

UNIVERSIDADE TIRADENTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

**PERCEPÇÃO DOS ACHADOS CLÍNICO-NEUROLÓGICOS DA
COVID-19 NO BRASIL: UMA LEITURA QUALITATIVA**

ALLAN ESTEVÃO LIMA

ARACAJU
Agosto de 2023

UNIVERSIDADE TIRADENTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

**PERCEPÇÃO DOS ACHADOS CLÍNICO-NEUROLÓGICOS DA
COVID-19 NO BRASIL: UMA LEITURA QUALITATIVA**

Exame de defesa submetido à banca
examinadora para a obtenção do título de
Mestre em Saúde e Ambiente, na área de
concentração Saúde e Ambiente.

ALLAN ESTEVÃO LIMA

Orientadora:

Prof.^a Dr^a Edna Aragão Farias Cândido

ARACAJU
Agosto de 2023

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

L732p

Lima, Allan Estevão

Percepção dos achados clínico-neurológicos da Covid-19 no Brasil
[manuscrito] : uma leitura qualitativa / Allan Estevão Lima. – Aracaju, SE,
2023.

72 f. : il. ; color.

Orientadora: Dra. Edna Aragão Farias Cândido.
Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) – Universidade Tiradentes,
Programa de Pós-Graduação em Saúde e ambiente, 2023.

1. COVID-19. 2. Revisão Integrativa. 3. Manifestações Neurológicas. I.
Cândido, Edna Aragão Farias, orient. II. Título.

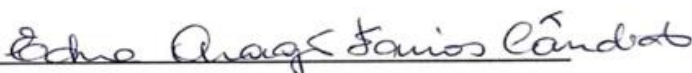
CDU: 616.8(81)

**PERCEPÇÃO DOS ACHADOS CLÍNICO-NEUROLÓGICOS DA COVID-19 NO
BRASIL: UMA LEITURA QUALITATIVA**

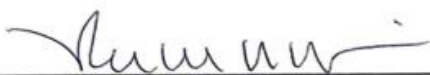
Allan Estevão lima

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA À BANCA EXAMINADORA PARA A
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM SAÚDE E AMBIENTE, NA ÁREA DE
CONCENTRAÇÃO SAÚDE E AMBIENTE.

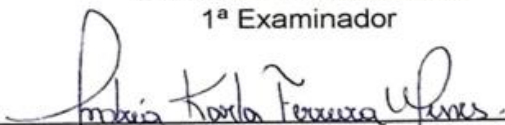
Aprovado por:



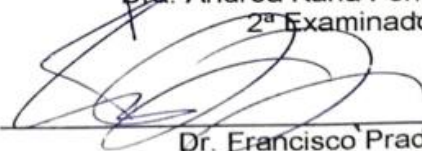
Dra. Edna Aragão Farias Cândido
Orientador



Dr. Rubens Riscali Madi
1ª Examinador



Dra. Andrea Karla Ferreira Nunes
2ª Examinador



Dr. Francisco Prado Reis
Suplente

DEDICATÓRIA

A bruno e Beatriz filhos
queridos, que me ensinam a
caminhar todos os dias.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos a Deus, santidade que nos inspira perseverança diária;

Aos meus pais, José Raimundo e Teresa por serem a minha base, obrigado por todos os ensinamentos e inspiração;

Aos meus sogros, dona Nena e Gerson, pelo cuidado, incentivo, tanto comigo e com os pequenos;

A minha esposa Vanessa, guerreira, meu amor, pela companhia, incentivo e cumplicidade;

Aos meus queridos filhos, Bruno e Beatriz, presentes de Deus, e que me amparam em todos os momentos;

Ao meu irmão, Alighieri e sua esposa Sandra, pela certeza de ter sempre com quem contar;

À minha estimada orientadora Professora Doutora Edna Aragão Farias Cândido, pelo acolhimento, apoio, direcionamento e por dispensar tanto do seu tempo a meu favor, muito obrigado;

Aos demais Professores Doutores do Programa Saúde e Ambiente da Universidade Tiradentes, pelo apoio e ensinamentos tão relevantes para o desenvolvimento desta pesquisa;

À equipe do LBPN, em especial aos companheiros de jornada: Klatlen, Carlos, Laiany, Daniele, pela contribuição nessa caminhada.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....	vii
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	14
2.1. Objetivo Geral.....	xiv
2.1 Objetivos Específicos	xiv
3. REVISÃO DE LITERATURA	xiv
3.1 Coronavírus/ COVID- 19.....	xiv
3.2. Cenário da Pandemia.....	xviii
3.3 Aspectos epidemiológicos da COVID-19	xix
3.4 Complicações da COVID-19.....	xxi
3.5 COVID-19 e manifestações neurológicas	xxii
3.5.1 Conceito	xxii
3.5.2 Incidência.....	xxiv
3.5.3 Sintomatologia	xxv
3.5.4. Fisiopatologia dos achados neurológicos.....	29
3.6 Revisão Integrativa, Iramuteq e Estudo qualitativo	31
4. METODOLOGIA.....	33
4.1 Procedimentos Qualitativos utilizando o software IRAMUTEQ	34
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	xxxv
5.1 Nuvem de Palavras	36
5.2 Dendrograma	38
5.2.1 Fatores epidemiológicos e manifestações clínicas	39
5.2.2 Tratamento e prognóstico	42
5.2.3 Exames complementares e diagnóstico	44
5.2.4 Exames de imagem e complicações encefálicas.....	46
5.3 Análise Fatorial por correspondência (AFC).....	48
5.4 Análise da Similitude.....	52
6. CONCLUSÃO.....	lvii
7. REFERÊNCIAS	lviii
8. ANEXO I	69
9. APÊNCIDE I.....	71

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01:** Nuvem de palavras das manifestações clínicas, decorrentes da COVID-19 no Brasil, entre 2019 a 2022-----pg. 35
- Figura 02:** Dendrograma das manifestações clínicas, decorrentes da COVID-19 no Brasil, entre 2019 a 2022-----pg.37
- Figura 03:** Análise Fatorial por Correspondência das manifestações clínicas, decorrentes da Covid-19 no Brasil, entre 2019 a 2022-----pg.50
- Figura 04:** Análise de Similitude das manifestações clínicas, decorrentes da Covid-19 no Brasil, entre 2019 a 2022-----pg.54

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

OMS	Organização Mundial da Saúde
CDC	Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância internacional
SARS-CoV-2	Coronavírus 2
COVID-19	Doença do coronavírus 2019
MERS-CoV	Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio
ECA- 2	Enzima conversora de angiotensina 2
TMPRSS 2	Serina protease transmembranar
PCR	Proteína C reativa
SARS-CoV	Coronavírus de síndrome respiratória Aguda
MIS-C	Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças
SNC	Sistema Nervoso Central
SN	Sistema Nervoso
TC	Tomografia computadorizada
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
PRES	Encefalopatia posterior reversível
ADEM	Encefalomielite aguda disseminada
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
AVC	Acidente Vascular Cerebral
LCR	Líquido cefalorraquidiano
RT-PCR	Reação de transcriptase reversa de reação em cadeia de polimerase.
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
DECS	Descritores em Ciências da Saúde

RESUMO

No Brasil, a COVID-19 inicialmente apresentou achados respiratórios que mais tarde foram associadas as síndromes neurológicas. Compreender essa manifestação clínica se torna importante para cuidado e prognóstico dos pacientes afetados. Diante disso, o objetivo deste estudo foi analisar a percepção dos conteúdos vinculados aos achados clínico-neurológicos identificados nas publicações referentes ao COVID-19 no Brasil. Com esse objetivo, inicialmente, uma revisão integrativa foi conduzida de maio a outubro de 2022, abrangendo artigos publicados entre 2019 e outubro de 2022. A metodologia PICO foi empregada para selecionar os artigos. O discurso coletado para confecção do *Corpus Textual* incluiu o conteúdo dos resultados dos artigos selecionados. Para a análise textual, foi utilizado o software IRaMuTeQ e a análise de conteúdo seguiu os princípios de Bardin. O IRaMuTeQ gerou Nuvem de Palavras, seguido de Classificação Hierárquica Descendente, Análise Fatorial de Correspondência e Análise por Similitude das palavras, de acordo com o *Corpus Textual* confeccionado a partir dos resultados da revisão integrativa. O estudo envolveu 33 artigos cuja análise do conteúdo proposto detalhou os relatos de maior representatividade dos achados clínicos das síndromes neurológicas por COVID-19 no Brasil. A Nuvem de Palavras exibiu maior representatividade para os termos “paciente” vinculado com “apresentar,” “sintoma”, “covid-19”, “tomografia computadorizada”, “ano” e “cerebral”. Em relação ao Dendrograma, 04 classes lexicais foram categorizadas representando a contextualização da necessidade de investigação clínica da COVID-19; seus fatores de risco; a importância de exames laboratoriais, como o exame do líquido; assim como, realizar o diagnóstico diferencial das complicações dos casos suspeitos por meio de exames de imagens. As classes versam também sobre o conteúdo do entendimento de que os pacientes com COVID-19 são acometidos desde síndrome gripal leve até quadros neurológicos mais intensos, com necessidade de tratamento hospitalar prolongado. Diante da Análise Fatorial das áreas de forte associações, existiu a reafirmação do uso da tomografia computadorizada ou ressonância magnética para visualizar acometimentos de lesões, vinculadas principalmente a lesões encefálicas. A percepção das relações de acordo com a Similitude remete pacientes infectados por COVID-19 com manifestações neurológicas são acometidos por sintomas cerebrais, que necessitam de internação com terapia de suporte e cuidados intensivos, cujas lesões cerebrais comuns são as isquêmicas. Outra relação por Similitude demonstrou que os sintomas mais comuns são as cefaleias e anosmia. E nas questões epidemiológicas a reafirma que indivíduos com idade mais avançada, na presença de quadros de cefaleia intensa tiveram alterações cardiovasculares. Ainda em relação a covid-19, pesquisar líquido faz parte do diagnóstico das manifestações neurológicas decorrentes dessa infecção. Assim, fatores de risco com complicações cardiovasculares em idosos na presença de lesões isquêmicas estavam vinculadas as manifestações neurológicas, mesmo que a variabilidade de sintomas evidenciasse tosse, febre, cefaleia e anosmia. Entretanto a cefaleia e anosmia se apresentaram como sintomas iniciais as manifestações neurológicas, sendo necessário realizar exames laboratoriais com pesquisa do líquido e de seus componentes, exames de imagens como tomografia computadorizada e ressonância magnética. No entanto, o tratamento não apresentou conduta específica para as síndromes neurológicas vinculadas a COVID-19.

Palavras- chave: COVID-19; Revisão Integrativa, Manifestações neurológicas.

ABSTRACT

In Brazil, COVID-19 initially presented with respiratory findings that were later associated with neurological syndromes. Understanding this clinical manifestation becomes crucial for patient care and prognosis. In light of this, the objective of this study was to analyze the perception of content related to clinical-neurological findings identified in publications regarding COVID-19 in Brazil. To achieve this, an integrative review was conducted from May to October 2022, encompassing articles published between 2019 and October 2022. The PICO methodology was employed to select articles. The collected discourse for creating the Textual Corpus included the content of the selected articles' results. For textual analysis, the IRaMuTeQ software was used, and content analysis followed Bardin's principles. IRaMuTeQ was employed to generate Word Clouds, followed by Hierarchical Descendant Classification, Correspondence Factorial Analysis, and Similarity Analysis of words, according to the constructed Textual Corpus from the integrative review's results. The study encompassed 33 articles, wherein the analysis of proposed content detailed the most representative reports of clinical findings related to neurological syndromes caused by COVID-19 in Brazil. The Word Cloud exhibited higher representativity for patient-associated terms such as "presentation," "symptom," "COVID-19," "computed tomography," "year," and "brain." In terms of the Dendrogram, four lexical classes were categorized, representing the contextualization of the need for clinical investigation of COVID-19; its risk factors; the importance of laboratory tests like cerebrospinal fluid examination; as well as the differential diagnosis of suspected cases' complications through imaging exams. These classes also discussed the understanding that COVID-19 patients can experience symptoms ranging from mild flu-like syndromes to more severe neurological conditions, requiring extended hospital treatment. Regarding the Factorial Analysis of strongly associated areas, the usage of computed tomography or magnetic resonance imaging to visualize lesions, primarily cerebral ones, was reaffirmed. The perception of relationships according to Similarity analysis indicated that COVID-19 infected patients with neurological manifestations suffer from cerebral symptoms, necessitating hospitalization with supportive therapy and intensive care, where common cerebral injuries are ischemic in nature. Another Similarity relationship indicated that the most common symptoms are headaches and anosmia. In epidemiological aspects, there was reaffirmation that older individuals with intense headache symptoms exhibited cardiovascular alterations. Furthermore, in relation to COVID-19, researching cerebrospinal fluid is part of diagnosing neurological manifestations resulting from this infection. Thus, risk factors involving cardiovascular complications in elderly individuals with ischemic lesions were linked to neurological manifestations, even though the variability of symptoms also included cough, fever, headache, and anosmia. However, headaches and anosmia emerged as initial symptoms of neurological manifestations, necessitating laboratory tests to study cerebrospinal fluid and its components, alongside imaging exams such as computed tomography and magnetic resonance imaging. Nevertheless, specific treatment for COVID-19-associated neurological syndromes was not identified.

Keywords: COVID-19; integrative review; neurological manifestations.

1. INTRODUÇÃO

Em 2019, o Coronavírus 2, foi o causador da Síndrome Respiratória Agudada Grave (SARS-CoV-2 ou COVID-19), responsável por iniciar uma pandemia mundial reconhecida pela Organização Mundial da Saúde em 2020. Em sua descrição encontrava-se a Síndrome Respiratória com infecções respiratórias e gastrointestinais graves em decorrência de sua virulência (BARAL *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020). Essa virulência com alta capacidade de replicação em células pulmonares induziu complicações pulmonares, apesar da maioria das pessoas serem assintomáticas ou de sintomatologia leve. Entretanto, as complicações foram graves e incapacitantes, e a síndrome ser responsável por alta taxa de mortalidade (WANG *et al.*, 2020).

