

SINAIS E SINTOMAS RELACIONADOS AO SISTEMA NERVOSO EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM A COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA

Data de aceite: 01/09/2023

Karine Bertoldi

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Porto Alegre – Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/5919667702263498>

Rodrigo D'avila Lauer

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Porto Alegre – Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/5267214338126891>

Ana Cristina Pretto Bao

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Porto Alegre – Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/3067352775326066>

Rosana da Silva Fraga

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Porto Alegre – Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/3349198892082284>

Mari Angela Victoria Lourenci Alves

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, Porto Alegre – Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/5659198412151924>

RESUMO: O ano de 2020 foi marcado por uma pandemia de proporções gigantescas causada por uma doença denominada COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde. Os principais sintomas relacionados à COVID-19 incluem sintomas respiratórios como tosse e dispneia além de febre e dores no corpo. Além desses sintomas relacionados ao sistema respiratório, estudos tem sugerido que o sistema nervoso central também pode ser afetado pela COVID-19. No entanto, quais são os sintomas e o mecanismo de ação pelo qual essas alterações ocorrem ainda não estão elucidados. **Objetivo:** O objetivo desta revisão foi descrever quais os sintomas relacionados ao sistema nervoso central em pacientes diagnosticados com a COVID-19 estão descritos na literatura. **Metodologia:** Estudo de revisão integrativa de literatura realizada a partir das busca por publicações científicas indexadas na base de dados MEDLINE via PubMed. Os seguintes descritores foram utilizados combinados: “COVID-19” e “sistema nervoso central”. **Resultados:** Foram incluídos 34 artigos, sendo a maioria artigos de revisão, publicados no mês de julho tendo a Itália como país de origem do trabalho. Os principais sintomas descritos foram cefaleia,

alterações de olfato e paladar nos casos mais leves da doença e doenças cerebrovasculares como acidente vascular cerebral e hemorragias nos casos mais graves. **Conclusão:** Espera-se que esta revisão tenha adicionado conhecimento sobre as manifestações neurológicas associadas à COVID-19, no entanto, mais estudos são necessários para elucidar tais manifestações da doença.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; sistema nervoso central; sintomas

NERVOUS SYSTEM-RELATED SIGNS AND SYMPTOMS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: The year 2020 was marked by a pandemic of gigantic proportions caused by a disease named COVID-19 by the World Health Organization. The main symptoms related to COVID-19 include respiratory symptoms as cough and dyspnea as well as fever and body pain. In addition to respiratory symptoms, studies have suggested that the central nervous system can also be affected by the COVID-19. However, the neurological symptoms and the mechanism of action by which these changes occur are still unclear. **Aim:** The purpose of this review was to describe which symptoms related to the central nervous system in patients diagnosed with COVID-19 are described in the literature. **Methodology:** This is an integrative literature review, carried out based on the search for scientific publications indexed in the databases MEDLINE via PubMed. The following descriptors were used in combination “COVID-19” and “central nervous system”. **Results:** After the research, 34 articles were included; most of them were review articles, published in July in Italy as the country of work origin. The main symptoms described were headache, changes in smell and taste in the mildest disease cases and cerebrovascular disease such as stroke and hemorrhage in the most severe cases. **Conclusion:** It is expected that this review might add knowledge about the neurological manifestations associated to COVID-19, however, further studies are needed to elucidate such disease manifestations.

KEYWORDS: COVID-19; central nervous system; symptoms

1 | INTRODUÇÃO

Em Dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, uma das cidades mais populosas da China com cerca de 11 milhões de habitantes, foram identificados 27 casos de pneumonia de etiologia desconhecida. Os sintomas relacionados a essa pneumonia eram, principalmente, tosse seca, dispneia, febre e imagens de infiltrações em ambos pulmões (SOHRABI et al., 2020). Cientistas chineses identificaram o agente causador da pneumonia através de amostras coletadas do trato respiratório dos pacientes diagnosticados utilizando swab e nomearam como Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Após, a Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou a doença como COVID-19 e no dia 11 de março de 2020 decretou pandemia (WHO, 2020; ZHOU et al., 2020), uma vez que a doença já havia se espalhado por diversos países.

