



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB**

**PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**BEATRIZ LUNA COUTINHO DE ALMEIDA**

**MARIA PAULA GOULART DE ABREU CATTI PRETA**

**AVALIAÇÃO DE SINTOMAS NEUROLÓGICOS EM PACIENTES INFECTADOS POR  
SARS-COV-2 E SUA CORRELAÇÃO COM O PROGNÓSTICO**

**BRASÍLIA**

**2021**



**BEATRIZ LUNA COUTINHO DE ALMEIDA**

**MARIA PAULA GOULART DE ABREU CATTÁ PRETA**

**AVALIAÇÃO DE SINTOMAS NEUROLÓGICOS EM PACIENTES INFECTADOS POR  
SARS-COV-2 E SUA CORRELAÇÃO COM O PROGNÓSTICO**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Márcio Garrison Ditz

**BRASÍLIA**

**2021**

## RESUMO

Em dezembro de 2019, foram registrados os primeiros casos de doenças respiratórias agudas de etiologia indeterminada. Posteriormente, essa nova doença foi denominada COVID-19. Em março de 2020, a OMS declarou o surto como uma pandemia. Na maioria dos casos, a doença se apresenta inicialmente como uma síndrome gripal, podendo estar relacionada a outros sintomas, como dor abdominal, mialgia e cefaleia. Além disso, pacientes infectados pelo vírus e com comorbidade prévia – como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares – apresentaram maiores complicações e internações em Unidades de Terapia Intensiva. Desde o início, no entanto, uma parcela dos pacientes infectados apresentaram diversos sintomas neurológicos, por exemplo, tontura, cefaleia e alterações no olfato e no paladar. O estudo teve como objetivo evidenciar os sintomas neurológicos em pacientes diagnosticados com COVID 19 no Distrito Federal bem como correlacioná-los com o prognóstico desses pacientes. A metodologia do estudo baseou-se em estudo observacional retrospectivo. Foram obtidos dados de pacientes entre maio e outubro de 2020. Um questionário elaborado pelos pesquisadores foi a base da coleta de dados, e contemplou diversos dados, como epidemiológicos, medicações utilizadas, presença ou não de sintomas neurológicos, entre outros. Foram analisados 327 pacientes, divididos em 3 grupos: com sintomas neurológicos, sem sintomas neurológicos e com comorbidade neurológica prévia. Os grupos foram analisados separadamente, e os dados obtidos foram analisados pelo software estatístico JAMOV, a fim de correlacionar os 3 grupos de pacientes. No estudo, foram avaliados os dados epidemiológicos, sendo o sexo feminino mais prevalente e a idade média dos pacientes estatisticamente relevante ( $p=0.001$ ). Os principais sintomas iniciais relatados foram síndrome gripal, dispneia e cefaleia. Neste estudo, apenas a cefaleia refratária foi considerada como sintoma neurológico, tendo em vista que a cefaleia simples está presente em outras infecções virais. Outros sintomas, como mialgias e tonturas, também não foram classificados como sintomas neurológicos. Os principais tipos de sintomas neurológicos apresentados foram cefaleia refratária, AVC e RNC. Além disso, o estudo correlaciona o maior uso de medicações de diferentes classes – como anti-hipertensivos e hipoglicemiantes – aos pacientes com sintomas neurológicos e comorbidades neurológicas. Ademais, os desfechos dos quadros analisados por subgrupo foram piores nos indivíduos com sintomas neurológicos e comorbidades neurológicas – o tempo de internação, a necessidade de VM e a evolução fatal, por exemplo, foram maiores nesses casos. O uso de medicações como antibióticos, corticoides e DVA foi menos prevalente nos pacientes do grupo controle, demonstrando apresentação de infecção mais leve e menor ocorrência de infecções bacterianas sobrepostas ao vírus. Na Escala Rankin, os grupos de sintomas neurológicos e comorbidades neurológicas apresentaram maior prevalência de pontuação 6 (máxima – óbito). Diante dos dados apresentados, infere-se que a manifestação da COVID-19 relacionada a sintomas neurológicos pode apresentar casos de infecção mais grave em comparação a pacientes sem esses sintomas. A análise de pacientes com comorbidades neurológicas possibilita inferir o pior quadro desses pacientes. Estudos que relacionem a ação do vírus Sars-Cov-2 com o sistema nervoso e que visem entender as consequências a longo prazo das manifestações neurológicas nesses pacientes ainda são necessários.

**Palavras-Chave: COVID-19; sintomas neurológicos; comorbidades neurológicas.**

**SUMÁRIO**

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	4
<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	7
<b>MÉTODO</b> .....	13
<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	16
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	23
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	24

## INTRODUÇÃO

No final de 2019, diversos casos de doenças respiratórias agudas foram registrados em hospitais da cidade de Wuhan, China. Após investigações, esses casos de pneumonias de etiologia indeterminada foram atribuídas ao novo coronavírus (SARS-CoV-2), a partir da identificação deste no lavado broncoalveolar dos pacientes afetados (WANG, 2020). A doença se espalhou rapidamente para outras áreas, com quase 10 mil casos na China ao final de janeiro. O primeiro caso no Brasil foi registrado em fevereiro de 2020, e a partir de então, o vírus se espalhou por diversos estados.

Ao final de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou o novo surto de SARS-CoV-2 como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, a sexta vez em que a OMS utilizou tal termo, sendo a última em 2018, no surto de Ebola no Congo. Já em março, a OMS declarou o surto como uma pandemia, um termo que define a distribuição geográfica global do vírus (WHO, 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus da família *Coronaviridae*, de RNA simples, do gênero betacoronavírus, o qual inclui também o vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o vírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Possui semelhança com os coronavírus de morcegos, indicando que estes animais possam ser a sua fonte primária (WANG,2020). Estudos revelaram que o subdomínio externo do SARS-CoV-2 é semelhante ao do SARS-CoV, indicando que o novo vírus também possa utilizar a proteína da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) como um receptor celular (LU, 2020).

