entre crianças, idosos e imunossuprimidos. Ao longo dos anos, diversos vírus demonstraram ter a capacidade de atingir o sistema nervoso central (SNC) por neurotropismo e causar doenças neurológicas, como, por exemplo, os vírus H1N1, sincicial respiratório, Herpes, Zika, HIV, Hendra, e, mais recentemente, SARS-CoV-2. (ROY et al., 2021)

Antes da identificação do SARS-CoV-2, já eram conhecidos seis vírus da família, sendo que quatro deles - NL63, HKU1, 229E e OC43 - causavam doenças respiratórias leves e tinham alta incidência, representando globalmente 15 - 30% das infecções do trato respiratório superior; e dois causaram epidemias, a SARS

em 2002 - 2003 pelo SARS-CoV e a MERS em 2012 pelo MERS-CoV. Em contrapartida, a pandemia causada pelo novo coronavírus foi a maior e mais grave dentre as demais, mesmo quando comparada à influenza. (ELLUL et al., 2020)

No que concerne o quadro clínico da COVID-19, os sintomas mais comuns são falta de ar, tosse seca, febre, fadiga, dor de garganta, perda de olfato (anosmia), perda de paladar (hipogeusia), mialgia, dispneia, diarreia, vômitos, náuseas e dor abdominal. Alguns casos levam a uma tempestade de citocina seguida da síndrome do desconforto respiratório agudo, choque séptico, formação de coágulos sanguíneos, insuficiência de múltiplos órgãos e óbito. Nos casos mais graves, a duração estimada desde o início dos sintomas até a morte foi de aproximadamente 17,8 dias. (PEZZINI; PADOVANI, 2020; KEYHANIAN et al., 2021; BURKS et al., 2021)

Contudo, conforme a pandemia se espalhou, houve um crescente reconhecimento que sintomas neurológicos e complicações que afetam o SNC e periférico (SNP), bem como músculos esqueléticos, estavam associadas à COVID-19, como cefaleia, tontura, mialgia, distúrbios do sono, confusão, ansiedade, depressão, redução da consciência e delírio. Os primeiros relatos de caso sobre essas manifestações foram oriundos de Wuhan, na China, no primeiro semestre de 2020. Houveram relatos também na Espanha, Turquia e Estados Unidos. (PEZZINI; PADOVANI, 2020; KEYHANIAN et al., 2021; BURKS et al., 2021)

Sabe-se que cerca de 80% dos pacientes que apresentam sintomas se recuperam da COVID-19 sem precisar de tratamento hospitalar, 15% ficam gravemente doentes e necessitam de suporte ventilatório e 5% ficam gravemente doentes e necessitam de cuidados intensivos. (BRASIL, 2021) As complicações neurológicas são mais comuns em pacientes hospitalizados, ou seja, sendo que 80% dos pacientes podem apresentar sintomas neurológicos em algum momento durante o curso da doença. (GOMES et al., 2021)

Diversos estudos abordam as alterações neurológicas que o SARS-CoV-2 pode provocar no sistema nervoso e impactar na saúde e qualidade de vida à longo prazo. Contudo, as características neuropatológicas e os mecanismos fisiopatológicos específicos do envolvimento neurológico da COVID-19 ainda não

foram comprovados e continuam sendo tópicos de diversos estudos, tendo em vista que podem ser apresentados em diferentes aspectos, seja na cognição, saúde mental ou na funcionalidade do SNC. (MAIESE et al., 2021) Sendo assim, diante da falta de evidências científicas, compreender as modificações estruturais e funcionais que o SARS-CoV-2 pode causar no SNC é de extrema relevância à nível de saúde pública global.

2. OBJETIVO(S)

Considerando a problemática que envolve as incertezas com relação às manifestações neurológicas causadas pelo SARS-CoV-2, principalmente no quesito do agravamento do quadro clínico, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre as mudanças estruturais e funcionais do sistema nervoso desencadeadas pela COVID-19, bem como discutir possíveis estratégias terapêuticas e mecanismos fisiopatológicos da infecção. O intuito da metodologia aplicada foi de elucidar o que há de mais recente sobre o tema e sistematizar o conhecimento de diferentes fontes de conteúdo.

De modo mais específico, este trabalho pretendeu discutir a perspectiva do quadro da COVID-19 associado à evolução de distúrbios neurológicos, tanto a curto, médio e longo prazo nos indivíduos infectados que podem ocorrer antes, durante e após o início dos sintomas comuns e demonstrar a complexidade no manejo clínico.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi construído por meio da revisão e análise literária descritiva e qualitativa com o objetivo de sistematizar o conhecimento já existente sobre as repercussões neurológicas da COVID-19 a partir de fontes de diferentes caracteres, incluindo artigos científicos, jornais, teses e dissertações em bases de dados como Google Scholar, PubMed, Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e Scopus.

Os critérios de inclusão foram os seguintes termos pesquisados em artigos

científicos: “transtornos de humor E/OU COVID-19 E/OU Sars-Cov-2”, “doenças neurológicas E COVID-19”, “repercussões neurológicas E COVID-19” e “fisiopatologia da COVID-19”, a partir do ano de 2009. Os critérios de exclusão foram artigos fora das línguas portuguesa e inglesa e que tenham sido publicados antes de 2009. Foram excluídos os artigos que não contemplavam o critério de inclusão e os que apareceram em duplicidade em mais de uma base de dados.

Além disso, as fontes de caráter de divulgação utilizadas foram: sites e discursos sobre as repercussões neurológicas da COVID-19.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Epidemiologia

A disseminação viral foi demarcada pela transmissão local da pneumonia causada pelo SARS-CoV-2 no mercado atacadista de Wuhan, província de Hubei, na China, em dezembro de 2019. O vírus é altamente contagioso e transmitido principalmente por contato pessoa a pessoa por meio de microgotículas, produzidas ao tossir, espirrar ou falar. Viagens internacionais foram apontadas como a causa do rápido espalhamento do vírus em todas as regiões do globo terrestre, fazendo com que houvesse o fechamento das fronteiras por algum tempo. No Brasil, foi decretada a restrição da entrada de estrangeiros por meios aéreos, terrestres e aquáticos por 60 dias. Assim, houve um crescimento exponencial globalmente e o número básico de reprodução (R_0) do SARS-CoV-2 chegou a variar entre 1,4 e 5,7. Este valor representa o número de casos que se espera que ocorra em média em uma população homogênea como resultado da infecção por um único indivíduo, antes que a imunidade generalizada comece a se desenvolver e antes que qualquer tentativa de imunização tenha sido feita. (KEYHANIAN et al., 2021; SINGAL; JAISWAL; SETH, 2020)