Apesar da patofisiologia da COVID-19 ainda não estar totalmente elucidada, estudos sugerem que a rápida propagação do vírus deve-se, principalmente, à alta taxa de

transmissibilidade entre humanos. A transmissão do vírus pode ocorrer através do contato direto com secreções respiratórias contaminadas (gotículas de saliva, espirro, tosse e catarro) ou através do contato indireto com superfícies contaminadas como celulares, mesas, maçanetas, brinquedos, teclados de computador entre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Dados do Ministério da Saúde (2020) demonstraram que apenas 20% das pessoas com a COVID-19 apresentam sintomas, sendo que o restante (80%) permanecem assintomáticos. Tal fato, dificulta ainda mais a contenção da transmissão, uma vez que, mesmo pessoas assintomáticas podem transmitir a COVID-19. Neste contexto, diminuir a transmissão da doença tornou-se o objetivo principal das autoridades e organizações responsáveis pela manutenção da saúde da população. Medidas de higiene como lavagem de mãos com água e sabão ou uso frequente de álcool gel assim como distanciamento social e uso de máscaras, foram algumas das estratégias adotadas uma vez que não existem medicamentos disponíveis para combater a doença.

Entre os principais sintomas relacionados à COVID-19, os sintomas respiratórios como tosse e dispneia são os mais comuns além de febre e dores no corpo. Em casos mais graves, a infecção pode causar pneumonia, doença renal e levar ao óbito (VALLAMKONDU et al., 2020). Embora os principais sintomas estejam relacionados com o sistema respiratório, sintomas neurológicos estão sendo relatados em alguns dos casos confirmados, levantando preocupações sobre seu potencial de invasão intracraniana e manifestações neurológicas, tanto na fase aguda quanto em longo prazo (CHENG, YANG e GAO, 2020). Entre as manifestações neurológicas descritas em pacientes diagnosticados com a COVID-19, as principais são alterações do olfato e paladar (COOPER et al., 2020). No entanto, o mecanismo de ação pelo qual o vírus age nos diferentes sistemas e, principalmente, no sistema nervoso central ainda não estão elucidados.

A investigação dos sintomas relacionados à COVID-19 assim como suas causas e consequências são de fundamental importância para a melhor compreensão da doença. Tais informações podem auxiliar no tratamento adequado além de contribuir para o desenvolvimento de medicamentos e até mesmo de vacinas contra a doença. Estudos que descrevem os sintomas relacionados à doença são muito importantes pois auxiliam os profissionais de saúde a identificar e até mesmo comparar tais sintomas em diferentes pacientes. Neste contexto, o objetivo desta revisão é descrever quais os sintomas relacionados ao sistema nervoso central em pacientes diagnosticados com a COVID-19 estão presentes na literatura.

2 | METODOLOGIA

A revisão integrativa da literatura pode ser descrita como uma ampla análise ampla da literatura sobre determinado assunto, contribuindo para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, assim como reflexões sobre a realização de futuros estudos. Para a construção do estudo foram utilizadas as seguintes etapas: (1) elaboração da pergunta

norteadora da pesquisa; (2) levantamento das publicações na base de dados escolhida; (3) análise das informações nos artigos e sua classificação; (4) análise dos artigos escolhidos, (5) apresentação dos resultados encontrados e (6) análise dos resultados e síntese da revisão de literatura (SOUZA et al., 2010; MENDES et al., 2008). Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se uma busca na base de dados PubMed utilizando a combinação dos seguintes descritores: “COVID-19” e “sistema nervoso central”. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em inglês; disponíveis gratuitamente e na íntegra e publicados no período de março a julho de 2020. Além disso, só foram incluídos trabalhos realizados com humanos.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca das publicações resultou em 63 artigos utilizando os filtros de busca descritos no método. Após a leitura do título e do resumo na íntegra respeitando os critérios de inclusão 4 artigos foram excluídos pois eram escritos em espanhol (mesmo utilizando o filtro para artigos somente em inglês), 1 artigo foi excluído pois não estava disponível gratuitamente, 1 trabalho era uma carta ao editor e 23 artigos não abordavam a temática relacionada ao estudo. No total, 34 artigos foram incluídos nessa revisão. Para sistematizar o processo de seleção dos artigos a metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) foi utilizada (MOHER et al., 2009). As etapas deste processo estão descritas na forma de um fluxograma (Figura 1).

