

CAPÍTULO 1

MANIFESTAÇÕES CAUSADAS PELO SARS-CoV-2 NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC): UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Maryanna Nazaro da Silva ¹

Francisco Sandro Aureliano ²

¹ Graduanda do curso de Biomedicina, FPB; ² Orientador/Professor da FPB;
marynazaro17@gmail.com.br

RESUMO: Em virtude dos altos casos de alterações neurológicas associados a infecção por SARS-CoV-2, estudos apontam diversas manifestações clínicas em virtude do neutropismo, realizado por este vírus, para invadir Sistema Nervoso Central (SNC), assim pacientes com comorbidades, são mais propensos a apresentarem alterações neurológicas, principalmente, durante o curso da doença, implicando assim em diversas manifestações. Diante do exposto, o objetivo desta pesquisa foi identificar e caracterizar as alterações causadas no SNC em indivíduos acometidos pela COVID-19. A metodologia desta pesquisa consistiu na busca em bases, como Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Google Acadêmico, Medical Publisher (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Elsevier, utilizando descritores como NeuroCovid-19, *Central Nervous System and COVID-19*, COVID-19, SARS-CoV-2. Para tal, foram selecionados 10 artigos que abordam diversas manifestações clínicas, associadas a infecção do SARS-CoV-2, no SNC, desta foram encontrados seis artigos que citam casos de Acidente Vascular Cerebral (AVC), cinco que citam de encefalopatias diversas, cefaleia e convulsões, respectivamente, quatro que citam hemorragia cerebral e consciência prejudicada e três que citam encefalites.

Concluindo assim, que é frequente a ocorrência de manifestações clínicas no SNC, oriundas da infecção por COVID-19, principalmente em pacientes com históricos de comorbidade e de idade mais avançada, contudo, estas questões demandam o desenvolvimento de mais estudo sobre este tema.

Palavras-chave: *NeuroCovid-19. Sistema Nervoso Central. SARS-CoV-2.*

INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China, ocorreu o aparecimento dos primeiros casos de um tipo de pneumonia de etimologia desconhecida. As autoridades chinesas, na data de 07 de janeiro de 2020, informaram que o agente etiológico, se tratava de um novo tipo de coronavírus, do qual recebeu o nome de SARS-Cov-2, em 11 de fevereiro de 2020. Com o aumento de casos confirmados de infecção por este vírus em todo o mundo, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 11 de março de 2020, decretou a doença como pandemia. Assim, três meses após o decreto da pandemia, em 01 de junho de 2020, já haviam mais de 840.000 de casos confirmados e 35.112 mortes em todo o mundo já em 03 de outubro de 2022, haviam mais de 619.230.122 casos confirmados e um total de 6.541.366 mortes relatadas em todo o mundo, sendo no Brasil um total de 34.715.137 casos confirmados e 686.803 mortes em virtude do COVID-19 (OPAS, 2022; OMS, 2022).

O SARS-CoV-2 é o agente etiológico da COVID-19 e pertence à família Coronaviridae, do gênero Beta (β) coronavírus. A sequência do genoma deste vírus tem 80% de compatibilidade com o genoma do SARS-CoV e aproximadamente 96% de genes compartilhados com o do

coronavírus do morcego (Bat-Cov), sendo constituído por RNA de fita simples, proteínas não estruturais e quatro proteínas estruturais básicas, que são a proteína spike (S), membrana (M), envelope (E) e o nucleocapsídeo (N) (HARRISON et al., 2020; BAKHSHANDEH et al., 2021).

O mecanismo de invasão, do vírus causador da COVID-19, e o mesmo utilizado pelo SARS-CoV e o MERS-CoV, ambos do gênero Beta-CoV, que para adentra ao hospedeiro utiliza a proteína Spike para interação e posterior ligação com a Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ECA2), receptor do hospedeiro, que é expressa em células epiteliais alveolares, em células epiteliais de intestino delgado, na musculatura esquelética e com presença significativa em neurônios e células gliais. Assim, após a ligação com o receptor o vírus entra na célula pela Protease Transmembranar Serina-2 (TMPRSS2), ou outras proteases como a furina, iniciando a infecção viral (BAKHSHANDEH et al., 2021).

