

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS À COVID-19

Data de aceite: 01/09/2023

Mariana Campos Bueno Soares

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, MG-Brasil.

Bianca Candido Araujo

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, MG-Brasil.

José Henry Barbosa dos Sonhos

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, MG-Brasil.

Elcio Moreira Alves

Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, MG-Brasil.

A doença Covid-19 (*Coronavirus Disease 2019*) foi assim nomeada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e surgiu na China na cidade de Wuhan, província de Hubei. Tal doença, considerada pandemia pela OMS em março de 2020, também apresenta outras nomenclaturas como SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*

2), que como o próprio nome explica, é uma doença que afeta predominantemente o sistema respiratório. O agente causador é o Coronavírus, por ser um vírus de RNA da ordem dos Nidovirales e apresentar sua forma similar à uma coroa contendo formato redondo com projeções pontiagudas (AHMAD; RATHORE, 2020, CORREIA *et al.*, 2021).

O coronavírus entra nas células mediado pelo receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), podendo afetar outros órgãos como coração, rins, intestino, vasos sanguíneos e cérebro, o que torna essa doença essencialmente sistêmica (LEMOS, 2020). Dessa forma, os sintomas mais frequentes dessa patologia são febre, tosse seca, dispneia, pneumonia e manifestações cardiorrespiratórias. Mas foram identificadas também complicações neurológicas associadas à Covid-19 com sintomas que incluem cefaleia, vertigem, encefalite, anosmia, ageusia, coagulopatias e até acometimentos cerebrovasculares mais graves (SINGH *et al.*, 2023).

O potencial neuroinvasivo do vírus foi bem descrito em estudos que isolaram o RNA viral no parênquima cerebral fora dos vasos sanguíneos. Cerca de 25% dos pacientes internados com quadro respiratório grave apresentaram envolvimento neurológico. As manifestações neurológicas da doença causada pelo SARS-CoV-2 abrangem tanto o sistema nervoso central (SNC) quanto o sistema nervoso periférico (SNP) acarretando nas mais diversas manifestações (NUNES *et al.*, 2020).

Em decorrência disso, os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que apresentaram implicações neurológicas foram classificados de acordo com sintomas do SNC e SNP em estágios I, II e III do “NeuroCovid”. No estágio I, o dano viral acontece nas células epiteliais nasais e gustativas devido a ligação dos receptores do coronavírus aos receptores ECA2, causando sintomas como perda transitória do olfato e paladar. No estágio II, a infecção provoca uma ativação da resposta imune pelo SARS-CoV-2 com a presença de altos níveis de citocinas que ocasionam um estado de hipercoagulabilidade. Esse estado estimula a formação de coágulos sanguíneos, obstrução arterial ou trombose venosa que podem causar acidentes vasculares cerebrais. E por fim, no estágio III, uma tempestade de citocinas mais intensa atinge e danifica a barreira hematoencefálica e partículas virais e marcadores inflamatórios da circulação invadem o cérebro, ocasionando alterações estruturais e funcionais do cérebro. Como consequência, o paciente pode desenvolver quadros de encefalopatia, convulsões, confusão mental e coma (HOSSEINI *et al.*, 2021).

A rota neuro-retrógrada foi observada especialmente através do bulbo olfatório, gerando anosmia, sintoma descrito em diversas séries de casos. Na via indireta, torna-se importante o mecanismo inflamatório desencadeado pelos vírus, medida por células imunes e interleucina como a IL-6, IL-12, IL-15 e fator de necrose tumoral alfa. Há ainda descrito o acometimento central indireto devido à hipóxia severa, aumento do metabolismo anaeróbio e ao consequente acúmulo de substâncias tóxicas que se estabelece em casos graves da pneumonia viral (NUNES *et al.*, 2020).