Os sintomas mais comuns da síndrome foram febre, tosse e falta de ar, podendo ser acompanhados de diarreia, náusea e vômitos (HUANG *et al.*, 2020). Além disso, o comprometimento do sistema nervoso (SN) também foi relatado acompanhado de cefaleia, tontura, alterações do nível de consciência e principalmente distúrbios de olfação e paladar (KANBERG *et al.*, 2021).

Posteriormente, em estudo qualitativo por entrevistas Hoerth *et al.* (2021), os achados de cefaleia foram associados a sintomas como fadiga e problemas cognitivos, entre outros, que caracterizaram padrões de sintomas neurológicos, após a infecção por COVID-19

Após esses achados neurológicos, estudos em todo mundo, relataram que as manifestações neurológicas poderiam não estar associadas à infecção por COVID-19 e, em vez disso, seriam comorbidades coincidentes no paciente. Além disso, a sepse associada a falência de órgãos em pacientes com infecção COVID-19 grave levava a várias apresentações neurológicas que normalmente se apresentariam em qualquer condição crítica. Assim, TONKAL *et al.*, em 2022, sugere que mais pesquisas sobre manifestações neurológicas associadas à infecção por COVID-19 seriam necessárias para determinar se esses sintomas observados são devidos aos possíveis efeitos colaterais das medicações usadas para tratar COVID-19

Em pacientes com COVID-19, tanto graves quanto leves, as manifestações neurológicas podem deixar sequelas de longo prazo, com graves custos pessoais, sociais e econômicos. A existência de diversos grupos de apoio aos pacientes com COVID-19 de longa duração, ao redor do mundo, é um fato que não pode ser ignorado (ELLUL *et al.*, 2020). E ainda segundo Ellul *et al.* (2020) é fundamental que, para além dos esforços no diagnóstico, o estabelecimento de causalidade e tratamento desses pacientes, sejam compreendidos, assim como sua validação, por parte da família e da sociedade, em relação aos sintomas neurológicos.

Nesse esforço, na Espanha, foi criado um registro nacional com a possibilidade de introduzir casos com sintomas neurológicos e criar um registro multicêntrico, além de conhecer melhor as complicações desse vírus. Esse registro incluiu um grande número de variáveis cujo objetivo é categorizar todas as informações clínicas refletidas pelos neurologistas relatores e assim homogeneizar os dados (ABILDÚA *et al.*, 2021).

Em relação aos registros epidemiológicos, ainda pode-se relatar que o estado de Pandemia significa, na realidade, uma população muito grande de pacientes com COVID-19. Centenas de milhares, experimentaram, ou experimentarão, experiências neurológicas, ou complicações no curso de sua doença. É importante ressaltar que as complicações neurológicas na doença COVID-19 persistente, parecem ser mais incapacitantes quando envolvem outros sistemas orgânicos (SAMUEL *et al.*, 2022).

Dada a importância da COVID-19 na saúde pública global e a sua capacidade de causar manifestações neurológicas graves e incapacitantes, identificar o perfil e influências do COVID-19 no Brasil, assim como, conhecer das características específicas dos achados neurológicos permitirá medidas preventivas e eficazes a serem desenvolvidas em relação aos cuidados e prognóstico dos pacientes afetados.

Nesse contexto, estudar qualitativamente as manifestações neurológicas pode ajudar a compreender melhor as características e os padrões dos indivíduos afetados. Os dados produzidos em pesquisas qualitativas são compostos de linguagens, portanto carregados de subjetividade que, com grande volume textual, aliados ao rigor da metodologia transformam a análise em uma etapa bastante complexa e decisiva para o pesquisador (CAMARGO; JUSTO, 2013).

Em busca de embasamento teórico e metodológico para viabilizar o desenvolvimento da pesquisa, fez-se necessário realizar a revisão integrativa pertinente ao estudo apresentado. Como exemplifica Rodrigues *et al.* (2022) referindo-se a abordagem qualitativa e suas percepções no contexto do conteúdo e em específico, no presente estudo, o conteúdo dos estudos publicados sobre as manifestações neurológicas decorrentes da COVID-19.

É necessário ressaltar que o processo de propor um estudo que permita a compreensão de percepções é desafiador. E considerando as diferentes fases da análise de conteúdo proposta por Bardin (2011), destacam-se as dimensões da codificação e categorização que facilitam as interpretações e as inferências dos resultados encontrados.

Este estudo tem como estímulo os desafios encontrados no cotidiano do pesquisador, enquanto profissional de saúde. E partindo da premissa que o processo de formação de pesquisadores qualitativos na área da saúde, considera-se a busca de meios para apoio e desenvolvimento de pesquisas qualitativas de fundamental importância.

Assim, a importância deste estudo está no fato de ele trazer para os profissionais de saúde maiores conhecimentos sobre as experiências e repercussões observadas diante de

manifestações neurológicas da COVID-19 na população brasileira; a fim de desenhar estratégias diferenciadas que poderão ajudar a reduzir as chances de morte ou suas comorbidades associadas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- Analisar a percepção dos conteúdos vinculados aos achados clínico-neurológicos identificados nas publicações referentes ao COVID-19 no Brasil

2.1 Objetivos Específicos

- Identificar o conteúdo das manifestações clínico-neurológicas da COVID-19 na população Brasileira.
- Identificar a percepção do conteúdo das manifestações neurológicas da COVID-19 na população Brasileira.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Coronavírus/ COVID- 19

Os coronavírus fazem parte de uma classe de vírus que sempre estiveram entre os seres humanos. Tradicionalmente, eles são causas de resfriado comum e, até as últimas décadas, raramente causavam doenças mais graves em humanos (PAHO, 2021). O Ministério da Saúde (MS) recebeu a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 no Brasil em 26 de fevereiro de 2020.

O SARS-CoV-2 faz parte de uma linhagem de vírus do subgrupo β , responsáveis por ocasionar infecções nos seres humanos, principalmente doenças respiratórias, esse nome é derivado da sua própria estrutura, que possui projeções em sua superfície, através da visão do microscópio eletrônico observa aparência de coroa (SINGHAL, 2020). Os morcegos são considerados o seu primeiro hospedeiro animal, com genoma de 96% de afinidade com o vírus encontrado em morcegos (ZHOU *et al.*, 2020).

O vírus responsável, é um vírus de RNA de fita única de sentidopositivo, do gênero Betacoronavírus, sendo que esse vírus está relacionado a vários outros tipos de coronavírus,

incluindo o SARS-CoV (novo coronavírus) e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (LIU *et al.*, 2011).

Os vírus da família Coronaviridae são caracterizados por proteínas de superfície que se associam a receptores celulares para mediar a infecção, e determina características relacionadas à transmissibilidade e patogênese (ZHOU *et al.*, 2020).

Na sua estrutura morfológica, o vírus apresenta a proteína S, também chamada de Spike, considerada uma das principais proteínas, localizada na superfície do vírus, liga-se de forma compacta e sólida aos receptores das células humana. Apresenta forma envelopada, partículas arredondadas, pleomórfica e com diâmetros entre 50 e 200 nm. Além das outras proteínas estruturais, proteínas de membrana, de nucleocapsídeo e proteína do envelope viral. Esta ligação compacta é justificada pelos altos índices de transmissibilidade, uma vez que a proteína S se liga com a Angiotensina 2 (XU *et al.*, 2020).

A ECA-2 é uma proteína transcelular encontrada nas células epiteliais dos alvéolos pulmonares, células endoteliais, enterócitos do intestino delgado, células musculares lisas, células miocárdicas e células dos túbulos renais proximais que são considerada porta de entrada para o SARS-CoV2 (CHENG *et al.*, 2020). Apesar de ser homologa a Enzima conversora de angiotensina-1, possui diferenças quanto a função, apresenta maior correlação e eficiência da catalisação da Angiotensina 2, mesmo como ação principal converter angiotensina 2 em angiotensina- (1 a 7). (ABASSI *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 utiliza a ECA-2 como receptor para transmitir a infecção nas células hospedeiras, a proteína S do vírus possui uma propensão pela molécula da ECA-2, a patogenicidade da COVID-19 está relacionada com a alta afinidade da proteína S por receptores das células alvo. Posteriormente outras enzimas presentes na superfície do vírus interagem com resíduos de ácido siálico componente também da membrana humana, ativando outro tipo de mecanismo de inserção do SARS-CoV2 nas células (JACKSON *et al.*, 2020; FELSENSTEIN *et al.*, 2020).

Distanciando-se do aspecto biomolecular, em relação ao quadro clínico, os sintomas da COVID-19 incluem tosse, febre ou calafrios, dispneia, fadiga, mialgia, cefaleia, anosmia, odinofagia e congestão ou corrimento nasal; pode variar de leve a grave. Menos frequentemente, distúrbios gastrointestinais, sintomas como diarreia (ZHANG *et al.*, 2020). Além disso, há relatos de alterações do paladar e distúrbios olfativos documentados durante o curso inicial da doença (GIACOMELI *et al.*, 2020).

Manifestações cutâneas como erupções cutâneas eritematosas e urticária também foram relatados em pacientes infectados (RECALCATI *et al.*, 2020). COVID-19 tem também está associado ao envolvimento do sistema cardiovascular (WANG, *et al.* 2020).

O envolvimento oftalmológico é pouco frequente, principalmente surge como dor ocular, vermelhidão e conjuntivite folicular (GIACOMELI *et al.*, 2020). Houve relatos de um aumento

no número de crianças que apresentam com uma doença denominada Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C), considerada ser resultado de inflamação induzida por SARS- cov-2 (WANG *et al.*, 2020).

Na doença grave, os pacientes apresentam insuficiência respiratória, insuficiência renal aguda, alterações vasculares, e eventualmente, falência de órgãos multissistêmicos (AHMAD *et al.*, 2020). Em casos graves, quadros severos de pneumonia, edema pulmonar e evolução para óbito (ROTHAN *et al.*, 2020).

Aqueles pacientes que são classificados como casos graves da doença, apresentam outros desafios, já que a taxa de mortalidade destes pacientes está relacionada também por fatores de negligências como atraso nas intubações, falta de ventiladores e EPIs e a escassez de profissionais capacitados (MUNIYAPPA; XIE *et al.*, 2020).

Desafio também é o diagnóstico da infecção no início do curso da doença, essencial para minimizar o risco de surtos em larga escala em hospitais e comunidades locais (OCHANI *et al.*, 2021); a OMS recomenda amostras respiratórias para testes de amplificação de ácido nucleico para SARS-CoV-2 (WANG *et al.*, 2020).

O padrão ouro atual para diagnosticar a COVID-19 é o RT-PCR, destinado a detectar o RNA do vírus em amostras respiratórias. Por último, sangue total, urina e autópsia de cadáver de pacientes também podem ser usados para detectar a presença de vírus (PAN *et al.*, 2020). Na maioria dos casos, a sensibilidade do RT-PCR de swab nasal para COVID-19 é <80%, dependendo o ensaio usado, métodos de obtenção de amostras e estágio da doença (WANG *et al.*, 2020).

Em relação aos métodos de diagnósticos, clinicamente, exames de imagem, como radiografia de tórax ou tomografia computadorizada (TC) podem ser usados. Os achados típicos de imagens de TC de tórax para indivíduos com COVID-19 são opacidades em vidro fosco bilaterais (ZHU *et al.*, 2020).

Outros métodos mais simples e rápidos, como testes sorológicos de produção de IgM e IgG em resposta à infecção viral, podem ser usados para aumentar a sensibilidade e a precisão de detecção do teste molecular ou para fins de triagem para avaliar perfis de anticorpos em uma grande população (BOGER *et al.*, 2021). Uma combinação de testes diagnósticos clínicos, moleculares e sorológicos é altamente recomendada para alcançar sensibilidade e especificidade adequadas (DRAMÉ *et al.*, 2020).

Diante desse contexto de consolidação dos mais diversos exames laboratoriais, com boa confiança em sua pesquisa, pode-se relatar sobre o tratamento. O tratamento de suporte continua sendo a base da COVID-19. A oxigenoterapia compreende a intervenção de tratamento primário para pacientes com infecção grave. A ventilação mecânica é essencial em casos de insuficiência respiratória refratária à oxigenoterapia, enquanto o suporte hemodinâmico é necessário para o manejo do choque séptico (FERNANDES *et al.*, 2022).

Outras medidas de suporte incluem gerenciamento de fluidos e administração de antimicrobianos para tratar infecções secundárias (LOGUNOV *et al.*, 2021).

Muitos medicamentos antivirais para controlar a replicação do SARS-CoV-2 e agentes imunomoduladores para controlar a tempestade de citocinas e a inflamação resultante estão sendo investigados em ensaios clínicos com alguns resultados iniciais promissores. Agentes antivirais Cloroquina ou hidroxicloroquina foram inicialmente relatados como tendo atividade antiviral contra SARS-CoV-2 (FERNANDES *et al.*, 2022).

No entanto, no estudo WHO SOLIDARITY, um estudo randomizado sendo conduzido para identificar medicamentos que podem ser reaproveitados para uso contra o COVID-19, a hidroxicloroquina foi descontinuada, pois não mostrou nenhum efeito definitivo na mortalidade (FERNANDES *et al.*, 2022).

Um medicamento antiviral promissor, dentre tantos outros pesquisados, o Remdesivir, um análogo da adenosina, está atualmente passando por vários ensaios clínicos. O Remdesivir foi inicialmente desenvolvido para tratar a doença do vírus Ebola, mas exibe atividade contra muitos vírus de RNA, como RSV e os coronavírus (BADEN *et al.*, 2021).