A transmissão do vírus ocorre principalmente através de gotículas respiratórias e de aerossol, tendo um período de incubação variável de cinco a seis dias para o aparecimento dos primeiros sintomas. Os sintomas mais comuns consistem em cefaleia, tosse, fadiga, mialgia e anosmia, porém, em virtude da alta patogenicidade do SARS-CoV-2, os sintomas podem evoluir para sintomas mais graves, como Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), pneumonia, insuficiência renal, levando até a morte (HARRISON et al., 2020; CAROD-ARTAL, 2020).

O cérebro é um alvo potencial de invasão deste SARS-CoV-2, em virtude da distribuição tecidual da ECA2, expressa em neurônios e célula da glia, facilita a entrada do vírus. Contudo os mecanismos de invasão viral, no Sistema Nervoso Central (SNC) ainda não são bem definidos, mas diversas

teorias são propostas, afim de identificar esta patogenicidade (BAIG et al., 2020; BAKHSHANDEH et al., 2021; LI, BAI, HASHIKAWA, 2020).

Ao menos duas vias são propostas como possíveis vias de invasão do SARS-CoV-2, a via olfatória e a via hematogênica. A via olfatória é associada a infecção viral, da qual inicia-se nos neurônios do neuro epitélio olfativo, localizado na mucosa nasal, indo em direção ao bulbo olfatório, invadindo assim as demais regiões do cérebro. A via hematogênica é associada à infecção de células endoteliais da Barreira Hematoencefálica (BHE) e de células epiteliais do plexo coróide, invadindo o tecido neural rompendo a BHE ou utilizando de leucócitos, para se disseminar na SNC (YACHOU et al., 2020; LOU et al., 2021).

Meppiel e seus colaboradores (2021), relataram que testes de Reação de Cadeia Polimerase (PCR) no Líquido cefalorraquidiano (LRC) de dois pacientes, onde foram positivos para SARS-CoV-2, ambos associados a infecção grave por COVID-19, sendo identificados com encefalite durante o curso da doença, assim como Mao e seus colaboradores (2020), que ao investigarem 214 pacientes hospitalizados em Wuhan, China, discutiram sobre diversas manifestações clínicas que podem ocorrer no SNC, tendo como principais a cefaleia (13,1%) e doença cerebrovascular aguda (5,7%), como por exemplo o Acidente Vascular Encefálico (AVE) e Hemorragia Intracraniana.

Em virtude do déficit de atualizações sobre as manifestações neurológicas causadas pelo SARS-Cov-2, o presente estudo tem como objetivo identificar as principais manifestações clínicas causadas no SNC, apresentadas durante a infecção da COVID-19, comparando e analisando os resultados encontrados, com a perspectiva de auxiliar no

aprofundamento de conhecimento do tema, para a melhor compreensão e desenvolvimento de futuras pesquisas.

MATERIAIS E MÉTODO

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica da literatura, cuja finalidade foi organizar e demonstrar de forma sintetizada, contribuindo por meio de pesquisa bibliográfica, onde realizou-se a busca de artigos nas bases de dados online: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Google Acadêmico*, *Medical Publisher* (PubMed), *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *Elsevier*.

A pesquisa foi realizada no período de março a outubro 2022, e como estratégia de busca foram utilizados os seguintes descritores: “Neuro Covid-19”, “Covid-19 e o Sistema Nervoso Central”, “SARS-CoV-2”, “Covid-19”, “*Central Nervous System and COVID-19*” e “Neurotropismo do SARS-CoV-2”.

A seleção dos artigos foi realizada a partir dos critérios de inclusão, onde foram considerados estudos e relatos de casos publicados entre os anos de 2020 a 2022, em português, inglês e espanhol, disponibilizados na íntegra, com livre acesso online, cujos temas, são referentes ou baseados nos aspectos relacionados à temática proposta por esta pesquisa, foram excluídos artigos escritos fora das línguas portuguesa, inglesa e espanhola, duplicados em mais de uma base de dados, sendo considerados apenas um, fora de contexto ou que fugiram do tema proposto por esta pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da busca nas bases de dados, seguindo os critérios citados anteriormente, 53 artigos foram encontrados, e

pré-selecionados para a leitura, após a leitura dos resumos, 32 foram excluídos por não contemplarem os objetivos de estudos desse trabalho e posteriormente, após a leitura na íntegra dos, foram excluídos mais 11 artigos por não atenderem aos critérios de inclusão. Desta forma, 10 artigos foram selecionados, lidos na íntegra e incluídos no estudo de acordo com os critérios estabelecidos.

