

A INFLUÊNCIA DO CORONAVÍRUS (SARS-COV-2) NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL PÓS COVID-19 EM UNIVERSITÁRIOS

THE INFLUENCE OF CORONAVIRUS (SARS-COV-2) ON THE CENTER NERVOUS SYSTEM POST COVID-19 IN ACADEMICS

GUARAGNI, Luis Felipe Mello¹, SILVA, Gabriela Sabriny Rosa Da², SABEC- PEREIRA, Dayane Kelly³

Afiliações: 1 - Acadêmico de medicina do 5º ano na Fundação Assis Gurgacz- FAG, Cascavel-PR, Brasil. 2 - Acadêmica de medicina do 6º ano na Fundação Assis Gurgacz- FAG, Cascavel-PR, Brasil. 3 - Docente orientadora da Associação de Ensino, Pesquisa e Extensão Biopark- Faculdade Biopark, Toledo-PR, Brasil.

Endereço do autor de correspondência com Rua João Pessoa número, 90 bairro Centro, cidade Cascavel, Estado Paraná, Brasil. CEP: 85812070. luisfelipeguaragni@gmail.com.

Resumo

Resumo: O novo vírus SARS-CoV-2 é responsável por uma das maiores pandemias da história. A mutação do SARS-CoV-2, tem causado grande impacto no mundo levando a inúmeros acometimentos no organismo humano. Dentre eles foi descoberto que a doença COVID-19 é capaz de causar afecções neurológicas com alterações de memória, concentração, olfato, paladar, dentre outros. O objetivo dessa pesquisa é verificar as principais alterações neurológicas em estudantes universitários que foram diagnosticados com a doença da COVID-19. **Materiais e Métodos:** trata-se de um estudo quantitativo e exploratório, com aplicação de questionários em universitários que foram diagnosticados com Covid-19 em uma instituição de ensino superior privada do oeste do Paraná, no período de 2021 e 2022. **Resultados:** De acordo com a coleta de informações, as principais alterações encontradas foram que 71,4% dos entrevistados desencadearam dificuldades de concentração e alteração de olfato, um percentual de 76,2% apresentou dificuldade de memória, bem como 81% descreveram uma fadiga maior que o habitual. Além disso, 66,7% apresentaram dificuldade de raciocínio. **Conclusão:** De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir, que houve interferência no cotidiano dos universitários, por períodos curtos, onde todas as variáveis questionadas apresentaram um percentual significativo de alterações. Porém, as que mais obtiveram destaque sintomático foram relacionadas com a alteração de olfato em um percentual 71,4% e a fadiga com 81%.

Palavras-chave: pandemia; COVID-19; SARS-CoV2; sintomas neurológicos;

Abstract

Abstract: The new SARS-CoV-2 virus is responsible for one of the largest pandemics in history. The mutation of the SARS-CoV-2 virus has caused a great impact on the world, leading to innumerable problems in the human organism. Among them, it was discovered that the disease COVID-19 is capable of causing neurological disorders with alterations in memory, concentration, smell, and taste, among others. The objective of this research is to verify the main neurological alterations in college students who were diagnosed with the COVID-19 disease. **Materials and Methods:** this is a quantitative and exploratory study, with application of questionnaires in college students who were diagnosed with Covid-19 in a private higher education institution in western Paraná, in the period 2021 and 2022. **Results:** According to the collection of information, the main alterations found were that 71.4% of respondents triggered concentration difficulties and olfaction alteration, a percentage of 76.2% presented memory difficulty, as well as 81% described greater than usual fatigue. In addition, 66.7% had difficulty in reasoning. **Conclusion:** According to the results obtained, we can conclude that there was interference in the daily life of the students for short periods, where all the variables questioned presented a significant percentage of alterations. However, the most symptomatic were related to the alteration of smell in a percentage of 71.4% and fatigue with 81%.

Keywords: pandemic; COVID-19; SARS-CoV2; neurological symptoms;

Introdução

O coronavírus é um vírus RNA de fita simples, envelopado, encontrado tanto em seres humanos como em outros animais (cães, gatos, galinhas, gado, porcos e pássaros) e é capaz de causar a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2)¹.

