



# A IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO DOS MÉDICOS SOBRE OS SINTOMAS NEUROLÓGICOS NA COVID-19

Marcos Manoel Honorato <sup>a,b</sup>

Felipe Luan Lima da Silva <sup>a</sup>

Adriane Cristina Vieira dos Santos <sup>a</sup>

João Ferreira da Silva <sup>a</sup>

Renata Maria de Carvalho Cremaschi <sup>b</sup>

Fernando Morgadinho Santos Coelho <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Saúde Integrada, Curso de Medicina, Universidade do Estado do Pará (UEPA), Santarém-PA.

<sup>b</sup> Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo-SP.

## RESUMO

**Introdução:** A COVID-19 é uma infecção sistêmica pelo novo coronavírus (SARS-COV2) e vem provocando milhões de mortes em todos os continentes. A pandemia tem como característica principal a elevada taxa de contágio e os sintomas respiratórios. A ocorrência de sintomas neurológicos também vem chamando a atenção. Esse artigo pretende, de forma objetiva, apresentar aos médicos gerais e outros profissionais de saúde os principais dados acerca dos achados neurológicos mais prevalentes até agora e sua interpretação fisiopatológica e melhor compreensão. **Métodos:** Realizou-se uma revisão narrativa sobre os principais trabalhos referentes à temática. O levantamento bibliográfico foi conduzido através de bases de dados on-line, referente ao período de 2020 a 2021. **Resultados:** Cefaleia, anosmia e confusão mental, possivelmente por acometimento direto de estruturas encefálicas ou do sistema nervoso periférico, foram as manifestações neurológicas mais comuns na fase aguda da covid19. Já foram relatados em vários países casos de meningoencefalite, doença cerebrovascular, crises convulsivas e Síndrome de Guillain-Barré em vigência de infecção ou no período de recuperação. As sequelas mais frequentes foram perda de memória, cefaleia e fadiga persistente. **Conclusões:** Nosso artigo fornece aos médicos não especialistas um resumo daquilo que precisam observar e compreender acerca do tema, a fim de contribuir para a comunidade científica no reconhecimento de mais um espectro dessa doença que desafia a todos, enfatizando a importância de valorizar as queixas neurológicas em indivíduos com infecção pelo coronavírus.

**Palavras-chave:** COVID-19; manifestações neurológicas; sistema nervoso; sequelas.

\***Autor correspondente:** Marcos Manoel Honorato, médico especialista em Neurologia e Epidemiologia, Rua Rosa Vermelha, 2272. Bairro Aeroporto Velho. Santarém-PA. (93) 992354715; marcosmhonorato@hotmail.com.

<https://doi.org/10.51161/rem/3110>

Editora IME© 2021. Todos os direitos reservados.

## 1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença nova, causada pelo vírus denominado SARS-Cov2, uma zoonose encontrada inicialmente na China em dezembro de 2019 e que logo se disseminou para todos os continentes, sendo declarada pandêmica pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (GUAN *et al.*, 2020).

O novo coronavírus é extremamente contagioso, sendo transmitido principalmente através de gotículas eliminadas pelo aparelho respiratório contendo o microrganismo e através das mãos e objetos contaminados. No momento em que esse artigo era escrito já havia cerca de 6 milhões de infectados em todo o mundo. No Brasil já foram confirmados mais de 19 milhões de casos e cerca de 535 mil mortes até hoje (letalidade 2,8%), apesar de todas as orientações e medidas de controle, como isolamento social e higienização frequente das mãos (BRAZIL, 2020; BRITO; SILVA, 2020).

Cerca de 80% dos casos não demonstram sintomas, mas 5% podem ser graves, causando uma letalidade que varia de 0,5 a 15%. São fatores de risco para gravidade e mortalidade ter uma idade acima de 60 anos e/ ou doenças crônicas como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, pneumopatia ou cardiopatia prévias, obesidade principalmente (GUAN *et al.*, 2020).

