

COVID-19 e o Sistema Nervoso Central

Daniela Xavier Accorsi¹, Ingrid Aparecida Mendes dos Santos², Juliana Xavier Accorsi^{1,3}, Silvia Bohac¹, Chung Man Chin^{1,2}

¹ Centro de Pesquisa Avançada em Medicina, Faculdade de Medicina da UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, São José do Rio Preto, SP, ² Lapdesf - Laboratório de Desenvolvimento de Fármacos, Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp, Araraquara, SP, ³ Faculdade de Medicina - Faceres, São José do Rio Preto, SP, Brasil.
[Autor correspondente. CMC:chung@unilago.edu.br]

RESUMO

A COVID-19, responsável por uma das mais abrangentes pandemias da história, está relacionada com uma vasta complexidade de manifestações clínicas. A literatura científica demonstrou uma ampla variedade de sinais e sintomas apresentados por pacientes com COVID-19. Contudo, sabe-se que alguns sinais e sintomas são mais raros e há escassez de estudos que abordam seus mecanismos fisiopatológicos. O presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão sobre a patogenia da COVID-19 no sistema nervoso central, com ênfase na teoria da tempestade de citocinas.

Palavras-chave: COVID-19, SNC; SARS-CoV-2; manifestações neurológicas; encefalite;

ABSTRACT

COVID-19, responsible for one of the biggest pandemics in history, is related to a vast complexity of clinical manifestations. The scientific literature has demonstrated a wide variety of signs and symptoms presented by patients with COVID-19. However, it is known that some signs and symptoms are more rarer and there is a scarcity of studies that address their pathophysiological mechanisms. The present study aims to perform a review on the pathogeny of COVID-19 in the central nervous system, with emphasis on the theory of cytokine storm.

Key words: COVID-19, CNS; SARS-CoV-2; neurological manifestations; encephalitis.

INTRODUÇÃO

A COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, é uma doença relacionada a uma vasta complexidade de manifestações. Além dos sintomas frequentes, estudos recentes têm demonstrado o sistema nervoso central (SNC) como potencial alvo do vírus.¹

O SNC possui elementos especializados que controlam e regulam a homeostase neuronal. Essa estrutura é formada pela barreira hematoencefálica (BHE), interface entre o

encéfalo e os vasos sanguíneos; o líquido cefalorraquidiano; e a membrana aracnóide.²

A BHE é um importante elemento que interliga o SNC aos tecidos periféricos, e sua função principal está relacionada à permeabilidade seletiva na troca de substâncias entre o sangue e o sistema nervoso central. Para garantir a seletividade de substâncias, o endotélio da BHE é constituído por enzimas que impedem a passagem, para o SNC, de substâncias de elevado tamanho molecular. Além disso, possui função neuroimune, mediando a secreção de citocinas, prostaglandinas e óxido nítrico.²

A exposição do micro-ambiente cerebral a substâncias potencialmente nocivas pode alterar a homeostase e levar à disfunção da barreira, resultando em sua abertura. Dessa forma, substâncias neurotóxicas podem circular livremente no SNC e provocar uma resposta inflamatória.²

O cérebro humano expressa receptores de ECA-2, os quais foram detectados em neurônios e células da glia. Esses achados, em associação com os mecanismos de ruptura da barreira hematoencefálica, são relevantes para a compreensão do SNC como alvo do vírus, na hipótese de que a afinidade de ligação à ECA-2 é o principal determinante da infectividade por SARS-CoV-2.³

O sequenciamento do genoma do novo coronavírus proporcionou maior clareza à fisiopatologia da doença. O vírus que causa a COVID-19 é um beta-coronavírus, o qual utiliza a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) para obter acesso às células alvo.¹

A invasão celular do hospedeiro se inicia com a ligação da glicoproteína de pico, expressa no envelope viral para ECA-2. A ligação entre SARS-CoV-2 e ECA-2 estimula a endocitose dependente de clatrina do complexo vírus-receptor, induzindo a fusão na membrana celular. No interior das células, a replicação viral ocorre por meio do mecanismo endógeno de transcrição celular.³