Deste modo todos os trabalhos selecionados, identificam algum evento neurológico, associados ao Sistema Nervoso Central, assim na Tabela 1 estão descritas as principais características dos estudos, especificando título da pesquisa selecionada, nome(s) do(s) autor(es) e ano de publicação, objetivo do artigo e resultados dos estudos.

Tabela 1. Detalhamento dos artigos selecionados

Título	Autores/ Ano	Objetivo	Resultados
Neurologic Manifestations Of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 In Wuhan, China.	MAO et al., 2020	Estudar as manifestações neurológicas de pacientes com COVID-19.	Foram 214 pacientes internados, destes 78 pacientes foram incluídos na pesquisa. Dos sintomas relacionados ao SNC, foram encontrados tontura (16,8%) e cefaleia (13,1%). agudas (5,7%), consciência prejudicada (14,8%) e doenças cerebrovasculares agudas (5,7%).
COVID-19-Associated Acute Disseminated	PARSONS et al., 2020	Relato de caso clínico, onde 01 paciente,	Paciente do sexo feminino com 51 anos de idade, deu entrada no hospital com sintomas de vômito,

Encephalo myelitis (ADEM)		apresentou encefalomi elite aguda disseminad a, no curso as internações por COVID- 19.	dispneia e hipóxia, tendo o PCR positivado para SARS- CoV-2. Após 24 dia foi evidenciado através de ressonância magnética lesões hiperintensas no cérebro
Neurologic Manifestati ons Associated With COVID-19: A Multicentre Registry	MEPPIEL et al., 2020	Fornecer uma visão geral e das manifestaç ões neurológica s associadas ao COVID- 19.	Foram 222 pacientes analisados. As manifestações do SNC encontradas foram: encefalopatia (30,2%), AVC (28,45) e encefalite (9,5%).
Coronaviru s 2019 (COVID-19) -Associated Encephalop athies and Cerebrovas cular Disease: The New Orleans Experience	SCULLEN et al., 2020	Descrever as manifestaç ões ocorridas no SNC em pacientes com COVID-10.	Foram analisados 27 pacientes, onde 74% foram acometidos por encefalopatia, 7% por encefalopatia necrosante aguda, 19% por encefalopatia necrosante e vasculite.
Headache as the Presenting Symptom in 2 Patients With COVID-19 and Neurologic Manifestati ons of Hospitalize d Patients	SINGH e ALI, 2020	Relato clinico de dois pacientes com SARS- CoV-2, que apresentar am cefaleia durante a após o curso da infecção.	Primeiro caso trata-se de um relato de um paciente, com histórico de enxaqueca, após a infecção por COVID- 19, relatou intensidade das dores e de forma contínua. Já a segundo caso a paciente, tem histórico de enxaqueca crônica e relatou que uma semana antes dos primeiros sintomas da

With Coronaviru s Disease 2019 in Wuhan, China.			infecção pelo vírus, sentiu cefaleia intensa, diferente da que sentia habitualmente.
Síndrome de encefalopat ia posterior reversible en pacientes críticos COVID-19: reporte de 2 casos	TORTAJADA -SOLE et al., 2021	Relato de dois casos clínicos de pacientes infectados com SARS- CoV-2.	Paciente primeiro apresentou encefalopatia hipertensiva e lesões isquêmicas, já segundo paciente apresentou edema vasogênico e hemorragia cerebral.
Neuro- COVID Frequency And Short- Term Outcome In The Northern Portuguese Population	OLIVEIRA et al., 2021	Caracteriza r manifestaç ões neurológica s de uma população hospitalizad a de doentes com COVID-19.	Foram 1.261 pacientes internados, dentre estes 457 apresentaram manifestações neurológicas, tendo sintomas mais frequentemente como cefaleia (13,4%), delírio (10,1%) e comprometimento da consciência (9,7%).
Neurologic Manifestati ons In A Prospective Unselected Series Of Hospitalize d Patients. With Covid- 19	GARCÍA- MONCÓ et al., 2021	Determinar o tipo e a frequência das manifestaç ões neurológica s do COVID-19.	117 paciente foram incluídos, sendo 100 deste, as manifestações clínicas encontradas referentes ao SNC foram cefaleia (44% cada) tontura (36%), encefalopatia (8%), síncope (7%), convulsões (2%) e acidente vascular cerebral isquêmico (2%).