O ciclo biológico do coronavírus provoca febre e inicialmente sintomas de vias áreas superiores (dor de garganta, coriza), sendo comum nessa fase cefaleia e anormalidades do paladar e do olfato, este ocorrendo em até 98% dos casos em alguns estudos, sendo proposto como um bom marcador clínico da doença (GUAN *et al.*, 2020; MOEIN *et al.*, 2020). Segue-se uma fase de pneumonia viral modulada por efeito citopático direto e mediadores inflamatórios, principalmente IL-6 (interleucina 6). Um estado de hipercoagulabilidade e choque pode ser desencadeado e causar complicações e óbito (CAO; LI, 2020; OBE; RETTER; MCCLINTOCK, 2020).

O diagnóstico é preferencialmente confirmado através de pesquisa do RNA viral em material colhido através de swab das mucosas

nasal e faríngea, mas os testes sorológicos também desempenham importante papel, especialmente na determinação do perfil imunológico do indivíduo frente à pandemia, detectando pessoas já imunizadas ou recém-infectadas a depender do anticorpo pesquisado (NICOLA *et al.*, 2020).

Ainda não há tratamento específico, a despeito de várias abordagens em estudo. Protocolos diversos em todo o mundo incluíram ivermectina, hidroxicloroquina, cloroquina, macrolídeos e antivirais, mas até o momento não há evidências sólidas para recomendação formal. O impacto de anticoagulantes e corticosteroides parece ser bem fundamentado. As medidas de suporte até o momento parecem ser as mais seguras (KALIL, 2020; NICOLA *et al.*, 2020).

Apesar de frequentemente os sintomas respiratórios terem destaque, a covid19 é na realidade uma doença multissistêmica, e pode acometer inclusive o sistema nervoso central. Há estudos sugerindo um mecanismo de migração do vírus através do trato olfatório, sendo possivelmente a causa da elevada ocorrência de perda do olfato e paladar a ponto desses sintomas serem sugeridos com um possível marcador clínico para a suspeita da doença (MOEIN *et al.*, 2020). A cefaleia também é muito frequente (MAO *et al.*, 2020; RIFINO *et al.*, 2021).

Além desses sintomas, há em todo o mundo relatos de doença cerebrovascular, crises epiléticas, comprometimento meníngeo e parenquimatoso pelo próprio agente viral, bem como polirradiculoneurite desmielinizante aguda em qualquer fase ou até mesmo durante a convalescença (ISLAM *et al.*, 2020; YAVARPOUR-BALI; GHASEMI-KASMAN, 2020). O perfil de sequelas só recentemente vem sendo melhor estudado, com destaque para perda de memória, que pode ser referida em até 34% dos pacientes que recebem alta hospitalar (GARRIGUES *et al.*, 2020).

Essas variadas manifestações relacionadas ao sistema nervoso tornaram-se um verdadeiro desafio à prática dos médicos durante a pandemia. Esse artigo pretende, de forma objetiva, apresentar aos médicos gerais e outros profissionais de saúde os principais dados acerca dos achados neurológicos mais prevalentes

até agora e sua interpretação fisiopatológica para uma melhor compreensão.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa a fim de selecionar os principais trabalhos referentes à temática. A pesquisa foi elucidada com base na seguinte pergunta norteadora: qual a importância dos médicos e outros profissionais estarem cientes quanto aos principais achados neurológicos mais prevalentes na COVID-19?

O levantamento bibliográfico foi conduzido através de bases de dados on-line (PubMed, Medline e *Google Scholar*, referente ao período de 2020 a 2021, utilizando os descritores: COVID-19, coronavírus; manifestações neurológicas, sistema nervoso central e síndrome pós-covid de forma combinada, nos idiomas português e inglês.

Foram incluídos aqueles documentos que apresentavam as expressões utilizadas nas buscas por título ou resumo, e que estivessem disponíveis na íntegra de forma gratuita. Foram encontrados 514 artigos no PubMed e 1820 publicações no *Google scholar*, sendo selecionadas 35 estudos com base em sua representatividade e adequação aos objetivos da pesquisa.