TEMPESTADE INFLAMATÓRIA DO SNC

Ao estudar os casos mais graves de COVID-19, foram observados baixos níveis de citocinas anti-inflamatórias, altos níveis de marcadores inflamatórios no sangue dos pacientes e níveis aumentados de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias quando comparado aos pacientes de casos leves e médios. Como exemplo têm-se: níveis da citocina pró-inflamatória IL-6 (interleucina-6), que continuavam a aumentar com o passar do tempo da doença e por fim sendo relativamente maiores em paciente que evoluíram a óbito comparando com aqueles que sobreviveram à doença. Também, foram observados altas porcentagens de monócitos inflamatórios CD14+ e CD16+ (células que

conhece-se a capacidade das mesmas de liberação de citocinas pró-inflamatórias), e a citocina anti-inflamatória IL-10 foram encontrada em baixos níveis em pacientes graves.^{4,5,6,7}

Assim estabeleceu-se a teoria da tempestade de citocinas, um fenômeno advindo de uma desregulação da resposta imune inata, a primeira linha de defesa utilizada pelo organismo no combate ao COVID-19, em que ocorre a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Essa desregulação promove uma exagerada produção e secreção de citocinas pelas células imunes, o que pode promover danos no organismo, incluindo o SNC.^{5,6}

Uma tempestade de citocinas resultante de uma neuroinflamação é capaz de causar graves consequências ao SNC como por exemplo, mudanças no metabolismo de neurotransmissores, desregulação do eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal), ativação de microglias (células imunes do SNC, que também liberam citocinas), alterações da neuroplasticidade, além de poder provocar modificações estruturais e funcionais no cérebro, essas consequências podem mais tarde desencadear doenças neurodegenerativas.⁶

Muitos estudos vêm tentando descrever o processo inflamatório e a possível tempestade de citocinas associada a ele, causados pelo vírus SARS-CoV-2. O compartilhamento de 79% da identidade da sequência genética entre o SARS-CoV (responsável pelo surto em 2002) e o SARS-CoV-2, a comprovação já disponível da utilização do mesmo receptor celular pelos dois vírus e evidências relacionadas a marcadores inflamatórios, permitiu a formulação de um hipotético mecanismo do processo inflamatório provocado durante a COVID-19 baseado nas evidências já apresentadas em relação à SARS-CoV.⁵

A infecção pelo SARS-CoV-2 inicia-se através da proteína spike (S) presente na superfície do vírus. Essa proteína permite a ligação com um receptor de superfície celular humana chamado de ECA-2 (enzima conversora de angiotensina-2). Por meio de um processo de endocitose e fusão de membranas, o conteúdo da partícula viral é depositado no citoplasma da célula, conforme mostrado na figura 1.⁵