De acordo com revisão bibliográfica publicada por Jiang et al, as principais manifestações clínicas dos pacientes infectados por SARS-CoV-2 são febre (90%), tosse e dispneia, e uma pequena parcela de pacientes com sintomas gastrointestinais, como dor abdominal e diarreia (JIANG, 2020). Outros sintomas relatados são fadiga, anorexia, mialgia e cefaleia. Em estudo realizado em Wuhan, as principais comorbidades apresentadas pelos pacientes infectados foram hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes e malignidades, cuja existência se correlacionou com a necessidade de internação destes pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (WANG, 2020). Entre as principais complicações estão a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), choque, lesão cardíaca aguda e lesão renal aguda.

Os pacientes infectados também podem apresentar uma variedade de sintomas neurológicos, relacionados ao acometimento do sistema nervoso central, sistema nervoso periférico e com injúria muscular esquelética. Em estudo realizado em Wuhan, China, de 214 pacientes com COVID-19, 36,4% tinham sintomas neurológicos. Entre os sintomas mais reportados estavam tontura, cefaleia e alterações no olfato e paladar (MAO, 2020).

Em estudo realizado na Alemanha, foi realizada coleta de Líquido Cefalorraquidiano (LCR) em 30 pacientes com diagnóstico de Covid-19 e sintomas neurológicos diversos. O LCR não demonstrou características específicas de infecção viral recente e, além disso, todos obtiveram resultados negativos para o RT-PCR no líquido. Com isso, acredita-se na hipótese de que os sintomas neurológicos decorram de ação indireta do vírus no sistema nervoso, levando a um estado pró-inflamatório e endotelite (NEUMANN, 2020).

Outra hipótese, no entanto, sugere a ação direta do vírus no sistema nervoso. Essa hipótese pode ser corroborada pela ação do vírus na ECA-2, presente em diversos tecidos, inclusive o cerebral. O vírus, então, pode atravessar a barreira hematoencefálica, causando os sintomas neurológicos observados. Além disso, a ação direta pode ser explicada pela proximidade do nervo olfatório à cavidade nasal, onde normalmente a infecção pelo vírus ocorre. Essa teoria é corroborada pela alta taxa de anosmia e hiposmia como sintoma inicial do COVID-19. (PUCCIONI-SOHLER et al., 2020)

Os sintomas neurológicos geralmente estão presentes em pacientes com apresentação mais grave da doença, e tendem a se manifestar já no início do quadro. No estudo de Mao et al, foi evidenciado que os pacientes com doença grave tinham idade mais avançada, maior número de comorbidades e apresentavam poucos sintomas típicos de COVID-19, porém manifestaram mais sintomas neurológicos como doença cerebrovascular aguda e alteração do nível de consciência (MAO, 2020). Ademais, o neurotropismo do SARS-CoV-2 com afecção do centro respiratório no tronco encefálico pode explicar o porquê de alguns pacientes desenvolverem falência respiratória aguda,(ASADI-POOYA, 2020), corroborando o envolvimento do sistema nervoso central em casos mais graves. Assim, percebe-se a importância de caracterizar melhor os sintomas neurológicos do COVID-19 e buscar explorar o mecanismo de ação e sua correlação com o pior prognóstico dos pacientes.

## OBJETIVOS

### Geral

- Evidenciar os sintomas neurológicos em pacientes diagnosticados com COVID 19 no Distrito Federal bem como correlacioná-los com o prognóstico desses pacientes.

### Específicos

- Análise epidemiológica dos pacientes internados diagnosticados com SARS-Cov-2 e com sintomas neurológicos novos ou prévios em comparação aos que não tiveram sintomas neurológicos como grupo controle;
- Descrever os diferentes tipos de sintomas neurológicos em pacientes diagnosticados com SARS - CoV – 2;
- Correlacionar comprometimento do sistema nervoso central com a presença e a gravidade da insuficiência respiratória;
- Caracterizar o curso e evolução da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com afecções neurológicas prévias

## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A COVID-19 é uma doença causada pelo SARS-CoV-2 que apresenta quadro clínico que varia de infecções assintomáticas a quadros respiratórios graves. Esse novo agente do coronavírus foi descoberto em dezembro de 2019 após casos registrados na China (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Vários destes pacientes tinham em comum o fato de terem relação epidemiológica com o mercado de frutos do mar Huanan, na região de Hubei, China, onde também são vendidos diversos animais não-aquáticos (LU, 2020). Em janeiro de 2020, mais de 2000 casos de COVID-19 foram confirmados, a maioria relacionados com pessoas que viviam ou haviam visitado Wuhan, e a transmissão entre pessoas foi confirmada.

Dentro de alguns meses o COVID-19 se espalhou para diversos países, foi nomeada pela OMS, em janeiro de 2020, como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), o que visou um aprimoramento da cooperação entre os países para interromper a propagação do vírus. Em março, foi declarada como uma pandemia, classificada assim, pela elevada disseminação geográfica que a doença apresentava no momento .

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA simples da família Coronaviridae. Os coronavírus já foram identificados em diversos animais e nos seres humanos, seis já identificados antes do SARS-CoV-2: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV-1 e MERS-CoV. Os mais patogênicos para os humanos são o SARS-CoV e MERS-CoV. O SARS-CoV-1 surgiu em 2002, em Guangdong, na China. Em novembro de 2002 o SARS - CoV-1 causou surtos de pneumonia atípica, com quadro iniciando com febre alta e sintomas respiratórios leves com piora progressiva. Já o MERS-CoV foi detectado inicialmente na Arábia Saudita, em 2012. O MERS - CoV, de abril de 2012 a maio de 2019, infectou 2442 pessoas e matou 842 em todo o mundo (WHO, 2019). Em ambas as infecções animais serviram como hospedeiros intermediários, a civeta na infecção por SARS-Cov-1 e o dromedário na infecção por MERS-CoV, com os morcegos como reservatório natural (ALAGAILI, 2014).