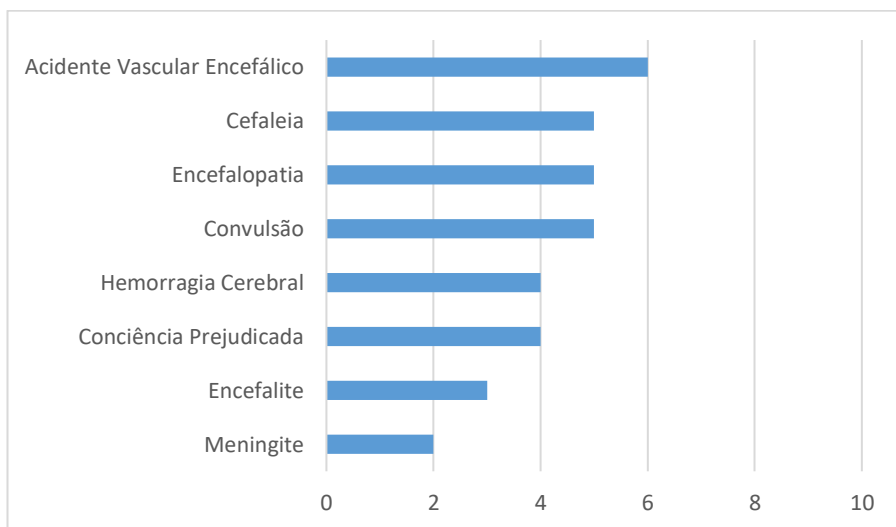
Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development	ESPÍNDOLA et al., 2021.	Fornece evidências, através da análise do LCR e das manifestações neurológicas, quanto ao envolvimento do SNC na COVID-19.	A pesquisa foi realizada em 58 pacientes, dos quais foram encontrados cefaleia (14 pacientes), encefalopatias (24 pacientes) e doenças neurológicas inflamatórias (12 pacientes).
Neurology and COVID-19: Case Series of Neurological Complications in 96 patients Admitted at a University Hospital.	GODOY-SANTÍN et al., 2021	Caracterizar as complicações neurológicas em pacientes internados por infecção por SARS-CoV-2.	Dos 96 pacientes analisados e foram identificadas manifestações do SNC: delirium (48), 24 de AVC (24), convulsões (14) e encefalite (01).

Fonte: Autoria própria, 2022.

Estudo como o de Meppiel e seus colaboradores (2021), identificaram dois pacientes com resultado positivo para SARS-CoV-2, através do exame de Reação de Cadeia Polimerase (PCR) no Líquido cefalorraquidiano (LCR), assim como no relato clínico de Paniz-Mondolfi e seus colaboradores (2020) onde foi identificado a presença de SARS-CoV-2 em células endoteliais neurais, em uma autópsia de um paciente positivado para COVID-19, confirmam assim a presença do SARS-CoV-2 no cérebro.

Estudo realizado por Goodoy-Santíni e seus colaboradores (2021), mostrou que alguns pacientes acometidos pelo vírus da COVID-19, apresentaram manifestações clínicas associadas ao SNC, como Acidente Vascular Cerebral (AVC), convulsões, encefalite, consciência prejudicada, dentre outras. Com análise dos artigos selecionados, foi possível evidenciar, as principais manifestações clínicas, em indivíduos que foram diagnosticados com COVID-19, conforme representado na Figura 1.

Figura 1- Principais manifestações clínicas do SNC, encontradas nos estudo selecionados



Fonte: Autoria própria, 2022.