Uma classe de medicação que ao longo da pandemia foi se verificando com boa resposta ao perfil dos pacientes, foram os corticosteróides. Em um estudo para investigar as características patológicas de um paciente que morreu de infecção grave com SARS-CoV-2 por meio de biópsias pós-morte, foi sugerido que o uso oportuno e apropriado de corticosteróides juntamente com suporte ventilatório deve ser considerado para os pacientes graves para prevenir Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, com base nos achados patológicos de edema pulmonar (OCHANI *et al.*, 2021).

Além dos medicamentos acima elucidados, as vacinas continuam a ser a pedra angular da prevenção e proteção contra infecção. Dada a frequência alarmante do surgimento de variantes do SARS-CoV-2, a eficácia das vacinas existentes permanece em questão. Diante disso, pode ser encorajador afirmar que, além do público em geral, até mesmo pacientes com comorbidades como câncer e outros indivíduos imunocomprometidos também mostrou o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes após a vacinação com a maioria das vacinas convencionais (QUIN *et al.*, 2021).

De acordo com Fiolet *et al.* (2022), a maioria dos estudos observacionais avaliou as vacinas de mRNA, CoronaVac e AZD1222, que parecem ser ferramentas seguras e altamente eficazes para prevenir doença grave, hospitalização e morte contra todas as variantes de preocupação (Alfa, Beta, Gama e Delta).

Com a pandemia de COVID-19 em andamento, novas manifestações clínicas e consequências do COVID-19 foram surgindo. Nesse aspecto, foram percebendo-se acometimento neurológico pelo COVID-19, e estes são uma fonte substancial de morbidade

e mortalidade. A compreensão dos sintomas neurológicos pode ajudar no manejo e melhorar os resultados do paciente (MAGAR *et al.*, 2021).

3.2. Cenário da Pandemia

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. Tratava-se de uma nova cepa de coronavírus que não havia sido identificada antes em seres humanos. Em 07 de janeiro de 2020, no entanto, ela foi reconhecida como SARS-CoV-2 (GONÇALVES *et al.*, 2020).

Desde a emergência, na China, do SARS-CoV-2, a humanidade enfrentou uma grave crise sanitária global. Novos e numerosos casos surgiram rapidamente em países asiáticos, tais como Tailândia, Japão, Coreia do Sul e Singapura, seguindo para a Europa e demais continentes, o que levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a decretar uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, em 30 de janeiro de 2020 e uma pandemia no dia 11 de março de 2020 (PAHO, 2021).

Apesar da letalidade da doença causada pelo SARS-CoV-2 ser mais baixa se comparada a outros coronavírus, sua alta transmissibilidade ocasionou um maior número absoluto de mortes do que a combinação das epidemias produzidas pelos Síndrome respiratória aguda por Coronavírus (SARS-CoV) e a Síndrome respiratória no médio oriente provocado por Coronavírus (MERS-CoV) (AQUINO *et al.*, 2020).

As evidências disponíveis apontam que o vírus causador da Covid-19 pode se espalhar por meio do contato direto, indireto (através de superfícies ou objetos contaminados) ou próximo (na faixa de um metro) com pessoas infectadas através de secreções como saliva e secreções respiratórias ou de suas gotículas respiratórias (PAHO, 2021).

Além disso, a transmissão do SARS-CoV-2 é agravada pelo elevado tempo médio de incubação, de aproximadamente 5-6 dias (variando de 0 a 24 dias). (Wang *et al.*, 2020), e devido a pessoas sem sintomas, pré-sintomáticas ou com sintomas leves poderem transmitir a doença.

Diante desse cenário, de acordo com Kupferschmidt *et al.* (2020) muitos países implementaram uma série de intervenções para reduzir a transmissão do vírus e frear a rápida evolução da pandemia. Tais medidas incluem o isolamento de casos; o incentivo à higienização das mãos, à adoção de etiqueta respiratória e ao uso de máscaras faciais caseiras; e medidas progressivas de distanciamento social, com o fechamento de escolas e universidades, a proibição de eventos de massa e de aglomerações, a restrição de viagens e transportes públicos, a conscientização da população para que permaneça em casa, até a

completa proibição da circulação nas ruas, exceto para a compra de alimentos e medicamentos ou a busca de assistência à saúde (KUPFERSCHMIDT *et al.*, 2020).

Essas medidas foram implementadas de modo gradual e distinto nos diferentes países, com maior ou menor intensidade, e seus resultados, provavelmente, dependem de aspectos socioeconômicos, culturais, de características dos sistemas políticos e de saúde, bem como dos procedimentos operacionais na sua implementação (AQUINO *et al.*, 2020).

A sustentabilidade e a efetividade destas medidas dependem do estabelecimento de políticas de proteção social e de apoio às populações em situação de vulnerabilidade, que garantam a sobrevivência dos indivíduos e das famílias enquanto perdurem as restrições para o desenvolvimento de atividades econômicas (WILDER-SMITH *et al.*, 2020).

Uma importante medida sanitária que vem modificando o cenário atual do enfrentamento da COVID-19 foi o surgimento e implementação de vacinas. Segundo Fiolet *et al.* (2022), todas as vacinas parecem ser ferramentas seguras e eficazes para prevenir COVID-19 grave, hospitalização e morte contra todas as variantes de preocupação, mas a qualidade da evidência varia muito dependendo das vacinas consideradas. Restam dúvidas sobre uma dose de reforço e a diminuição da imunidade, a duração da imunidade. Os benefícios da vacinação COVID-19 superam os riscos, apesar dos raros efeitos adversos graves (FIOLET *et al.*, 2022).

Atualmente, a Organização Mundial da Saúde declarou em 05 de maio de 2023, em Genebra, na Suíça, o fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) referente à COVID-19. Durante essa reunião, seus membros destacaram a tendência de queda nas mortes por COVID-19, o declínio nas hospitalizações e internações em unidades de terapia intensiva relacionadas à doença, bem como os altos níveis de imunidade da população ao SARS-CoV-2 (OMS, 2023).

O fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional não significa que a COVID-19 tenha deixado de ser uma ameaça à saúde. A propagação mundial da doença continua caracterizada como uma pandemia, a notícia significa é que está na hora de os países fazerem a transição do modo de emergência para o de manejo da COVID-19 juntamente com outras doenças infecciosas. É importante, assim, criar estratégias de melhor preparação para futuras emergências e reconstruir melhor para um futuro mais saudável e sustentável (OMS, 2023).

3.3 Aspectos epidemiológicos da COVID-19

As fontes infecciosas do SARS-CoV-2 são hospedeiros animais infectados e os seres humanos. Os morcegos são considerados os hospedeiros iniciais mais prováveis do SARS-CoV-2, enquanto os pangolins podem ser os hospedeiros intermediários. Da mesma forma,

tanto os pacientes sintomáticos quanto os assintomáticos são sabidamente contagiosos (HU *et al.*, 2021)

O Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) analisou espécimes ambientais e amostras de animais do Mercado de frutos do Mar de Huanan e vários outros mercados frescos em Wuhan, China. Os resultados revelaram que 94% das amostras positivas para ácido nucleico do SARS-CoV-2 (31/33 casos) vieram da parte ocidental do Mercado de Frutos do Mar de Huanan, que inclui instalações que fornecem animais selvagens (ZHUN *et al.*, 2020). O que indica que o SARS-CoV-2 pode ser derivado de um coronavírus antecessor endêmico em morcegos. Além disso, estudos comparativos revelaram que a semelhança entre as sequências de ácido nucleico dos genomas de SARS-CoV-2 e SARS-CoV atingiu 79,5%, notavelmente 73,8%-74,9% nos dois domínios receptores, ambos os quais compartilham 2 como um receptor comum (ZHUN *et al.*, 2020).

Nessa situação de investigação dos hospedeiros e cepas em evidência, o pangolim é considerado o mais provável entre os hospedeiros intermediários candidatos. Uma equipe de pesquisa da Universidade Agrícola do Sul da China identificou uma cepa de coronavírus de pangolins, que tem 99% de semelhança de sequência com o SARS-CoV-2 (KONG *et al.*, 2020). A principal hipótese atual é que o vírus derivado de morcegos evoluiu para infectar pangolins; após uma série de mutações e eventos de recombinação, ela foi transmitida para humanos (KONG *et al.*, 2020).

A capacidade de transmissão de pacientes humanos assintomáticos foi apoiada pela dinâmica de excreção do vírus e é indistinguível em uma comparação entre indivíduos assintomáticos e sintomáticos (ZOU *et al.*, 2020). Este estudo também demonstrou que cargas virais mais elevadas eram uma característica do estágio inicial da doença e foram mais prontamente detectadas em espécimes em swabs de nasofaringe do que em swabs de orofaringe (ZOU *et al.*, 2020).

A presença de SARS-CoV-2 RNA na urina e fezes foi detectado levando também à implicação da via fecal-oral na sua transmissão; no entanto, esta rota é considerada tendo um papel menor (OCHANI *et al.*, 2021). A disseminação viral por pessoas assintomáticas é um fator importante para a transmissão contínua e pode representar de 25 a 50% do total de novas infecções. O derramamento viral pode começar 1 a 2 dias antes do início dos sintomas (OCHANI *et al.*, 2021).

A população em geral é geralmente suscetível, sem predominância de um determinado sexo ou idade. Entre todos os pacientes conhecidos, os mais velhos (acima de 50 anos) representaram 53,6% dos casos notificados e as crianças (<10 anos) apenas 0,9%; há uma pequena predominância masculina em 51,4% (SHI *et al.*, 2020).

No entanto, adultos mais jovens também estão sendo hospitalizados com doenças graves, embora com muito menos frequência. Em um estudo de Zhang *et al.* (2020) a infecção

foi menos provável em fumantes, mas a probabilidade da gravidade da doença após a infecção em fumantes pode ser maior.

Pacientes com comorbidades subjacentes (incluindo hipertensão, diabetes, infecção respiratória pré-existente, doença cardiovascular e câncer) são mais propensos a sucumbir e sofrer progressão para as formas mais graves de COVID-19 e também têm um risco maior de desenvolver complicações (GUAN *et al.*, 2020). YAN *et al.* (2020) afirmam que 26% dos indivíduos infectados têm pelo menos uma comorbidade subjacente (GE *et al.*, 2020).

É evidente que pacientes portadores de comorbidades apresentam diminuição da função imunológica, uma consequência da sua doença de base, uma vez que as doenças crônicas possuem inúmeras características semelhantes com os distúrbios infecciosos, como o estado pró-inflamatório, promovendo assim maior facilidade para desenvolvimento de casos graves da COVID-19, com aumento do risco de complicações sistêmicas, piora no prognóstico e consequentemente evolução para o óbito (BAEK *et al.*, 2014; YANG *et al.*, 2020).

3.4 Complicações da COVID-19

Milhões de indivíduos em todo o mundo se recuperam do coronavírus. No entanto, alguns sobreviventes relatam sintomas graves persistentes e disfunção orgânica (EL RIO *et al.*, 2020). Esses sintomas podem ser, em parte, consequência da tempestade de citocinas na fase aguda da infecção. Ao contrário de outros coronavírus, a COVID-19 não é apenas uma doença respiratória; ao contrário, é um processo infeccioso viral que envolve múltiplos sistemas (CHEN *et al.*, 2020).

Segundo o relato de Zhao *et al.* (2020), anormalidades pulmonares residuais foram encontradas em pacientes com SARS-CoV-2, cerca de 1–3 meses após a alta hospitalar. Os sobreviventes avaliados dentro de 3 meses após a alta mostraram alterações fibróticas pulmonares (ZHAO *et al.*, 2020).

Durante o seguimento dos pacientes com Síndrome Respiratória Aguda grave (SRAG) pode ser verificado TC anormal (30%) comprometido. Foi verificado que alguns dos pacientes recuperados de COVID-19 terão a função pulmonar significativamente prejudicada meses após a alta (BLANCO *et al.*, 2021).

Outro aspecto a ser relatado, é que a infecção pelo COVID-19 está associada ao desenvolvimento de fenômenos de autoimunidade. Anticorpos antinucleares (FAN) em 35,6%, anti-Ro/SSA em 25%, fator reumatoide em 19%, anticoagulante lúpico em 11% e anticorpos contra interferon (IFN)-I em 10%, foram encontrados (GRACIA-RAMOS *et al.*, 2021).

Outros mecanismos hipotéticos incluem ativação desencadeada por um estado hiper-inflamatório, tendo a persistência viral, ativação policlonal devido à presença constante de antígenos virais que conduzem lesão imunomediada (GRACIA-RAMOS *et al.*, 2021).

O espectro clínico de manifestações autoimunes relacionadas em pacientes com COVID-19 varia de órgão-específico (por exemplo, vasculite cutânea, púrpura trombocitopênica imune, mielite transversa) a condições autoimunes e inflamatórias sistêmicas (por exemplo, vasculite sistêmica, síndrome inflamatória multissistêmica, linfohistiocitose hemofagocítica (GAZZARUSO *et al.*, 2020).

Outra complicação amplamente abordada na literatura é a síndrome pós COVID-19 ou COVID longa. Esta doença é mal compreendida, pois afeta os sobreviventes da COVID-19 em todos os níveis de gravidade da doença (SHIN JIE YONG, 2021). Os sintomas mais comuns relatados em muitos estudos são fadiga e dispneia que duram meses após COVID-19 agudo. Outros sintomas persistentes podem incluir deficiências cognitivas e mentais, dores torácicas e articulares, palpitações, mialgia, disfunções olfativas e gustativas, tosse, dor de cabeça e problemas gastrointestinais e cardíacos (ALTMANN *et al.*, 2021). Evidências preliminares sugerem que o treinamento de reabilitação personalizado pode ajudar certos casos de COVID longa (SHIN JIE YONG, 2021).