Embora o principal mecanismo de ação do SARS-CoV-2 esteja relacionado ao acometimento das vias aéreas, no início da pandemia houve relatos de caso em Wuhan, na China, que mostraram a incidência de sintomas neurológicos em pacientes com COVID-19, como cefaleia, tontura e mialgia. Uma série de estudos

clínicos e epidemiológicos demonstraram um número considerável de pacientes com COVID-19 que desenvolviam repercussões neurológicas. Uma metanálise publicada em agosto de 2022 mostrou que dentre 151 estudos envolvendo 1.285.407 participantes, em 11,4% deles complicações neurológicas foram relatadas. (KEYHANIAN et al., 2021; LI; BAI; HASHIKAWA, 2020; WHITTAKER; ANSON; HARKY, 2020)

4.2. Mecanismo fisiopatológico

A neuropatologia da COVID-19 pode ser associada à efeitos diretos e indiretos. As manifestações neurológicas podem ser sintomas inespecíficos do SNC, complicações sistêmicas, dano direto do SNC, do SNP ou do tecido muscular, efeito vascular indireto e efeito autoimune devido mecanismos parainfecioso ou pós-infeccioso, incluindo a tempestade de citocinas, a imunidade celular e o surgimento de autoanticorpos. (DIVANI et al., 2020; LEVEN, BOSEL, 2021)

4.2.1 Infecção direta

À nível molecular, de maneira similar ao SARS-CoV, o SARS-CoV-2 infecta as células pela interação com o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2) e pelo processamento proteolítico da glicoproteína *spike*, expressa no envelope viral, pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) que facilita a entrada do vírus e sua replicação em células eucarióticas. Após a endocitose celular e a entrada no citoplasma, o RNA viral é traduzido, replicado e transcrito em proteínas que compõe o SARS-CoV-2, sendo por fim liberado na corrente sanguínea. (CRUNFLI et al., 2022)

Sendo assim, a presença do receptor ECA-2 nos tecidos determina o tropismo celular viral, sendo amplamente expresso em órgãos humanos, como no epitélio das vias aéreas, células renais, intestino delgado, parênquima pulmonar, endotélio vascular e em diversas regiões do SNC. Tais regiões incluem o tronco encefálico, córtex, corpo estriado e hipotálamo, sendo inclusive expresso em diversos tipos celulares, como neurônios, células da glia, astrócitos e oligodendrócitos. Além

disso, o receptor ECA-2 também foi encontrado nos neurônios do órgão subfornical que possui ligação direta ao SNC devido a ausência de barreira hematoencefálica (BHE). (BAI et al., 2021; ZUBAIR et al., 2020)

A proteína *spike* também possui a capacidade de interagir com outros receptores celulares, como a basigina (BSG) e a neuropilina (NRP1), e uma variedade de proteases, incluindo TMPRSS11A/B, catepsina B e L e furina, podem desempenhar um papel na invasão do encéfalo pelo SARS-CoV-2 por facilitar a entrada e a replicação das células virais. (BAI et al., 2021).

Estudos sugerem que o SARS-CoV-2 possui na sua proteína *spike* um local de clivagem pelas proteases do ser humano que é estruturalmente semelhante à furina e pode atribuir a capacidade neurotrópica do vírus e de infecção do SNC. (SINGAL; JAISWAL; SETH, 2020)

4.2.2 Neuroinflamação

A neuroinflamação consiste na indução da unidade neurovascular, incluindo as células da glia (neuroglia, microglia e astrócitos) e, em alguns casos, neurônios. Como toda resposta inflamatória, a neuroinflamação é induzida por citocinas e outras quimiocinas, induzindo, em última análise, recrutamento de células inflamatórias, aumento do estresse oxidativo e dano tecidual. (YANG, 2019)

Em relação a COVID-19, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode atingir o SNC. Assim, uma resposta inflamatória frente à infecção sistêmica acarreta na secreção de mediadores pelo aumento da concentração de citocinas e quimiocinas, nesse caso, a proteína inflamatória de macrófagos 1 β (MIP-1 β), proteína 10 induzida por interferon gama (IP-10), interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-10 e fator de necrose tumoral (TNF). A liberação de citocinas induz a ativação de microglia que atua na indução de secreção de IL-1 e TNF, ambos ativam os astrócitos que, por fim, secretam mais fatores inflamatórios. Essa comunicação mútua entre microglia e astrócitos amplifica a neuroinflamação em cascata. De forma resumida, a entrada do vírus no sistema nervoso causa ativação de uma cascata inflamatória. (CHEN, 2015; SINGAL; JAISWAL; SETH, 2020)

A neuroinflamação causa alteração na permeabilidade da BHE por meio da degradação de junções oclusivas e permite a transmigração de leucócitos infectados para o SNC. Como citado anteriormente, o SARS-CoV-2 é capaz de causar neuroinflamação e isso é facilitado pelo mecanismo de aumento de permeabilidade da BHE. (HUAN, 2021)

É evidenciado em diversos estudos que a COVID-19 é responsável pela inflamação no SNC. Podemos citar o trabalho de Matschke, que mostra que 37 de 42 pessoas infectadas foram diagnosticadas com astrogliose, 34 tiveram ativação da microglia e 6 pacientes tiveram lesões isquêmicas. (ZABETAKIS, 2020) Outro estudo com a mesma temática, foi o de Kanberg *et al.* que mediu dois biomarcadores plasmáticos de lesão do SNC em 47 pacientes com COVID-19: o neurofilamento de cadeia leve, um marcador intra-axonal de lesão neuronal, e a proteína fibrilar ácida da glia, um marcador de ativação e lesão astrocítica. No estudo, foi evidenciado que ambos os biomarcadores estavam em níveis elevados no plasma dos pacientes com quadros graves. (KANBERG et al., 2020)

A inflamação constatada nos parágrafos anteriores, em última análise, causa excitotoxicidade e neurodegeneração, ou seja, dano neuronal e disfunção de células da glia. (LIU, 2020) Entre as consequências dos danos neurológicos, encontram-se mudanças no metabolismo de neurotransmissores, desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, alterações na neuroplasticidade e modificações estruturais e funcionais no encéfalo. Esses danos e disfunções discutidos anteriormente causam, no indivíduo infectado pelo vírus, manifestações neurológicas, como convulsões e encefalite. (ACCORSI et al., 2020; AHMAD, 2020; SINGAL; JAISWAL; SETH, 2020)