O Ministério da Saúde do Brasil (2022), define o Acidente Vascular Encefálico (AVE) como um acontecimento de interrupção ou rompimento do fluxo sanguíneo ao cérebro, detalhando ainda que em 85% dos acometimentos desta manifestação clínica, são ocasionados por AVE isquêmico, que

pode ocorrer devido a trombo ou a embolia, e 15% são acometidos por AVE hemorrágico, que ocorre quando a o rompimento do vaso, causando hemorragia cerebral. Estes dados corroboram com a pesquisa de Oliveira e seus colaboradores (2021), que foi evidenciado 15 pacientes acometidos por AVE isquêmico e 04 acometimentos de AVC hemorrágico, corroborando também com as pesquisas de Mao e seus colaboradores (2020), que relata em sua pesquisa 04 pacientes sofreram AVC isquêmico e de Meppiel e seus colaboradores (2020), que relata 52 pacientes acometidos por AVC isquêmico.

Meppiel e seus colaboradores (2020), evidenciaram através de levantamento clínico, que dos 57 pacientes com Doenças Cerebrovasculares (DC), dos quais 08 pacientes tinham histórico anterior de AVE e 43 possuíam algum tipo de fator de risco, como hipertensão, diabetes, obesidade dentre outros, e idade média de 65 anos, corroborando com o descrito pelo Ministério da Saúde do Brasil (2022), que fatores como por exemplo, hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, obesidade, idade avançada, sedentarismo e ser do sexo masculino são caracterizados como fatores de causa para o AVE, seja ele isquêmico ou hemorrágico, dos quais tem sintomas como confusão mental, tontura, dor de cabeça, entre outros.

Mao et al. (2020), caracterizou em seu estudo a cefaleia como manifestação do SNC, tendo acometimento em 13,1% dos pacientes participantes do estudo, corroborando com Singh e Ali (2020), que descrevem em seu relato de caso 02 pacientes, do sexo feminino, ambas com histórico clínico de enxaquecas, relataram cefaleia intensa e latente diferente da dor de cabeça enfrentada no distúrbio primário, durante a infecção pelo SARS-CoV-2, corroborando também com García-Moncó e seus colaboradores (2021), que também relatam o

acometimento de cefaleia em 44% de pacientes, onde relataram uma dor marcante e persistente, de intensidade moderada, contudo sete pacientes tiveram cefaleia semelhante com a enxaqueca.

Mao e seus colaboradores (2020) também associam a tontura ao SNC, relatando a presença desta manifestação clínica em 36 pacientes, contudo esta categorização não corrobora com os achados de García-Moncó e seus colaboradores (2021), em sua pesquisa da qual foram identificados 36% pacientes com acometimento desta manifestação clínica, que foi identificada como inespecífica.

Espíndola e seus colaboradores (2021), relatam em sua pesquisa a presença de hemorragias intracraniana em seis dos pacientes, onde cinco deles também foram acometidos por encefalopatia, corroborando com a pesquisa de Meppiel e seus colaboradores (2021), onde cinco pacientes foram acometidos por esta manifestação.

De acordo com Espíndola e seus colaboradores (2020), relatam também em suas pesquisas que 41,4% de pacientes, em sua maior parte idosos e do sexo masculino, apresentaram encefalopatia, estes dados corroboram também com a pesquisa, Meppiel e seus colaboradores (2021) que relata que 38,3% de pacientes que apresentaram encefalopatia em paciente com idade entre 61 e 75 anos, corroborando também com a pesquisa de García-Moncó e seus colaboradores (2021), que foi evidenciado 8% do pacientes esta manifestação clínica, estando associada a hipoxemia e febre, como sintomas anteriores e um dos pacientes acometido por AVC e convulsão.

Em seu estudo, Mao e seus colaboradores (2020), constataram que 14,8% de pacientes acometidos por consciência prejudicada, com sintomas graves por sintomas graves da infecção SARS-CoV2 e 2,4% de pacientes

acometidos por sintomas leves da infecção pelo vírus, corroborando assim com o relato de caso de Tortajada-Soler e seus colaboradores (2021), descreve o caso clínico de um paciente do sexo masculino, 66 anos, positivado para COVID-19, com histórico de hipertensão, apresentou baixo nível de consciência, sendo constatado encefalopatia leve.