Na epidemia de 2005 pelo SARS-CoV-1 foram relatados casos de polineuropatia, encefalite e acidente vascular isquêmico. Além disso, foram encontrados antígenos e RNA de coronavírus (CoV) no líquido e tecido cerebral de pacientes com esclerose múltipla, e antígenos CoV-OC43 e CoV-229E no líquido de pacientes com doença de Parkinson. Portanto, é plausível imaginar que o SARS-CoV-2 também possa ter um potencial de neuroinvasão e promover acometimento neurológico (BERTOLUCCI *et al.*, 2021).

Estudos evidenciam que o envolvimento direto do SNC é raro, sendo patogêneses prováveis: dano viral direto, insulto neurológico indireto (seja por lesão hipóxico-isquêmica, reação inflamatória exacerbada e sedação prolongada, entre outros) e injúria imunomediada tardia (BERTOLUCCI *et al.*, 2021).

Nesse contexto, esse capítulo de livro visa abordar algumas complicações neurológicas, mais especificamente sobre hiposmia/anosmia e disgeusia, encefalite e AVC isquêmico associadas à Covid-19 como forma de esclarecimento para os profissionais da

saúde acerca de um tema tão recente e de incentivo para a realização de novos estudos e análises a respeito dessas alterações que podem ocasionar danos à saúde dos pacientes e até mesmo levar à óbito em casos mais graves.

1 | OLFATO E PALADAR

Os sintomas gustativos e olfativos são sintomas neurológicos súbitos associados ao SNP durante a infecção da COVID-19 e, por serem mais presentes no início da doença, podem ser utilizados como preditores de diagnóstico. Diante disso, estas alterações são vistas desde pacientes oligossintomáticos, até aqueles que necessitam de hospitalização devido à gravidade de seu caso (HARAPAN; YOO, 2021).

1.1 Hiposmia e anosmia

De forma conceitual, a hiposmia e a anosmia são alterações em que há perda parcial ou total, respectivamente, do sentido olfatório. Nesse contexto, essas modificações do olfato foram muito relatadas durante os episódios de COVID-19, sobretudo em pacientes que não necessitaram de hospitalização (CORREIA *et al.*, 2021).

Diante da amplitude desse sintoma, foram construídas várias hipóteses relacionadas à fisiopatologia da infecção das células nasais pelo SARS-Cov-2. Sendo assim, uma das principais suposições encontrada é da invasão viral preferencialmente as células do epitélio olfatório, devido à expressão de receptores da ECA2 e serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2), ambos essenciais para que ocorra a interação com a proteína Spike do agente viral e ele consiga entrar nas células. Desse modo, após a infiltração do vírus no epitélio nasal, ocorre alterações no equilíbrio iônico local, o qual é necessário para que haja uma sinalização neuronal e uma perfusão adequada, mantendo as células vivas, prejudicando, assim, a função olfativa do paciente (COOPER *et al.*, 2020; CORREIA *et al.*, 2021; HOSSEINI; NADJAFI; ASHTARY, 2021; HARAPAN; YOO, 2021).

Ademais, alguns outros mecanismos foram propostos para as alterações olfatórias, porém não relacionados especificamente com as manifestações clínicas da COVID-19 e sim com a infecção de diversos outros vírus patógenos do ser humano. Nesse contexto, a hiposmia e a anosmia podem ocorrer devido a déficits condutivos causados pelo edema da mucosa, ao aumento da produção de muco e alterações na sua composição, além da liberação local de citocinas inflamatórias. Todos esses fatores também podem contribuir para que ocorra alguma lesão no epitélio nasal ou que haja a obstrução das narinas, causando prejuízos ao sentido do olfato (COOPER *et al.*, 2020)

Na evolução do quadro clínico, foi observada resolução espontânea do sintoma em 73 a 75% dos pacientes, sem necessidade de qualquer intervenção, provavelmente devido à alta capacidade regenerativa do epitélio olfatório (CORREIA *et al.*, 2021). Além

disso, a maioria das melhoras espontâneas aconteceu rapidamente, cerca de 2 semanas após a infecção pelo SARS-CoV-2 (NINCHRITZ-BECERRA *et al.*, 2021; HARAPAN; YOO, 2022). Entretanto, também foram relatados poucos casos em que a resolução dos sintomas olfativos necessitou de algum tipo de terapia, demorando um tempo maior para que o paciente reestabelecesse o seu sentido olfatório (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