Para exposição dos resultados e discussão optou-se por abordar o assunto em tópicos de acordo com a temática em questão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Entendendo a fisiopatologia dos sintomas neurológicos da COVID-19

A maioria das pessoas com COVID-19 desenvolve doença leve ou não complicada, porém algumas desenvolverão doença grave com necessidade de oxigenoterapia (14%), e aproximadamente 5% precisarão de cuidados em unidade de terapia intensiva. Dos doentes críticos, a maioria irá requerer ventilação mecânica (GUAN *et al.*, 2020).

Em estudo retrospectivo observacional, realizado na cidade onde surgiu a doença – Wuhan, foram analisados dados de 1099 pacientes, o que corresponde a 14,2% do total de hospitalizados pela doença. A febre esteve

presente em 43,8% dos pacientes na admissão, mas evoluiu em 88,7% durante a internação. O segundo sintoma mais comum foi tosse (67,8%). Cefaleia foi relatada somente em 13,6%, percentual bem inferior ao observado em outros estudos e na prática diária. O próprio autor refere que sua pesquisa teve uma importante limitação com perdas de dados (GUAN *et al.*, 2020). Em uma outra série também chinesa, 36% dos pacientes tinham alguns sintomas neurológicos (sem incluir as anormalidades do olfato e paladar, que são muito frequentes) (MAO *et al.*, 2020).

A partir daí começou uma busca incessante para compreender o neurotropismo do coronavírus. Já se sabe que o nervo olfatório é uma estrutura preferencialmente afetada, sendo seu comprometimento inclusive comprovado através de exames de imagem e necropsia. Acredita-se que a neuroinvasão poderia ocorrer por via neuronal trans-sináptica pelo próprio nervo inicialmente na infecção, explicando a anosmia tão comum entre os pacientes. Em animais observou-se que esse mecanismo explica a chegada dos vírus SARS-CoV e MERS-CoV no tronco cerebral e tálamos (BAIG *et al.*, 2020; GALOUGAHI *et al.*, 2020).

No momento atual, há diversas teorias propostas para explicar a patogênese do coronavírus 2 no sistema nervoso, dentre elas a relação com o receptor ECA2 (enzima convertora de angiotensina 2). Estudos mostram evidências de que esse receptor também está presente em neurônios e células gliais. Há ainda a possibilidade do acometimento do sistema nervoso central dar-se através da quebra de barreira hematoencefálica mediada por citocinas liberadas na chamada tempestade inflamatória que comprovadamente caracteriza a segunda fase da doença. Várias dessas substâncias, inclusive IL-6 (interleucina 6) podem provocar anormalidades gustativas por mecanismo inflamatório (BRITO; SILVA, 2020; ZUBAIR *et al.*, 2020).

### Conhecendo as manifestações neurológicas associadas à COVID-19

O primeiro estudo descrevendo as manifestações neurológicas de COVID-19 foi de-

envolvido na Universidade da Ciência e Tecnologia de Huazhong (Wuhan, China) reunindo dados de 214 pacientes. De todos os pacientes avaliados cerca de 36,4% tiveram alguma manifestação do sistema nervoso, sendo que 24,8% das manifestações foram no sistema nervoso central (SNC), 10,7% lesão muscular esquelética e 8,9% manifestaram-se com quadro relacionado com sistema nervoso periférico (SNP) (MAO *et al.*, 2020).

Naquele estudo, entre as manifestações do SNC, foram descritos confusão mental, cefaleia, comprometimento da consciência, ataxia, doença cerebrovascular isquêmica e crise convulsiva. Em relação ao SNP os achados mais comuns foram comprometimento do paladar e do olfato e neuralgias. Já os sintomas musculares esqueléticos caracterizavam-se por mialgia. A maioria das manifestações neurológicas ocorreu no início da doença com um tempo médio de 1-2 dias (MUNHOZ *et al.*, 2020).

Também se notou que a contagem de linfócitos era mais baixa quando comparada aos pacientes sem manifestações neurológicas. Esse fenômeno pode ser indicativo da imunossupressão em pacientes com COVID-19 com sintomas neurológicos, especialmente no subgrupo grave (MAO *et al.*, 2020).