A COVID longa pode ser impulsionada por danos teciduais de longo prazo e inflamação patológica (por exemplo, de persistência viral, desregulação imunológica e autoimunidade). Os fatores de risco associados podem incluir sexo feminino, dispneia precoce, transtornos psiquiátricos prévios e biomarcadores específicos (dímero D, PCR e contagem de linfócitos), embora mais pesquisas sejam necessárias para fundamentar tais fatores de risco (SHIN JIE YONG, 2021).

3.5 COVID-19 e manifestações neurológicas

3.5.1 Conceito

Definições precisas de casos devem ser usadas para distinguir complicações não específicas da doença grave (por exemplo, encefalopatia hipóxica e neuropatia de terapia intensiva) daquelas causadas direta ou indiretamente pelo vírus, incluindo encefalite infecciosa e pós-infecciosa, estados de hipercoagulabilidade que levam a acidente vascular cerebral e neuropatias agudas, como a síndrome de Guillain-Barré dentre outros (ELLUL *et al.*, 2020).

A OMS, assim como realizou as definições de síndromes respiratórias causada por COVID-19, realizou as definições de algumas grandes síndromes neurológicas que podem estar relacionadas aos SARS-coV-2, à medida que estudos foram sendo realizados. Definições extraídas do Relatório de Situação n. 61 da OMS, 2020:

... “Na suspeita de Meningite, encefalite, mielite ou vasculite do SNC por SARS-CoV-2:

Confirmado

(1) SARS-CoV-2 detectado no LCR ou no tecido cerebral ou evidência de anticorpo intratecal específico para SARS-CoV-2; e (2) nenhum outro patógeno explicativo ou causa encontrada.

Provável

(1) SARS-CoV-2 detectado em amostras respiratórias ou outras amostras não relacionadas com o SNC, ou evidência de anticorpo específico para SARS-CoV-2 no soro indicando infecção aguda; e (2) nenhum outro patógeno explicativo ou causa encontrada

Possível

Paciente atende definição de caso suspeito de COVID-19 de acordo com orientação nacional ou da OMS com base em sintomas clínicos e fatores de risco epidemiológicos (WHO, 2020).

Diante de Encefalomielite disseminada aguda associada à infecção por SARS-CoV-2, síndrome de Guillain-Barré e outras neuropatias agudas associadas à infecção por SARS-CoV-2

Provável associação

(1) Início da doença neurológica dentro de 6 semanas após a infecção aguda; e (2) RNA SARS-CoV-2 detectado em qualquer amostra ou evidência de anticorpos da infecção aguda por SARS-CoV-2; e (3) ausência de evidência de outras causas comumente associadas.

Possível associação

(1) Início da doença neurológica dentro de 6 semanas após a infecção aguda; e (2) RNA SARS-CoV-2 detectado em qualquer amostra ou evidência de anticorpos da infecção aguda por SARS-CoV-2; e (3) ausência de evidência de outras causas comumente associadas (WHO,2020).

Acidente vascular cerebral associado à infecção por SARS-CoV-2

Provável associação

(1) SARS-CoV-2 detectado no LCR ou em outra amostra, ou evidência de anticorpo específico para SARS-CoV-2 no soro indicando infecção aguda; e (2) nenhum outro fator de risco cardiovascular tradicional conhecido

Possível associação

(1) SARS-CoV-2 detectado no LCR ou outra amostra, ou evidência de anticorpo específico de SARS-CoV-2 indicando infecção aguda; e (2) outros fatores de risco cardiovasculares tradicionais.”

Os termos confirmado, provável, possível, provável associação, possível associação refletem a terminologia utilizada para as diferentes síndromes nas publicações originais das quais as definições derivam (WHO, 2020).

Na literatura atual, não há consenso sobre a abrangência de condições neurológicas que são formalmente reconhecidas como associadas ao COVID-19. Há também, escassez de conhecimento sobre quais manifestações e incapacidades provavelmente persistirão na fase pós-aguda, e uma caracterização objetiva das complicações neurológicas é necessário

para facilitar a vigilância e seleção de possíveis candidatos a tratamentos específicos (NUZZO *et al.*, 2021; MEPPIEL *et al.*, 2021).

3.5.2 Incidência

A verdadeira incidência de manifestações neurológicas da COVID-19 provavelmente está subestimada na literatura, dado a predominância de complicações respiratórias e a atenção a essas questões demandadas pelos pacientes e profissionais de saúde (AHMAD *et al.*, 2020).

O reconhecimento da doença neurológica associada com SARS-CoV-2 em pacientes cuja infecção respiratória é leve ou assintomática pode ser desafiador, especialmente se a doença COVID-19 primária ocorreu semanas antes. A proporção de infecções que levam à doença neurológica provavelmente permanecerá pequena (ELLUL *et al.*, 2020). É importante ressaltar que as complicações neurológicas na doença persistente de COVID-19 parecem ser mais incapacitantes em relação ao envolvimento de outros órgãos e sistemas (ELLUL *et al.*, 2020).

O número total de pacientes neurológicos, e sua carga de saúde associada, custos sociais e econômicos podem ser grandes. Planejadores de saúde, de políticas públicas devem preparar-se para essa situação (ELLUL *et al.*, 2022).

Segundo Ahmad *et al.* (2020) há uma tendência nos estudos publicados da COVID-19, em enfatizar os dados de pacientes hospitalizados, e dependendo do estudo, os relatos de manifestações neurológicas podem chegar até 82,3% dos pacientes hospitalizados e ambulatoriais com COVID-19.

Liotta *et al.* (2020) destacam a alta frequência e gama de manifestações neurológicas, que ocorreram em mais de quatro quintos dos pacientes com COVID-19 hospitalizados no seu estudo. Esses resultados expandem os achados de manifestações neurológicas, encontrados previamente em 36,4% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 na China, 57,4% na Europa (ZHANG *et al.*, 2020; LIOTTA *et al.*, 2020).

As diferenças nas frequências podem ser causadas por fatores genéticos, incluindo o polimorfismo na expressão da ECA-2 do receptor viral no sistema nervoso e, possivelmente, variações da estirpe do SARS-CoV-2 (ESENWA *et al.*, 2020).

Pacientes com doença grave apresentaram maior frequência de manifestações neurológicas, como por exemplo, encefalopatia em pacientes graves (LIOTTA *et al.*, 2020). As encefalopatias tem sido as manifestações mais frequentemente relatadas, possivelmente ligadas à sepse e tempestade de citocinas. A encefalite foi descrita em 10% dos casos (MEPPIEL *et al.*, 2021).

Relatórios de 2020 estimaram a incidência de AVC na COVID-19 chega a 6% em pacientes hospitalizados (ELLUL *et al.*, 2020). No entanto, manifestações comuns leves, dentre as neurológicas, são bem documentadas e inclui sintomas como cefaleia, tontura, anosmia. A anosmia e a ageusia tem sido reconhecidas desde o início da pandemia como componentes leves e temporários da COVID- 19 (TANASSA *et al.*, 2020).

Um volume crescente de dados empíricos indica que anosmia, hiposmia, ageusia e disgeusia podem ser sintomas possíveis da infecção por SARS-CoV-2, independentemente de estar junto com sintomas clássicos. Descrever essas manifestações, particularmente no quadro clínico de pacientes sintomáticos é um desafio (TANASSA *et al.*, 2020).

3.5.3 Sintomatologia

A literatura sugere que os sintomas e manifestações neurológicas resultantes da Covid-19 podem ocorrer antes, durante e mesmo após o envolvimento respiratório (HARAPAN *et al.*, 2021).

Dentre as manifestações do SNC, cefaleia e tontura foram as mais frequentemente relatadas, enquanto distúrbios olfatórios e gustativos, assim como dores musculares, foram comumente observados entre os sintomas do sistema nervoso periférico (MAO *et al.*, 2020).

Segundo Rocha-filho *et al.* (2022), os sintomas neurológicos mais frequentemente relatados são cefaleia, anosmia, ageusia, mialgia, confusão mental e alteração do nível de consciência. Estes sintomas geralmente ocorrem durante os primeiros dias dos sintomas COVID-19. Em certos pacientes, alguns desses sintomas podem persistir além da fase aguda da doença (ROCHA-FILHO *et al.*, 2022).

Embora, atualmente não existam diretrizes que recomendem a testagem de pessoas com sintomas como anosmia ou ageusia, alguns autores sugerem o teste e o isolamento para aqueles pacientes que apresentam esses sintomas (VAIRA *et al.*, 2020). Estudos recentes sugeriram que as diferentes variantes do vírus poderiam determinar a extensão da suscetibilidade e o curso clínico do paciente infectado, e uma apresentação clínica polimórfica (LECHIEN *et al.*, 2020).

A maioria dos pacientes com disfunções olfatórias experimentam o início do comprometimento olfatório ao mesmo tempo que a infecção por COVID-19. Outros estudos relataram que a disfunção do paladar na COVID-19 ocorre com mais frequência do que a deficiência olfatória, e 10,2-22,5% dos pacientes têm o paladar prejudicado sem disfunção olfatória (TONKA *et al.*, 2022). No estudo de Rocha-filho *et al.* (2022) 13% daqueles com anosmia e 11% com ageusia continuaram com essas queixas após mais de 90 dias da fase aguda da doença.

Quando presente, a cefaleia foi geralmente a primeira a aparecer entre todos os sintomas da COVID-19, durou pelo menos sete dias, tinha um fenótipo não enxaqueca, era

de forte intensidade e era diferente das dores de cabeça anteriores. A dor de cabeça persistiu por mais de 30 dias em 18% dos que relataram dor de cabeça e durou mais de 3 meses após a fase aguda da Covid-19 em 10%. Esses dados demonstram que a Cefaleia não é um problema menor, mas um sintoma significativo da COVID-19 (ROCHA-FILHO *et al.*, 2022; GARCÍA-AZORÍN *et al.*, 2021).

Dentre outras doenças neurológicas, há relatos de doenças cerebrovasculares, encefalopatias, encefalites, meningites, mielites, encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré, mononeuropatias e miopatias (NERSESJAN *et al.*, 2021).

Ainda em relação ao comprometimento do sistema nervoso periférico e dos músculos, foram descritos casos de síndrome de Guillain-Barré, neuropatias cranianas isoladas, síndrome de Miller-Fischer, miosite (MAO *et al.*, 2019; PALIWAL *et al.*, 2020).

Logo após a descoberta da doença, e a OMS transformar o COVID-19 em uma pandemia global, os médicos começaram relatando delirium e encefalite em pacientes com doenças agudas com infecção confirmada e estudos retrospectivos iniciais vindos da China e da França indicaram que proporções significativas de pacientes apresentavam complicações neurológicas (AHMAD *et al.*, 2020).

Diante do que está descrito, a confusão mental foi associada com agitação e crises epilépticas. Esses sintomas ocorrem mais frequentemente nos casos de maior gravidade (HELMS *et al.*, 2020). O processo inflamatório sistêmico, a hipóxia e o uso de drogas podem ser fatores significativos para a ocorrência desses sintomas, que também podem estar associados a um quadro encefalopático (ROCHA-FILHO *et al.*, 2022).

A encefalopatia é definida como uma disfunção cerebral em uma ou mais de suas funções (alteração do nível de consciência, convulsões, quadros confusionais, déficits focais agudos), causada por uma doença sistêmica: anóxica, isquêmica, metabólica, etc., geralmente reversível (ABILDÚA *et al.*, 2021).

Quando se fala de encefalite, esta é definida como um acometimento cerebral geralmente focal, com ou sem envolvimento meníngeo, por diferentes causas (infecciosa, inflamatória, autoimune, paraneoplásica, etc.) e pode ser demonstrada por aumento de células inflamatórias no líquido cefalorraquidiano (ALBIDÚA *et al.*, 2021).

Entre os sinais e sintomas mais comuns de encefalite, temos a presença de febre, cefaleia e sintomas de disfunção cerebral. Mais de um terço dos pacientes apresentou confusão leve ou moderada. O tempo médio de início dos sintomas neurológicos desde o início da infecção foi de 8 dias. Encefalopatias e encefalite estão provavelmente associadas à infecção por SARS-CoV2 secundária à reação inflamatória sistêmica causada pelo vírus (ABILDÚA *et al.*, 2021).

Como diagnóstico diferencial dessas encefalopatias, tem-se a Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM) é uma doença desmielinizante rara, e mais comumente

observada em crianças do que adultos. Clinicamente, é heterogênea, geralmente causando encefalopatia e déficits multifocais (PARSONS *et al.*, 2020).

De acordo com os critérios de consenso estabelecidos pelo International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group em 2013, o diagnóstico de Encefalite Aguda Disseminada (ADEM) requer todos os seguintes: um evento clínico polifocal do SNC com uma suposta causa inflamatória desmielinizante; encefalopatia que não pode ser explicada pela febre; ausência de novos achados clínicos e de Ressonância Magnética (RM) surgindo 3 meses ou mais após o início; RM de encéfalo anormal na fase aguda (HENRIQUE -SOUZA *et al.*, 2021).

Outra síndrome dentro desses diagnósticos diferenciais, relatada com associação com COVID-19 é a síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES), situação extremamente grave, e as características clínicas podem, entre outros, incluir sintomas inespecíficos, como cefaleia, alteração do nível de consciência, distúrbios visuais, convulsões e flutuações na pressão arterial (HARAPAN *et al.*, 2021).

Embora essa ampla gama de manifestações neurológicas tenha sido relatada na literatura, Agarwal *et al.* (2020) relata que o AVC isquêmico continua sendo o subconjunto mais comum de manifestações neurológicas da COVID-19, provavelmente devido ao estado de hipercoagulabilidade associada à doença. O AVC pode ser o sintoma de apresentação ou motivo de internação em até 44-46% dos pacientes que apresentam complicações neurológicas (AGARWAL *et al.*, 2020).