Em relação aos tratamentos utilizados para a recuperação do olfato, alguns estudos mostraram que a atuação de fonoaudiólogos foi fundamental para a melhora do quadro clínico, sobretudo com o uso da Estimulação Integral Multissensorial, a qual possui quatro níveis em que o paciente deve detectar, discriminar, categorizar e identificar o aroma dos elementos (CESAR; LIMA, 2021; SANTOS *et al.*, 2022). Ademais, também foi utilizada a prescrição de corticosteroides - tanto de uso sistêmico, quanto tópico - a partir da segunda semana do início do sintoma olfativo (CARVALHO; MARAMBAIA, 2022; HAWARI *et al.*, 2022)

1.2 Augesia e disgeusia

A ageusia e a disgeusia – perda e diminuição do paladar, respectivamente – também foram sintomas bastante relatados pelos infectados com a COVID-19, em maioria estando associados com as alterações do olfato, devido às interações olfativas-gustativas subjacentes à percepção dos sabores (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

Nesse contexto, a fisiopatologia do vírus nas células gustativas ocorre da mesma forma que nas células nasais, devido à presença de receptores da ECA2 e TMPRSS2 nas mucosas orais. Desse modo, as lesões causadas pela inflamação interrompe a renovação celular normal das papilas gustativas, levando às alterações no paladar (THOMAS *et al.*, 2021).

Em relação à evolução desse sintoma, a grande maioria dos pacientes obteve regressão espontânea do quadro, em torno de 2 a 3 semanas (AL-ANI, ACHARYA, 2020; NINCHRITZ-BECERRA *et al.*, 2021). Entretanto, em outros casos, assim como nos distúrbios olfatórios, houve a necessidade de alguma terapia, como o uso de corticoides orais, para tal melhora (CHAVES *et al.*, 2021).

2 | ENCEFALITE

Encefalite é a presença de um processo inflamatório no parênquima encefálico, caracterizando-se por espessamento perivascular, infiltração linfocítica e proliferação microglial, envolvendo principalmente as regiões subcorticais de substância cinzenta, além disso, inclusões intranucleares ou intracitoplasmáticas com frequência são observadas. Esse processo é mais frequentemente causado por infecção viral (GREENBERG, 2014;

BERTOLUCCI *et al.*, 2021).

Apesar da alta prevalência de encefalopatia nos pacientes com COVID-19, os casos em que houve evidência de processo inflamatório no SNC (pleocitose no líquido, alterações radiográficas ou eletroencefalográficas), caracterizados como encefalite, foram mais raros. Além disso, mais frequentemente foi demonstrada elevação da proteinorraquia e de mediadores inflamatórios (citocinas, neurofilamento de cadeia leve e proteína glial fibrilar ácida), refletindo um estado pró-inflamatório com ativação da microglia e destruição neuronal (BERTOLUCCI *et al.*, 2021).

Relatos de casos isolados demonstram casos mais expressivos, com evidência de inflamação do parênquima encefálico através de ressonância nuclear magnética (RM), identificação do SARS-CoV-2 em líquido cefalorraquideo (LCR) ou identificação de autoanticorpos associados à encefalite. No entanto, o desfecho desses pacientes é pouco descrito, a não ser em um contexto do que é conhecido como COVID longo, ou síndrome pós-covid (REZENDE, 2022).

Sendo assim, ao se tratar da encefalite viral, esta deve ser suspeitada na presença de uma doença febril acompanhada de cefaleia, alteração do nível de consciência e sinais e sintomas de disfunção cerebral. As anormalidades da função encefálica podem ser divididas em 3 categorias:

- Disfunção cognitiva: distúrbios agudos de memória.
- Mudanças de comportamento: desorientação, alucinações, psicose, mudanças de personalidade, agitação.
- Alterações neurológicas focais: anomia, afasia, hemiparesia, hemianopsia, crises epiléticas.