Posteriormente ficou evidente que cefaleia é o sintoma neurológico mais comum da doença, ocorrendo em até 34% dos casos. Geralmente ela se inicia nos primeiros dias, tem localização mais frontal ou holocraniana e pode persistir por meses (DOS ANJOS DE PAULA *et al.*, 2021; ISLAM *et al.*, 2020).

Os pacientes com infecção grave costumam apresentar níveis mais altos de dímero-D, o que pode ser a razão para que tenham maior probabilidade de desenvolver doença cerebrovascular (MAO *et al.*, 2020). Foram descritos inicialmente cinco pacientes, com idade inferior a 50 anos e sem fatores de risco cardiovascular, com diagnóstico de SARS-CoV-2 que sofreram acidente vascular cerebral (AVC) em Nova Iorque, provavelmente relacionado com a disfunção endotelial e hipercoagulabilidade encontrados na patogenia da doença. A partir de então inúmeros casos foram descritos no mundo todo (LOU *et al.*, 2021; OXLEY *et al.*, 2020).

Outra manifestação grave que vem sen-

do relatada ao redor do mundo são as meningoencefalites, algumas causadas pelo própria invasão do vírus sobre o parênquima nervoso e meninges, outras por provável mecanismo imunomediado pós-infeccioso (WU *et al.*, 2020). O primeiro caso descrito foi em fevereiro de 2020 em um homem japonês de 24 anos que apresentou cefaleia, fadiga generalizada e febre, evoluiu com convulsões repetidas, rigidez nuchal e surgimento de lesão pulmonar em vidro fosco. Líquido cefalorraquidiano (LCR) tinha discreta pleocitose mononuclear, mas a pressão estava elevada. O teste RNA específico para SARS-CoV-2 no swab nasofaríngeo foi negativo, mas o vírus foi detectado no líquido. A ressonância magnética do cérebro mostrou ventriculite e hipersinal no lobo temporal mesial direito. Preciso de ventilação mecânica prolongada e não recuperou a consciência ao longo de 15 dias, quando história foi descrita (MORIGUCHI *et al.*, 2020). Alguns casos foram relatados com um curso mais benigno e a maioria deles apresentava rebaixamento do nível de consciência, hipersinal parenquimatosa ou meníngeo na ressonância magnética e líquido com proteína aumentada (HUANG; JIANG; HUANG, 2020; MUNHOZ *et al.*, 2020).

Uma forma de encefalite autoimune pós-covid foi relatada na Turquia, onde 6 pacientes apresentaram coma persistente e aumento de proteínas no líquido. Somente metade deles tinha ressonância magnética alterada. A maioria respondeu à plasmaférese. Trata-se de um diagnóstico que deve ser lembrado em pacientes que não recuperam seu status neurológico prévio a despeito da melhora respiratória (DOGAN *et al.*, 2020). Também foram descritos casos mais leves e auto-limitados de encefalite e cerebelite (HONORATO *et al.*, 2021).

Apesar da maioria das crianças ser assintomática ou apresentar quadros leves, foi descrito na literatura um lactente masculino de 6 semanas em Nova Iorque que, após um dia de tosse e febre, manifestou evento agudo caracterizado por episódio de natureza convulsiva. Foi realizado o eletroencefalograma (EEG) prolongado, que mostrou excesso de transientes agudos temporais para a idade e delta intermitente na região do vértex. Ressonância magnética (RM) do cérebro estava normal. Em



vista do cenário de COVID-19 foi realizado o teste de swab nasofaríngeo RT-PCR que foi positivo. Essa criança evoluiu bem e recebeu alta em poucos dias assintomática (DUGUE *et al.*, 2020).