Esse vírus foi conhecido pela pandemia em 2002/2003 na Ásia. Porém, em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, uma variação muito semelhante a esse vírus surgiu, manifestando-se nos pacientes como uma pneumonia atípica e, portanto, foi denominado de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2)². Essa mutação apresenta uma similaridade genética de 79,5% em relação ao SARS-CoV³.

Recentemente, foi descoberto que além dos sintomas respiratórios e sistêmicos, os pacientes com a COVID-19 podem desenvolver afecções neurológicas como cefaleia, parestesia e perturbação da consciência⁴. Esse trabalho tem como objetivo analisar como o vírus SARS-CoV-2 se manifesta nos pacientes, bem como a maneira com que este se utiliza para infectar os seres humanos, se proliferar e causar a sintomatologia da doença da COVID-19,

principalmente em relação ao acometimento neurológico.

A principal via de transmissão do vírus SARS-COV-2 ocorre por meio de gotículas salivares, através da fala, tosse e espirro. O risco de transmissão é maior quando se tem exposição prolongada, de pelo menos 15 minutos, a uma pessoa infectada, estando a menos de 1,8 metros de distância e quando se tem exposições mais breves com sintomáticos, como por exemplo, alguém com tosse. O risco de transmissão é, quando há breves exposições a pacientes assintomáticos⁵. Além disso, existe a possibilidade de transmissão por fômites (contato com superfícies contaminadas), porém é muito mais difícil de acontecer⁶. Grande parte dos pacientes contaminados pelo coronavírus se apresentam assintomáticos ou com sintomas de intensidade leve até intermediário⁷. Dentre os sintomas mais comuns pode-se citar: febre, coriza, tosse, disfagia, odinofagia, mialgias e artralgias.

Além disso, pode haver um acometimento gastroenterológico, manifestando-se com diarreia, náusea e vômitos. Quando se fala em pacientes idosos e com comorbidades, como é o caso dos diabéticos, hipertensos e obesos, existe

uma chance maior de desenvolvimento de insuficiência respiratória^{8,9,10}.

Os casos mais graves da COVID-19 estão relacionados com um aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias, responsáveis pela chamada tempestade de citocinas, um mecanismo que tem por objetivo proteger, mas que acaba causando malefícios^{7,11}.

Apesar do quadro clínico clássico caracterizado por sintomas gripais ser a apresentação mais comum, muitos pacientes vêm sendo acometidos por sintomas neurológicos. Dentre eles estão relacionados os distúrbios do olfato, como a anosmia, distúrbios do paladar como a disgeusia, hipogeusia ou ageusia, cefaleia, tontura, e alteração do nível de consciência¹⁰.

Em relação à fisiopatologia dessa doença, acredita-se que além da capacidade de infecção pulmonar, o SARS-CoV-2 consegue infectar e proliferar no sistema nervoso central (SNC)⁸.

Dentre as teorias que explicam esse processo, está a interação entre o SARS-CoV-2 e o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), presente em diversas

partes do organismo humano, como endotélio dos vasos cerebrais, neurônios e células gliais. Também foi descoberto a presença desse receptor na substância negra, ventrículos, giro temporal médio, córtex cingulado posterior e bulbo olfatório¹², sendo que essa interação entre receptor ECA2 e SARS-CoV-2, e consequente ligação e invasão, realizada por meio da proteína *spike* ou glicoproteína S que é altamente conservada entre todos os coronavírus humanos (HCoVs) e está envolvida no reconhecimento do receptor, ligação viral e penetração em células alvo. Devido às suas funções extremamente importantes, ela se mostra um dos alvos mais propensos para pesquisas terapêuticas contra a COVID-19. A glicoproteína S é fundamentalmente responsável por proporcionar interações com o receptor da célula hospedeira, enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), durante o processo de infecção, de forma que o envelope viral contém um trímero dessa proteína. Uma outra consideração importante, é que a *Spike* apresenta atividade nos vasos sanguíneos e quando o vírus atinge a circulação cerebral e interage com o receptor no endotélio capilar, pode desencadear dano endotelial e

alteração na barreira hematoencefálica (BHE), o que favorece seu acesso ao tecido cerebral e interação com os receptores da ECA2 expressos nas células gliais e neurônios^{8,13,14, 15, 16, 17}.