Nas pesquisas de Oliveira e seus colaboradores (2021) foram evidenciados 19 dos pacientes acometidos por convulsão, sendo 16 acometidos por crises agudas sintomáticas e três deste evoluíram para mal epilético, não convulsivo, e dos pacientes totais, 03 tiveram crises de epilepsia prévia, corroborando assim, com as pesquisas de García-Monco e seus colaboradores (2021) e Mao e seus colaboradores (2020), dos quais identificaram 2% e 01 paciente respectivamente.

Quanto a encefalite, Espíndola e seus colaboradores (2020) relataram em sua pesquisa o acometimento deste distúrbio em 3,5% dos pacientes, bem como foi identificado que pleocitose com predominância de linfócitos e monócitos, estes achados corroboram com a pesquisa de Meppiel e seus colaboradores (2021) da qual descreve que 9,5% dos pacientes cometidos por encefalite, apresentaram pleocitose.

Outras manifestações clínicas também são apresentadas em alguns estudos, contudo em menos quantidades de aparecimento. No estudo de Espindola e seus colaboradores (2020), foi evidenciado a presença de encefalomielite disseminada aguda (ADME), em um paciente, foi associado a pleocitose, contudo no relato clínico de Parsons e seus colaboradores (2020) foi constatado um paciente com ADME, que apresentou 1 leucócitos no LCR e hemácias com xantocromia.

Melppiel e seus colaboradores (2021) relata também em seu estudo o aparecimento de meningite em 03 pacientes, estes achados corroboram com os encontrados por Espindola e seus colaboradores (2021) em sua pesquisa, dos quais relataram meningite em 02 pacientes.

Trombose venosa cerebral foi relatado um acometimento nos estudos de Oliveira e seus colaboradores (2021), assim como na pesquisa de Meppiel e seus colaboradores (2021) também foi relatado um paciente.

É importante observar, através dos relatos nos artigos selecionados, que as manifestações clínicas ocorrerem, em sua grande maioria, em pacientes com idade mais avançada, como identificado por Mao e seus colaboradores (2020), em sua pesquisa, que 40,7% dos indivíduos eram do sexo masculino, e tinham idade média de 52,7 anos, similar a pesquisa de Oliveira e seus colaboradores (2021) que constatou em sua pesquisa a participação e 51,3% de pacientes do sexo masculino e tinham idade a média de 65 anos.

Ainda sobre o contexto demográfico, relatado no estudo de Mao e seus colaboradores (2020), que 23,8% dos pacientes hospitalizados tinham hipertensão, 14% tinham diabetes e 7% tinham doença cardíaca ou cerebrovascular, igualmente com a pesquisa de Goodoy-Santíni e seus colaboradores (2021), descrevem 65% dos pacientes com hipertensão arterial crônica, 29% com diabetes mellitus tipo 2, 24% com eventos vasculares prévios e 24% acometidos anteriormente por câncer.

CONCLUSÕES

Os achados nesta revisão literária, demonstram que diversas manifestações clínicas, ligadas ao Sistema Nervoso Central, ocorrem com frequência, durante o curso da infecção

pelo SARS-CoV-2, podendo apresentar sintomas leves, como a cefaleia e sintomas graves, como Acidentes Vascular Encefálico. É importante enfatizar que grande parte dos pacientes acometidos pelas manifestações neurológicas durante o curso da COVID-19, apresentavam histórico clínico relacionado a alguma comorbidade, doenças neurológicas ou cardíacas, assim como câncer, sendo também pacientes com mais idade, do sexo masculino.