Entender a complexidade da neuroinflamação pelo SARS-CoV-2 é importante para identificar alvos farmacológicos para o tratamento e reversão de certos quadros. (ACCORSI et al., 2020; AHMAD, 2020)

4.2.3 Outros mecanismos

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode causar complicações como estado de

hipercoagulação devido a liberação de citocinas pró-inflamatórias e indução da cascata de coagulação, que é demonstrado com aumento da D-dímero, tempo de protrombina e anormalidades plaquetárias. Sabe-se que esse quadro foi encontrado em outras infecções por vírus da família coronaviridae, como o SARS e o MERS. Alguns estudos já confirmaram o aumento da frequência de trombose intravascular levando a embolia pulmonar, infarto do miocárdio, AVC isquêmicos e até trombose do seio venoso cerebral. (PEZZINI; PADOVANI, 2020; KEYHANIAN et al., 2021)

Outro mecanismo possível para a lesão neuronal causada pelo SARS-CoV-2, é por meio da hipóxia gerada mediante a inflamação alveolar. Quando o SARS-CoV-2 infecta as células do tecido pulmonar, se forma edema e um exsudato inflamatório, ou seja, um acúmulo de leucócitos e proteínas do plasma. Posteriormente, ocorrem distúrbios na troca gasosa, causando indiretamente hipóxia no SNC devido à diminuição de aporte de oxigênio, aumentando o metabolismo anaeróbico nas mitocôndrias das células cerebrais e acúmulo de ácido. Os efeitos desse acúmulo são a vasodilatação cerebral, inchaço das células cerebrais, edema intersticial e obstrução do fluxo sanguíneo cerebral. A função cerebral se deteriora gradualmente devido ao aumento da pressão intracraniana e pode levar a AVC, convulsões e coma. Dessa forma, a lesão por hipóxia pode causar sequelas graves e permanentes. (WU et al., 2020)

4.3. Rotas para o sistema nervoso

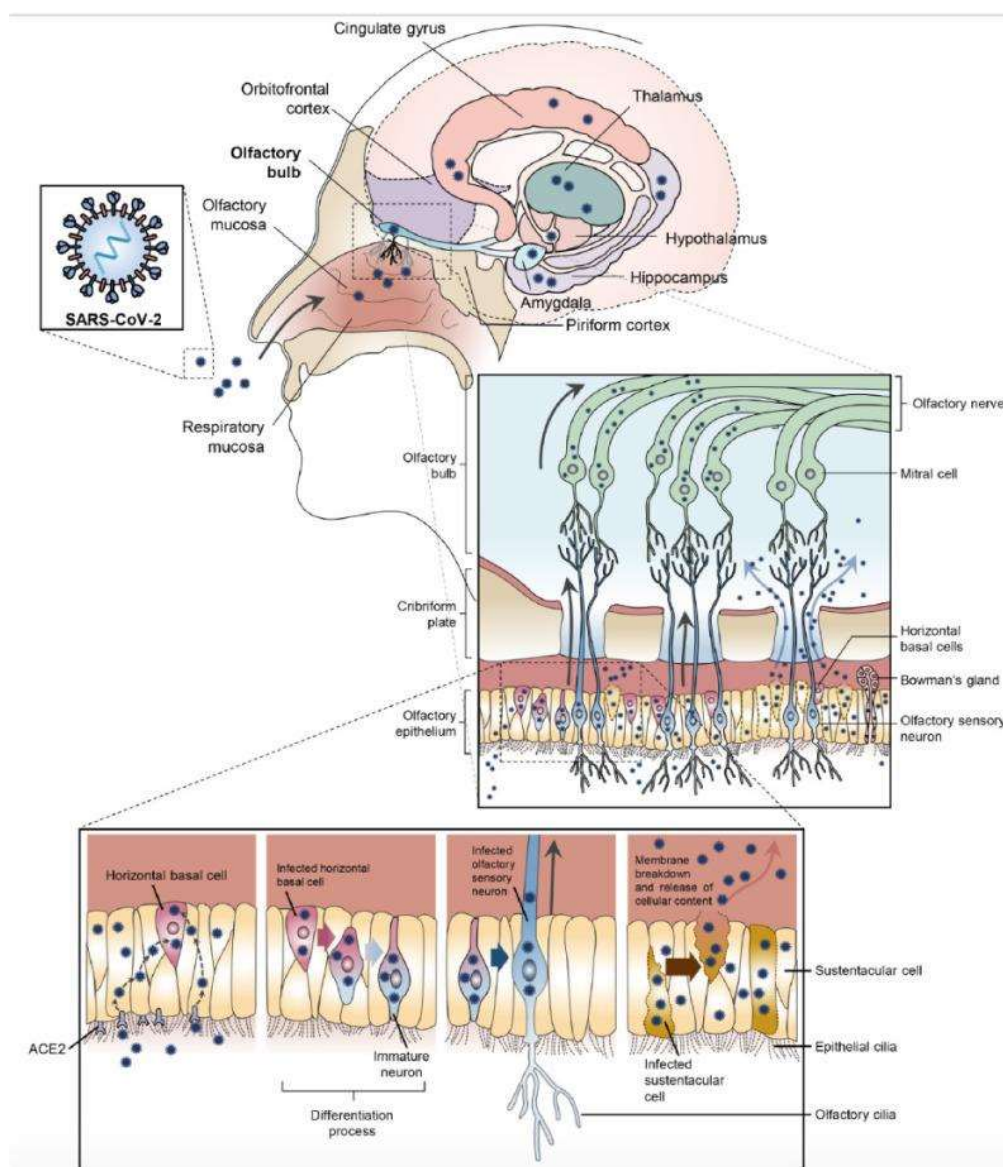
Estudos sugerem que o SARS-CoV-2 invade o SNC via disseminação neuronal retrógrada, imunológica e hematogênica. O transporte retrógrado ou anterógrado do vírus ocorre por meio da infecção de células das terminações nervosas sensoriais ou motoras que penetram o crânio e atingem o SNC, enquanto que na disseminação hematogênica, o vírus atravessa a barreira epitelial, ganha acesso à corrente sanguínea e infecta células endoteliais da BHE ou células epiteliais da barreira hematoliquórica no plexo coroide. (KEYHANIAN et al., 2021; PEZZINI; PADOVANI, 2020)