Acredita-se que no caso do SARS-Cov-2 os animais também foram peça chave na disseminação. Estudos de sequenciamento genômico do SARS-CoV-2 demonstraram uma relação de similaridade de 88% deste com dois vírus derivados de morcegos, coletados em 2018 na região de Zhoushan, China, porém, o mesmo estudo demonstrou uma menor



similaridade do SARS-CoV-2 com o SARS-CoV (79%) e com o MERS-CoV (50%), ambos responsáveis por afecções em humanos. Tais resultados sugerem que os morcegos possam ser o hospedeiro de origem do vírus (LU, 2020). Contudo, existe outra teoria defendendo que algum animal vendido no mercado de frutos do mar de Wuhan possa representar o verdadeiro hospedeiro intermediário do SARS-Cov-2. Pois, na época em que a infecção emergiu, a maioria dos morcegos estava em tempo de hibernação, e tais animais não foram encontrados sendo vendidos no mercado de Huanan. Além disso, como a similaridade entre o SARS-CoV-2 e os vírus de morcegos foi menor que 90%, isso sugere que a ligação entre eles não seja direta (LU, 2020).

Estudos demonstraram que o domínio de ligação ao receptor do SARS-CoV-2 apresenta estrutura semelhante ao do SARS-CoV-1, e análise estrutural sugere que o SARS-CoV-2 também seja capaz de se ligar ao receptor ECA2 em humanos (WAN, 2020). O SARS-CoV-2 inicialmente liga-se ao receptor nas células alveolares, mas ambos os vírus são potentes indutores de inflamação, ativando células imunes e induzindo a secreção de citocinas, sendo o mecanismo relacionado com a lesão orgânica observada (JIANG, 2020).

Em relação às manifestações clínicas relatadas observa-se uma heterogeneidade dos sintomas. Os mais prevalentes, no entanto, são febre, tosse, mialgia ou fadiga, dispneia e, associado aos sintomas respiratórios também pode haver, diarreia, náuseas e vômitos (LI et al., 2020). Acredita-se que 90% dos pacientes internados com pneumonia apresentaram atividade de coagulação aumentada, marcada por elevada concentração de d-dímero. Isto pode ser explicado por mecanismos que contribuem para respostas sistêmicas a citocinas inflamatórias, mediadoras da aterosclerose, contribuindo diretamente pela ruptura da placa através da inflamação local, indução de fatores pró coagulantes e alterações hemodinâmicas, que predispõem à isquemia e trombose (ZHOU et al., 2020).

Os exames laboratoriais ainda são inespecíficos para determinação de COVID-19, os dados evidenciados nos estudos não são uniformes (LI et al., 2020). Os resultados laboratoriais com linfocitopenia, aumento da PCR e LDH e leucocitopenia são os mais comuns. Em geral, são exames consistentes com infecção por vírus respiratórios. Estudos demonstram que os níveis de citocinas inflamatórias podem estar relacionados à gravidade da doença o que se espera que seja um indicador de gravidade da doença (HUANG et al, 2020).

No primeiro estudo de análise de casos de COVID-19 realizado em Wuhan, China, 138 pacientes foram incluídos. A mediana do tempo entre o primeiro sintoma e a admissão hospitalar foi de 7 dias, e para SDRA, de 8 dias após o primeiro sintoma (WANG, 2020). Os sintomas iniciais mais encontrados foram febre, fadiga, tosse seca, dispneia e mialgia. Os pacientes que necessitaram de admissão em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) quando comparados aos outros, possuíam mais comorbidades de base e complicações, sendo as mais encontradas choque, SDRA, arritmias e injúria cardíaca aguda (WANG, 2020).

A infecção por SARS-CoV-2 pode estar relacionada a sintomas neurológicos diversos, incluindo o sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico (SNP) e injúria muscular esquelética. Entre os sintomas relacionados ao SNC incluem alteração do nível de consciência, cefaleia, tontura, ataxia, convulsão e doença cerebrovascular aguda. Já com relação ao SNP, os sintomas são alterações no paladar, olfato e visão. Em estudo realizado em Wuhan, pacientes com COVID-19 foram divididos em dois grupos: infecção grave e infecção leve, sendo que os sintomas neurológicos foram mais reportados em pacientes com infecção grave e comorbidades de base (MAO, 2020). Tais sintomas parecem ocorrer em fases iniciais da doença, e até em pacientes sem os sintomas típicos do COVID-19, mas já com lesões pulmonares evidentes à tomografia. Assim, recomenda-se que ao ver pacientes com sintomas neurológicos durante os tempos de pandemia, os médicos devam considerar infecção por SARS-CoV-2, buscando evitar o diagnóstico tardio, a transmissão e o estabelecimento de complicações (MAO, 2020).