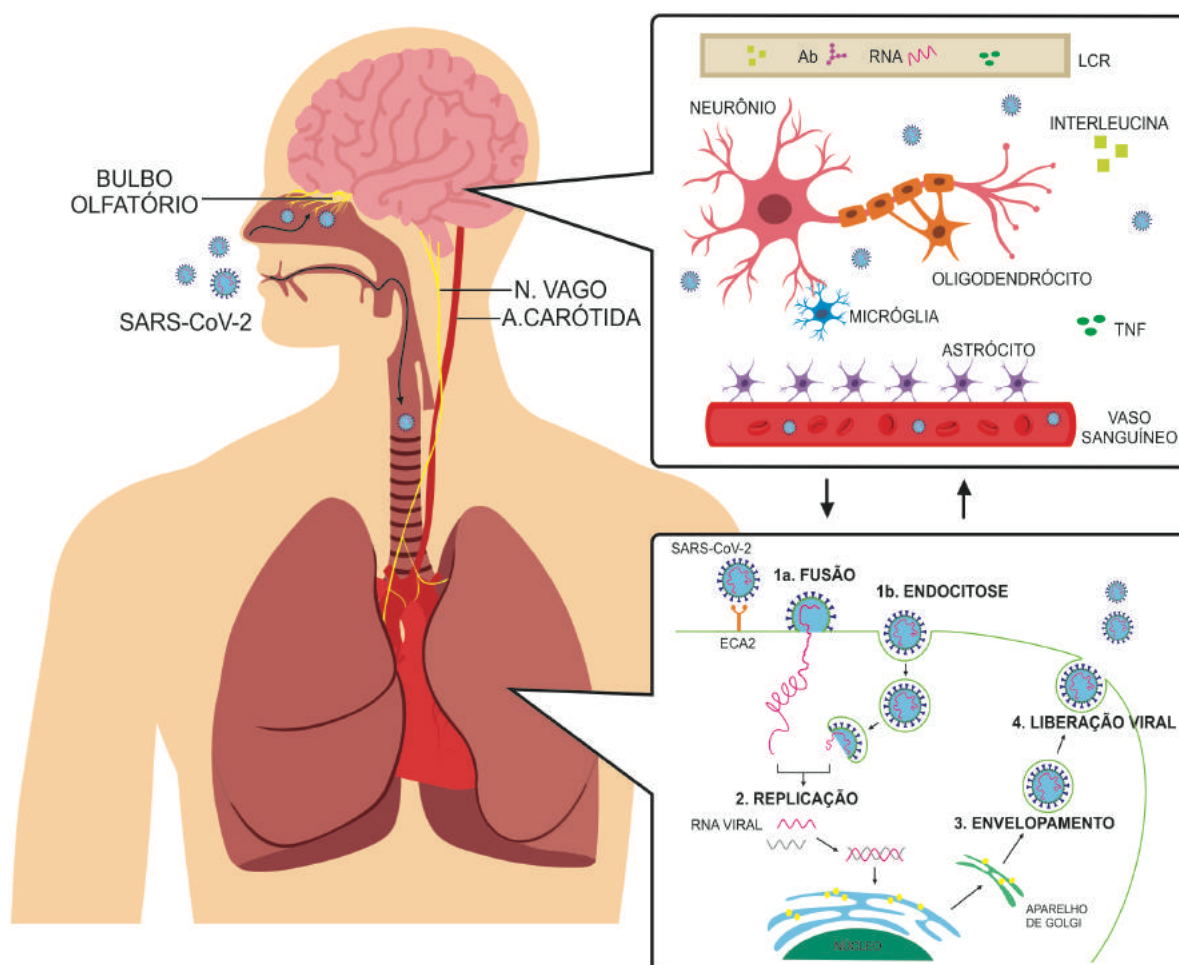


FIGURA 1. Os mecanismos de invasão do vírus SARS-Cov-2 ao sistema nervoso central (SNC). O vírus possui alta capacidade de penetrar o SNC, sendo por meio do bulbo olfatório, da circulação sanguínea e/ou vias neuronais (adaptado de YESHUN *et al*; 2020).

A proteína ECA-2 é comprovadamente expressada em diversos tecidos e células, como células epiteliais do sistema respiratório, células da glia e neurônios presentes no SNC. Mesmo com a expressão de mRNA baixa no cérebro, a proteína é abundantemente presente nesse local.^{6,8,9}

O SARS-CoV-2 apresenta a capacidade de promover dano e morte de células e tecidos infectados, como parte do seu ciclo de replicação. No caso das células, a morte ocorre de forma programada e altamente inflamatória, conhecida como piroptose. Essa forma de morte

programada pode então promover uma reação inflamatória conduzida por outras células do local, através de PAMPs (padrões moleculares associados ao patógeno) e DAMPs (padrões moleculares associados a danos), que irão se ligar aos PPRs (receptores de reconhecimento de padrões) presentes na superfícies dessas células, desencadeando a liberação de citocinas e quimiocinas inflamatórias pela mesma, como IL-6, $\text{INF}\gamma$ - (interferon γ), MCP1 (proteína 1 quimioatraente de monócitos) e IP-10.⁵

Com essa liberação de citocinas e quimiocinas inflamatórias, outras células imunes passam a

migrar para o local de inflamação, onde foi observado a indução de super expressão de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, além disso, quando infectadas, células como monócitos e macrófagos podem desencadear uma produção de citocinas exacerbada. Por fim, no local da inflamação, elas podem mediar o dano no órgão através da secreção excessiva de proteases e espécies reativas de oxigênio.^{5,6}

Alguns estudos de infecção de SARS-CoV por via intranasal em camundongos demonstrou a morte neuronal e *up regulation* da liberação de citocinas pró-inflamatórias por astrócitos e microglias (células imunes do SNC). O dano tecidual provocado pelo vírus SARS-CoV pode induzir o recrutamento de mais células imunes, intensificando o efeito de tempestade de citocinas.^{7,8}