4.3.1 Via olfatória

Dado que os nervos olfativos conectam a cavidade nasal à regiões do SNC, como córtex, gânglios e mesencéfalo, a infecção dos neurônios sensoriais olfativos pelo SARS-CoV-2 pode estar relacionada à sintomas como hiposmia e demais sintomas neurológicos. Ademais, a infecção desse tipo de célula pode contribuir, inclusive, com a tempestade de citocinas, e aumentar ainda mais as chances do desenvolvimento de disfunções olfativas em pacientes com COVID-19. Todavia, enquanto existem estudos que mostram que o receptor de ECA-2 e TMPRSS2 foram localizados apenas em células epiteliais (células sustentaculares), e não em neurônios olfatórios, outros sugerem o contrário. (COOPER et al., 2020; IADECOLA; ANRATHER; KAMEL, 2020; PEZZINI; PADOVANI, 2020)

A mucosa olfatória da cavidade nasal possui neurônios sensoriais olfativos, células basais, glândulas de Bowman, cílios epiteliais e células sustentaculares. As células sustentaculares são cruciais no olfato porque ajudam no metabolismo dos neurônios e do epitélio olfatório. Já foi demonstrado que tais células expressam ECA-2 e TMPRSS2 e são susceptíveis à infecção pelo SARS-CoV-2. Consequentemente, como as células sustentaculares estão adjacentes às células horizontais basais que se diferenciam em neurônios olfativos, quando infectadas o SARS-CoV-2 também atinge essa segunda população celular que se projeta ao bulbo olfatório, o que permite mais uma rota de infecção do SNC. Dessa forma, a alta incidência de anosmia no COVID-19 pode ser decorrente destes mecanismos, como indicado na Figura 1. Vale ressaltar que o encéfalo possui baixos níveis de ECA-2, o que limitaria o impacto no SNC. No entanto, o NRP1 é expresso em níveis mais altos em todo o encéfalo e aumenta, portanto, o potencial de dano ao SNC mediado pelo vírus. (BURKS et al., 2021)

Figura 1 - Possível entrada do SARS-CoV-2 no SNC através do nervo olfativo.



Fonte: BURKS et al. (2021).

Notavelmente, um estudo multicêntrico com 417 pacientes com diagnóstico de COVID-19 leve à moderada demonstrou disfunção olfativa em 85,6% dos pacientes, dos quais 11,8% relataram o surgimento dos sintomas olfativos antes do início dos sintomas comuns respiratórios. (LECHIEN et al., 2020)

4.3.2. Via hematológica

A disseminação hematogênica pode ser uma via de invasão viral ao SNC,

como já foi observado na influenza e em outros coronavírus, a partir do aumento da permeabilidade da BHE e infecção direta pelo SARS-CoV-2 ou pela penetração de leucócitos infectados. Postulou-se que o SARS-CoV-2 induz infecção endotelial cerebral e inflamação de vasos periféricos. Ainda sim, a possibilidade de entrada por receptores amplamente presentes em vasos cerebrais, como NRP1 e BSG, não pode ser descartada além de ECA-2, como comentado anteriormente. (CANTUTI-CASTELVETRI et al., 2020; IADECOLA; ANRATHER; KAMEL, 2020; TEUWEN et al., 2020)

A combinação entre a liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, IL-1b, IL-17 e TNF e a existência de comorbidades frequentemente observadas no quadro clínico da COVID-19, como doenças neurológicas pré-existentes e fatores de risco cardiovasculares, incluindo Parkinson, DM e hipertensão, corroboram o aumento da permeabilidade da BHE e facilitam a entrada do SARS-CoV-2 no encéfalo. (IADECOLA; ANRATHER; KAMEL, 2020)

Além disso, o SARS-CoV-2 também possui a capacidade de adentrar o encéfalo através da eminência mediana do hipotálamo e outras regiões circunventriculares que possuem uma BHE permeável devido à presença de janelas nas paredes dos capilares. Embora o tamanho da partícula viral seja maior do que a janela endotelial, dados preliminares sugerem que os capilares e os tanicitos – células ventriculares - expressam os receptores ECA-2 e TMPRSS2, o que pode permitir a entrada do vírus no hipotálamo. O hipotálamo pode funcionar como uma porta de entrada para todo o encéfalo devido suas amplas conexões. (IADECOLA; ANRATHER; KAMEL, 2020)

Outras duas possíveis rotas de entrada do SARS-CoV-2 para a circulação sanguínea seria por meio da infecção de células epiteliais alveolares do tipo II e de células epiteliais do trato gastrointestinal que expressam ECA-2. Os danos causados nos vasos sanguíneos pulmonares, incluindo lesão capilar e necrose endotelial, foram demonstrados em estudos *post mortem* que indicaram que o vírus pode passar da microcirculação pulmonar para outros órgãos. (BAI et al., 2021; BURKS et al., 2021)

Um estudo *post-mortem* investigou o tropismo do SARS-CoV-2 e relatou que 8 de 27 pacientes apresentavam sinais de infecção do SNC, e em 2 desses casos o vírus também foi detectado no sangue. O estudo possui algumas limitações, como o pequeno número amostral constituído apenas por indivíduos que morreram da COVID-19, mas pode ser um indicativo que a infecção do SNC pode ocorrer por via hematogênica em um número limitado de casos. (BURKS et al., 2021)

4.3.3. Via imunológica

Outra possibilidade de rota de entrada do SARS-CoV-2 ao SNC, seria por meio da infecção de células do sistema imunológico, como monócitos, neutrófilos, macrófagos e linfócitos T, que podem servir como reservatório. Inicialmente, o coronavírus entra no organismo infectando células epiteliais da traqueia e dos brônquios e células endoteliais alveolares, para depois infectar células imunológicas residentes que trafegam para o encéfalo a partir da vasculatura, meninges e plexo coroide. A disseminação transsináptica do vírus pode ser retrógrada ou anterógrada e utilizar um mecanismo de exocitose/endocitose ou transporte axonal que pode ser facilitado por dineína e cinesina, proteínas que são possíveis alvos do vírus. (BAI et al., 2021) Dados obtidos do sequenciamento do RNA viral do macrófagos do lavado broncoalveolar de pacientes com COVID-19, são indicativos dessa hipótese, mas frente uma série de autópsias que revelaram falta de infiltração de células imunológicas, não se tem evidências concretas de invasão direta do SNC. (AL-SARRAJ et al., 2021; BOST et al., 2020; KANTONEN et al., 2020)