Desse modo, o detalhamento das principais manifestações do SNC, na infecção pelo SARS-CoV-2, torna-se importante para a área da saúde, pois, a informação pode cooperar na prevenção dos danos ocorridos, assim como na diminuição de prejuízos neurológicos a logo prazo. Contudo os achados encontrados neste trabalho, apontam para a necessidade de mais pesquisas sobre o tema abordado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL. **Ministério da Saúde do Brasil**. 2022. Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/avc>>. Acesso em 04 de novembro de 2022.
- 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 Chem Neurosci*. V. 11, p. 995-998, 2020. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00122. Disponível em: < <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acschemneuro.0c00122>> Acesso em: 15 de outubro de 2022.
- BAKSHSHANDEH, B; JAHANAFROOZ, Z; ABBASI, A; GOLI, M. B; SADEGHI, M; MOTTAQI, M. S; ZAMANI, M. MUTATIONS In SARS-Cov-2; Consequences In Structure, Function, And Pathogenicity Of The Vírus. **Microbial Pathogenesis**, v. 154, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104831>>. Acesso em: 10 de setembro de 2022.
- CAROD-ARTAL, F. J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Revista de neurologia*, v70(9), p. 311–322, 2020. Disponível em:

<<https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>>. Acesso em: 29 de outubro de 2022.

ESPÍNDOLA, O. M; BRANDÃO, C.O; GOMES, Y.C. P; SIQUEIRA, M; SOARES, C. N; LIMA, M. A. S. D; LEITE, A. C. C. B; TOREZANI, G; ARAUJO, A. Q. C; SILVA, M. T. T. Cerebrospinal Fluid Findings In Neurological Diseases Associated With Covid-19 And Insights Into Mechanisms Of Disease Development. **International Journal of Infectious Diseases**. V. 102, p. 155-162, 2021. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.044>>. Acesso em: 01 de outubro de 2022

GARCÍA-MONCÓ, J. C; MURAS, A. C.; IRIARTE, M. E; ARMENTEROS, P. R; FERNÁNDEZ, A. C; ARRANZ-MARTÍNEZ, J; KAPETANOVIC, S; LORENZO-GARCÍA, A; GONZÁLEZ, A. B; GOMEZ-BELDARRAIN, M. Neurologic Manifestations In A Prospective Unselected Series Of Hospitalized Patients With COVID-19. **Neurology Clinical Practice**. V. 11(2), 2020. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000913>>. Acesso em: 01 de outubro de 2022.

GODOY-SANTIN, J; BRAVO-GRAU, S; NUÑEZ, F; AGUILAR, C; GUTIÉRREZ, D; MIRANDA, H; SANDOVAL-RUBIO, P; RAMOS, B; GARCÍA A, L; ANDRESEN, M; MELLADO, P. Neurología Hospitalaria Y COVID-19: Serie De 96 Pacientes Evaluados En Un Hospital Universitario. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 149, n. 4, p. 527-532, 2021.

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000400527>>. Acesso em: 16 de outubro de 2022.

HARRISON, A. G., LIN, Tao, e WANG, Penghua. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in immunology*, v. 41,12, p. 1100–1115, 2020. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.00>>. Acesso em: 16 de setembro de 2022.

HISTÓRICO DA PANDEMIA DE COVID-19. **OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde**. 2022. Disponível em:

<<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>>. Acesso em: 25 de maio de 2022.

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(6), p. 552–555, 2020.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jmv.25728>>. Acesso em: 01 de outubro de 2022.

LOU, J. J; MOVASSAGHI, M; GORDY, D; OLSON, M. G; ZHANG, T; KHURANA, M. S; CHEN, Z; PEREZ-ROSENDAHL, M; THAMMACHANTHA, S; SINGER, E. J; MAGAKI, S. D; VINTERS, H. V; YONG, W. H. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID):

clinicopathological update. **Free Neuropathology**. v 2, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2021-2993>

MAO, L; JIN, H; WANG, M; HU, Y; CHEN, S; HE, Q; CHANG, J; HONG, C; ZHOU, Y; WANG, D; MIAO, X; LI, Y; HU, B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.

JAMA Neurology, v. 77(6), p. 683–690, 2020. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>>. Acesso em: 01 de outubro de 2022.

MEPPIEL, E; PEIFFER-SMADJA, N; MAURY, A; BEKRI, I; DELORME, C; DESESTRET, V; GORZA, L; HAUTECLOQUE-RAYSZ, G; LANDRE, S; LANNUZEL, A; MOULIN, S; PERRIN, P; PETITGAS, P; SELLA, F; WANG, A; TATTEVIN, P; BROUCKER, T. de; CONTRIBUTORS TO THE NEUROCOVID REGISTRY. Neurologic Manifestations Associated With COVID-19: A Multicentre Registry. **Clinical Microbiology And Infection**. V. 27, n. 3, p. 458-466. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.005>>. Acesso em: 01 de outubro de 2022.