Em relação a invasão pela barreira hematoencefálica, existem dois principais mecanismos de invasão: através da infecção e transporte por meio das células endoteliais vasculares¹⁸ e pela infecção de leucócitos que atravessam a BHE. Esse mecanismo é denominado “cavalo de troia”¹⁹. Além disso, o processo inflamatório diminui a integridade da BHE, facilitando ainda mais a invasão viral neurológica²⁰.

O vírus é capaz de invadir o cérebro por meio do 1º par de nervo craniano, o nervo olfatório, e eventualmente afetar o tálamo e o tronco encefálico de forma invasiva com agravamento da infecção. Este dado é relevante e muito significativo por ocasionar as alterações nas projeções das vias encefálicas que passam pelo tronco encefálicos e seus núcleos assim como as vias talâmicas que projetam as informações ao córtex cerebral²¹. Além disso, deve-se levar em consideração a disseminação do SARS-CoV-2 pelo organismo via hematológica, transporte retrógrado pelas

aferências do nervo vago e até mesmo por meio dos neurônios aferentes simpáticos do sistema nervoso entérico²².

Dentre os sintomas neurológicos causados pelo COVID-19, a anosmia, e a ageusia, se dá por acometimento do nervo olfatório e da via gustativa, inativando os canais de membrana e por consequência produzindo alterações na percepção do gosto e cheiro²³. Geralmente a ageusia acompanha a anosmia, devido uma relação intrínseca entre paladar e olfato. Ademais, a anosmia não está relacionada com coriza e ou rinite²⁴. Em relação a cefaleia, acredita-se que está relacionado com a liberação de quimiocinas que fazem parte de uma grande família de pequenas citocinas com um peso molecular entre 7 a 15kDa. As quimiocinas e seus receptores são capazes de controlar a migração e a residência de células imunes mediadas por macrófagos durante a infecção e, portanto, desencadeia a ativação de neurônios nociceptivos²⁵.

Métodos

Trata-se de um estudo quantitativo e exploratório, no qual foram aplicados e avaliados questionários no período de 2021 e

2022 em um público universitários, ao qual foram diagnosticados com a infecção viral por SARS-CoV-2 em uma instituição de ensino superior privada no oeste do Paraná. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos sob o número do parecer: 5.125.406

Foram selecionados para esta pesquisa os universitários que foram diagnosticados e que testaram positivo através de testes laboratoriais e testes de farmácia para a infecção viral por SARS-CoV-2 e que atenderam aos critérios de elegibilidade sendo maiores de idade (acima de 18 anos).

Na pesquisa realizada, o instrumento de pesquisa foi um questionário específico, com perguntas relacionadas aos sintomas neurológicos pós-covid com um total de 21 participantes. As variáveis apresentadas na pesquisa foram: a presença de cefaleia, dificuldades de concentração, alteração de paladar, alteração de olfato, dificuldades de memória, dificuldade de lembrar as palavras, crises de ansiedade, quadros depressivos, fadiga, tontura, visão turva, dificuldade de raciocínio, sonolência excessiva e alterações do equilíbrio. Para os dados estatísticos realizou-se a análise estatística descritiva com o Microsoft

Excel e em seguida foi aplicado o Testes.F para determinar a análise de variância e previsão do desvio padrão de 0,05 (5% ou 95% de significância).

Resultados

Das variáveis analisadas, observamos que a presença de cefaleia obteve um percentual de 57,1% dos participantes da pesquisa que relataram não ter desencadeado este sintoma, entretanto, um percentual de 19% dos participantes apresentou por menos de 1 mês, sendo que 19% apresentaram entre 1 e 6 meses e que 4,8% apresentou por mais de 6 meses este sintoma.