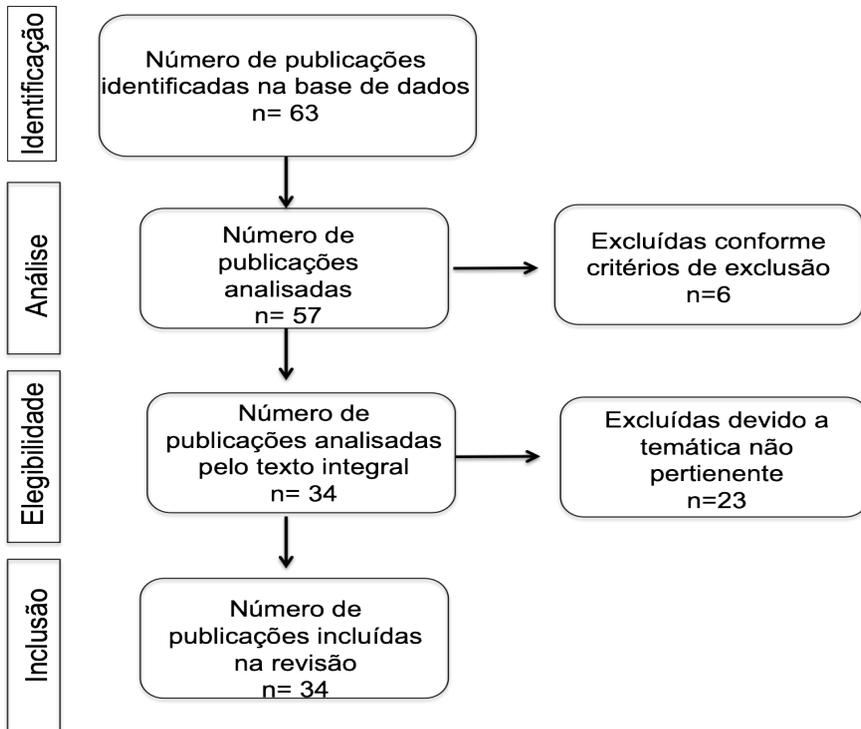


Figura 1. Fluxograma PRISMA da seleção de estudos que constituíram a amostra.

Fonte: própria autora

Como demonstrado no fluxograma, foram inseridas 34 publicações na análise e discussão do artigo. Abaixo, a Tabela 1 com a caracterização dos artigos inseridos na revisão em relação ao país de origem (levando em consideração o país de origem do primeiro autor), o tipo de trabalho e os principais sinais e sintomas relacionados ao sistema nervoso central em pacientes diagnosticados com a COVID-19.

ARTIGOS	MÊS	PAÍS	TIPO DE ARTIGO	SINAIS E SINTOMAS DO SNC
Asadi-Pooyaa & Simanic, 2020	Abril	Irã	Revisão de literatura	confusão, cefaleia, doença cerebrovascular, convulsão
Brouwer et al., 2020	Julho	Holanda	Revisão de literatura	perda do olfato e paladar, cefaleia, doenças vasculares cerebrais
Cheng et al., 2020	Abril	Austrália	Revisão de literatura	ataxia, perda de olfato e convulsões
Cipriani et al., 2020	Junho	Itália	Revisão de literatura	delírio
Cooper et al., 2020	Julho	EUA	Revisão de literatura	perda do olfato e do paladar
De Felice et al., 2020	Junho	Brasil	Revisão de literatura	encefalopatia hipóxica / isquêmica, doença cerebrovascular aguda e comprometimento da consciência, agitação e confusão
Ferrarese et al., 2020	Maio	Itália	Estudo de caso	perda de olfato e paladar
Gklinos, 2020	Maio	Grécia	Revisão de literatura	tonturas, cefaleia, convulsão e doenças cerebrovasculares
Goldstein, 2020	Julho	EUA	Revisão de literatura	acidente vascular cerebral, encefalopatia, encefalite, perda de olfato, anorexia, cefaleia, náusea e delírio
Henekka et al., 2020	Junho	Alemanha	Revisão de literatura	tontura, cefaleia, consciência prejudicada e convulsão, acidente vascular cerebral
Iroegbu et al., 2020	Maio	Nigéria	Revisão de literatura	cefaleia, convulsão e níveis alterados de consciência (SNC) olfato e paladar diminuídos e perda da capacidade de fala; paralisia flácida aguda, neuropatia por aprisionamento, incluindo síndrome de Guillain-Barré (SNP)
Khan & Gomes, 2020	Julho	Índia	Revisão de literatura	doenças cerebrovasculares, consciência prejudicada
Kwong et al., 2020	Abril	Reino Unido	Revisão de literatura	comprometimento da consciência, doenças cerebrovasculares
Leonardi et al., 2020	Maio	Itália	Revisão de literatura	cefaleia, tontura, consciência prejudicada, doença cerebrovascular aguda, ataxia e convulsões; diminuição do paladar e olfato
Li et al., 2020	Março	China	Revisão de literatura	cefaleia, náusea, vômito, tontura,
Montalvan, 2020	Maio	EUA	Revisão sistemática	diminuição do paladar, cefaleia, fraqueza, alteração da consciência, encefalite, desmielinização, neuropatia e acidente vascular cerebral
Morgello, 2020	Junho	EUA	Revisão de literatura	convulsões, meningite e meningoencefalite, doenças cerebrovasculares, perda de olfato e paladar, letargia e confusão; agitação; tontura; cefaleia