OLIVEIRA, V; SEABRA, M; RODRIGUES, R; CARVALHO, V; MENDES, M; PEREIRA, D; CALDEIRAS, C; MARTINS, B; SILVA, R; AZEVEDO, A; LIMA, MJ; MONTEIRO, C; VARELA, R; MALHEIRO, S; ABREU, M; AZEVEDO, E; LOUREIRO J. L; CRUZ, V. T; SILVA, M. R; MAGALHÃES, R; SILVA, C; MAIA, L. F; CORREIA, M. Neuro-COVID Frequency And Short-Term Outcome In The Northern Portuguese Population. **European Journal Of Neurology**. v. 28, p. 3360-3368, 2021. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1111/ene.14874>>. Acesso em: 16 de outubro de 2022.

PANIZ-MONDOLFI, A; BRYCE, C; GRIMES, Z; GORDON, R. E; REIDY, J; LEDNICKY, J; SORDILLO, E. M; FOWKES, M. Central Nervous System Involvement By Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-Cov-2). **J Med Virol**. v. 92(7), p. 699-702, 2020. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1002/jmv.25915>>. Acesso em: 05 de outubro de 2020.

PARSONS, T., BANKS, S., BAE, C., GELBER, J., ALAHMADI, H., & TICHAUER, M. COVID-19-Associated Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM). **Journal Of Neurology**, v. 267, n. 10, pag 2799–2802. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09951-9>. Acesso em: 26 de outubro de 2022.

SCULLEN, T; KEEN, J; MATHKOUR, M; DUMONT, A. S; KAHN, L. Coronavirus 2019 (COVID-19) -Associated Encephalopathies and Cerebrovascular Disease: The New Orleans Experience. **World Neurosurg**. V. 141, p. 437-446, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.192>. Acesso em: 28 de outubro de 2022.

SINGH, J; ALI, A. Headache as the Presenting Symptom in 2 Patients With COVID-19 and a History of Migraine: 2 Case Reports. **Headache**, v. 60, n

8, p. 1773–1776, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/head.13890>. Acesso em: 16 de outubro de 2022.

TORTAJADA-SOLER, J. J; TAULER REDONDO, M. P; GARVÍ LÓPEZ, M; LOZANO SERRANO, M. B; LÓPEZ-TORRES LÓPEZ, J; SÁNCHEZ LÓPEZ; M. L. Síndrome De Encefalopatia Posterior Reversible En Pacientes Críticos COVID-19: Reporte De Dos Casos. **Revista Espanola De Anestesiologia Y Reanimacion**, 2021. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.redar.2021.05.022>>. Acesso em: 26 de outubro de 2022.

WHO CORONAVIRUS (COVID-19) DASHBOARD. **Word Health Organization**. 2022. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>> Acesso em: 07 de outubro de 2022.

YACHOU, Y; IDRISSE, A. E; BELAPASOV, V; BENALI, S. A. Neuroinvasion, Neurotropic, And Neuroinflammatory Events Of SARS-Cov-2: Understanding The Neurological Manifestations In COVID-19 Patients. **Neurological Sciences**. V. 41, p. 2657–2669, 2020. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>>. Acesso em: 05 de outubro de 2022.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora, por me dar o dom da sabedoria, para poder realizar esta pesquisa. Agradeço aos meus pais, Maria das Dores Nazaro da Silva e Antonio Severino da Silva Filho, que são as pessoas mais importantes da minha vida. Agradeço ao professor Francisco Sandro Aureliano, pelos ensinamentos e por toda ajuda, no processo desta pesquisa, assim como a professora Rephanny Fonseca Peixoto, por todo suporte, assim como a Valeria Nascimento. Agradeço em especial aos meus amigos Sonaly Moura Freire, Mateus Gomes Vasconcelos e Jessica Flor, por toda força e compreensão que me deram antes, durante e depois deste processo.