4.4. Manifestações neurológicas

As manifestações neurológicas da COVID-19 foram categorizadas em três grupos: (i) envolvimento do SNC, como tontura, cefaleia, redução do nível de consciência, doença cerebrovascular aguda e convulsões; (ii) envolvimento do SNP, como anosmia, hipogeusia, deficiência visual e neuralgia; e (iii) comprometimento da musculatura esquelética, como Síndrome de Guillain Barré e suas variantes. A prevalência oscila entre os diferentes estudos, variando de 7%

a cerca de 84%. No geral, mais de 1/3 dos pacientes com COVID-19 relatou ter sintomas neurológicos leves, como hipogeusia, anosmia, cefaleia, fadiga, náusea, vômito e tontura, sendo que as manifestações mais graves, incluindo encefalopatia, AVC, Síndrome de Guillain-Barré, encefalite necrosante hemorrágica aguda e encefalomielite disseminada aguda são menos comuns. (BAI et al., 2021; HELBOK et al., 2020)

Mao *et al.* publicaram uma série retrospectiva de casos com 214 pacientes com COVID-19 em Wuhan, na China, que demonstrou que ao todo, 36,4% dos pacientes apresentavam sintomas neurológicos, sendo que 24,8% eram atribuídos ao SNC, 8,9% ao SNP e 10,7% ao comprometimento da musculatura esquelética. Tal análise elucida o agravante diante da prevalência de tais sintomas em pacientes com COVID-19, sendo a primeira sobre o tema a ser publicada. Assim, manifestações relacionadas ao SNC são mais frequentes que as demais. A hipótese levantada para justificar tal ocorrência estaria na contagem de linfócitos, uma vez que pacientes com sintomas do SNC em estados clínicos mais graves apresentaram um número reduzido de linfócitos, sendo que esse tipo celular é primordial no combate viral. (MAO et al., 2020)

Uma análise do registro ALBACOVID da Espanha realizada por Romero-Sánchez *et al.* em 2020 demonstrou sintomas neurológicos em 483 de 841 pacientes com COVID-19 (57,4%). Pinna *et al.* detectaram sintomas neurológicos em 50 de 650 pacientes hospitalizados com COVID-19 (7,7%) em Chicago, Illinois, em 2020. Karadaş *et al.* detectaram sintomas neurológicos em 83 de 239 pacientes (34,7%) com COVID-19 em Ancara, Turquia, em 2020. Em uma série de casos de 56 hospitais em centros de tratamento de COVID-19 na China, Xiong *et al.* detectaram eventos neurológicos em 39 de 917 pacientes com COVID-19 (4,2%) em 2020. Outro estudo observacional realizado na França demonstrou que de 58 pacientes com COVID-19, 49 haviam sintomas neurológicos (84%), incluindo agitação, confusão mental, encefalopatia, delírio, AVC, dentre outros. (HELMS et al., 2020)

Diversos autores descreveram o envolvimento da medula espinhal e do SNP

em pacientes com COVID-19 apresentando Síndrome de Guillain-Barré, mielite aguda e encefalomielite. A síndrome de Miller Fisher e a polineurite craniana, variantes da Síndrome de Guillain-Barré, também foram descritas em pacientes com COVID-19. Tais condições causam fraqueza dos nervos cranianos, faríngeos e faciais. Um estudo espanhol descreveu dois pacientes que desenvolveram ambas as condições na fase aguda da COVID-19. (POYIADJI et al.; SEDAGHAT; KARIMI, 2020; TOSCANO et al., 2020; ZHAO et al., 2020; BROUWER; ASCIONE; PAGLIANO, 2020)

No Brasil, o estudo desenvolvido pelo grupo “NEUROCOVID-RIO” em 2020 que pesquisou o surgimento de manifestações neurológicas pós-infecciosas durante o acompanhamento de casos por 12 a 24 meses, foi identificado a prevalência de distúrbios do movimento, como a doença de Parkinson, distúrbios cognitivos, principalmente em idosos e naqueles que já apresentam comprometimento cognitivo leve, doenças desmielinizantes centrais, como a esclerose múltipla, e/ou periféricas, como as polirradiculoneuropatias desmielinizantes inflamatórias. De forma resumida, as hipóteses diagnósticas relacionadas com a COVID-19 que um neurologista deve se direcionar ao realizar a avaliação de um paciente, encontram-se sumarizadas na Tabela 1.

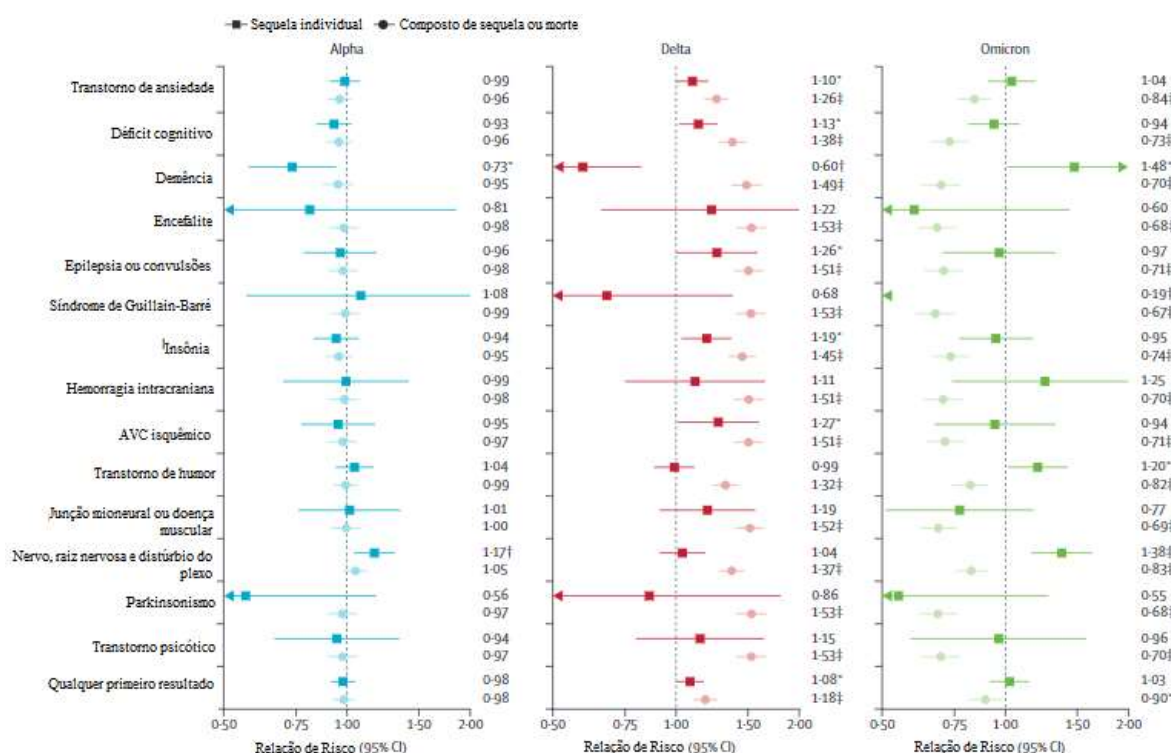
Tabela 1 – Manifestações neurológicas possíveis de serem encontrada no paciente com COVID-19.