Msigwa, 2020	Junho	China	Revisão de literatura	cefaleia e vômito
Nepal et al., 2020	Julho	Nepal	Revisão sistemática	mialgia, cefaleia, alteração sensorial, alteração do olfato e do paladar, doenças cerebrovasculares, encefalomielite e mielite aguda
Niazkar, 2020	Maio	Irã	Revisão de literatura	cefaleia, tontura, consciência prejudicada, doença cerebrovascular aguda, epilepsia,
Nuzzo & Picone., 2020	Julho	Itália	Revisão de literatura	cefaleia, náuseas e vômitos, doenças cerebrovasculares agudas, comprometimento da consciência
Paybast et al., 2020	Março	Irã	Revisão de literatura	tonturas, cefaleia, comprometimento da consciência, acidente vascular cerebral isquêmico agudo e hemorragia intracraniana.
Pennisi et al., 2020	Julho	Itália	Revisão de literatura	encefalopatia, encefalite, convulsões, eventos cerebrovasculares, polineuropatia aguda, cefaleia, perda de olfato e paladar
Rao & Jayabaskara, 2020	Abril	India	Revisão de literatura	náuseas, cefaleia, vômitos
Roman et al., 2020	Maio	Londres	Revisão de literatura	cefaleia, perda ou diminuição do olfato e paladar
Sepehrinezhad et al., 2020	Abril	Irã	Revisão de literatura	cefaleia, náuseas, confusão, tontura, consciência prejudicada, ataxia, doenças cerebrovasculares agudas, vômitos, epilepsia e sintomas do músculo esquelético
Steardo et al., 2020	Março	Itália	Revisão de literatura	vômito, tontura, cefaleia e delírio
Steardo Jr et al., 2020	Julho	Itália	Revisão de literatura	neuroinflamação
Troyer et al., 2020	Abril	EUA	Revisão de literatura	perda de olfato e paladar, encefalopatia
Wang et al., 2020	Junho	China	Revisão de literatura	acidente vascular hemorrágico
Werner et al., 2020	Julho	EUA	Revisão de literatura	diplopia, parestesia perioral, instabilidade da marcha, perda de olfato e paladar, convulsão, encefalopatia
Yachou et al., 2020	Julho	Rússia	Revisão de literatura	encefalopatia, encefalite e patologias cerebrovasculares, mielite aguda e síndrome de Guillain-Barré
Zhou et al., 2020	Maio	China	Revisão de literatura	cefaleia, tontura, confusão, comprometimento cognitivo leve, perda do olfato, paladar alterado, visão turva,
Zhou et al., 2020	Maio	China	Revisão de literatura	cefaleia, tontura, diminuição do olfato e paladar, doenças cerebrovasculares isquêmicas e hemorrágicas

Tabela 1. Caracterização dos artigos inseridos na revisão.

Fonte: própria autora

3.1 Caracterização dos artigos incluídos na revisão

Em relação à caracterização dos artigos incluídos nesta revisão, podemos citar que a maioria dos trabalhos foram encontrados no mês de julho 10 (29%) e maio 9 (26%). Em junho e abril foram encontradas 6 (18%) publicações em cada mês sendo março o mês com menos publicações, apenas 3 (9%). Esse resultado ilustra um crescente aumento do número de estudos sobre o assunto nos últimos meses, uma vez que, apesar de não ser um sintoma clássico da doença o seu impacto no SNC tem despertado o interesse de vários pesquisadores. A variabilidade dos sinais e sintomas associados ao SNC em pacientes diagnosticados com a COVID-19 além da gravidade dos casos nos quais esses sintomas são identificados podem ser fatores determinantes para esse aumento no número publicações observado.