Em relação a variável da dificuldade de concentração observamos que 28,6% dos participantes da pesquisa não apresentaram este sintoma permanente, sendo que 9,5% relataram que apresentaram por menos de 1 mês, 23,8% relataram que apresentaram entre 1 e 6 meses e 38,1% por mais de seis meses.

A variável que avaliou a alteração do paladar, obteve como resultado um percentual de 52,4% dos participantes da pesquisa que não apresentaram este sintoma, 23,8% apresentaram por menos de 1 mês, 14,3% entre 1 e 6 meses e 9,5% por mais de 6 meses.

Um dos sintomas característicos da COVID-19 foi a relação de alteração do olfato, em que neste estudo observou-se que 28,6% dos participantes da pesquisa não apresentaram este sintoma, sendo que 47,6% apresentaram por menos de 1 mês, 14,3% apresentaram entre 1 e 6 meses e 9,5% por mais de 6 meses

Em relação a dificuldade de memória os resultados descreveram que 23,8% dos participantes da pesquisa não desencadearam esta dificuldade, sendo que 9,5% apresentaram por menos de 1 mês, 28,6% apresentaram entre 1 e 6 meses e 38,1% por mais de 6 meses.

Uma das relações descritas entre as variáveis investigadas foi a relação com a dificuldade de lembrar as palavras após a doença da COVID-19 obteve como resultados que 38,1% dos participantes da pesquisa entrevistados não apresentaram, 4,8% apresentaram por menos de 1 mês, 19% apresentaram entre 1 e 6 meses e 38,1% por mais de 6 meses

As crises de ansiedade entre as variáveis investigadas obtiveram um percentual de 38,1% dos participantes da pesquisa entrevistados relataram que não apresentaram, considerando que 28,6% apresentaram por

menos de 1 mês, 14,3% apresentaram entre 1 e 6 meses e 19% por mais de 6 meses.

Quadros depressivos após infecção pela doença Covid-19, onde os resultados obtidos destacam que 66,7% não apresentaram, 4,8% apresentaram por menos de 1 mês, 9,5% apresentaram entre 1 e 6 meses e 19% por mais de 6 meses.

Fadiga maior que o habitual: 19% dos alunos não apresentaram, entretanto, 33,3% dos alunos apresentaram por menos de 1 mês este sintoma, 28,6% apresentaram entre 1 e 6 meses e 19% por mais de 6 meses.

Tonturas após a doença Covid-19: 57,1% não apresentaram, 4,8% apresentaram por menos de 1 mês, 14,3% apresentaram entre 1 e 6 meses e 23,8% por mais de 6 meses.

Visão turva: 61,9% dos participantes da pesquisa não apresentaram este sintoma, 19% apresentaram por menos de 1 mês, 9,5% apresentaram entre 1 e 6 meses e 9,5% por mais de 6 meses.

A dificuldade de raciocínio foi relatada entre os participantes da pesquisa que 33,3% não apresentaram esta dificuldade, 14,3% apresentaram por menos de 1 mês, 14,3% apresentaram entre 1 e 6 meses e 38,1% por mais de 6 meses.

Outras variáveis foram investigadas no instrumento de pesquisa como: presença de sonolência excessiva e a alteração de equilíbrio, sendo que, os resultados obtidos foram em relação a sonolências excessiva onde 23,8% dos participantes da pesquisa não apresentaram, 19% apresentaram por menos de 1 mês, 38,1% apresentaram entre 1 e 6 meses e 19% por mais de 6 meses. Em relação a presença de alterações do equilíbrio os resultados obtidos foram: 66,7% não apresentaram, 14,3% apresentaram por menos de 1 mês, 4,8% apresentaram entre 1 e 6 meses e 14,3% por mais de 6 meses.