Uma relação que pode ser estabelecida entre a tempestade de citocinas e manifestações neuronais durante a COVID-19 é que as citocinas inflamatórias podem destruir células endoteliais ou induzir um estado de hipercoagulação, provocando problemas vasculares no cérebro. Existem outras doenças e quadros clínicos que podem ser desencadeados por meio de uma produção e secreção desenfreada de citocinas pró-inflamatórias, o que pode explicar o aparecimento de certas manifestações neuronais em alguns casos de COVID-19 ao redor do mundo.¹⁰

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA COVID-19

A infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2, desde o princípio, tem sido caracterizada pela inerente manifestação clínica da síndrome respiratória aguda (SRA), um dos principais sintomas até então. Entretanto, esta é, de longe, a principal manifestação clínica promovida pelo COVID-19. Com os crescentes números de casos despontando por todo o mundo, surgiram relatos de síndromes neurológicas secundárias à infecção, como meningite, encefalite, encefalopatia, acidente vascular encefálico (AVE), Síndrome de Guillian-Barré, além de sinais e sintomas como cefaleia,

tontura, redução do nível de consciência, hiposmia, hipogeusia entre outros.^{11,12}

Estudos apontam que as manifestações neurológicas do SNC são mais comuns do que as do sistema nervoso periférico (SNP), bem como são significativamente mais frequentes nos casos mais graves. A hipótese para tal frequência nestes casos estaria na contagem de linfócitos, uma vez que pacientes com sintomas do SNC em estados clínicos mais graves apresentaram um número reduzido de linfócitos, o que poderia servir de marcador de comprometimento neurológico.¹²

No quadro 1, Rogers e colaboradores (2020) mostram as manifestações neurológicas mais

frequentes ocasionadas pelas infecções por SARS-Cov, MERS-Cov e SARS-Cov-2.¹³

ENCEFALOPATIA NECROSANTE AGUDA (ENA)

O primeiro caso de encefalopatia necrosante aguda decorrente de COVID-19 foi reportado pela equipe do médico Neo Poyadji do Departamento de Radiologia do Henry Ford Health System, localizado em Detroit, Michigan, EUA, em fevereiro de 2020.¹⁴

A encefalopatia necrosante aguda (ENA) é uma complicação rara da influenza e outras infecções virais, sendo descrita mais frequentemente em crianças do que em adultos. É caracterizada por um quadro neurológico com progressão rápida e deterioração do estado de consciência, associado a lesões cerebrais multifocais simétricas que envolvem tálamo, tronco cerebral, substância branca e cerebelo. A fisiopatologia da ENA está relacionada a tempestades de citocinas intracranianas, que resultam em ruptura da barreira hematoencefálica, todavia sem invasão viral direta ou desmielinização parainfecciosa. A infecção causada pelo vírus Sars-Cov-2 em grupos de pacientes em estado grave pode provocar uma resposta hiperinflamatória no organismo, a qual se caracteriza pela hiperativação imunológica, em que as células NK e os linfócitos T citotóxicos não conseguem eliminar os macrófagos ativados, resultando em uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias. Esta produção excessiva de

citocinas pró-inflamatórias leva ao surgimento da tempestade de citocina.¹⁴

QUADRO 1. Quadro comparativo das manifestações neurológicas e psiquiátricas decorrentes de infecções por SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 (Adaptado de ROGERS *et al.*, 2020).