A fisiopatologia da encefalopatia na COVID-19 parece ser multifatorial, envolvendo desde lesão tóxico-metabólica, hipóxico-isquêmica, até inflamatória/imunomediada. Apesar de os mecanismos específicos de injúria permanecem desconhecidos até o presente momento (BERTOLUCCI *et al.*, 2021), segundo Franco e colaboradores (2023) o mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 para as células é também por ligação ao receptor da ECA2.

Manifestações psiquiátricas, como psicose, foram vistas no escopo da encefalite, o exame do líquido mostra pleocitose, de predomínio linfocítico e aumento da celularidade que descrevem com precisão a relação da infecção com manifestações neurológicas (NUNES *et al.*, 2020).

Paralelamente, achados de neuroimagem avançada incluíram alterações de sinal corticais ou subcorticais, realce leptomeníngeo e sinais de microangiopatia (alterações de substância branca, com microsangramentos). Mais raramente, foram descritas lesões hemorrágicas talâmicas bilaterais, síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES), alterações de sinal no lobo temporal mesial/hipocampo (semelhantes às encontradas em

encefalites autoimunes) e alterações de substância branca multifocais, semelhantes às da encefalomielite aguda disseminada (BERTOLUCCI *et al.*, 2021).

O acompanhamento dos doentes para entender seu comprometimento neurológico a curto, médio e longo prazo trará respostas mais claras sobre o impacto deletério da COVID-19 no cérebro e no comportamento, bem como diagnóstico precoce e seguimento adequado das complicações neurológicas para mitigar as consequências e sequelas dessa doença devastadora que pode representar uma grande demanda para os serviços de saúde nos próximos anos (NUNES *et al.*, 2020).

Estudos brasileiros evidenciaram sintomas sugestivos de encefalopatia em 27 a 44,4% dos pacientes internados em hospitais terciários em São Paulo. Já uma coorte francesa, com pacientes internados em unidades de cuidado intensivo, demonstrou sintomas compatíveis com delírium em 84,3% dos pacientes, sugerindo maior expressão de encefalopatia em pacientes com doença grave, achado corroborado em vários outros estudos (BERTOLUCCI *et al.*, 2021).

Do ponto de vista clínico, em outro estudo houve uma importante variabilidade fenotípica, principalmente envolvendo crises epiléticas, distúrbio de fala/linguagem e mioclônias. A maioria obteve ressonância magnética normal e apenas 23 dos pacientes com pleocitose, enquanto a hiperproteínoorraquia foi relevante, variando de 57-100 mg/dL. Embora a maioria apresentasse síndrome neurológica no período para-infeccioso, apenas um foi positivo para PCR SARS-COV 2 no LCR. Curiosamente, este paciente teve RT-PCR nasofaríngea negativo no dia 4 e 6. Detalhes sobre este caso específico foram relatados por Freitas e colaboradores (2021).

Independentemente da etiologia, o tratamento continua o mesmo, com priorização de medidas não farmacológicas, tratamento das disfunções orgânicas de base e minimização do uso de sedativos e bloqueadores neuromusculares (BERTOLUCCI *et al.*, 2021).

Permanece, portanto, o questionamento quanto à natureza exata dos processos encefalopáticos e encefalíticos observados na COVID-19. As evidências até o momento sugerem que mecanismos inflamatórios e alterações microvasculares têm um papel mais relevante do que a ação viral direta na produção desses sintomas. Vale ressaltar a importância da identificação e tratamento dos quadros de encefalopatia, pois eles estão associados a maior necessidade de ventilação mecânica e probabilidade de morte durante a internação.