Discussão

De acordo com os resultados obtidos observou-se que na variável relacionada com a presença de cefaleia onde 57,1% participantes não apresentaram, 19% apresentaram por menos de 1 mês, 19% apresentaram entre 1 e 6 meses e 4,8% apresentou por mais de 6 meses. Dados estes que corroboram com Leon e colaboradores²⁶, que avaliaram esta variável e obtiveram 44% dos participantes com cefaleia, visto que menos da metade tiveram essa alteração. O que difere de Carfi e colaboradores (2020)²⁷ que em suas pesquisas identificaram que menos de 20% apresentaram esse sintoma,

o que vai ao oposto do encontrado nos dados coletados em nosso estudo.

Na variável que se refere a dificuldade de concentração obtivemos como resultados que: 28,6% dos participantes da pesquisa entrevistados não apresentaram este quesito, 9,5% apresentaram por menos de 1 mês, 23,8% apresentaram entre 1 e 6 meses e 38,1% por mais de seis meses. Dados semelhantes aos achados por Leon e colaboradores²⁶ que identificaram em suas pesquisas que 27% dos entrevistados apresentaram essa desordem, o que difere dos achados deste estudo, visto que a grande maioria apresentou este sintoma. Garrigues e colaboradores²⁸ em suas pesquisas, descreveram que 28% dos participantes tiveram essa alteração após infecção com a doença Covid-19, o que corrobora aos nossos achados, visto que a grande maioria entrevistada apresentou essa sintomatologia.

Uma das variáveis mais comuns após infecção com a Covid-19 é a relação com a alteração do paladar na pesquisa, identificamos que: 52,4% não apresentaram, 23,8% por menos de 1 mês, 14,3% entre 1 e 6 meses e 9,5% por mais de 6 meses. Segundo Leon e colaboradores²⁶ 23% dos participantes

apresentaram essa manifestação, o que se assemelha aos dados obtidos nesta pesquisa, considerando que menos da metade apresentaram este sintoma. Segundo Carfi e colaboradores (2020)²⁷ aproximadamente 10% dos participantes apresentaram essa sintomatologia, o que diverge dos achados encontrados neste estudo.

A variável que questiona a alteração do olfato obteve como resultado um percentual de 28,6% dos alunos entrevistados que não apresentaram este sintoma, sendo que 47,6% apresentaram por menos de 1 mês, 14,3% apresentaram entre 1 e 6 meses e 9,5% por mais de 6 meses. De acordo com Leon e colaboradores²⁶, 21% dos entrevistados apresentaram essa alteração, o que corrobora os achados neste estudo. Diferente de Carfi e colaboradores (2020)²⁷ que em suas pesquisas identificaram pouco menos de 20% dos participantes com essa alteração de olfato, o que diverge da pesquisa realizada neste estudo.

Em relação à dificuldade de memória: 23,8% dos entrevistados não apresentaram esta dificuldade, sendo que 9,5% apresentaram por menos de 1 mês, 28,6% apresentaram entre 1 e 6 meses e 38,1% por mais de 6 meses. Segundo Soraas e colaboradores²⁹, 11% dos participantes

apresentaram este sintoma, o que corrobora os achados nesta pesquisa, visto que a grande maioria relatou essa dificuldade de memória. Nos estudos realizados por Mendez e colaboradores³⁰, 14,6% dos pacientes apresentaram esta queixa, resultados estes que divergem dos achados neste estudo.

A variável que relata a dificuldade de lembrar as palavras obteve como resultado que 38,1% dos entrevistados não apresentaram, 4,8% apresentaram por menos de 1 mês, 19% apresentaram entre 1 e 6 meses e 38,1% por mais de 6 meses. De acordo com Mendez e colaboradores³⁰, 48,2% dos participantes apresentaram essa alteração, o que difere dos achados nesta pesquisa. Entretanto, Valentin³¹ relatou que aproximadamente 80% dos participantes apresentaram este sintoma, dados que corroboram com os achados nesta pesquisa.