O AVC isquêmico agudo é definido pela perda súbita de fluxo sanguíneo para uma determinada área do cérebro com a perda resultante da função neurológica. Isto é causada por trombose ou embolia que oclui um vaso cerebral que supre uma área específica do cérebro (DIAS *et al.*, 2022)

Outra questão que pode ser observada sobre o componente de hipercoagulabilidade é a possibilidade de que a tromboinflamação relacionada à COVID-19 possa afetar áreas da doença ateromatosa carotídea leve. Podem ser particularmente propensas à formação de trombo em pacientes com COVID-19 por causa da combinação única de endotelite e coagulopatia associada a COVID-19 (ESENWA *et al.*, 2020).

Referente a sintomatologias diversas, existem estudos que relataram envolvimento da COVID-19, no acometimento dos gânglios da base do cérebro. A tomografia computadorizada do crânio pode mostrar alterações agudas a subagudas evidentes de hiper densidade bilateral dos gânglios da base combinando com um evento hemorrágico subagudo (HADDADI *et al.*, 2020).

Existe também, relatos de acometimento na forma de mielite transversa aguda. A Mielite é uma desordem adquirida da medula espinhal que se apresenta com início súbito de graus variados de fraqueza motora, perda sensorial e disfunção intestinal e/ou vesical devido a uma reação imunológica. De acordo com um artigo, a mielite transversa provou ser uma

complicação neurológica relativamente comum de COVID-19, representando 1,2% de todas as complicações neurológicas (ALI *et al.*, 2021).

Embora vários relatos tenham descrito edema inespecífico da medula central associado, poucos demonstraram doença específica do trato no contexto desse vírus (HUANG *et al.*, 2021). Em relação a outras topografias do SN que podem ser afetadas pela COVID-19, tem-se ainda estruturas do sistema nervoso periférico. Dos 12 pares cranianos, os mais afetados entre os pacientes com COVID-19 foram o nervo facial e o nervo abducente (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

As manifestações mais frequentes na paralisia do nervo facial foram incapacidade de fechar um olho, queda de um lado da boca, perda de enrugamento da testa do lado afetado, desvio do ângulo da boca para o lado oposto e salivação do lado direito (CAVALAGLI *et al.*, 2020). Em relação à paralisia do sexto nervo, a diplopia foi o sinal mais comum (BEN-DAVID *et al.*, 2022).

Ausência de reflexo de vômito, tosse voluntária e reflexa menos efetiva, disfagia orofaríngea, alteração do paladar, desvio de língua e paralisia de pregas vocais foram as manifestações neurológicas mais comuns nas paralisias do nono e décimo nervo (ANILKUMAR *et al.*, 2021). Ptose, visão dupla, estrabismo e visão turva foram as manifestações neurológicas mais frequentes na paralisia do segundo e terceiro nervos. Odinofagia foi relatada na paralisia do nervo hipoglosso, todos tiveram casos clínicos de acometimento da COVID-19 (ANILKUMAR *et al.*, 2021).

Outra síndrome comumente relacionada à infecção por SARS-CoV-2 é a Síndrome de Guillain-Barré. As manifestações clínicas clássicas são polirradiculoneuropatia aguda com dormência, parestesia, fraqueza, paralisia simétrica aguda, dor nos membros ou uma combinação de vários desses sintomas, podendo ser progressiva dos membros inferiores e superiores, com uma evolução ascendente (FRANK *et al.*, 2021). A fraqueza e parestesia de membros inferiores podem levar a tetraparesia generalizada ou tetraplegia evoluindo em um período de vários dias têm sido repetidamente observadas (TOSCANO *et al.*, 2020).

Uma variante da Síndrome de Guillain-Barré, a síndrome de Miller Fisher também foi relatada em alguns estudos. Katyal *et al.* (2020) afirma que relataram o primeiro caso de síndrome de Miller Fisher em um homem de 50 anos que apresentou anosmia, ageusia, oftalmoparesia internuclear direita, paralisia oculomotora fascicular direita, ataxia, arreflexia, 5 dias após desenvolver síndrome gripal leve (KATYAL *et al.*, 2020). A síndrome de Guillain-Barré com COVID-19 deve ser distinguida da neuropatia e miopatia da doença crítica, que tendem a aparecer mais tarde no curso da doença crítica do que a síndrome de Guillain-Barré (TOSCANO *et al.*, 2020).

Foi observado também na literatura, outros casos de síndromes mais raras, Oliveira *et al.* (2021) descrevem uma possível associação entre mononeuropatia desmielinizante múltipla

e COVID-19. Houve uma estreita relação temporal (2 meses) entre o término da manifestação clínica da COVID-19 e o início dos sintomas compatíveis com a manifestação da mononeuropatia múltipla, corroborando com uma relação causal. A associação entre mononeuropatia desmielinizante múltipla e outras infecções virais crônicas, como HIV e hepatite C, já foi descrita anteriormente (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Também no que tange aos comprometimentos neuromusculares foram descritos quadros de miosite/rabdomiólise relacionada à COVID-19. Paliwal *et al.* (2020) descrevem a avaliação de oito pacientes que apresentaram fraqueza generalizada ou dos membros. Um paciente apresentou contrações musculares repetitivas, além de parestesias e dormência nas pernas (PALIWAL *et al.*, 2020).

Além de miosite e rabdomiólise, existiu o relato de 6 pacientes com COVID-19 com miopatia de doença crítica. Todos os 6 pacientes apresentavam quadriparesia flácida aguda. Os exames eletrofisiológicos revelaram padrão miopático (PALIWAL *et al.*, 2020).

Na população pediátrica, além das outras síndromes neurológicas, pode acontecer uma sintomatologia de características especiais, que é a possibilidade de desenvolver a síndrome inflamatória multissistêmica. Um estudo de 27 crianças com síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica por COVID-19, mostrou que tiveram início agudo de sintomas do sistema nervoso central, incluindo encefalopatia, fraqueza, dores de cabeça, perda de reflexos e disfunção cerebelar (TONKAL *et al.*, 2022).

Diante dos diversos quadros clínicos expostos, existe a incerteza em relação os sintomas neurológicos e seu comportamento a longo prazo. Até o momento, os sintomas neurológicos de longo prazo mais comuns após a COVID-19 são cefaleia, vertigem e disfunção quimiossensorial (por exemplo, anosmia e ageusia). Encefalite, convulsões e outras condições, como grandes mudanças de humor e confusão mental, foram relatadas até 2 a 3 meses após o início inicial da doença (DEL RIO *et al.*, 2020).

3.5.4. Fisiopatologia dos achados neurológicas

O Covid-19 pode afetar o sistema nervoso por meio de diversas hipóteses, infecção direta, mecanismos autoimunes, lesão isquêmica via hipóxia sistêmica, lesão endotelial vascular local ou trombose, encefalopatias metabólicas tóxicas (NERSSESJAN *et al.*, 2021).

A infecção direta pode ocorrer durante a fase aguda da contaminação pelo vírus, enquanto a segunda fase pode aparecer mesmo após meses da contaminação da fase aguda. Os coronavírus podem invadir os tecidos nervosos envolvendo macrófagos, micróglia ou astrócitos. Além disso, pode induzir neurotoxicidade por lesão induzida por hipóxia, lesão imunológica e se ligar a ECA2, um fator de proteção cerebrovascular (DEWANJEE *et al.*, 2021).

Descobriu-se que os coronavírus atingem o cérebro predominantemente através do trato olfatório durante um estágio inicial da infecção; pode ocorrer na interface neural-mucosa, por meio das estruturas nervosas seguidas do seu transporte pelo trato olfatório (DEWANJEE, *et al.*, 2021). Além disso, o vírus pode invadir através de outros nervos periféricos, nomeadamente os nervos trigêmeo e vago, que inervam diferentes partes do trato respiratório (YAVARPOUR-BALI *et al.*, 2020).

Raramente podem invadir o cérebro via circulação sistêmica. Podem romper a barreira epitelial para invadir a corrente sanguínea. Invadem por meio das células epiteliais alveolares (tipo II) ou podem entrar nas células epiteliais do trato gastrointestinal, que também são abundantemente em ECA2 (LI *et al.*, 2020). Uma vez na circulação sistêmica, SARS-CoV-2 pode romper a barreira endotelial da barreira hematoencefálica ou a barreira sangue-líquido cefalorraquidiana, ligação aos receptores ECA2 nas células endoteliais e disseminar-se em direção ao SN (DEWANJEE *et al.*, 2021).

Alguns coronavírus invadem o SNC através de sinapses por meio da infecção das terminações nervosas periféricas (DEWANJEE *et al.*, 2021). O SARS-CoV-2 pode invadir o neurônio pela ligação com o receptor ECA2 dos neurônios através da unidade S1 da proteína S executando a protease transmembrana da serina protease, que permite o priming. Então, o vírus pode se difundir passivamente e/ou ser ativamente transportado através do transporte axonal via fluxo axoplasmático (DEWANJEE *et al.*, 2021). A ECA2 é a principal mediadora para entrada de Covid-19 nas células nervosas (BRITO E SILVA *et al.*, 2020).

A análise de distribuição espacial também encontrou alta expressão de ECA2 na substância negra, plexo coroide dos ventrículos laterais e bulbo olfatório (KIM *et al.*, 2021). A expressão de ECA2 no epitélio nasal é dependente da idade, com menor expressão em crianças menores. Isso pode sugerir que a população pediátrica é menos suscetível a infecção neurológica do vírus SARS-CoV-2, porque o meio intranasal é o mecanismo de entrada (KIM *et al.*, 2021).

A invasão viral direta do sistema nervoso através dos receptores da ECA2 interage com o receptor do endotélio capilar, que pode causar dano endotelial e alteração na barreira hematoencefálica (DEWANJEE *et al.*, 2021); outro fator relacionado é evidência de SARS-CoV-2 detectada no LCR ou evidência da produção de anticorpos intratecais específicos (NERSESJAN *et al.*, 2021).

Em relação a invasão direta, uma síndrome de tempestade de citocinas, especialmente em pacientes gravemente enfermos tem sido relatado (OLIVEIRA *et al.*, 2021). Achar *et al.* (2020), afirma que o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ), interleucina (IL)-2, IL-6 e IL-8 foram identificados como mediadores pró-inflamatórios principais envolvidos na invasão celular do SARS-CoV-2.

Dentre os mecanismos imunomediados, pode ser relatado o Início da doença neurológica dentro de 6 semanas após a infecção aguda; ausência de evidências de outras causas comumente associadas (por exemplo, infecção recente ou concomitante por campylobacter, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, herpes simples ou vírus da varicela) e evidência de mecanismos imunomediados, como lesões inflamatórias na ressonância magnética e/ou pleocitose no LCR ou bandas oligoclonais e achados de patologia cerebral (NERSESJAN *et al.*, 2021).

O tecido linfático nasal e os espaços perineurais do nervo olfatório facilitam a drenagem do LCR, que pode se comunicar pelos canais formados pelas células adjacentes. Células endoteliais linfáticas foram capazes para expressar o receptor CD209L, que é outro receptor para o coronavírus. Assim, pode-se especular que a invasão do SNC pelo SARS-CoV-2 também pode ser feito através da via linfática como uma via indireta (DEWANJEE *et al.*, 2021).

Células imunes foram encontradas para expressar os receptores de ligação de coronavírus. Embora nenhuma evidência direta esteja disponível sobre a infecção SARS-CoV-2 às células imunes, a imunorreatividade do nucleocapsídeo do SARS-CoV-2 foi observada nas células CD169+ na zona marginal esplênica e seios marginais dos gânglios linfáticos (PARIHAR *et al.* 2020).

Além disso, as células CD169+ no sistema linfóide, também pode expressar ECA2. Estas observações apoiam que os macrófagos CD169+ podem contribuir para a propagação de Covid-19. Assim, pode não ser irrelevante hipotetizar que o SARS-CoV-2 pode usar células imunes para disseminar e invadir o SNC (DEWANJEE *et al.*, 2021). A hipóxia, causada por infecções pulmonares, e que gera edema cerebral e hipertensão intracraniana, prejudicando o fluxo sanguíneo para o cérebro e levando ao acidente vascular cerebral isquêmico agudo (PUCCIONI-SOHLER *et al.*, 2020).

As características neuropatológicas associadas à hipóxia sugerem um defeito na microcirculação, que foram mostradas em um estudo da autópsia de pacientes com COVID-19 (KOMTONEN *et al.*, 2020). Assim como a hipóxia, nesse processo de distúrbio sistêmico, inclui-se a sepse, hiperpirexia, hipercoagulabilidade, síndrome de doença crítica. (ESPÍNDULA *et al.*, 2020).

3.6 Revisão Integrativa, Iramuteq e Estudo qualitativo

A revisão integrativa é uma abordagem de análise sistêmica de pesquisas relevantes para subsidiar tomadas de decisões e melhoria na prática clínica. A proposta dessa abordagem é encontrar lacunas na literatura, a serem analisadas. Para Botelho *et al.* (2011) o conceito de revisão integrativa enfatiza que este método pode ser incorporado às pesquisas

realizadas pelo fato de ele viabilizar a capacidade de sistematização do conhecimento científico e de forma que o pesquisador se aproxime da problemática que deseja.

Para conseguir realizar uma revisão integrativa precisa-se descrever as etapas a serem alcançadas através de objetivos como a primeira etapa: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa. segunda etapa: estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura; terceira etapa: definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos, quarta etapa: avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa, quinta etapa: interpretação dos resultados, sexta etapa: apresentação da revisão/síntese do conhecimento (MENDES; SIQUEIRA; GALVÃO, 2008).