Categoria	Manifestação
Manifestações em associação com a infecção sistêmica	Cefaleia
	Tontura
	Mialgia e astenia
	Hiposmia e hipogeusia
	Encefalopatia e síndrome confusional agudo
	Crises epiléticas
Manifestações por possível resposta imunomediada	Síndrome de Guillain-Barré (polineuropatia desmielinizante ou axonal aguda)
	Síndrome de Miller Fisher
	Mononeuropatias periféricas
	Neuropatias cranianas
Manifestações por invasão direta do sistema nervoso central	Insuficiência/falência respiratória aguda
	Encefalite/meningoencefalite aguda
	Mielite transversa
	Encefalomielite aguda disseminada (ADEM)
	Encefalomielite necrotizante aguda
	Cerebelite aguda
Outras manifestações de etiologia mista	Acidente isquêmico transitório (AIT)
	AVC isquêmico
	AVC hemorrágico
	Rabdomiólise

Fonte: Silva, Jorge e Luzeiro (2020).

Um dos estudos de alto impacto mais recentemente publicado, foi uma análise de estudos retrospectivos de coorte de 2 anos, incluindo 1.284.437 pacientes, publicada por Taquet *et al.* em 2022, que mostrou dados significativos na diferença encontrada entre os riscos relativos de diagnósticos neurológicos e psiquiátricos em pacientes infectados por diferentes variantes do SARS-CoV-2. Foi demonstrado que o risco de diagnósticos neurológicos e psiquiátricos de COVID-19 foi maior com o surgimento da variante delta (por exemplo, para déficit cognitivo, epilepsia ou convulsões e AVCs isquêmicos) do que pouco antes de seu surgimento. Dado o aumento do risco de morte, tais riscos foram agravados e os desfechos compostos por sequela e morte tiveram maiores índices, sendo o inverso para a variante ômicron, que teve uma diminuição do risco de morte, como demonstrado na Figura 2.

Figura 2 - Risco de desfechos neurológicos e psiquiátricos comparando as diferentes variantes do SARS-CoV-2. A relação de risco considera 6 meses de sequelas neurológicas e psiquiátricas, analisadas isoladamente ou como resultados compostos com morte (ou seja, resultado ou morte), nos EUA.



Fonte: Adaptação de TAQUET *et al.* (2022)

Os estudos citados anteriormente demonstraram a presença de sintomas neurológicos no período agudo da doença. Todavia, as manifestações neurológicas podem permanecer mesmo quando os sintomas comuns da COVID-19 tenham desaparecido. Alguns pesquisadores já vem utilizando a terminologia COVID-longa e síndrome pós-COVID para casos em que tais sintomas perduram no quadro clínico mesmo após cessada a infecção viral, condição reconhecida pela OMS desde outubro de 2021. No Brasil, foi publicado um estudo longitudinal em 2022 pela Fiocruz Minas, que identificou que 50,2% dos pacientes com COVID-19 apresentaram sintomas pós-infecção, incluindo transtornos mentais, como insônia (8%), ansiedade (7,1%) e tontura (5,6%). Ainda não há exames específicos para realizar o diagnóstico, a interpretação do quadro tem sido feita com base na fisiopatologia da infecção ou no que se sabe sobre outras doenças infecciosas e síndromes respiratórias agudas.

4.5. Manifestações psiquiátricas

Adicionalmente, manifestações psiquiátricas também foram relatadas por pacientes com COVID-19, como por exemplo: ansiedade, depressão, insônia, confusão mental, entre outros. Segundo questionários de acompanhamento preenchidos por pacientes com SARS-CoV-2 em Hong Kong, uma quantidade considerável relatou apresentar sintomas psiquiátricos, incluindo transtorno de ansiedade, depressão, estresse pós-traumático, problemas com concentração e memória. Esse dado é corroborado por um estudo realizado na China que revelou uma taxa de 97% dos pacientes pós-COVID-19 apresentando sintomas de transtorno de estresse pós-traumático grave. (WIJERATNE; CREWETHER, 2020)

Uma meta-análise com 51 estudos envolvendo 18.917 pacientes com seguimento de 14 a 182 dias demonstrou que o sintoma neuropsiquiátrico mais prevalente associado ao COVID-19 foi o distúrbio do sono, com uma prevalência de 27,4%, seguido por fadiga (24,4%), comprometimento cognitivo (20,2%), ansiedade (19,1%), estresse pós-traumático (15,7%) e depressão (12,9%). Outra meta-análise envolvendo 81 estudos avaliou pacientes por 12 semanas ou mais após receber o diagnóstico de COVID-19 e mostrou que 32% apresentaram fadiga e 22% apresentaram comprometimento cognitivo. (PENNINX et al., 2022)

4.6. Estratégias terapêuticas

As manifestações neurológicas causadas pela COVID-19 são manejadas de acordo com protocolos padronizados, como as “Diretrizes de tratamento da COVID-19” que têm sido atualizados regularmente pelo National Institutes of Health, já que não existe um tratamento específico até o momento. Contudo, o objetivo de minimizar a hipóxia e proteger o encéfalo de citocinas, quimiocinas e complicações tromboembólicas são importantes para diminuir os efeitos neurológicos. Assim, a escolha por esteroides para imunossupressão já demonstrou melhora na mortalidade em pacientes com doença grave, mas não naqueles com formas mais leves. (IADECOLA; ANRATHER; KAMEL, 2020)

Na Tabela 2 estão listadas as manifestações neurológicas que mais causam mortalidade e suas respectivas estratégias terapêuticas.