Em contrapartida, um estudo realizado por Meppiel et al., indica que os sintomas neurológicos como AVC e encefalopatia se apresentam de forma mais tardia. De acordo com o estudo, a encefalopatia e o AVC se apresentam cerca de 7 e 12 dias após o aparecimento dos sintomas iniciais, respectivamente. (MEPPIEL et al., 2021)

Um estudo realizado em Chicago buscou caracterizar as manifestações neurológicas em pacientes com Covid-19, analisando seus fatores de risco e possíveis desfechos relacionados. Os principais fatores de risco encontrados para o desenvolvimento de manifestações neurológicas foram idade mais jovem e Covid-19 grave, definido pela necessidade de ventilação mecânica (LIOTTA, 2020). Além disso, pacientes que apresentaram complicações

nerológicas como derrame, encefalopatia e encefalite podem evoluir mais rapidamente para um pior quadro clínico e possuem maior taxa de mortalidade. (PUCCIONI-SOHLER et al., 2020)

Entre as complicações da COVID-19 há a encefalopatia, que é uma disfunção cerebral transitória que se manifesta com acometimento de forma aguda ou subaguda do nível de consciência (CAROD-ARTAL, 2020). Encefalopatia associada a COVID-19 pode ocorrer por causas tóxicas ou metabólicas, e a hipóxia causada pela infecção é um fator de risco para tal complicação (GUAN, 2020). Além disso, estudos indicam uma grande proporção de doença neurodegenerativa prévia, que é outro fator de risco para a manifestação de encefalopatia.(MEPPIEL et al., 2021) Há um caso reportado de Encefalopatia Necrosante Hemorrágica Aguda em paciente com COVID-19. É uma entidade rara, mas que já foi associada a outros vírus anteriormente. Paciente do sexo feminino apresentou-se com sintomas de febre, tosse e alteração do estado mental há três dias, com diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 feito por meio de análise do swab nasofaríngeo, sendo descartadas infecções pelos principais vírus neurotrópicos (POYIADJI, 2020). A tomografia computadorizada demonstrou hipotenuação simétrica em região medial do tálamo, e a ressonância demonstrou lesões hemorrágicas com aro no tálamo, lobos temporais mediais e regiões subinsulares.

Com os estudos recentes percebe-se a necessidade de incluir o SARS-CoV-2 no diagnóstico diferencial das encefalites junto com outros vírus com neurotropismo comprovado, como o Herpes Simples, por exemplo (CAROD-ARTAL, 2020). Sintomas de encefalite incluem febre, cefaleia, crises epiléticas e alterações do nível de consciência. Em Wuhan foi relatado um caso de encefalite associada a COVID-19. Paciente apresentou-se com febre e mialgia, que após alguns dias evoluíram com alteração do nível de consciência (YE, 2020). Ao exame, apresentava sinais de irritação meníngea, bem como Sinal de Babinski. Teste para SARS-CoV-2 foi positivo no swab nasofaríngeo porém negativo no líquido.

No estudo de Mao et al., 5,7% dos pacientes com infecção grave desenvolveram doença cerebrovascular mais tarde no curso da doença (Mao et al.,2020). Em um estudo de Li Y et al., a incidência de acidente vascular cerebral (AVC) nos pacientes com COVID-19 foi de cerca de 5% com uma idade média de 71,6 anos (Li et al., 2020). Esses pacientes foram associados a doença grave e apresentaram maior incidência de fatores de risco como hipertensão, diabetes, doença coronariana e doença cerebrovascular anterior (Li et al., 2020). Já se sabe

que a infecção por SARS-CoV-2 está ligada a um estado protrombótico, causando lesões venosas e tromboembolismo arterial. Estudos demonstram que a elevação do D-dímero é um fator diretamente relacionado aos eventos cerebrovasculares. Uma análise realizada em Nova Iorque, entre os pacientes com oclusão de grandes vasos e Covid-19, mais de 90% possuíam valores elevados de D-dímero, mesmo em fases precoces da doença (MAJIDI, 2020).

Outro dado alarmante são os relatos de pacientes com perda da capacidade respiratória involuntária, que tem seu controle feito pelo SNC, resultando em SDRA e necessitando de ventilação mecânica (BAIG, 2020). Estudo de Li et al sugere uma possível via retrógrada de entrada do SARS-CoV-2 por meio dos mecanorreceptores e quimiorreceptores no trato respiratório, locais que seguem com aferências para o núcleo do trato solitário. Sendo assim, a disfunção dos centros de controle cardiorrespiratório pode ser responsável pela falha respiratória nos pacientes infectados (LI, 2020).

O receptor em que atua o SARS-CoV-2, ECA2, está presente em diversos órgãos, incluindo o sistema nervoso e o músculo esquelético (HAMMING, 2004). No tecido cerebral, o receptor é expresso em neurônios e células gliais (BAIG, 2020). Com isso, cabe inferir que o vírus pode causar manifestações neurológicas por mecanismos diretos e indiretos. A presença de sintomas neurológicos somados a alguns testes laboratoriais como creatinina, eletrólitos, ureia sérica e gasometria arterial podem auxiliar na determinação de envolvimento direto ou indireto do SNC (BAIG, 2020). Estudos de autópsia revelaram edema cerebral e degeneração axonal em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (XU, 2020).

O SARS-CoV-2 pode ter acesso ao sistema nervoso por via hematogênica ou por meio de rota neuronal retrógrada, o que pode ser suportado pelo fato de os pacientes apresentarem alterações no olfato (MAO, 2020). Os mecanismos de injúria do SARS-CoV-2 ainda não foram bem compreendidos, mas existem teorias que determinam mecanismos que podem agir tanto sozinhos quanto em conjunto (WU, 2020). A hipóxia causada pela difusão alveolar viral, também atinge o SNC, levando a um incremento no metabolismo anaeróbico (ABDENNOUR, 2012). Com isso, há acúmulo de ácidos no tecido cerebral, levando a alterações no fluxo sanguíneo cerebral, com edema e obstruções. Pode haver também um mecanismo de injúria imune, visto que há relação entre infecções virais e o estabelecimento de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), levando a lesões orgânicas múltiplas, incluindo o

sistema nervoso (CHEN, 2020). Além disso, a ligação do vírus com o receptor ECA2 já pode levar por si só a injúrias endoteliais nos vasos cerebrais.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo. Após aprovação pelo comitê de ética e pesquisa do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal (CAAE: 36147920.1.0000.8153), os dados de pacientes admitidos em hospitais assistidos pelas instituições participantes foram analisados via prontuário eletrônico, por 2 pesquisadores e 2 colaboradores. O critério de inclusão para os pacientes foi diagnóstico confirmado de COVID-19 realizado por meio de RT-PCR. Critério de exclusão: pacientes com dados insuficientes em prontuário para caracterização clínica confiável. Pacientes com admissão entre maio e outubro de 2020, maiores de 18 anos, foram incluídos.