A presença de crises de ansiedade é uma das variáveis que obtivemos como resultados um percentual de relatos onde: 38,1% dos alunos entrevistados não apresentaram, 28,6% apresentaram por menos de 1 mês, 14,3% apresentaram entre 1 e 6 meses e 19% por mais de 6 meses. Segundo Rogers e colaboradores³² em sua pesquisa descreveram que 14,8% dos participantes apresentaram

quadros ansiosos após infecção pela doença Covid-19, o que se assemelha a este estudo, sendo que a maioria dos alunos que participaram desta pesquisa relataram este quadro em nosso estudo. Leonet e colaboradores²⁶ descrevem que 13% dos pacientes apresentaram esse quadro, o que também corrobora com os dados encontrados nesta pesquisa.

Uma outra variável questionada neste estudo se refere a presença de quadros depressivos após infecção pela doença Covid-19, onde os resultados obtidos destacam que 66,7% não apresentaram, 4,8% apresentaram por menos de 1 mês, 9,5% apresentaram entre 1 e 6 meses e 19% por mais de 6 meses. De acordo com os achados por Rogers e colaboradores³², na fase pós-doença, 14,9% dos pacientes apresentaram episódios depressivos, o que corrobora com esta pesquisa, visto que a maioria não apresentou também. Assim como os achados de Leon e colaboradores²⁶ que descreveram essa alteração em seus participantes onde 12% apresentaram quadros depressivos, dados semelhantes aos resultados obtidos nesse estudo.

A presença de fadiga maior que o habitual foi uma variável questionada que

obteve um resultado bastante instigador com 19% dos participantes da pesquisa não apresentaram, entretanto, 33,3% dos alunos apresentaram por menos de 1 mês este sintoma, 28,6% apresentaram entre 1 e 6 meses e 19% por mais de 6 meses. De acordo com Tonwsend e colaboradores³³, em sua pesquisa identificou que 52,3% dos pacientes relataram ter apresentado fadiga após a doença Covid-19, dados que corroboram com os encontrados neste estudo. Além disso, segundo Dowds e colaboradores³⁴, a maioria dos pacientes entrevistados apresentaram esse sintoma de fadiga, totalizando 48% dos pacientes, dados semelhantes aos resultados encontrados nesta pesquisa.

Em relação a variável que questionou a presença de tonturas após a doença Covid-19, obtivemos os seguintes resultados: 57,1% não apresentaram, 4,8% apresentaram por menos de 1 mês, 14,3% apresentaram entre 1 e 6 meses e 23,8% por mais de 6 meses. Segundo Carfi e colaboradores (2020)²⁷ aproximadamente 10% dos participantes apresentaram essa sintomatologia, o que diverge dos resultados encontrados em nossa pesquisa. Entretanto, Xiong e colaboradores³⁵, descrevem que 2,6% dos participantes apresentaram este sintoma de

tontura, o que difere dos encontrados nesta pesquisa.

A presença de visão turva obteve como resultados um percentual em que: 61,9% dos alunos não apresentaram este sintoma, 19% apresentaram por menos de 1 mês, 9,5% apresentaram entre 1 e 6 meses e 9,5% por mais de 6 meses. Esta variável não foi relatada pela literatura, entretanto, consideramos importante o resultado apresentado e que devem ser melhor investigados.

Uma outra variável questionada foi a dificuldade de raciocínio a qual apresentou um percentual de: 33,3% dos alunos não apresentaram esta dificuldade, 14,3% apresentaram por menos de 1 mês, 14,3% apresentaram entre 1 e 6 meses e 38,1% por mais de 6 meses. Conforme Valentim³¹, aproximadamente 80% dos participantes apresentaram este sintoma, dados que corroboram com os achados neste estudo.

Outras variáveis foram elencadas na pesquisa em relação aos sintomas foram a presença de sonolência excessiva e a alteração de equilíbrio. Sendo que os resultados obtidos foram em relação a sonolências excessiva: 23,8% dos alunos não apresentaram, 19% apresentaram por menos de 1 mês, 38,1%

apresentaram entre 1 e 6 meses e 19% por mais de 6 meses. Sendo que em relação a presença de alterações do equilíbrio os resultados obtidos foram: 66,7% não apresentaram, 14,3% apresentaram por menos de 1 mês, 4,8% apresentaram entre 1 e 6 meses e 14,3% por mais de 6 meses. Estes dados não foram encontrados na literatura para comparativo, sendo necessário mais pesquisas relacionadas a estes sintomas.