REFERÊNCIA	SUBTIPO VIRAL	ESTUDO	NÚMERO DE CASOS	IDADE (MÉDIA)	GÊNERO	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
Avendano et al. (2003) ¹ Canadá	SARS-CoV	Coorte	14 casos	43,9 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 3 (21%) • Feminino: 11 (79%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ansiedade
Leung et al. (2004) ² China	SARS-CoV	Coorte	44 casos	12,2 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 20 (45%) • Feminino: 24 (55%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alucinações visuais • Alucinações auditivas • Labilidade emocional • Depressão • Perda de memória • Déficit de atenção
Lau et al. (2004) ³ China	SARS-CoV	Coorte	88 casos	42,1 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 33 (38%) • Feminino: 55 (63%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Confusão mental • Ansiedade • Depressão
Mackay et al. (2005) ⁴ Canadá	SARS - CoV	Coorte	246 casos	-	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 95(39%) • Feminino: 151 (61%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Agitação • Confusão mental • Alucinações
Saad et al. (2014) ⁵ Arábia Saudita	MERS-CoV	Coorte	70 casos	62,0 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 46 (66%) • Feminino: 24 (34%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Confusão mental
Noorwali et al. (2015) ⁶ Arábia Saudita	MERS-CoV	Coorte	261 casos	47,5 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 171 (66%) • Feminino: 90 (34%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração do nível de consciência
Hong et al. (2018) ⁷ Coreia do Sul	MERS - CoV	Coorte	30 casos	49 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 19 (63%) • Feminino: 11 (37%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração do nível de consciência
Kim et al. (2018) ⁸ Coreia do Sul	MERS - CoV	Coorte	27 casos	41,2 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 10 (37%) • Feminino: 17 (63%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Insônia • Depressão • Alterações do humor • Alterações da memória • Alucinações auditivas • Agressividade
Chen et al. (2020) ⁹ China	SARS-CoV-2	Coorte	99 casos	55,5 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 67 (68%) • Feminino: 32 (32%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Confusão mental
Zhang et al. (2020) ¹⁰ China	SARS-CoV-2	Coorte	82 casos	72,5 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 54 (66%) • Feminino: 28 (34%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rebaixamento do nível de consciência
Qi et al. (2020) ¹¹ China	SARS-CoV-2	Coorte	267 casos	48,0 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 149 (56%) • Feminino: 118 (44%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Confusão mental
Huang et al. (2020) ¹² China	SARS-CoV-2	Coorte	36 casos	69,2 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 25 (69%) • Feminino: 11 (31%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração do nível de consciência
Mao et al. (2020) ¹³ China	SARS-CoV-2	Coorte	214 casos	52,7 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 87 (40%) • Feminino: 127 (60%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rebaixamento do nível de consciência
Leung et al. (2020) ¹⁴ China	SARS-CoV-2	Coorte	50 casos	55,2 anos	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 23 (46%) • Feminino: 27 (54%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Confusão mental

MENINGITE/ENCEFALITE

A meningite é, por definição, uma inflamação que se manifesta nas membranas meníngeas

(aracnóide e pia-máter) e no líquido cefalorraquidiano (LCR). A encefalite, por sua vez, é caracterizada pela inflamação do SNC, envolvendo tanto as meninges como o

parênquima cerebral. Esses termos descrevem um processo inflamatório inespecífico, o qual pode ser desencadeado por inúmeros agentes etiológicos, porém apresentam manifestações clínicas semelhantes. Há uma ampla variedade de etiologias para a meningite e para a encefalite, dentre elas: virais, bacterianas, fúngicas, induzida por drogas, induzida por neoplasia, associada a doenças de hipersensibilidade autoimune, entre outras.¹⁵

As meningites e as encefalites virais são responsáveis por manifestações clínicas agudas e inespecíficas, que variam de acordo com diversos fatores, incluindo a faixa etária do indivíduo e a associação de fatores de risco. Os sintomas mais comuns da meningite viral englobam a febre, irritabilidade, cefaléia intensa e presença de sinais meníngeos; ao passo que as encefalites virais representam um maior potencial de gravidade, predominando um acometimento precoce do sensorio e levando, com mais frequência, ao rebaixamento do nível de consciência.¹⁵

A ciência tem demonstrado, por meio de estudos analíticos, que a COVID-19 pode acometer o SNC, representado por manifestações neurológicas de meningoencefalite. A fisiopatologia ainda não está bem elucidada; porém, sabe-se que a ruptura da barreira hematoencefálica, associada à expressão da ECA-2 no tecido nervoso, são fatores relacionados ao acesso do SARS-CoV-2 ao SNC.¹⁷ Filatov e colaboradores, relataram um caso de encefalite provocado por SARS-CoV-2 em uma mulher de 78 anos, em março de 2020.¹⁶

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

A síndrome de Guillain-Barré é uma patologia caracterizada pelo quadro de paralisia flácida aguda com dissociação albumino-citológica, ou seja, altos níveis de proteína no líquido cefalorraquidiano com contagem normal de células. A síndrome é dividida em subtipos subjacentes, a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP) a qual é a mais comum, a neuropatia axonal motora aguda (AMAN) e a neuropatia sensorio-motora axonal aguda (AMSAN). É sabido que