Tabela 2 - Principais manifestações neurológicas agudas associadas à COVID-19 em pacientes hospitalizados e a terapia associada.

Manifestação neurológica	Apresentação	Patogênese	Terapia
Encefalopatia	Delírio e coma	Hipóxia, sepse, distúrbios metabólicos, inflamação sistêmica e falência de órgãos, trombose microvascular e disfunção endotelial, complicações neurológicas comórbidas (por exemplo, AVC)	Otimizar distúrbios sistêmicos, diminuir a quantidade de medicamentos, tratar deficiências nutricionais (por exemplo, tiamina), tratar complicações neurológicas comórbidas.
AVC	Déficits neurológicos focais que podem contribuir para a encefalopatia	Coagulopatia, disfunção endotelial, disfunção cardíaca e fatores de risco vasculares.	Terapias orientadas por diretrizes
Convulsões	Encefalopatia	74% das pessoas com convulsões têm um distúrbio cerebral prévio ou lesão estrutural aguda ou crônica	Tratados de forma semelhante a pacientes sem COVID-19
Encefalite não viral	Encefalopatia	Inflamação sistêmica mais frequente com ruptura da BHE e ativação de glias; mais raramente autoimune	Cuidados de suporte e imunoterapias direcionados às indicações pulmonares de COVID-19 se for devido a inflamação sistêmica. Corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, plasmáfêrese e/ou rituximabe quando autoimune

Encefalite viral ou meningite	Encefalopatia, convulsões	Invasão do parênquima cerebral pelo nervo olfatório, disseminação hematogênica, infecção endotelial ou de células imunes	Remdesivir e imunoterapias direcionadas a indicações pulmonares de COVID-19
Síndrome de Guillain-Barré	Fraqueza ascendente com parestesia, fraqueza facial frequente (64%) e disfunção autonômica (64%)	Pós-infeccioso	Imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese

Fonte: Graham, Koralnik e Liotta, 2022.

5. CONCLUSÃO

A COVID-19, conforme evidenciado, é uma doença que afeta principalmente o sistema respiratório. Entretanto, estudos revelaram sua relação com o sistema nervoso, especialmente em pacientes hospitalizados, uma vez que 80% deles podem exibir alguma disfunção neurológica. Tais disfunções abrangem uma ampla gama de gravidade e existem diversas hipóteses por trás dos mecanismos, dos quais ainda não foram completamente esclarecidos. Com os dados relatados, fica evidenciada a maior frequência desse tipo de acometimento no SARS-CoV-2 do que em outros coronavírus, bem como sua maior incidência em pacientes com a forma mais grave da COVID-19. A alteração mais frequente envolve o comprometimento do nervo olfatório, resultando em anosmia ou hiposmia.

Além disso, o vírus está associado a danos psiquiátricos, como ansiedade, depressão e confusão mental, decorrentes tanto da ação direta do vírus, de lesões cerebrovasculares, isolamento social e por fatores sociais e econômicos.

Assim, é crucial investigar e analisar aspectos neurológicos para realizar um diagnóstico precoce, tratamento apropriado e o acompanhamento a fim de prevenir

sequelas a longo prazo.

Os estudos discutidos neste trabalho possuem diversas limitações que podem conter um viés importante que não permite uma conclusão definitiva sobre o papel da COVID-19 na disfunção do sistema nervoso, como o pequeno número amostral, a ausência de grupo controle, diferentes critérios de diagnóstico e heterogeneidade nos resultados devido à diferentes nacionalidades.

No geral, entende-se que o ideal seria o desenvolvimento de protocolos terapêuticos focados no acometimento do sistema nervoso em pacientes com COVID-19 que fosse sistematizado, com o intuito de aplicar uma pesquisa com maior controle e que contenha uma análise mais precisa dos resultados com o estabelecimento de causalidade e tratamento associado.

Mesmo que a OMS tenha decretado fim do estado de emergência por COVID-19, ainda é necessário que os estudos sobre a temática continuem, principalmente no que tange a síndrome pós-COVID, sendo de extrema relevância para compreender os reais impactos no SNC e os seus mecanismos atribuídos à sequelas tardias à infecção, evitar efeitos futuros e atender possíveis demandas de casos clínicos que exijam, eventualmente, mais atenção no que se refere a tratamentos neurológicos e psiquiátricos específicos.

6. REFERÊNCIAS

ACCORSI, D. X. et al. COVID-19 e o Sistema Nervoso Central. **ULAKES JOURNAL OF MEDICINE**, v. 1, 24 jul. 2020.

AHMAD I. RATHORE, F. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review. **J Clin Neurosci.**, v. 77, p. 8–12, jul 2020.

AL-SARRAJ, S. et al. Invited Review: The spectrum of neuropathology in COVID-19. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 47, n. 1, p. 3–16, 1 fev. 2021.

BAI, F. et al. SARS-CoV-2 and the nervous system: review on pathogenesis of nervous system SARS-CoV-2 damage. **Neurology of COVID-19**, 8 nov. 2021.

BOST, P. et al. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients. **Cell**, v. 181, n. 7, p. 1475- 1488.e12, 25 jun. 2020.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Biblioteca Virtual em Saúde. Covid 19, 2021. Disponível

em: <<https://bvsms.saude.gov.br/covid-19-2/>>. Acesso em: 07 de maio de 2023.

BROUWER, M. ASCIONE, T. PAGLIANO, P. Neurologic aspects of covid-19: a concise review. **Infez Med.**, v. 28, p. 42-45, 1 jun 2020.

BURKS, S. M. et al. Can SARS-CoV-2 infect the central nervous system via the olfactory bulb or the blood-brain barrier? **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 95, p. 7, 1 jul. 2021.

CANTUTI-CASTELVETRI, L. et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. **bioRxiv**, p. 2020.06.07.137802, 15 jul. 2020.

CHEN, S. et al. Microglial regulation of immunological and neuroprotective functions of astroglia. **Glia**, v. 63, n.1, p 118–131, jan 2015.

COOPER, K. W. et al. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. **Neuron**, v. 107, n. 2, p. 219–233, 22 jul. 2020.

CORONAVIRUS disease 2019 (COVID-19): situation report, 109 [Internet]. **World Health Organization**, fev 2020. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332064?locale-attribute=pt&>>. Acesso em: 07 de maio de 2023.

CRUENFLI, F. et al. Morphological, cellular, and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients. **PNAS**, v. 119, n. 35, p 1-12, 2022.