Para o médico generalista, é importante ter em mente as possíveis apresentações neurológicas relacionadas à COVID-19 e incluir na sua avaliação clínica um exame neurológico sumário (contendo nível de consciência, motricidade, retirada à dor em pacientes inconscientes, avaliação pupilar e de reflexos de tronco). Por fim, é fundamental permanecermos vigilantes à literatura médica, que se mantém dinâmica no momento atual, para que possamos rapidamente ajustar os tratamentos conforme as melhores evidências e, principalmente, promover os melhores desfechos possíveis, tanto durante a internação

como a longo prazo (BERTOLUCCI *et al.*, 2021).

3 | COVID-19 E A HIPERCOAGIBILIDADE

Após a infecção do SARS-CoV-2, o sistema imune inicia uma exacerbada resposta inflamatória, que é evidenciada pela presença de células mononucleares as quais liberam citocinas pró-inflamatórias, sendo elas fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucinas IL-6, IL-2, 7, 10, e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proporcionando a uma condição conhecida como “tempestade de citocinas” (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

O processo inflamatório e o processo de coagulação dialogam entre si, o primeiro promovendo uma lesão endotelial que resulta em um aumento de trombina e liberação de citocinas inflamatórias, enquanto o segundo é ativado pelos mediadores pró-inflamatórios e pela trombina gerada, permitindo a formação de trombos. Em condições normais, o controle da coagulação é feito pelo sistema antitrombina, o sistema ativado da proteína C e o inibidor da via do fator tecidual, porém, durante a infecção, esses mecanismos sofrem disfunção, fazendo também com que a fibrinólise cesse (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

Estudos demonstram que na infecção pelo SARS-CoV-2, as plaquetas têm grande afinidade pelos monócitos, promovendo uma adesão mediada pelas moléculas CD62P e α IIb/ β 3 entre eles. Essa junção promove a liberação do fator tecidual. A cascata de coagulação é desencadeada por meio da ligação do fator tecidual e da trombina com receptores específicos ativados por protease e da ligação da fibrina com o receptor Toll-like 4, propiciando um estado de hipercoagulabilidade (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

Nota-se que a hipercoagulabilidade na COVID-19, é observada em casos mais graves da doença, fator que pode trazer um pior prognóstico, sendo na maior parte dos casos caracterizados pelo aumento do dímero-D (produto da degradação de fibrina), que aumenta progressivamente com o agravamento da infecção (SANTOS *et al.*, 2021).

4 | ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

A organização mundial da saúde (OMS) caracteriza o Acidente Vascular Cerebral (AVC) pelo desenvolvimento rápido de distúrbios focais da função cerebral, com sintomas que podem durar 24 horas ou mais, de etiologia vascular, causando alterações em planos sensoriais, motores e cognitivos, conforme a área de extensão da lesão (FERREIRA *et al.*, 2020).

Os AVC podem ser classificados em dois tipos: isquêmicos ou hemorrágicos. O isquêmico ocorre devido à falta de fluxo sanguíneo e de oxigênio por uma obstrução devido aterosclerose (formação de placas numa artéria principal do cérebro) ou cardioembolia (quando um trombo se solta e pela rede sanguínea chega aos vasos cerebrais), sendo

responsável por cerca de 90% dos eventos. Já o AVC hemorrágico ocorre devido à hemorragia decorrente de uma ruptura de um vaso, sendo responsável por cerca de 10% de todos os casos. Em contrapartida, a taxa de mortalidade é maior em casos de AVC hemorrágico do que em casos de AVC isquêmico (SANTOS *et al.*, 2021).

Os principais fatores de risco do AVC podem ser categorizados em grupos de risco modificáveis (hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes melito), os não modificáveis (idade, gênero, raça) e o de risco potencial como sedentarismo, obesidade e alcoolismo (BARELLA *et al.*, 2019).

Estudos apontam que a infecção pelo SARS-CoV-2 acarreta em uma maior probabilidade de desenvolver AVC do que outros vírus da família *Coronaviridae*, tendo uma incidência de 1 a 6 %. O desenvolvimento de alterações neurológicas se dá em pacientes que apresentam a forma mais grave da doença e se desenvolvem em pacientes mais jovens testados positivamente para SARS-CoV-2 comparado com pacientes que não contraíram a doença (SANTOS *et al.*, 2021).