Conclusão

Este estudo buscou elucidar sobre a incidência de sintomas neurológicos pós-infecção pelo vírus SARS-CoV-2, as principais queixas relatadas pelos universitários pós-infecção pelo SARS-CoV-2, se os impactos podem ser relevantes na vida universitária por interferências de sintomas no SNC após a doença Covid-19.

De acordo com os resultados obtidos, demonstra-se que houve interferência no cotidiano dos universitários, por períodos curtos, onde todas as variáveis questionadas apresentaram um percentual significativo de alterações.

Referências

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med.** 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Brito, W. G. F. D; Silva, J. P. D. O. D. Impactos neuropatológicos do COVID-19. **Brazilian Journal of health Review**, Curitiba-PR, Brasil., v. 3, n. 3, p. 4227-4235, mai./jun./2020
3. Wu A., Peng Y., Huang B., Ding X., Wang X., Niu P. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. **Cell Host Microbe.** 2020; 27 (3): 325–328
4. Mao L., Wang MD, Chen SH, He QW, Chang J., Hong CD, et al., 2020. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol.** Doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
5. Chu Dk, Akl EA, Duda S, et al.. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Lancet** . 2020; 395 (10242): 1973-1987. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
6. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. **JAMA** . Publicado online em 26 de março de 2020. doi: [10.1001/jama.2020.4756](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4756)
7. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet** 395 , 497–506 (2020).
8. Chu, Hin; Chan, Jasper Fuk-woo; YUEN, Terrence Tsz-tai; Shuai, H; Yuan, S; Wang, Y; Hu, B; Yip, C C; Tsang, J O; Huang, X. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. : an observational study. **The Lancet Microbe**, [s.l.], abr. 2020.

9. Felice, F G. de; Tovar-Moll, F; Moll, J; Munoz, D P.; Ferreira, S T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. **Trends In Neurosciences**, [s.l.], abr. 2020
10. Gutiérrez-Ortiz, C; Méndez, A; Rodrigo-Rey, S; Pedro-Murillo, E S; Bermejo-Guerrero, L; Gordo-Mañas, R; Aragón-Gómez, F de; Benito-León, J. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. **Neurology**, [s.l.], 17 abr. 2020
11. Xu, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **Lancet Respir. Med.** 8 , 420-422 (2020)
12. Chen R, Wang K, Yu J, Chen Z, Wen C, Xu Z. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. **Front Neurol.** doi: 10.3389/fneur.2020.573095
13. Wu, Y; Xu, X; Chen, Z; Duan, J; Hashimoto, K; Yang, L; Liu, C; Yang, C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. **Brain, Behavior, And Immunity**, [s.l.], mar. 2020.
14. 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**, [s.l.], v. 11, n. 7, p. 995- 998, 13 mar. 2020. American Chemical Society (ACS).
15. Yin, R; Feng, W; Wang, T; Chen, G; Wu, T; Chen, D; LV, T; Xiang, D. Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019. **Journal Of Medical Virology**, [s.l.], 15 abr. 2020.
16. Mao, L; Jin, H; Wang, M; Hu, Y; Chen, S; He, Q; Chang, J; Hong, C; Zhou, Y; Wang, D. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **Jama Neurology**, [s.l.], 10 abr. 2020. American Medical Association (AMA)
17. Das, G; Mukherjee, N; Ghosh, S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. **Acs Chemical Neuroscience**, [s.l.], 22 abr. 2020. American Chemical Society (ACS).
18. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-