É possível citar também a Síndrome de Guillain-Barré, por vezes caracterizada por ocorrência de fraqueza aguda ascendente dos quatro membros, às vezes acometendo também o nervo facial, de natureza autoimune geralmente após infecção viral ou bacteriana. O diagnóstico dessa complicação potencialmente grave é essencial para o tratamento adequado com imunoglobulina humana hiperimune, com o objetivo de reduzir o risco de seqüela ou morte por falência respiratória. Cinco casos foram descritos em um estudo feito em hospitais no norte da Itália onde 1000 pacientes estiveram internados por COVID-19 (TOSCANO *et al.*, 2020). Os sintomas iniciais foram clássicos, a incidência foi baixa, mas a eletroneuromiografia revelou lesão axonal e a evolução foi pior que o habitual, com necessidade de retratamento com imunoglobulina ou plasmáfereze, sugerindo uma tendência a formas graves. Isso também foi evidenciado por Barsottini em uma revisão sistemática (MUNHOZ *et al.*, 2020; TOSCANO *et al.*, 2020).

Outros agravos são as mialgias, frequentemente esquecidas ou pouco valorizadas entre os sintomas neurológicos, provavelmente pelo caráter inespecífico de sua natureza, mas ocorreram em até 35% dos pacientes em alguns estudos, sendo possivelmente resultado de injúria muscular propriamente dita, já que níveis elevados de CPK (creatinofosfoquinase) foram frequentemente relacionados. Não há certeza sobre o mecanismo envolvido: se decorrem de invasão viral, mediação por citocinas ou desnervação (LIPPI; WONG; HENRY, 2020; MUNHOZ *et al.*, 2020).

Além das manifestações da fase aguda e do período de recuperação, a pandemia mostrou sequelas neurológicas variadas. Passados 1 ano e meio, muitos pacientes relataram cefaleias persistentes, perda de memória, fraqueza muscular inespecífica, fadiga etc. (KAMAL *et al.*, 2021; MARTELLETTI *et al.*, 2021).

Pode ser citado também cefaleia nova, diária e persistente ou piora de cefaleia prévia

(enxaqueca ou tensional) relatada por vários autores e pode ter localização variável, com tendência a ser bilateral, moderada a severa e tornar-se recorrente e diária durante meses. Pode ser semelhante às cefaleias novas pós-virais persistentes descritas previamente. Investigações de neuroimagem são normais na maioria dos pacientes. Acredita-se que pode ser resultado de processo inflamatório ou imunológico ainda não esclarecido. Não há ainda recomendação formal de qual a melhor opção terapêutica, variando de sintomáticos, corticosteroides ou medicações profiláticas em diferentes abordagens (MARTELLETTI *et al.*, 2021; SAMPAIO ROCHA-FILHO; VOSS, 2020).

Pesquisas têm mostrado que muitos pacientes, aproximadamente cerca de 34%, podem apresentar queixas cognitivas duradouras após a recuperação da COVID-19, variando de perda de memória e lentificação psicomotora até alteração de linguagem (GARRIGUES *et al.*, 2020). Há várias hipóteses para justificar esse acometimento; seriam causados por ação direta do vírus no sistema nervoso central, resultado de um processo imunológico do hospedeiro ou efeito colateral do tratamento usado no tratamento da doença (BROCHE-PÉREZ; MEDINA-NAVARRO, 2021). Avaliações neuropsicológicas vêm mostrando anormalidades confirmando o impacto neuropsicológico da doença, mas não houve diferença entre pacientes pós-COVID-19 e controles quanto ao exame de mini-mental (BROCHE-PÉREZ; MEDINA-NAVARRO, 2021; MATTIOLI *et al.*, 2021).

Ademais estudos revelaram modificações da microestrutura cerebral em ressonância volumétrica comprometendo algumas regiões do córtex cerebral de pacientes pós-hospitalização, mas isso não vem sendo relatado em exames de rotina (GARRIGUES *et al.*, 2020). Infelizmente ainda não existe uma proposta terapêutica pautada em evidências e terapia cognitivo-comportamental, apesar de não ter se mostrado eficaz para melhorar a fadiga pós-covid, pode ser uma alternativa (VANDERLIND *et al.*, 2021; VINK; VINK-NIESE, 2020).