Devido aos efeitos hipercoagulantes que a COVID-19 propicia, está sendo registrado um aumento na quantidade de pacientes mais jovens e sem outros fatores de risco predisponentes que desencadearam um quadro de AVC. Podemos exemplificar esses fatores com um aumento da morbidade e mortalidade documentados atualmente (SANTOS *et al.*, 2021).

Com base nos resultados, nota-se que ainda não se sabe com exatidão os processos pelos quais a COVID-19 pode ocasionar o AVC, mas já tem evidência de que são doenças com fatores de risco extremamente correlacionados, sendo a COVID-19 uma doença recente e que possui mecanismo não totalmente conhecidos, os quais poderiam favorecer o desencadeamento do AVC, sendo de total importância considerar que quando associados, essas doenças geram riscos consideráveis ao paciente (SANTOS *et al.*, 2021).

Mais estudos são necessários para o esclarecimento total dessa associação, no entanto, a fim de proteger o paciente, o profissional da saúde responsável pelo atendimento desses pacientes deve estar ciente dos possíveis riscos e associações entre AVC e COVID-19 para um melhor atendimento.

CONCLUSÃO

Embora os mecanismos específicos de lesão permaneçam desconhecidos até o momento, sabe-se que o coronavírus entra nas células mediado pelo receptor da ECA2, podendo afetar outros órgãos como coração, rins, intestino, vasos sanguíneos e cérebro, o que torna essa doença sistêmica. Esse mecanismo de lesão é visto em doenças do sistema nervoso, manifestando como encefalite, anosmia e agusia; nas células epiteliais nasais e gustativas os sintomas de paladar e olfato são sintomas neurológicos súbitos associados durante a infecção por COVID-19.

Além disso, a fisiopatologia da encefalopatia em COVID-19 parece ser multifatorial, variando de tóxico-metabólico, hipóxico-isquêmico a lesão inflamatória imunomediada. Deve-se suspeitar de encefalite viral na presença de quadro febril acompanhado de cefaleia, alteração do nível de consciência e sinais e sintomas de disfunção cerebral. A hipercoagulabilidade na COVID-19 é observada em casos mais graves da doença, sendo que casos de AVC podem apresentar desfechos desfavoráveis, podendo ser classificados em isquêmicos ou hemorrágicos.

O tratamento para essas doenças continua o mesmo, priorizando as medidas não farmacológicas, tratando as disfunções orgânicas subjacentes e minimizando o uso de sedativos e bloqueadores neuromusculares. Para os clínicos gerais, é importante ter em mente as possíveis apresentações neurológicas relacionadas à COVID-19 e incluir um exame neurológico resumido em sua avaliação clínica. Acompanhar os pacientes para entender seu comprometimento neurológico a curto, médio e longo prazo trará respostas mais claras.

REFERÊNCIAS

AL-ANI, R. M.; ACHARYA, D. Prevalence of Anosmia and Ageusia in Patients with COVID-19 at a Primary Health Center, Doha, Qatar. **Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery**, v.74, n.2, p. 2703-2709, 2020.

BARELLA, R. P. *et al.* Perfil do atendimento de pacientes com acidente vascular cerebral em um hospital filantrópico do sul de Santa Catarina e estudo de viabilidade para implantação da unidade de AVC. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 48, n. 1, p. 131-143, 2019.

BERTOLUCCI, Paulo H F.; FERRAZ, Henrique B.; BARSOTINI, Orlando Graziani P.; *et al.* Neurologia: diagnóstico e tratamento. [S.I.]: Editora **Manole**, 2021. E-book. ISBN 9786555765854. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555765854/>. Acesso em: 12 abr. 2023.

CARVALHO, I. N. V.; MARAMBAIA, P. P. Modalidades de tratamento para anosmia e hiposmia pós-COVID-19: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 11, n.6, e36911629101, 2022.