- 2 (SARS-CoV-2) **J Med Virol.** 2020. Publicado online em 21 de abril de 2020. doi: [10.1002/jmv.25915](https://doi.org/10.1002/jmv.25915)
19. Desforges M., Le Coupanec A., Brison E., Meessen-Pinard M., Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. **Adv Exp Med Biol.** 2014; 807: 75-96. doi: [10.1007/978-81-322-1777-06](https://doi.org/10.1007/978-81-322-1777-06)
20. Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI. Systemic Inflammation and the Brain: Novel Roles of Genetic, Molecular, and Environmental Cues as Drivers of Neurodegeneration. **Front Cell Neurosci.** 2015; 9 (28): 28. doi: [10.3389/fncel.2015.00028](https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00028)
21. Li, YC, Bai, WZ e Hashikawa, T. (2020) The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. **J. Med. Virol.** 1 - 4, DOI: [10.1002/jmv.25728](https://doi.org/10.1002/jmv.25728)
22. Toljan K. (2020). Letter to the Editor Regarding the Viewpoint “Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism”. **ACS Chem Neurosci** 2020;11:1192-4. DOI: [10.1021/acschemneuro.0c0017](https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c0017)
23. Vaira LA, et al. In Response to Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. **Laryngoscope.** 2020; 130(11): e695
24. Sharifian-Dorche M, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. **J Neurol Sci.** 2020; 417: 11708
25. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. **J Infect.** 2020; 80: 607-613. doi: [10.1016/j.jinf.2020.03.037](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037)
26. Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C. *et al.* More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Sci Rep** 11, 16144 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
27. Carfi, A; Bernabei, R; Landi, F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. **Jama**, [S.L.], v. 324, n. 6, p. 603, 11 ago. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
28. Garrigues, E; Janvier, P; Kherabi, Y; Bot, A L; Hamon, A; Gouza, H; Doucet, L; Berkani, S;

Olios, E; Mallart, E. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. **Journal Of Infection**, [S.L.], v. 81, n. 6, p. 4-6, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>

29. Søråas, A; Bø, R; Kalleberg, K T; Støer, N C.; Ellingjord-Dale, M; Landrø, N I. Self-reported Memory Problems 8 Months After COVID-19 Infection. **Jama Network Open**, [S.L.], v. 4, n. 7, p. 2118717, 29 jul. 2021. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.18717>

30. Méndez, R. Balanzá-Martínez, V.; Luperdi, S.C. Estrada, I. Latorre, A. González- Jiménez, P.; Feced, L.; Bouzas, L. Yépez, K. Ferrando, A.. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. **Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 290, n. 3, p. 621-631, 13 mar. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/joim.13262>.

31. Valentin L. S. S. (2021). Estudo inédito no mundo realizado no InCor mostra que pacientes que tiveram Covid-19 podem sofrer disfunções cognitivas. São Paulo: **News Release**, InCor – HCFMUSP.

32. Rogers, J P; Chesney, E; Oliver, D; A Pollak, T; McGuire, P; Fusar-Poli, P; Zandi, M S; Lewis, G; David, A S. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the covid-19 pandemic. **The Lancet Psychiatry**, [S.L.], v. 7, n. 7, p. 611-627, jul. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30203-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30203-0).

33. Townsend, L; Dyer, A H.; Jones, K; Dunne, J; Mooney, A; Gaffney, F; O'connor, L; Leavy, D; O'brien, K; Dowds, J. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. **Plos One**, [S.L.], v. 15, n. 11, p. 0240784, 9 nov. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.

34. Dowds, J; O'brien, K; Sheill, G; Dyer, A H.; O'kelly, B; Hynes, J P.; Mooney, A; Dunne, J; Cheallagh, C N. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. **Annals Of The American Thoracic Society**, [S.L.], v. 18, n. 6, p. 997-1003, jun. 2021.

American Thoracic Society.

<http://dx.doi.org/10.1513/annalsats.202009-1175oc>

35. Xiong, Q; Xu, M; Li, J; Liu, Y; Zhang, J; Xu, Y; Dong, W. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. **Clinical Microbiology and Infection**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 89-95, jan. 2021.

Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.023>.

Reservado aos Editores

Data de submissão: 14/09/2022

Data de aprovação: 13/11/2022