Este método proporciona aos profissionais de saúde dados relevantes de um determinado assunto, em diferentes lugares e momentos, mantendo-os atualizados e facilitando as mudanças na prática clínica como consequência de um saber crítico. (GALVÃO; SAWADA, 2004).

E segundo Rodrigues; Sachinski; Martins (2022) a revisão integrativa possibilita a geração de corpus textuais com mais questões sejam ampliadas do objeto de estudo. E seus resultados podem ser utilizados para diversas análises, inclusive como a qualitativa (SANTANA et al. 2020). Nesse contexto tem-se os programas denominados *Computer Aided Qualitative Data Analysis Software* (CAQDAS), que apesar de existirem discussões sobre seus usos em estudos qualitativos, estudos crescem em número, em reconhecimento no consenso de sua eficiência (PAULA et al., 2016). O Software Iramuteq, é um Software gratuito cuja proposta de análise do conteúdo é facilitar a relação das fases propostas por Bardin, agilizando-as (CRESWELL; CLARK, 2013).

O *Interface de R pour les Analyses Multidimensionnelles de Textes et de Questionnaires* (Iramuteq) foi desenvolvido na linguagem Python e em interação com o software estatístico R. E, desde 2013, o Iramuteq é utilizado nas pesquisas sociais e desse ano para os dias de hoje está sendo utilizado em outras áreas para processar dados qualitativos (KAMI et al., 2016; MENDES et al., 2017) como ferramentas para processar os dados, descaracterizando-o como método de pesquisa (LAHLOU, 2012).

A utilização do Iramuteq como ferramenta foi estendido as pesquisas qualitativas na saúde, reconhecidos por Souza et al. (2020) por apresentar aspectos relevantes em seu rigor científico, desde a construção do *Corpus Textual* até na análise do conteúdo, evidenciado por esse software. Em todo esse processo cabe a expertise do pesquisador se identificar como protagonista do processo dessa análise de conteúdo, ao produzir conhecimento qualitativo que vai além de análise utilizada pelo software (SOUZA et al., 2020).

4. METODOLOGIA

Para construção da revisão integrativa foi utilizado um protocolo metodológico que consiste em setes fases, descritas em sequência. **Primeira fase:** Elaboração de um protocolo para conduzir a pesquisa. Seleção de artigos publicados de 2019 a outubro de 2022, sobre COVID-19 e manifestações neurológicas na população brasileira, em artigos científicos publicados na íntegra e disponíveis gratuitamente. A busca e seleção dos artigos foram realizadas pelo pesquisador, no período de maio de 2022 à outubro de 2022.

Segunda fase: Identificação do problema e a formulação da pergunta de pesquisa. Para isso foi utilizado a estratégia PICO (CUNHA; ALVES, 2014). P- Pessoas com manifestações neurológicas e COVID-19 durante a pandemia na população brasileira I- não intervenção (revisão) C- Paciente com COVID-19 sem manifestações neurológicas O- analisar a COVID-19 como causador de manifestações neurológicas na população brasileira. Neste sentido foi definida a pergunta, quais as manifestações neurológicas decorrentes da COVID-19 no Brasil.

Terceira fase: Busca dos estudos em periódicos de material publicado. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: o Sistema Online (MEDLINE) via National Library of Medicine (PubMed); Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). A escolha dos descritores foi baseada em termos indexados no DECS (Descritores em Ciências da Saúde). Para realizar os cruzamentos entre essas palavras, os operadores utilizados foi o booleano AND. Os vocabulários selecionados, a saber: 1) covid-19 and Nervous system 2) Covid-19 and Sistema nervoso 3) Covid-19 and manifestações neurológicas 4) Covid- 19 and Neurological manifestation 5) SARS-coV-2 and Nervous system 6) SARS-coV-2 and Sistema nervoso 7) SARS-coV-2 and manifestações neurológicas; 8) SARS-coV-2 and Neurological manifestations.

Quarta fase: seleção dos estudos, guiado pelos critérios de inclusão. Nesta fase, foi realizada uma leitura preliminar dos títulos, resumos e corpo textual dos artigos encontrados. Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos estudos foram os artigos científicos originais publicados em inglês, espanhol ou português que respondessem à questão norteadora publicada desde os primeiros casos em 2019 até o momento final do levantamento, outubro de 2022. Para coleta, categorização dos dados, foi utilizado um instrumento confeccionado em tabela de software Microsoft Excel 2010, com os seguintes itens nas células: título da publicação, metodologia, resultados da pesquisa; autores; ano de publicação; tipo de estudo, sexo e média de idade dos pacientes.

Para a produção posterior da análise de conteúdo foram selecionados os resultados dos estudos pacientes. O estudo selecionado que estava em língua inglesa ou espanhola após sua inclusão no trabalho teve o título e resultados traduzidos para o português, conforme padronização de língua que é necessária para o posterior corpus textual do conteúdo.

A exclusão de artigos envolveu estudos com cartas editoriais, comentários, estudos de revisão da literatura simples, revisão sistemática ou metanálise. Publicação duplicada dos mesmos pesquisadores, resumos de congressos e artigos relatando histórico de características neurológicas anteriores à infecção por COVID-19. Da mesma forma, estudos em animais, capítulos de livros, estudos com artigos de texto completo indisponíveis, teses e ensaios em andamento foram excluídos. Foram excluídos também os artigos publicados antes da era do SARS-Cov-2.

Quinta fase: consiste na avaliação crítica dos artigos encontrados. Nesta fase foi realizada a leitura dos resultados dos artigos incluídos na quarta fase. Fizeram parte, artigos de coorte; estudo de caso-controle; estudos observacionais, principalmente série de casos e estudo de caso.

Como o tema da COVID-19 e suas manifestações neurológicas não são os sintomas mais corriqueiros da doença, como a síndrome respiratória e/ou alterações no sistema cardiovascular, seu diagnóstico entra no fluxograma de diagnóstico diferencial. Alguns episódios podem ser considerados raros, são a exceção dos casos, e portanto, amostras pequenas por estudos. Dessa forma, pelo caráter de raridade dos casos, justifica-se a inclusão de desenhos de estudos como séries de casos e estudo de caso, constatado como a maioria dos artigos encontrados sobre o tema.

População: Foram incluídos pacientes com COVID-19 com diagnóstico clínico e/ou laboratorial e aqueles com manifestações neurológicas (com ou sem outras manifestações) de qualquer faixa etária e sexo. Pacientes com distúrbios neurológicos primários desenvolvidos ou complicados por COVID-19 foram excluídos.

Sexta fase: a extração dos dados contidos nos estudos inclusos de forma individual. Para isso foi utilizado o instrumento no Microsoft Excel 2010, já mencionada anteriormente, em que foram transcritos todos os resultados dos artigos selecionados.

Sétima fase: tem como objetivo sintetizar os dados resultantes de cada estudo selecionado. Sendo assim, após finalização da coleta das informações dos artigos foi confeccionado um corpus textual em português com conteúdo para posteriormente auxiliar nas etapas de interpretação dos resultados.

4.1 Procedimentos Qualitativos utilizando o software IRAMUTEQ

Os dados qualitativos foram obtidos por meio da conversão dos resultados apresentados em todos os artigos validados, após levantamento com rigor metodológico destinado a Revisão Integrativa. Em seguida o corpus Textual desses resultados foi ajustado em planilha Excel compactado em um único arquivo no software LibreOffice (<http://pt->

br.libreoffice.org/) e salvo em formato “Unicode (UTF-8)” seguido de posterior análise (CAMARGO; JUSTO, 2013).

A análise textual lexicográfica foi realizada com auxílio do *software Interface de R pour les Analyses Multidimensionnelles de Textes et de Questionnaires* versão 0.7 (IRaMuTeQ 0.7) (CAMARGO; JUSTO, 2013). As análises foram processadas utilizando agrupamentos sobre os segmentos de texto do *Corpus* textual, reconhecendo os *Clusters* (SOUSA *et al.*, 2020).

O método analisou e apresentou ocorrência de palavras por Nuvem de Palavras, seguido de Classificação Hierárquica Descendente (CHD), Análise Fatorial de Correspondência (AFC) e Análise por Similitude das palavras, de acordo com a função dos vocabulários utilizados.

Todos os gráficos foram construídos levando em conta as palavras ativas e aplicando a fórmula para o ponto de corte das frequências dessas palavras, seguindo a fórmula: N° de ocorrências / N° de formulários x 2 (MARCHAND; RATINAUD, 2012). O ponto de corte do presente estudo ficou em 10 frequências a mais das palavras ativas do *Corpus* Textual, com ponto de corte para análise de CHD igual ou superior a 75% dos Segmentos de texto, garantindo com isso a representatividade de todos os resultados dos artigos (CAMARGO; JUSTO, 2018).

Como critério de inclusão dos elementos em suas respectivas classes, considerou-se uma frequência maior que o dobro da média de ocorrências no *corpus* e associação com a classe determinada pelo valor de qui-quadrado (χ^2) igual ou superior a 3,84, cujo cálculo levou em consideração o grau de liberdade 1, levando em consideração a significância de 95% ($p < 0,05$); e assim, produzir dendrograma comparativo entre as classes formadas, garantindo a representatividade dos contextos dos conteúdos (MARCHAND; RATINAUD, 2012). E para a análise desses textos em destaque e reconhecidas pelas classes do dendrograma, foi realizada interpretação de acordo com Bardin (2011).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos encontrados foram de um total de 10.290 lidos títulos e/ou resumos, selecionados após a aplicação dos filtros de texto completo. A pesquisa conta no final com 33 artigos analisados (anexo 1), contendo pacientes com COVID-19 e com manifestações neurológicas pesquisadas na população brasileira, pacientes controles, alguns diagnosticados por testes sorológicos, RT-PCR para SARS-CoV2 ou dados retrospectivos, incluindo *post mortem*.

A análise proposta pelo presente estudo examinou os relatos dos achados causados por síndrome neurológica por COVID-19, em pacientes infectados no Brasil, que foram publicados nos anos de 2019 a outubro de 2022.

5.1 Nuvem de Palavras

As palavras por clusters lexicais construíram uma nuvem de palavras. A análise da nuvem de palavras permite sequência à análise hierárquica realizada. A nuvem permite identificar de maneira mais visual a representação desses termos. O corpus-textual demonstra conteúdo que construíram uma nuvem de palavras (figura 1), cuja palavra-chave identificada foi “paciente”.

A palavra se vinculou com as seguintes em destaque vinculadas a **paciente: apresentar, covid-19, sintoma, tomografia_computadorizada, ano, cerebral, mostrar, neurológico**, em primeiro nível de significância. Percebe-se em segundo nível de significância, palavras como: **cefalorraquidiano, líquido, dor, ressonância_magnética, idade_média, normal, caso, realizar, exame, teste**, dentre outras.

Em terceiro nível de representatividade, temos palavras como **masculino, positivo, agudo, doença, PCR, infecção, lesão, respiratório, febre, sexo, mulher, esquerdo**, e os outros níveis, dessa forma, sucessivamente. A apresentação visual é representada pelo cálculo de frequência de aparecimento das palavras no corpus-textual.

Na análise do corpus-textual da nuvem de palavras, pode-se destacar que os pacientes com a COVID-19, diante da pandemia, induzida pela disseminação mundial do SARS-CoV-2, o conteúdo expressa a preocupação nos indivíduos influenciados pelos anos de vida (idade) que apresentam sintomas envolvendo manifestações cerebrais. Esses indivíduos naturalmente são submetidos a tomografia computadorizada para diagnosticar esses eventos.

Em segundo momento, diante da suspeita da COVID-19 associada a lesões nervosas cerebrais, existe a necessidade de ampliar a investigação clínica e a utilização também do exame do líquido cefalorraquidiano, e da ressonância magnética. Descartar casos com testes normais ou confirmar os resultados positivos. Em terceira estância, o conteúdo remete a COVID-19 na fase aguda, na janela inicial de detecção do processo infeccioso por meio do exame molecular do RT-PCR positivo, muitas das vezes, nessa fase de pródromos virais, encontra-se comumente manifestações respiratórias e febre, sem outras sintomatologias. Toda essa abordagem está vinculada aos fatores epidemiológicos, principalmente relacionados aos de gênero.

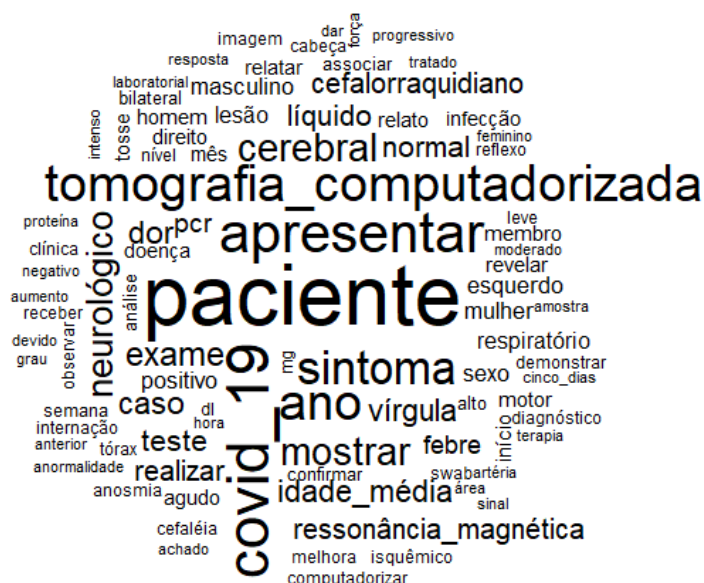


Figura 01: Nuvem de palavras das manifestações clínicas, decorrentes da COVID-19 no Brasil, entre 2019 a 2022.