A coleta via prontuário eletrônico teve como base um questionário elaborado pelos pesquisadores, e contemplou: dados epidemiológicos (sexo, idade, comorbidades prévias, listagem completa de medicações utilizadas), sintomas iniciais da infecção por Sars-Cov-2, presença ou não de sintomas neurológicos (com sua respectiva forma de confirmação), tempo de internação, necessidade e tempo de uso de ventilação mecânica, evolução fatal, presença de delirium e medicações utilizadas na internação (antibióticos, ivermectina, hidroxicloroquina, corticoide e drogas vasoativas).

A variável definida para o desfecho foi a gravidade do quadro, mensurado a partir de três variáveis: Necessidade ou não de intubação; Quantidade de dias internado e Alta: Óbito ou domicílio.

Além disso, foi realizada a aplicação da Escala de Rankin pelos pesquisadores a partir de dados disponíveis no prontuário, a qual avalia a funcionalidade do paciente no momento da alta. A escala é pontuada de 0-6 englobando a forma como o paciente está no momento da alta, variando desde assintomático até o óbito (Figura 1).

Escala de avaliação funcional pós-AVC – Escala de Rankin modificada <sup>1</sup>	
Grau	Descrição
0	Sem sintomas
1	Nenhuma deficiência significativa, a despeito de sintomas
2	Leve deficiência
3	Deficiência moderada
4	Deficiência moderadamente grave
5	Deficiência grave
6	Óbito

**Figura 1:** Escala de Rankin Modificada (WILSON, 2002).

Foram analisados dados de 327 pacientes. Estes foram divididos em 3 grupos de acordo com a manifestação clínica: 1- Com sintomas neurológicos; 2- Sem sintomas neurológicos e 3 - Comorbidade neurológica prévia. Cada grupo foi analisado separadamente de modo a permitir a comparação da apresentação clínica sobre o prognóstico subsequente. No grupo com comorbidade neurológica prévia, foram incluídas doenças que acometem o SNC e SNP e tem curso progressivo ou crônico que podem ser divididos em grandes grupos: distúrbios do movimento, epilepsias, doenças autoimunes e inflamatórias do SNC e SNP, neuropatias, miopatias, demências, doenças cerebrovasculares.

Os sintomas neurológicos incluídos englobaram as 3 esferas do sistema nervoso: sistema nervoso central, sistema nervoso periférico e injúria muscular esquelética. Estes foram avaliados por métodos distintos: Eventos vasculares (Acidente Vascular Cerebral, Trombose Venosa Profunda) – Tomografia Computadorizada, cefaleia refratária – Relato de refratariedade ao uso de analgésicos comuns e duração maior que 24h, Encefalopatia – Alteração aguda de funções corticais superiores na ausência de sintomas de insuficiência respiratória – Avaliação clínica, Polineuropatia – Eletroneuromiografia e Miopatias – CPK >1000.

Os dados obtidos foram analisados a partir do software estatístico JAMOV a fim de estabelecer correlações entre os 3 grupos de pacientes analisados.

A amostra dos grupos com sintomas e comorbidades neurológicas não passou no teste de normalidade kolmogiriv-smirnoff, assim optou-se pelo uso de testes estatísticos não paramétricos, para análise de variáveis numéricas foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e para análise de variáveis nominais, o teste de qui-quadrado. Foram considerados diferentes os dados que apresentaram  $p < 0,05$ .



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo contou com uma amostra de 327 pacientes, divididos em grupo com sintomas neurológicos (n=26), grupo com comorbidade neurológica prévia (n=26) e grupo controle (n=275) (Tabela 1). De acordo com os dados demográficos, houve uma maior prevalência de pacientes do sexo feminino e a média de idade entre os pacientes foi estatisticamente relevante ( $p = 0.001$ ).

**Tabela 1:** Dados demográficos, teste de Kruskal-Wallis.

GRUPO	SEXO			IDADE	
	Feminino	Masculino	Total (n)	Média	Desvio Padrão
Sintoma Neurológico	19	7	26	54.85	18.94
Comorbidade Neurológica	11	15	26	58.23	17.27
Controles	166	109	275	46.05	15.94
<b>Total</b>	196	131	327		
<b>Valor de p</b>	0.072			0.001	

Foram coletados dados com relação a prevalência de sintomas iniciais de Covid-19 nos pacientes, sendo os principais síndrome gripal, dispneia e cefaleia (Tabela 2). Em adição, destaca-se a tabela com os principais tipos de comorbidades neurológicas prévias nos pacientes, sendo as principais epilepsia e AVC prévio (Tabela 3).

**Tabela 2:** Sintomas Iniciais. AVC: Acidente Vascular Cerebral; RNC: Rebaixamento do nível de consciência.

Sintomas iniciais - % (n)	
Síndrome Gripal	54.9% (178)
Dispneia	9.3% (30)
Cefaleia	8.0 (26)
Febre	7.7% (25)
Assintomático	5.2% (17)
Tosse	3.1% (10)
Anosmia	2.2% (7)
Diarreia	2.2% (7)
Dor Torácica	1.9% (6)
Mialgia	1.9% (6)
Fadiga	0.6% (2)
Síncope	0.6% (2)
AVC	0.3% (1)
RNC	0.3% (1)
Insuficiência Respiratória Aguda	0.3% (1)
Dor Abdominal	0.3% (1)
Dessaturação	0.3% (1)
Astenia	0.3% (1)
Ageusia	0.3% (1)
Não informado	0.3% (1)