É visto que a COVID-19 possui inúmeros entraves como doença e por apresentar-se como algo desconhecido, com diversas particularidades. O sistema neurológico é um dos sis-

temas que acaba tendo um grande comprometimento, por isso que a busca por respostas e novas descobertas, como estudos elucidativos e inovadores se mostra essencialmente importante nesse campo, a fim de minimizar os agravos e as manifestações por vezes irreversíveis nesse quadro.

## CONCLUSÃO

Diante do cenário desolador da pandemia, o mundo todo está aprendendo dia a dia a diagnosticar novas formas de apresentação da doença e tentando encontrar a melhor maneira de abordagem diagnóstica e terapêutica.

Dessa forma, justifica-se a produção de um artigo como esse pela necessidade da propagação de conhecimento acerca de um novo espectro clínico que deve ser incluído na investigação de pacientes com COVID-19 e sinais e sintomas neurológicos.

As variadas manifestações relacionadas ao sistema nervoso tornaram-se um verdadeiro desafio à prática dos clínicos durante a pandemia.

São necessários mais estudos a respeito da fisiopatologia, além de observação e descrição de outros casos dessa emergente doença para que possamos definir melhor o seu espectro, os pontos essenciais para o diagnóstico e a conduta mais assertiva, garantindo um melhor desfecho para os pacientes.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de quaisquer conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAIG, A. M.; 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 Chemical Neuroscience**, 11, n. 7, p. 995-998, 2020.

BRAZIL, M. o. H. o. Coronavirus panel. 2020.

BRITO, W. G. F.; SILVA, J. P. D. O. Impactos neuropatológicos do COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, 3, n. 3, p. 4227-4235, 2020.

BROCHE-PÉREZ, Y.; MEDINA-NAVARRO, C. M. Neuropsychological & Cognitive Sequelae in COVID-19 Patients. **MEDICC Review**, 23, n. 2, 2021.

CAO, W.; LI, T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. **Cell Research**, 30, n. 5, p. 367-369, 2020.

DOGAN, L.; KAYA, D.; SARIKAYA, T.; ZENGIN, R. et al. Plasmapheresis treatment in COVID-19–related autoimmune meningoencephalitis: Case series. **Brain, Behavior, and Immunity**, 87, p. 155-158, 2020.

DOS ANJOS DE PAULA, R. C.; DE MARIA FROTA VASCONCELOS, T.; DA COSTA, F. B. S.; DE BRITO, L. A. et al. Characterization of Headache in COVID-19: a Retrospective Multi-center Study. **Molecular Neurobiology**, 58, n. 9, p. 4487-4494, 2021.

DUGUE, R.; CAY-MARTÍNEZ, K. C.; THAKUR, K. T.; GARCIA, J. A. et al. Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. **Neurology**, 94, n. 24, p. 1100-1102, 2020.

GALOUGAHI, M. K.; GHORBANI, J.; BAKHSHAYESHKARAM, M.; NAEINI, A. S. et al. Olfactory Bulb Magnetic Resonance Imaging in SARS-CoV-2-Induced Anosmia: The First Report. **Academic Radiology**, 27, n. 6, p. 892-893, 2020.

GARRIGUES, E.; JANVIER, P.; KHERABI, Y.; LE BOT, A. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. **Journal of Infection**, 81, n. 6, p. e4-e6, 2020.

GUAN, W.-j.; NI, Z.-y.; HU, Y.; LIANG, W.-h. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

HONORATO, M. M.; SILVA, F. L. L. d.; SANTOS, A. C. V. d.; SILVA, J. F. d. et al. Covid-19: An Emerging Cause of Acute Cerebellitis in Adults? **International Journal of Health Science**, 1, n. 3, p. 2-5, 2021.

HUANG, Y. H.; JIANG, D.; HUANG, J. T. SARS-CoV-2 Detected in Cerebrospinal Fluid by PCR in a Case of COVID-19 Encephalitis. **Brain, Behavior, and Immunity**, 87, p. 149, 2020.

ISLAM, M. A.; ALAM, S. S.; KUNDU, S.; HOSSAN, T. et al. Prevalence of Headache in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis of 14,275 Patients. **Frontiers in Neurology**, 11, p. 562634, 2020.