ELLUL, M. A. et al. Neurological associations of COVID-19. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 9, p. 767–783, 1 set. 2020.

FERRARI, Leon. Fim da pandemia da covid? Entenda decisão da OMS sobre emergência de saúde. **Estadão**, São Paulo, 5 mai 2023. Disponível em: <<https://www.estadao.com.br/saude/fim-da-pandemia-da-covid-entenda-decisao-da-oms-sobre-emergencia-de-saude/>>. Acesso em 09 mai 2023.

GOMES, A. C. A. et al. Síndrome Neurológica Pós-Covid. In: Diretório Acadêmico Dr. Eloy Henrique Dutra Câmara (Org.). **Especialidades médicas – atualizações sobre COVID-19**. Ponta Grossa: Atena, 2021. p. 37-44. Disponível em: <https://www.atenaeditora.com.br/post-ebook/4394>. Acesso em: 07 maio 2023.

HELBOK, R. et al. NeuroCOVID: it's time to join forces globally. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 10, p. 805–806, 1 out. 2020.

HELMS, J. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 23, p. 2268–2270, 4 jun. 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in

Wuhan, China. **Elsevier**, [s.d.].

HUANG, X.; HUSSAIN, B.; CHANG J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. **CNS Neurosci Ther.**, n. 27, n. 1, p 36–47, 30 dez 2020.

IADECOLA, C.; ANRATHER, J.; KAMEL, H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. **Cell**, v. 183, n. 1, p. 16- 27.e1, 1 out. 2020.

KANBERG, N. et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. **Neurology**, v. 95, n. 12, p. e1754–e1759, 22 set. 2020.

KANTONEN, J. et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. **Brain pathology (Zurich, Switzerland)**, v. 30, n. 6, p. 1012–1016, 1 nov. 2020.

KARADAS, Ö., ÖZTURK, B., SONKAYA, A. R. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. **Neurol. Sci.**, v. 41, p. 1991–1995, 2020.

KEYHANIAN, K. et al. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. **Journal of Neuroimmunology**, v. 350, p. 577436, 15 jan. 2021.

LECHIEN, J. R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 277, n. 8, p. 2251–2261, 1 ago. 2020.

LI, Y. C.; BAI, W. Z.; HASHIKAWA, T. 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, 1 jun. 2020.

LIU, L. et al. Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit. **Front Immunol.**, v. 11, n. 1024., 08 jul 2020.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA neurology**, v. 77, n. 6, p. 683–690, 1 jun. 2020.

MIRANDA, D. A. P. et al. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 116, n. 11, p. 1007–1014, nov 2022.

NASCIMENTO, O. J. Complicações neurológicas associadas ao SARS-CoV-2 (COVID-19) no Brasil: Organização do grupo NEUROCOVID-RIO e achados preliminares. **Rev Bras Neurol.** v. 56, n. 2, p. 05-09, 2020.

PENNINX, B. W. J. H. How COVID-19 shaped mental health: from infection to pandemic effects. **Nature Medicine**, v. 28, p. 2027–2037, out 2022.

PEZZINI, A.; PADOVANI, A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. **Nature Reviews Neurology** 2020 16:11, v. 16, n. 11, p. 636–644, 24 ago. 2020.

PINNA, P. et al. Neurological manifestations and COVID-19: experiences from a tertiary care center at the frontline. **J. Neurol. Sci.**, v. 415, n 116969, 2020.

POST COVID-19 condition (Long COVID). **World Health Organization**, 16 oct 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/srilanka/news/detail/16-10-2021-post-covid-19-condition>> Acesso em 11 de maio de 2023.

POYIADJI, N. et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. **Radiology**, v. 296, n. 2, 31 mar 2020.

ROMERO-SÁNCHEZ, C. M. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. **Neurology**, v. 95, n. 8, p. 1060-1070, 25 ago 2020.

ROY, D. et al. Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. **Can J Neurol Sci**, v. 48, n. 1, p. 9-24, jan 2021.

SEDAGHAT, Z.; KARIMI, N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. **Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia**, v. 76, p. 233–235, 1 jun. 2020.

SILVA, B., JORGE, A. LUZEIRO, I. Manifestações Neurológicas em Doentes com Infecção por SARS-CoV-2. **Sinapse**, v. 20, n. 2, abril-junho 2020.

SINGAL, C. M. S.; JAISWAL, P.; SETH, P. SARS-CoV-2, More than a Respiratory Virus: Its Potential Role in Neuropathogenesis. **ACS chemical neuroscience**, v. 11, n. 13, p. 1887–1899, 1 jul. 2020.

TAQUET, M. et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. **The Lancet**, v. 9, n. 10, p. 815-827, oct 2022.

TEUWEN, L. A. et al. COVID-19: the vasculature unleashed. **Nature reviews. Immunology**, v. 20, n. 7, p. 389–391, 1 jul. 2020.

THERAPEUTIC Management of Hospitalized Adults With COVID-19. **National Institutes of Health**. Disponível em: <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/hospitalized-adults--therapeutic-management/>>. Acesso em 13 de maio de 2023.

TOSCANO, G. et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 26, p. 2574–2576, 25 jun. 2020.

WHITTAKER, A.; ANSON, M.; HARKY, A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. **Acta neurologica Scandinavica**, v. 142, n. 1, p. 14–22, 1 jul. 2020.

WIJERATNE, T; CREWETHER, S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 419, n. 117179, 12 out 2020.

WU, Y. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 87, p. 18-22, jul 2020.

XIONG et al. New onset neurologic events in people with COVID-19 infection in three regions in China. **Neurology**, v. 95, n. 11, p. 1479-1487, 15 sep 2020.

YANG, Q.; ZHOU, J. Neuroinflammation in the central nervous system: symphony of glial cells. **Glia**, v. 67, n. 6. P 1017-1035, 11 dez 2018.

ZABETAKIS, I. et al. COVID-19: the inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1466, 19 mai 2020.

ZHAO, H. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? **The Lancet. Neurology**, v. 19, n. 5, p. 383–384, 1 maio 2020.

ZUBAIR, A. S. et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. **JAMA neurology**, v. 77, n. 8, p. 1018–1027, 1 ago. 2020.

7. ANEXOS

13/06/2023

DocuSigned by:

Laura Sant'Ana

B1100BEB5B1E4AD

Data e assinatura do aluno(a)

13/06/2023

DocuSigned by:

Carolina Demarchi Munhoz

056D6E18DE64413

Data e assinatura do orientador(a)