Ainda sobre a caracterização dos estudos, na sua grande maioria, os artigos eram de revisão de literatura 31 (92%), 2 eram revisões sistemáticas (5%) e apenas 1 estudo de caso (2%). Outra variável observada foi o país de origem do trabalho, como descrito anteriormente na metodologia, no caso de vários autores de países diferentes, foi levado em consideração para essa análise o país do primeiro autor. O país com o maior número de publicações foi a Itália com 7 artigos (21%), seguido por Estados Unidos (EUA) com 6 artigos (18%) e China com 5 (15%). O Irã também foi destaque com 4 publicações (12%) e a Índia com 2 (6%). Os outros países apresentados na tabela somaram os outros 10 artigos sendo 1 artigo para cada país, entre eles o Brasil. O resultado apresentado ilustra o que ocorreu durante a pandemia, no início de fevereiro o primeiro caso de infecção pela COVID-19, na cidade de Bergamo na Itália, foi identificado. A partir de fevereiro todo o norte da Itália apresentou diversos casos da doença, tornando-se o segundo país com o maior número de casos confirmados depois da China e logo em seguida a Itália tornou-se o país com a maior taxa de mortalidade por COVID-19 do mundo (BERNUCCI; BREMBILLA; VEICESCHI, 2020). O interesse na realização de estudos sobre a COVID-19 nos países mais precocemente afetados como Itália e China está ilustrado no grande número de publicações encontradas, levando em consideração que os aspectos pesquisados refletem apenas estudos sobre os sintomas da doença no SNC.

Além da China e Itália, as pesquisas realizadas nos Estados Unidos (18%), também podem ser justificadas pelo grande número de casos e a alta taxa de mortalidade nesse país. Apesar de a pandemia ter afetado os EUA de maneira tardia, os impactos sobre a população e o sistema de saúde foram desastrosos. Atualmente, segundo a OMS os EUA é o país com o maior número de casos confirmados, mais de 7 milhões de pessoas e maior número de óbitos ultrapassando os 200 mil (WHO, 2020). Além disso, não podemos deixar de citar que, os EUA são uma potencia mundial no campo da pesquisa científica, portanto, tal fator impacta diretamente na quantidade e qualidade das publicações em diversas áreas de estudo, não sendo diferente em relação aos estudos sobre a COVID-19.

3.2 Principais sinais e sintomas do sistema nervoso em pacientes diagnosticados com a COVID-19

O principal objetivo desta revisão foi descrever os principais sinais e sintomas relacionados ao SNC em pacientes diagnosticados com a COVID-19. Entre os artigos incluídos na revisão, podemos observar a prevalência de sintomas específicos, os quais aparecem na maioria dos estudos, como é o caso de cefaleia, além da diminuição ou perda do olfato e paladar. As alterações do olfato e paladar são sintomas descritos frequentemente no casos de COVID-19 e podem receber diferentes nomenclaturas. Em relação ao olfato, a sua diminuição pode ser chamada de hiposmia e a perda total de anosmia. Já a diminuição do paladar é também chamada de hipogeusia e a perda total de ageusia (COOPER et al., 2020). Recentemente, um estudo observacional com mais de 2 milhões de participantes, demonstrou que alterações no olfato e paladar seriam mais preditivas para o possível diagnóstico de COVID-19 do que outros sintomas como fadiga, febre ou tosse (MENNI et al., 2020). É importante salientar que tais sintomas foram identificados principalmente em casos menos graves da doença (COOPER et al., 2020).

Sintomas como náuseas, vômitos e convulsões assim como alterações da consciência em diferentes níveis também foram descritos. Outro ponto que deve ser salientado é o grande número de estudos descrevendo doenças cerebrovasculares em pacientes diagnosticados com a COVID-19. Entre as doenças cerebrovasculares que foram citadas nos estudos analisados, o acidente vascular cerebral tanto isquêmico quanto hemorrágico foram descritos em diversos trabalhos. Além disso, tais eventos foram associados, principalmente, aos casos mais graves da doença assim como as encefalites, encefalopatias e hemorragias intracranianas (KORALYNK & TYLER, 2020).