**Tabela 3:** Comorbidades Neurológicas. AVC: Acidente Vascular Cerebral.

<b>Comorbidade Neurológica - % (n)</b>	
AVC prévio	33.3% (8)
Epilepsia	25% (6)
Polineuropatia	8.3% (2)
Tumor Cerebral	8.3% (2)
Demência Vascular	4.2% (1)
Distrofia de Steinert	4.2% (1)
Parkinson	4.2% (1)
Hematoma subdural crônico	4.2% (1)
Miopatia	4.2% (1)
Trombose Venosa Cerebral	4.2% (1)

Além disso, foram elencados os principais tipos de sintomas neurológicos apresentados pelos pacientes (Tabela 4). No estudo de Liotta et al, as manifestações neurológicas mais encontradas foram mialgias, cefaleias, encefalopatia, tonturas, disgeusia e anosmia (LIOTTA, 2020). No presente estudo, foi optado por definir as manifestações neurológicas de forma mais específica, visando definir os subgrupos de forma mais precisa. Sendo assim, sintomas como mialgias, tonturas e cefaleias simples, os quais podem ocorrer em qualquer tipo de infecção viral, não foram elencados como sintomas neurológicos. Com relação à cefaleia, apenas a cefaleia refratária foi incluída como sintoma neurológico, sendo definida como refratária ao uso de analgésicos comuns e duração maior que 24h. Em estudo realizado na Turquia com 13 pacientes com PCR positivo para Covid-19 e apresentando cefaleia, esta foi caracterizada pelos pacientes como intensa, de início rápido, sem períodos de melhora e com características migranosas (TOPTAN, 2020).

**Tabela 4:** Sintomas Neurológicos. AVC: Acidente Vascular Cerebral; RNC: Rebaixamento do nível de consciência.

<b>Sintomas Neurológicos - % (n)</b>	
Cefaleia Refratária	3.4% (11)
AVC	2.5% (8)
RNC	1.5% (5)
Delirium	0.6% (2)
Mioclonias	0.3% (1)
Crise convulsiva	0.3% (1)
Encefalopatia	0.3% (1)

O primeiro estudo examinando a taxa de acidente vascular cerebral (AVC) entre os pacientes com Covid-19 foi realizado nos Estados Unidos. De acordo com o estudo, 0,9% de todos os pacientes hospitalizados por Covid-19 apresentaram AVC, com 63,6% desses pacientes evoluindo para óbito durante a internação (YAGHI, 2020). Já no presente estudo, 2,5% dos pacientes apresentaram AVC.

Os dados sobre o uso de medicações nos respectivos grupos são apresentados na Tabela 5. A classe mais utilizada entre todos os pacientes foi a de anti-hipertensivos (n=83). No grupo com sintomas neurológicos é possível perceber um maior uso de medicações de classes diferentes.

**Tabela 5:** Medicações de uso prévio.

GRUPO	Uso da medicação - % (n)				
	Anti-hipertensivo	Insulina/Hipoglicemiante	AAS/Anticoagulante	Anticonvulsivante/Neuroléptico	Imunomodulador
<b>Sintoma Neurológico</b>	40.9% (9)	31.8% (7)	13.6% (3)	13.6% (3)	4.5% (1)
<b>Comorbidade Neurológica</b>	66.7% (16)	16.6% (4)	45.8% (11)	54.1% (13)	12,5% (3)
<b>Controles</b>	24.7% (58)	11.01% (26)	11.4% (27)	8.8% (21)	6.3% (15)
<b>Total</b>	29.5% (83)	13.1% (37)	14.5% (41)	13.1% (37)	6.7% (19)
<b>Valor de p</b>	<0.001	0.019	<0.001	<0.001	0.474

Na Tabela 6, são apresentados os principais desfechos analisados em cada subgrupo. O único desfecho que não apresentou significância estatística ( $p = < 0.001$ ) foi o tempo de ventilação mecânica (VM), com valor de p de 0.063. Porém, é possível afirmar com base nos dados, que os pacientes dos grupos com sintoma neurológico e com comorbidades neurológicas prévias,

obtiveram maior tempo de uso de VM, média de 24.7 dias e 17.7 dias, respectivamente; em contraste com os controles, com média de 12.08 dias.

**Tabela 6:** Desfechos. (\*): Média; seguido do desvio padrão entre parênteses. (\*\*): Porcentagem, seguida do “n” entre parênteses. VM: ventilação mecânica, ATB: antibiótico, DVA: droga vasoativa.

GRUPO	Tempo de internação*	Necessidade de VM (+)**	Tempo de VM*	Evolução fatal**	Uso de ATB**	Uso de Corticoide**	Uso de DVA**	Delirium**
Sintoma Neurológico	22.2 (21.45)	57.6% (15)	24.7 (20.50)	57.6% (15)	76.9% (20)	57.7% (15)	50% (13)	26.9% (7)
Comorbidade Neurológica	18.7 (18.94)	34.6% (9)	17.7 (10.67)	53.8% (14)	73.1% (19)	57.7% (15)	38.5% (10)	3.8% (1)
Controles	4.7 (8.97)	14.23% (39)	12.08 (9.55)	16,05% (44)	36.4% (100)	22.2% (61)	14.5% (40)	4.4% (12)
Total	_____	19.32% (63)	_____	22,39% (73)	42.5% (139)	27.8% (91)	19.3% (63)	6.1% (20)
Valor de p	<0.001	<0.001	0.063	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

O tempo de internação foi maior nos grupos com sintomas neurológicos e com comorbidades neurológicas, o que corrobora com achados de estudos recentes. No estudo de Liotta et al, os pacientes com manifestações neurológicas tiveram uma média de 8 dias de internação, e os controles, uma média de 5 dias ( $p < 0.001$ ) (LIOTTA, 2020). Um fator escolhido para vários estudos como determinante de doença grave por Covid-19 foi a necessidade de VM (LIOTTA, 2020). Houve diferença estatisticamente relevante entre os grupos, sendo que no grupo que apresentou sintomas neurológicos, 57,6% dos pacientes necessitaram de VM em algum momento da internação. Já nos controles, apenas 19,32% dos pacientes necessitaram deste tipo de procedimento.