KALIL, A. C. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. **JAMA**, 323, n. 19, p. 1897, 2020.

KAMAL, M.; ABO OMIRAH, M.; HUSSEIN, A.; SAEED, H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. **International Journal of Clinical Practice**, 75, n. 3, 2021.

LIPPI, G.; WONG, J.; HENRY, B. M. Myalgia may not be associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **World Journal of Emergency Medicine**, 11, n. 3, p. 193, 2020.

LOU, M.; YUAN, D.; LIAO, S.; TONG, L. et al. Potential mechanisms of cerebrovascular diseases in COVID-19 patients. **Journal of NeuroVirology**, 27, n. 1, p. 35-51, 2021.

MAO, L.; JIN, H.; WANG, M.; HU, Y. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, 77, n. 6, p. 683, 2020.

MARTELLETTI, P.; BENTIVEGNA, E.; SPUNTARELLI, V.; LUCIANI, M. Long-COVID Headache. **SN Comprehensive Clinical Medi-**

**cine**, 3, n. 8, p. 1704-1706, 2021.

MATTIOLI, F.; STAMPATORI, C.; RIGHETTI, F.; SALA, E. et al. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. **Journal of Neurology**, 268, n. 12, p. 4422-4428, 2021.

MOEIN, S. T.; HASHEMIAN, S. M.; MANSOURAFSHAR, B.; KHORRAM-TOUSI, A. et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. **International Forum of Allergy & Rhinology**, 10, n. 8, p. 944-950, 2020.

MORIGUCHI, T.; HARI, N.; GOTO, J.; HARADA, D. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. **International Journal of Infectious Diseases**, 94, p. 55-58, 2020.

MUNHOZ, R. P.; PEDROSO, J. L.; NASCIMENTO, F. A.; ALMEIDA, S. M. d. et al. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 78, n. 5, p. 290-300, 2020.

NICOLA, M.; O'NEILL, N.; SOHRABI, C.; KHAN, M. et al. Evidence based management guideline for the COVID-19 pandemic - Review article. **International Journal of Surgery**, 77, p. 206-216, 2020.

OBE, B. H.; RETTER, A.; MCCLINTOCK, C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020.

OXLEY, T. J.; MOCCO, J.; MAJIDI, S.; KELLNER, C. P. et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. **New England Journal of Medicine**, 382, n. 20, p. e60, 2020.

RIFINO, N.; CENSORI, B.; AGAZZI, E.; ALIMONTI, D. et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. **Journal of Neurology**, 268, n. 7, p. 2331-2338, 2021.

SAMPAIO ROCHA-FILHO, P. A.; VOSS, L. Persistent Headache and Persistent Anosmia Associated With COVID-19. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, 60, n. 8, p. 1797-1799, 2020.

TOSCANO, G.; PALMERINI, F.; RAVAGLIA, S.; RUIZ, L. et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. **New England Journal of Medicine**, 382, n. 26, p. 2574-2576, 2020.

VANDERLIND, W. M.; RABINOVITZ, B. B.; MIAO, I. Y.; OBERLIN, L. E. et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. **Current Opinion in Psychiatry**, 34, n. 4, p. 420-433, 2021.

VINK, M.; VINK-NIESE, A. Could Cognitive Behavioural Therapy Be an Effective Treatment for Long COVID and Post COVID-19 Fatigue Syndrome? Lessons from the Qure Study for Q-Fever Fatigue Syndrome. **Healthcare**, 8, n. 4, p. 552, 2020.

WU, Y.; XU, X.; CHEN, Z.; DUAN, J. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. **Brain, Behavior, and Immunity**, 87, p. 18-22, 2020.

YAVARPOUR-BALI, H.; GHASEMI-KASMAN, M. Update on neurological manifestations of COVID-19. **Life Sciences**, 257, p. 118063, 2020.

ZUBAIR, A. S.; MCALPINE, L. S.; GARDIN, T.; FARHADIAN, S. et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. **JAMA Neurology**, 77, n. 8, p. 1018-1027, 2020.