CESAR, A. M.; LIMA, M. D. Abordagem fonoaudiológica na reabilitação funcional do olfato. In: CESAR, A. M.; LIMA, M. D. **Fonoaudiologia e COVID-19: Guia de Intervenção**. 1.ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2021. cap. 4, p. 25-44.

CHAVES, I. B. *et al.* Sequelas do COVID 19 em gustação e olfato: uma breve revisão bibliográfica. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 1, p. 150–166, 2021.

COOPER, K. W. *et al.* COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. **Neuron**, v. 107, n. 2, p. 219–233, 2020.

CORREIA, Vinícius M.; OLIVEIRA, Lucas Lentini Herling de; OLIVEIRA, Vinicius Zofoli de; *et al.* Manual de condutas na COVID-19. [S.I.]: Editora **Manole**, 2021. E-book. ISBN 9786555765113. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555765113/>. Acesso em: 05 mar. 2023.

FERREIRA, A. P. *et al.* Fatores de risco para o Acidente Vascular Cerebral (AVC). **Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc Xanxerê**, v. 5, p. e24365, 2020.

FRANCO, P. *et al.* **Deteção de SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano em paciente pediátrico. relato de caso.** 1 set. 2020. Acesso em: 12 mar. 2023

FREITAS, G. **Características clínicas e radiológicas da meningoencefalite por coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.**, 8 dez. 2020. Disponível em: <doi: 10.1111/ene.14687>. Acesso em: 12 mar. 2023

GREENBERG, David A.; AMINOFF, Michael J.; SIMON, Roger P. Neurologia clínica. Grupo A, 2014. E-book. ISBN 9788580553550. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580553550/>. Acesso em: 11 mar. 2023.

HARAPAN, B. N.; YOO, H. J. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). **Journal of Neurology**, v. 268, p. 3059- 3071, 2021.

Hosseini, Nasrin, Nadjafi, Shabnam and Ashtary, Behnaz. "Overview of COVID-19 and neurological complications" **Reviews in the Neurosciences**, vol. 32, no. 6, 2021, pp. 671-691. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0116>.

LEMONS, Alberto dos Santos de. Covid-19: guia prático de infectologia. [S.l.]: Editora **Manole**, 2020. E-book. ISBN 9786555760880. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555760880/>. Acesso em: 07 mar. 2023.

MASTRANGELO, A.; BONATO, M.; CINQUE, P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. **Neuroscience Letters**, v. 748, p. 135694, 2021.

NASCIMENTO, J. H. P. *et al.* COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. **Ponto de vista. Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 829-833, 2020.

NINCHRITZ-BECERRA, E. *et al.* Evaluación subjetiva de las alteraciones del olfato y del gusto en pacientes con afectación leve por COVID-19 en España. **Medicina Clínica**, v. 156, n. 2, p. 61-64, 2021.

NUNES, R. *et al.* Neurological Manifestations of COVID-19. **REVISTA CIENTÍFICA Hospital Santa Izael**, v. 4, n. 3/4, p. 135, 2020.

REZENDE, N.; FREITAS, G. **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS, ANÁLISE LIQUÓRICA E DESFECHO EM PACIENTES COM ENCEFALITE INFECTADOS PELO SARS-COV-2 ADMITIDOS EM HOSPITAIS DA REDE D'OR SÃO LUIZ.** Universidade Federal Fluminense: 2022.

SANTOS, D. V. S. *et al.* AVC COMO COMPLICAÇÃO DA INFECÇÃO POR COVID - 19. **Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza**, v. 1, p. 87-101, 2021

SINGH, S. *et al.* Infecção neurológica e complicações do SARS-CoV-2: uma revisão. **Medicina** 2023;v.102, n.5, 2023.

THOMAS, D. C. *et al.* Dysgeusia: A review in the context of COVID-19. **Journal of the American Dental Association (1939)**, v. 153, n. 3, p. 251-264, 2021.