O risco de AVC relacionado a Covid-19 é bem estabelecido na literatura, porém, estudos buscam analisar os fatores relacionados a tal desfecho. No estudo de Mao et al, um dos fatores encontrados baseia-se na gravidade da infecção por Sars-Cov-2, sendo que pacientes com doença grave obtiveram um maior risco de AVC, de 5.7% em comparação a 0.8% em pacientes com doença mais leve (MAO, 2020).

Outro desfecho analisado foi a evolução do paciente após a internação. Um estudo realizado em Chicago não observou diferenças com relação à mortalidade entre pacientes com e sem sintomas neurológicos (LIOTTA, 2020). No presente estudo, os grupos com sintomas

nerológicos e com comorbidades neurológicas prévias obtiveram altas porcentagens de pacientes com evolução fatal, 57,6% e 53,8%, respectivamente. Já nos controles, apenas 16,05% evoluíram para óbito. Em estudo realizado em Wuhan, foi descrito um maior risco de desfechos desfavoráveis quando a Covid-19 estava associada a um histórico de AVC prévio, com altas taxas de mortalidade durante a internação (QIN, 2020). No presente estudo, a mesma correlação pode ser levantada visto que dos 26 pacientes com comorbidades neurológicas prévias, 8 possuíam histórico de AVC; e neste grupo, houve alta taxa de mortalidade.

Até os dias atuais, ainda não foi estabelecido um tratamento eficaz para o tratamento da infecção por Sars-Cov-2. Porém, alguns pacientes podem desenvolver quadros mais graves da doença, necessitando do uso de determinadas medicações, como os corticoides e as drogas vasoativas, por exemplo. Ambos os grupos, com sintomas e com comorbidades neurológicas, apresentaram 57,7% dos pacientes com uso de corticoide durante a infecção. Já nos controles, apenas 22,2% dos pacientes necessitaram desta classe de medicação. Tal informação demonstra que os controles apresentaram uma infecção mais leve do que os outros grupos, visto que essa medicação é recomendada nos casos de infecção com evolução respiratória grave. Houve importante necessidade de drogas vasoativas (DVA) no grupo com sintomas neurológicos, em 50% dos pacientes.

Além disso, os pacientes que permanecem internados por um grande período de tempo, podem desenvolver infecções bacterianas sobrepostas ao Covid-19, sendo necessário o uso de antibióticos. O uso de antibióticos foi maior no grupo com sintomas neurológicos, com 76,9% dos pacientes, seguido por 73,1% dos pacientes com comorbidades neurológicas. No caso dos controles, 36,4% dos pacientes fizeram uso desta classe de drogas. Tal dado pode estar correlacionado à diferença no tempo de internação entre os grupos, visto que os grupos que permaneceram por mais tempo internados, fizeram um uso maior de antibióticos, podendo refletir possíveis infecções bacterianas associadas.

Também foi analisada a presença de episódios de Delirium entre os pacientes. O Delirium é definido como um estado confusional agudo, caracterizado por início agudo, curso flutuante, distúrbios da consciência, atenção, orientação, memória, pensamento, percepção e comportamento. Possui como fatores de risco: idade avançada, múltiplas comorbidades e

gravidade da doença de base. O grupo com sintomas neurológicos foi o que apresentou maior número de pacientes com este diagnóstico, uma porcentagem de 26,9%. Diferente das outras análises, no caso do Delirium, o grupo com comorbidades neurológicas apresentou a menor incidência, com 3,8% dos pacientes acometidos, em contraste com os controles, com 4,4%.

Por fim, a partir da tabela 7, é possível analisar a variação de pontuação na Escala de Rankin em cada subgrupo no momento da alta hospitalar, um parâmetro também utilizado em outros estudos. No estudo de Liotta et al, 71,1% dos pacientes obtiveram uma pontuação favorável no momento da alta, variando de 0 a 2 (LIOTTA, 2020). Nos grupos com sintoma neurológico e com comorbidade prévia, houve uma porcentagem de pontuação 6 (óbito) de 57,7% e 60%, respectivamente ( $p = < 0.001$ ). Isso corrobora com o fato de que os pacientes destes grupos possuíam uma forma mais grave de Covid-19 e piores desfechos. Já nos controles, a maioria evoluiu com desfecho favorável, sendo 62,5% com pontuação 0 (sem sintomas) na escala.

No estudo de Liotta et al, foram elencados alguns fatores relacionados com um desempenho funcional favorável (Rankin 0-2) no momento da alta. Entre eles, destacam-se a ausência de Covid-19 grave (com necessidade de VM), idade mais jovem e ausência de comorbidades neurológicas prévias (LIOTTA, 2020). Isso corrobora com os dados apresentados, com a maioria dos pacientes com sintomas neurológicos (pacientes que demonstraram ser mais graves) ou comorbidades neurológicas, apresentando uma pontuação alta na Escala de Rankin.

Levando em consideração os dados apresentados, o estudo corrobora com a maioria dos estudos realizados em grandes centros correlacionando os sintomas neurológicos da Covid-19 ao prognóstico e desfecho dos pacientes.

Tabela 7: Escala de Rankin.