Diante do que foi exposto pela análise do conteúdo da nuvem de palavras, pode-se refletir que a pandemia de COVID-19 foi crucial na mudança de rotina diária dos indivíduos no Brasil e no mundo. Por todas as medidas de restrição, os casos diários e as mortes que foram crescentes em escala global, apesar dos esforços conscientes de controle de infecção, pensadas para salvaguardar as pessoas, que quando doentes, tornam-se pacientes, fez da COVID-19 ser uma doença de profundo impacto em pacientes e profissionais de saúde (PUCCIANI-SOHLER *et al.* 2020; GOODLOE *et al.*, 2021).

À medida que a comunidade médica se esforça para entender melhor a patogênese da COVID-19, tornou-se cada vez mais apreciado o fato que esse vírus possa se apresentar clinicamente com uma ampla gama de sinais e sintomas não necessariamente confinados ao sistema respiratório (GOODLOE *et al.*, 2021).

Em relação às manifestações neurológicas, Frontera *et al.* (2022) relata que muitas vezes, pacientes com exames neurológicos limitados devido à sedação ou paralisia podem ter tido distúrbios neurológicos que não foram detectados, levando a subestimações na prevalência de lesão neurológica relacionada à COVID-19; outra situação aventada é que distúrbios neurológicos podem ter ocorrido em pacientes que não vieram ao hospital devido ao medo de contrair COVID-19. Em terceiro lugar, devido à gravidade da doença, muitos pacientes podem não ter sido capazes de fornecer uma história detalhada dos sintomas neurológicos (FRONTERA *et al.*, 2022).

Por essa dificuldade de ter exame neurológico adequado em muitas situações, pode-se ter observado a boa representatividade de forma proporcional, das palavras referentes aos exames complementares tanto de imagens quanto de diagnóstico laboratorial.

5.2 Dendrograma

O Dendrograma do Iramuteq (Figura 2), construiu duas categorias, subdivididas em duas subcategorias, subcategorias subrepartidas 2 e 4, e subcategorias 1 e 3. Cuja representatividade mais forte está na classe com repartição classe 04. O dendrograma de palavras ativas produziu quatro classes lexicais divididas. O tema do dendrograma é a percepção das manifestações neurológicas da COVID-19 na população Brasileira.

As quatro classes lexicais receberam os seguintes nomes, descritas em ordem de representatividade. "Fatores epidemiológicos e manifestações clínicas" (classe 4; 29,88%); "Tratamento e prognóstico" (classe 2; 27.44%) "Exames de imagem e complicações cerebrais" (classe 3; 18,29%); "Exames complementares e diagnóstico" (classe 1; 24,39%).

A descrição da epidemiologia acometida, manifestações gerais, diagnóstico, tratamento e prognóstico, associado com palavras de conexão, demonstraram as inter-relações estabelecidas no dendrograma. A leitura do dendrograma é feita conforme segundo Bardin (2011), levando em consideração a afinidade entre as classes; este mesmo é utilizado para representar os grupos de dados, com base em sua frequência, correlacionando os segmentos de texto por conteúdo, por tema e por suas relações entre si.

Ainda na figura 2, visualiza-se o dendrograma que denota as quatro classes advindas das partições de conteúdo. Foi percebido maior afinidade entre a classe 3 com a classe 1 e entre a classe 2 com a classe 4. O conjunto das classes 3 e 1 representam a contextualização da necessidade de ampliar investigação clínica, para a realização de exames laboratoriais, como o exame do líquido, e mapear a topografia das lesões, assim como realizar diagnóstico diferencial das complicações dos casos suspeitos por meio de exames de imagens. Já nas classes 2 e 4, a representatividade foi de pacientes com COVID-19 e variabilidade dos sintomas, desde síndrome gripal leve até quadros neurológicos mais intensos; prognóstico incerto com necessidade de tratamento hospitalar.

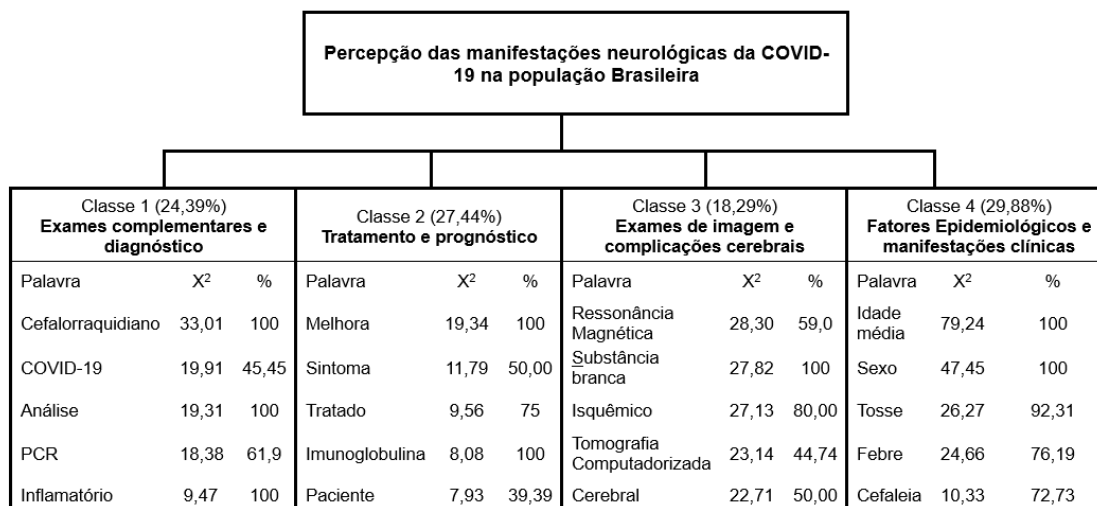


Figura 2- Dendrograma da Classificação hierárquica Descendente da percepção das manifestações neurológicas da COVID-19 na população Brasileira.

A análise por classes, norteadas por Bardin (2011), foi apresentada e discutidas por ordem das classes de acordo com a força de representatividade, que foram:

5.2.1 fatores epidemiológicos e manifestações clínicas (Classe 04)

O vocabulário típico da classe 4 permitiu a contextualização dos “fatores epidemiológicos e manifestações clínicas” responsável por 29,88% dos segmentos de texto analisados no âmbito do corpus. Denotou como vocábulos significativos: **sexo, Idade média, Tosse, febre, cefaleia.**

As palavras sexo e idade média, reportam ao perfil do público paciente dos estudos que compõe o corpus textual. Esses estudos continham dados epidemiológicos, sobre a presença e acometimento de pacientes, do sexo feminino, masculino, e idade média de pacientes com complicações associadas a fatores cardiovasculares, mais de 50 anos, conforme pode ser observado nas seguintes falas:

“...**sessenta e três** pacientes **tinham idade_média** de **sessenta anos** entre **homens e mulheres** a complicação mais **frequente** foi **um** acidente vascular cerebral em trinta pacientes **vinte e cinco** isquêmicos e cinco hemorrágicos com **idade_média** de **sessenta e dois anos** pacientes sem **AVC** tinham **idade_média** de **quarenta e nove anos...**” (Estudo 27).

“...cinquenta_nove **pacientes tinham idade_média de cinquenta três vírgula setenta nove anos** masculino e feminino obtivemos **um mil trezentos e cinquenta**

e nove pacientes com confirmação laboratorial de infecção por covid_19...” (Estudo 1).

“...**relato de caso com idade_média de oitenta e nove anos sexo feminino** covid_19 parece estar associada a uma forte tendência trombótica devido a diferentes mecanismos ainda desconhecidos que podem predispor a trombose arterial e venosa...” (Estudo 24).

Diante do que foi exposto, a literatura demonstra que a maioria dos casos são constituídos predominantemente por homens, de idade mais avançada, 50 anos ou mais, raça branca (ZHOU *et al.*, 2020). Verificou-se que os pacientes mais velhos são mais vulneráveis ao desenvolvimento de manifestações neurológicas após a infecção por SARS-CoV-2 (DEWANJEE *et al.*, 2021). Mao *et al.* (2020) descobriram que pacientes com idade média de 58,2 anos são mais propensos a infecções graves, bem como ao desenvolvimento de manifestações neurológicas do que os jovens.

Dentre as manifestações do sistema nervoso periférico, a hiposmia/anosmia e a hipogeusia/ageusia são as mais comuns, que ocorrem com maior frequência em adultos jovens (FERARRO *et al.*, 2021). Em contraste com os pacientes adultos, as crianças são menos suscetíveis a desenvolver manifestações neurológicas após a infecção por COVID-19 (KIM *et al.*, 2021).

Relativamente menos estudos estão disponíveis sobre o viés de gênero da COVID-19 no desenvolvimento de manifestações neurológicas. Em comparação com os homens, as mulheres são menos vulneráveis a infecções virais devido às diferenças na imunidade inata e à presença de cromossomos X (DEWANJEE *et al.*, 2021). Alguns estudos concluíram que as mulheres estão em menor risco de gravidade da COVID-19 do que os homens em diferentes coortes de diversos países (ONDER *et al.*, 2021).

Considerando o efeito do sexo, pode haver algumas questões em eventos neuropatológicos provocados pela COVID-19. Verificou-se que as mulheres desenvolveram manifestações do Sistema Nervoso Periférico, principalmente disfunções olfativas e gustativas, mais frequentemente do que os homens (DEWANJEE *et al.*, 2021). No entanto, os pacientes do sexo masculino positivos para COVID-19 são mais propensos a desenvolver Síndrome de Guillain-Barré do que as mulheres, de acordo com Fonseca *et al.* (2020).

As incidências de eventos cerebrovasculares manifestados pela COVID-19, também são menos frequentes em pacientes do sexo feminino (SUN *et al.*, 2021). Verificou-se que os hormônios esteroides femininos exercem um papel neuroprotetor através de efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, que podem estar relacionado a esse respeito (DEWANJEE *et al.*, 2021).

No estudo de Duarte *et al.* (2022) todos os pacientes, tinham fatores de risco tanto para uma forma grave de infecção por COVID-19 quanto para doença cerebrovascular. As

comorbidades dos pacientes (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, câncer, imunossupressão, tabagismo, doença neurológica prévia e diagnóstico neurológico final foram observados por Brucki *et al.* (2021).

Um estudo de caso-controle demonstrou que a COVID-19 é um fator de risco independente para AVC isquêmico, sugerindo que a infecção viral está associada a um aumento na morbidade e mortalidade, o que transcende a sequela cardiopulmonar primária da infecção (GAMA *et al.*, 2020).

Em seguimento ao conteúdo verificado, as palavras: **tosse, febre e cefaleia** revelam as manifestações clínicas gerais, que podem estar presentes no início de um quadro associado ao comprometimento neurológico. A análise do conteúdo, permitiu perceber que esses sintomas relatados estavam presentes tanto em casos leves, autolimitados até quadros graves compatíveis com encefalopatias, meningoencefalites. conforme pode ser visualizado nas seguintes falas:

“...cento e quatro **pacientes tinham idade_média de trinta e oito anos homens e mulheres** os sintomas mais **frequentes** em pacientes com PCR foram **tosse, febre, mialgia**, hiposmia e ageusia...” (Estudo 3).

“...relato de **um caso com idade_média de sessenta e cinco anos do sexo masculino homem de sessenta e cinco anos** com covid_19 **apresentando** meningoencefalite sem envolvimento respiratório é descrito **apresentou febre, diarreia e vômitos** seguidos de diplopia retenção urinária e sonolência...” (Estudo 6).

De acordo com o que foi exposto, pode-se discutir que a infecção por COVID-19 é associada a sintomas neurológicos em até cerca de 1/3 dos casos (MAO *et al.*, 2020). No estudo de Atluri *et al.* (2021) embora a doença respiratória pareça ser a apresentação primária, cerca de 36,4% a 69% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentaram manifestações neurológicas.

A depender do estudo, foi observado que as manifestações neurológicas ocorreram no início da doença, e em certos pacientes, alguns desses sintomas podem persistir além da fase aguda da doença (DOMINGUES *et al.*, 2020; ROCHA-FILHO *et al.*, 2022).

Entre o início da COVID-19 e os primeiros sintomas neurológicos, geralmente existe um intervalo entre 5 a 10 dias de pródromos gripais (ARAUJO *et al.*, 2021). O tempo médio para o início dos sintomas neurológicos a partir dos sintomas iniciais em 11 pacientes no estudo de Toscano *et al.* (2020) foi de 8-18 dias. No estudo de Oliveira *et al.* (2020) somente após 11 dias do início dos sintomas gripais.

O desenvolvimento de sintomas neurológicos após respiratórios iniciais e a ausência do vírus no líquido cefalorraquidiano (LCR), muitas vezes sugere a possibilidade de autoimunidade, como mecanismo patológico (FREITAS *et al.*, 2021).

Em situações de manifestações neurológicas agudas, a infecção por SARS-CoV-2 como um diagnóstico concomitante, é importante ser considerado a fim de evitar atrasos no diagnóstico, bem como a prevenção de transmissão da doença e condução clínica adequada para evitar um desfecho desfavorável (HARAPAN *et al.*, 2021).

Dentre as doenças neurológicas, há relatos de doenças cerebrovasculares, encefalopatias, encefalites, meningites, mielites, encefalomielite disseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré, mononeuropatias e miopatias (NERSESJAN *et al.*, 2021).

A encefalopatia é definida como uma disfunção cerebral em uma ou mais de suas funções (alteração do nível de consciência, convulsões, quadros confusionais, déficits focais agudos), causada por uma doença sistêmica: anóxica, isquêmica, metabólica, etc., geralmente reversível (ABILDÚA *et al.*, 2021).

Quando se fala de encefalite, esta é definida como um acometimento cerebral geralmente focal, com ou sem envolvimento meníngeo, por diferentes causas (infecciosa, inflamatória, autoimune, paraneoplásica, etc.) e pode ser demonstrada por aumento de células inflamatórias no líquido cefalorraquidiano (ALBIDÚA *et al.*, 2021).