algumas infecções podem induzir anticorpos a reagirem de maneira cruzada com antígenos neurais e dessa maneira ocasionar uma neuropatia inflamatória, e embora muitos agentes infecciosos como vírus Epstein - Barr, citomegalovírus, e vírus Zika tenham sido correlacionados a estas reações cruzadas, há relatos de associação entre a síndrome de Guillain-Barré e infecções pelo vírus SARS-Cov-2. Segundo estudos, a síndrome de Guillain-Barré ocasionada pelo novo coronavírus se apresenta de forma semelhante à patologia causada por outros agentes. O intervalo entre o início dos sintomas de Covid-19 e os primeiros sintomas da síndrome variou de 5 a 10 dias, sendo os primeiros sintomas fraqueza dos membros inferiores, parestesia, diplegia facial e ataxia, evoluindo para tetraparesia flácida ou a tetraplegia generalizada.¹⁷

CONCLUSÃO

Nas infecções por SARS-CoV e MERS foram relatadas manifestações centrais como ansiedade, rebaixamento dos níveis de consciência, alucinações, alterações de humor, agitação. Entretanto, no caso de SARS-CoV-2, foram observados além dos efeitos centrais já relatados, outras manifestações neurológicas como meningite, encefalite, encefalopatia necrosante aguda (ENA), Síndrome de Guillain-Barré. Estudos demonstraram que as manifestações neurológicas advindas da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 estão relacionadas com a neuroinflamação que evolui com a tempestade de citocinas. Não se sabe, até o momento, qual o paciente de risco para estas manifestações centrais graves.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos Daniela Xavier Accorsi pela elaboração e adaptação das imagens.

REFERÊNCIAS

1. MCINTOSH, K.; HIRSCH, M. S.; BLOOM A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. UpToDate, Wolters Kluwer, 2020. < Acesso em: 23 mai 2020.
2. ROJAS, Hugo; RITTER, Cristiane; PIZZOL, Felipe Dal. Mecanismos de disfunção da barreira

- hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteínas de matriz. *Rev. bras. ter. intensiva*, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 222-227, jun. 2011. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103507X2011000200016&lng=pt&nrm=iso>. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000200016>. Acesso em: 24 mai 2020.
3. CARVALHO, Arthur Ricardo Vilar Scavuzzi de et al. Epidemiology, diagnosis, treatment, and future perspectives concerning SARS-COV-2: a review article. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 66, n. 3, p. 370-374, Mar. 2020. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020000300370&lng=en&nrm=iso>. Epub June 03, 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.3.370>. Acesso em: 24 mai 2020.
 4. MERAD, M.; MARTIN, J. C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*, mai. 2020 Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>>. Acesso em: 23 mai 2020.
 5. TAI, M. Z. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, abr 2020 Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>>. Acesso em: 23 mai 2020.
 6. SERRANO-CASTRO, P. J. et al. Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: una pandemia demorada?. *Neurologia*, 2020 Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.002>>. Acesso em: 23 mai 2020.
 7. TUFAN, A; GÜLER, A. A.; MATUCCI-CERINIC, M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish Journal of Medical Sciences*, v. 50, p. 620-632, 2020 Disponível em: <<https://doi.org/10.3906/sag-2004-168>>. Acesso em: 23 mai 2020.
 8. TROYER, E. A.; KOHN, J. N.; HONG, S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2020 Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>>. Acesso em: 23 mai 2020.
 9. LI, M-Y *et al.* Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious Diseases of Poverty*, 2020 Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>>. Acesso em: 25 mai 2020.
 10. HARTUNG, H.; AKTAS, O. COVID-19 and management of neuroimmunological disorders. *Nature Reviews Neurology*, mai. 2020 Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41582-020-0368-9>>. Acesso em: 23 mai 2020.
 11. YESHUN, W. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020.
 12. MAO L. *et al.* Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>. Acesso em: 28 mai 2020.
 13. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, *et al.* Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infection: a systematic review and meta-analyses with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry* 2020 [in press].
 14. POYIADJI N. *et al.* COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features published online ahead of print. *Radiology*. 2020 Mar 31;2020:201187.
 15. DAMIANI D, FURLAN MC, Damiani D. Meningite Asséptica. *Rev Bras Clin Med* 2012 Jan;10(1):46-50.
 16. ASIA F, PAMRAJ S, FAWZI H, PATRICIO SE. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy *Cureus*. 2020 Mar; 12(3): e7352.
 17. YUKI, N., & HARTUNG, H.-P. (2012). Guillain-Barré Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 366(24), 2294–2304.