GRUPO	Rankin - % (n)						
	0	1	2	3	4	5	6
<b>Sintoma Neurológico</b>	11.5% (3)	30.8% (8)	0	0	0	0	57.7% (15)
<b>Comorbidade Neurológica</b>	28% (7)	4% (1)	4% (1)	4% (1)	0	0	60% (15)
<b>Controles</b>	62.5% (172)	19.6% (54)	1.1% (3)	0.4% (1)	0.4% (1)	0	16% (44)
<b>Total</b>	55.8% (182)	19.3% (63)	1.2% (4)	0.6% (2)	0.3% (1)	0	22.7% (74)
<b><i>p</i> = &lt;0.001</b>							

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os objetivos propostos, o presente estudo se propôs a expor os sintomas neurológicos apresentados por pacientes infectados por Sars-CoV-2 em um grande centro hospitalar do Distrito Federal. Além disso, foi realizada a correlação destes com o prognóstico destes pacientes, por meio de diversas variáveis, tais como ventilação mecânica, uso de medicações e taxa de óbitos.

A partir dos dados apresentados, é possível inferir que a manifestação da Covid-19 a partir de sintomas neurológicos tem correlação com casos de infecção mais grave em comparação com pacientes sem tais sintomas, o que vai de encontro com outros estudos realizados em diversos países. Houve uma diferença de idade entre os grupos, sendo os grupos com sintomas e comorbidades neurológicas com idade mais avançada que os controles. Tal fator também pode influenciar em uma apresentação mais grave da doença nestes subgrupos de pacientes. Além disso, a subanálise do grupo com comorbidades neurológicas prévias também possibilitou a percepção de que tais comorbidades também estão relacionadas com quadros mais graves. Sendo assim, a correlação estabelecida entre os sintomas neurológicos e uma infecção mais grave é uma informação importante para ratificar a importância destes sintomas na estratificação de cuidado dos pacientes.

Ainda são necessários estudos mais elaborados com relação ao modo de ação do vírus Sars-CoV-2 no sistema nervoso, a fim de definir se há uma ação direta deste ou por meio de mecanismos indiretos. Por fim, estudos com possibilidade de acompanhamento prospectivo dos pacientes com manifestações neurológicas também se fazem necessários para entender as consequências a longo prazo deste tipo de apresentação clínica.



## REFERÊNCIAS

- Abdenmour, L., Zeghal, C., Deme, M., & Puybasset, L. (2012, June). Interaction brain-lungs. In *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* (Vol. 31, No. 6, pp. e101-7).
- Alagaili, A. N., Briese, T., Mishra, N., Kapoor, V., Sameroff, S. C., de Wit, E., ... & Epstein, J. H. (2014). Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *MBio*, 5(2), e00884-14.
- Asadi-Pooya, A. A., & Simani, L. (2020). Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, 116832.
- Baig, A. M. (2020). Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 26(5), 499.
- Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS chemical neuroscience*, 11(7), 995-998.
- Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 70:122-135. doi: 10.33588/rn.7009. 2020179.
- Chen, C., Zhang, X. R., Ju, Z. Y., & He, W. F. (2020). Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua shao shang za zhi= Zhonghua shaoshang zazhi=Chinese journal of burns*, 36, E005-E005.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Du, B. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. J., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223): 497- 506.
- Jiang, F., Deng, L., Zhang, L., Cai, Y., Cheung, C. W., & Xia, Z. (2020). Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of General Internal Medicine*, 1-5.
- Li, Qun, Xuhua Guan, Peng Wu, Xiaoye Wang, Lei Zhou, Yeqing Tong, Ruiqi Ren, et al. 2020. "Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia." *The New England Journal of Medicine*, January.
- Li, Y. C., Bai, W. Z., & Hashikawa, T. (2020). The neuroinvasive potential of SARS- CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID- 19 patients. *Journal of medical virology*.

- Li, Y., Wang, M., Zhou, Y., Chang, J., Xian, Y., Mao, L., ... & Li, M. (2020). Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study.
- Liotta, E. M., Batra, A., Clark, J. R., Shlobin, N. A., Hoffman, S. C., Orban, Z. S., & Koralnik, I. J. (2020). Frequent neurologic manifestations and encephalopathy- associated morbidity in Covid- 19 patients. *Annals of clinical and translational neurology*, 7(11), 2221-2230.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Bi, Y. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565-574.
- Majidi, S., Fifi, J. T., Ladner, T. R., Lara-Reyna, J., Yaeger, K. A., Yim, B., ... & Mocco, J. (2020). Emergent large vessel occlusion stroke during New York City's COVID-19 outbreak: clinical characteristics and paraclinical findings. *Stroke*, 51(9), 2656-2663.
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., ... & Miao, X. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*.
- Neumann, B., Schmidbauer, M. L., Dimitriadis, K., Otto, S., Knier, B., Niesen, W. D., ... & Bösel, J. (2020). Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Journal of the neurological sciences*, 418.
- Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S., & Griffith, B. (2020). COVID-19– associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*, 201187.
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Yang, S., Zhang, S., Chen, M., ... & Wang, W. (2020). Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with a history of stroke in Wuhan, China. *Stroke*, 51(7), 2219-2223.
- Toptan, T., Aktan, Ç., Başarı, A., & Bolay, H. (2020). Case Series of Headache Characteristics in COVID- 19: Headache Can Be an Isolated Symptom. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60(8), 1788-1792.
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology*, 94(7).
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Zhao, Y. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069.

Wang, H. Y., Li, X. L., Yan, Z. R., Sun, X. P., Han, J., & Zhang, B. W. (2020). Potential neurological symptoms of COVID-19. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 13, 1756286420917830.

World Health Organization. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51..

World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV).

Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., ... & Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*.

Wu, Zunyou, and Jennifer M. McGoogan. 2020. "Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention." *JAMA*, February.

Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., ... & Tai, Y. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*, 8(4), 420-422.

Yaghi, S., Ishida, K., Torres, J., Mac Grory, B., Raz, E., Humbert, K., ... & Frontera, J. (2020). SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke*, 51(7), 2002-2011.

Ye, M., Ren, Y., & Lv, T. (2020). Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain, Behavior, and Immunity*.