Apesar dos sintomas relacionados ao SNC estarem claramente relacionados à infecção pela COVID-19, o mecanismo de ação pelo qual o vírus age ainda não está elucidado. Um dos possíveis mecanismos de ação relacionado à infecção do sistema nervoso central (SNC) seria de que o SARS-CoV-2 utiliza a proteína spike (S) para entrar nas células hospedeiras por meio de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Os receptores ACE2 são expressos no cérebro em ambos neurônios e glia, particularmente, no tronco encefálico, órgão subfornical, núcleos paraventricular e do trato solitário e na medula ventrolateral rostral (DANTA, 2020; STEARDO et al., 2020). No entanto, apesar do receptor ACE2 ser comprovadamente uma das formas utilizada pelo vírus para entrar nas células, não representa a única forma pois afeta órgãos como o fígado que possuem uma baixa expressão destes receptores.

Dois artigos incluídos na revisão, dividiram os sintomas do sistema nervoso naqueles associados ao sistema nervoso central e ao sistema nervoso periférico (IROEGBU et al., 2020; LEONARDI et al., 2020). Ambos associaram sintomas como cefaleia, tonturas, alterações da consciência, convulsões e doenças cerebrovasculares como centrais e outros

sintomas como alterações do olfato e paladar além de algumas paralisias e síndrome de Guillain-Barré como periféricos. Apesar da divisão realizada, os sintomas descritos foram praticamente os mesmos observados nos outros artigos da revisão.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora as manifestações respiratórias da COVID-19 já tenham sido bastante documentadas, as manifestações neurológicas ainda necessitam de mais estudos. No presente estudo foram sintetizados alguns conhecimentos sobre os sintomas relacionados à COVID-19 que afetam o sistema nervoso em pacientes diagnosticados com a doença. Em suma, foi possível identificar sintomas prevalentes em quase todos os estudos analisados e ainda identificar alguns sintomas relacionados às diferentes formas da doença, casos mais leves assim como casos mais graves. Espera-se que este estudo tenha contribuído para um melhor entendimento sobre as manifestações neurológicas da COVID-19, no entanto, é importante que mais estudos na área sejam desenvolvidos principalmente relacionados aos mecanismos de ação pelos quais o vírus afeta o SNC.

REFERÊNCIAS

BERNUCCI, Claudio; BREMBILLA, Carlo; VEICESCHI, Pierlorenzo. Effects of the COVID-19 outbreak in Northern Italy: perspectives from the Bergamo Neurosurgery Department. **World neurosurgery**, v. 137, p. 465, 2020.

CHENG, Qi; YANG, Yue; GAO, Jianqun. Infectivity of human coronavirus in the brain. **EBioMedicine**, v. 56, p. 102799, 2020.

COOPER, Keiland W. et al. COVID-19 and the chemical senses: supporting players take center stage. **Neuron**, 2020.

DANTA, Chhanda Charan. CNS penetration ability: A critical factor for drugs in the treatment of SARS-CoV-2 brain infection. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 15, p. 2137-2144, 2020.

IROEGBU, Joy D.; IFENATUOHA, Chibuzor W.; IJOMONE, Omamuyovwi M. Potential neurological impact of coronaviruses: implications for the novel SARS-CoV-2. **Neurological Sciences**, p. 1, 2020.

KORALNIK, Igor J.; TYLER, Kenneth L. COVID-19: a global threat to the nervous system. **Annals of Neurology**, 2020.

LEONARDI, Matilde; PADOVANI, Alessandro; MCARTHUR, Justin C. Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. **Journal of Neurology**, p. 1, 2020.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MENNI, Cristina et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. **Nature medicine**, p. 1-4, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020. <https://covid.saude.gov.br/> Acesso em 5 agosto 2020.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (Chinese edition). **Journal of Chinese Integrative Medicine**, v. 7, n. 9, p. 889-896, 2009.

STEARDO, Luca et al. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. **Acta Physiologica**, p. e13473, 2020.

SOHRABI, Catrin et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). **International Journal of Surgery**, 2020.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, MICHELLY Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein** (São Paulo), v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

VALLAMKONDU, Jayalakshmi et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and assessment of coronaviruses in CNS diseases with a focus on therapeutic targets. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, p. 165889, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020. <https://covid19.who.int/> Acesso em 14 de outubro de 2020.

ZHOU, Fei et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The lancet**, 2020.