Encefalopatias e encefalite estão provavelmente associadas à infecção por SARS-CoV2 secundária à reação inflamatória sistêmica causada pelo vírus (ABILDÚA *et al.*, 2021).

5.2.2 Tratamento e prognóstico (Classe 02)

O vocabulário típico da classe 02 permitiu a contextualização do “tratamento e prognóstico”, responsável por 27,44% dos segmentos de texto analisados no âmbito do corpus. Denotou como vocábulos significativos: **tratado, imunoglobulina, melhora, paciente, sintoma.**

As palavras tratado e imunoglobulina, reporta-se ao conteúdo dos tratamentos que algumas síndromes neurológicas graves podem receber, como a encefalopatia, meningoencefalite, síndrome de Guillain-Barré. São comumente utilizados as medicações aciclovir, imunoglobulina e corticoides altas doses para as encefalopatias ou polirradiculopatias agudas.

A análise do conteúdo, permitiu perceber que os sintomas, estão relacionadas a situação de que pacientes com COVID-19 e infecção grave são crescentes maior tempo de internação hospitalar, tratamentos intensivos, de suporte crítico em referência ao grau de comorbidades envolvidas. Conforme pode ser visualizado nas seguintes palavras:

“...**paciente** foi **tratado** no nono_dia com aciclovir por quatorze_dias seguido de **imunoglobulina** humana intravenosa zero vírgula quatro g kg dia por cinco_dias...” (Estudo 7).

“...o diagnóstico de síndrome_guillain_barré foi confirmado e o **paciente** foi **tratado** com **imunoglobulina** endovenosa com **melhora** motora ... na **alta**...” (Estudo 12).

“...foi **tratado** com corticoide em **altas** doses e apresentou melhora clínica e radiológica este caso destaca que a possível encefalite disseminada aguda deve ser considerada uma causa potencialmente tratável de encefalopatia ou déficits neurológicos múltiplos em **pacientes** com covid_19...” (Estudo 19).

Dando continuidade as mais representativas da classe 02, as palavras: **melhora, paciente e sintoma** destacam-se por revelar a variabilidade quanto ao prognóstico das diversas síndromes neurológicas. O conteúdo do corpus textual referente a classe 02, nos remete a internação prolongada, a sequelas neurológicas de longo prazo, tanto as acometidas pela COVID-19, seja a anosmia persistente até distúrbios motores agudos, como aquelas associadas a síndrome de imobilidade, neuropatia do paciente crítico. Dessa forma, a recuperação poderá ser completa ou não, porém, a melhora dos quadros clínicos tende a acontecer, necessitando de reabilitação física, cognitiva ou fonoaudiológica, e estas indicadas para proporcionar ganhos na qualidade de vida dos pacientes acometidos. Essa percepção é observada nos textos a seguir:

“...dois **meses** após o início dos **sintomas** neurológicos o **paciente** ainda apresenta **anosmia** e ageusia, no entanto ela não **recebeu** um tratamento específico para o **sintoma** neurológico...” (Estudo 20).

“...a recuperação **completa** ocorreu em cinco **pacientes** enquanto os outros três ainda apresentavam algum grau de fraqueza facial no último acompanhamento 30_dias após o início dos **sintomas** neurológicos...” (Estudo 22).

“...a **paciente** **recebeu alta** hospitalar dois **meses** após o início do **quadro** ela continuou a sofrer de uma força reduzida globalmente com indicação de fisioterapia para a reabilitação com recuperação gradual e total da força motora após a **alta** e não houve **queixas** sensitivas...” (Estudo 25).

De acordo com o que foi exposto, a literatura reitera que o antiviral sistêmico aciclovir é escolha padrão de forma empírica para quadros suspeitos de meningoencefalites; decorrência da alta incidência de infecção, por exemplo, pelo vírus do herpes do tipo 1, ocasionar essas lesões (ZOGHI *et al.*, 2020; AYUNINGTYAS *et al.*, 2021). Nessa cobertura empírica, associa-se também muitas vezes, os antibióticos ceftriaxona e vancomicina, para quadros de meningite bacteriana secundária (MORIGUCHI *et al.*, 2020).

Em casos de alterações neurológicas graves, muitas dessas cursando com rebaixamento do nível de consciência, crises convulsivas, como os relatos de encefalopatia auto-imune ou na encefalomielite disseminada aguda (ADEM) associadas a COVID-19, tiveram a imunoglobulina e a metilprednisolona, corticoide intravenoso (doses elevadas

conhecidas como pulsoterapia), administrados como tratamento (PARSONS *et al.*, 2020; KRUEGER *et al.*, 2021; HENRIQUES-SOUZA *et al.*, 2021).

Nas alterações do sistema nervoso periférico, a imunoglobulina foi o tratamento de escolha da síndrome da Guillian-Barré, polirradiculoneuropatia desmielinizante de início agudo, imunologicamente mediada, a partir de um provável mimetismo molecular entre o novo coronavírus e o nervo periférico (FINSTERER *et al.*, 2020). Porém, também deve-se considerar a lesão direta do vírus pela presença de invasão viral e os sinais de inflamação na bainha de mielina dos nervos espinhais (TOSCANO *et al.*, 2020; ARAÚJO *et al.* 2021; KRUEGER *et al.*, 2021).

Os pacientes acometidos com sintomas neurológicos vão desde a presença de hipoanosmia, anosmia ou ageusia, até a condições mais complexas e com risco de vida (FRANK *et al.*, 2020). Após poucas semanas, alguns se recuperam totalmente ou tem melhora parcial; a anosmia está entre os sintomas que mais afeta a qualidade de vida (PISSURNO *et al.*, 2020; LERNER *et al.*, 2022). No estudo de PISSURNO *et al.* (2020) no 30 dia de evolução, após início de reabilitação olfativa, o paciente relatou recuperação completa do olfato.

Nos eventos neurológicos graves, diante de infecção crítica como o acidente vascular encefálico, eventos de processos inflamatórios e imunomediados já descritos, de potencial gravidade; estes, têm sido ocasionalmente responsáveis, pela alta proporção de pacientes criticamente enfermos, das sequelas permanentes e mortalidade pelo COVID-19 (ESPÍNDULA *et al.*, 2020; AMANAT *et al.*, 2021). No estudo de Lopes *et al.* (2021) apenas um paciente apresentou recuperação completa, sete apresentavam melhora do quadro clínico e um morreu até o momento da publicação do artigo.

5.2.3 Exames complementares e diagnóstico (classe 01).

O vocabulário típico da classe 1 permitiu a contextualização do entendimento sobre o conjunto de palavras da classe. Está denominada como “Exames complementares e diagnóstico”, responsável por 24,39% dos segmentos de texto analisados no âmbito do corpus. Denotou como vocábulos significativos: **cefalorraquidiano, análise, PCR, COVID-19, inflamatório.**

As palavras, cefalorraquidiano, análise, PCR, reporta-se ao conteúdo de que a partir dessas palavras pode-se relatar que a investigação clínica das manifestações neurológicas relacionados ao COVID-19 no discurso visualizado, tem como ponto de partida principal, a análise do líquido cefalorraquidiano e o estudo dos seus componentes; além de ampliar a investigação para pesquisa molecular de diversos agentes etiológicos, na vigência da pandemia do COVID-19. Neste cenário é pertinente a solicitação de PCR para Sars-cov2 no material líquido. Essa percepção é contextualizada nos textos a seguir:

“...para **confirmar** a identidade do vírus no **líquido cefalorraquidiano** identificado na amostra **líquido** cerebroespinal...” (Estudo 18).

“...a **análise** do **líquido cefalorraquidiano** mostrou pleocitose com predominância de linfócitos, em tempo real para **covid_19** e vírus da dengue ambos no líquido **cefalorraquidiano** foram **positivos covid_19 teste rápido** sorológico imunoglobulina_m **igg** também **deu positivo**...” (Estudo 7).

Os vocábulos COVID-19, inflamatório expressam o conteúdo de estado pró-inflamatório. Em pacientes graves a COVID-19 promove lesão endotelial, processo inflamatório difuso e liberação maciça de citocinas. Diante desse estágio, surgem complicações em pacientes críticos. Os pacientes necessitam ser submetidos a exames laboratoriais amplos, isto inclui exames para triagem infecciosa, metabólica, e de coagulabilidade. Conforme pode ser visualizado nas seguintes palavras:

“...em pacientes críticos com **covid_19** podem estar relacionadas à desmielinização lesões endoteliais e síndrome de liberação de citocinas essas lesões podem ser vistas como possíveis complicações **cerebrais** tardias da **covid_19** em pacientes com estado mental diminuído e esses pacientes geralmente têm um prognóstico ruim...” (Estudo 15).

“... a contagem de glóbulos brancos foi notável para leucocitose com neutrofilia os glóbulos vermelhos eletrólitos ureia e creatinina estavam **normais**...” (Estudo 28).

“...a **avaliação** clínica e **laboratorial** revelou desconforto respiratório moderado ... tomografia_computadorizada de tórax_scan foi sugestiva de **covid_19** os **exames laboratoriais mostraram** aumento da **proteína_c_reativa** e do dímero d...” (Estudo 38).

Na discussão dessa classe, a literatura confirma que o LCR é coletado e processado para análise padrão, incluindo pressão, contagem celular, proteínas e glicose (ESPÍNDULA *et al.*, 2021; SOUZA *et al.*, 2021). Além disso, foram realizadas cultura de LCR e reação em cadeia da polimerase (PCR) para possíveis organismos, como bactérias, fungos, vírus do herpes, incluindo para SARS-CoV-2 (FRANK *et al.*, 2021). Geralmente, nesses estudos publicados, a COVID -19 não era a principal hipótese de diagnóstico.

Dos estudos disponíveis, a maioria das análises do LCR não mostrou a presença do RNA do SARS-CoV. No entanto, houve uma pequena fração de relatos de caso que mostraram a presença do RNA no líquido e RT-PCR positivo; e estava ausente, ou não, no swab nasal (DOMINGUES *et al.*, 2020; MORIGUCHI *et al.*, 2020). Apenas alguns estudos mostraram a presença concomitante do vírus em swabs nasais, bem como no LCR (HUANG *et al.*, 2020; TANDON *et al.*, 2021).

Assim como a pesquisa do líquido, todo paciente admitido em hospital com quadro clínico de inflamação e/ou infecção sistêmica, com potenciais complicações diante da pandemia da COVID-19, tende a ser submetido a exames laboratoriais mais ampliados, e isto inclui a

triagem de contagem de leucócitos, hemácias, eletrólitos, ureia e creatinina; lactato desidrogenase, proteína C-reativa; dímero D. Além do PCR do SARS-CoV-2 de um swab nasofaríngeo (PUCCIANI-SOHLER *et al.*, 2020; BRUCKI *et al.*, 2020; ESPÍNDOLA *et al.*, 2021).

Muitas vezes, os testes séricos dos estudos pesquisados incluíram também marcadores para doenças autoimunes (fator antinuclear), vasculite (anticorpo citoplasmático de neutrófilos e teste de crioglobulina) e sorologia (sorologia para HIV, sífilis, hepatite B e hepatite C), dentre outros (BRUCKI *et al.*, 2020; ESPÍNDOLA *et al.*, 2021; DIAS *et al.*, 2022; DOMINGUES *et al.*, 2020; FRANK *et al.*, 2021).

5.2.4 Exames de imagem e complicações encefálicas (classe 03).

O vocabulário típico da classe 3 permitiu a contextualização do entendimento sobre o conteúdo “exames de imagem e complicações encefálicas”, responsável por 18,29% dos segmentos de texto analisados no âmbito do corpus. Denotou como vocábulos significativos: **ressonância magnética; tomografia computadorizada; substância branca, cerebral, isquêmico.**

A relação de palavras como: ressonância magnética, tomografia computadorizada, substância branca, cerebral e isquêmico quando classificadas e uma classe, reportam-se ao conteúdo de que, a partir dessa classificação, pode-se ter métodos de imagens confiáveis para investigação de complicações ou topografar possíveis síndromes neurológicas cerebrais; assim como, contribuir para o diagnóstico, de lesões isquêmicas ou imunomediadas. Também é possível perceber que o conteúdo dos métodos diagnósticos por imagem, mostram que as características neurológicas de pacientes com COVID-19 foram variáveis. Essa percepção é contextualizada nos textos a seguir:

“...pacientes com recuperação **tardia** do nível de consciência, após retirada da sedação associada a **tomografia_computadorizada** de infecção grave por covid_19, que apresentaram_lesões_multifocais da **substância_branca compatíveis** com o diagnóstico de encefalomielite disseminada **aguda...**” (Estudo 2).

“...um caso de acidente vascular **cerebral isquêmico envolvendo** o território da **artéria cerebral média direita** com irregularidade na **artéria cerebral média direita** e **lesão** de bulbo de olfativo, **evidenciadas** em **tomografia_computadorizada** de casos com **lesão** de acidente vascular **cerebral** antigo **anterior**, sem **relação** com covid_19...” (Estudo 11).

“...sete de cinquenta e oito indivíduos apresentaram_doença_cardiovascular em **ressonância_magnética cerebral**, seis com **hemorragia** intracraniana e um com ataque **isquêmico** transitório...” (Estudo 16).

A discussão da classe 03, perpassa pela literatura que relatam fatores relacionados a estes importantes instrumentos de imagens para auxílio diagnóstico. Os achados radiológicos do sistema nervoso central tendem a aparecer 1 a 2 semanas após o início dos sintomas respiratórios, com os estudos iniciais frequentemente sendo não notáveis (MULLAGURI *et al.*, 2021).

É comum a pesquisa dos quadros neurológicos com tomografia computadorizada de crânio, sem ou com contraste, por melhor acessibilidade (REINAUX *et al.*, 2022). Porém, Mullaguri *et al.* (2021) afirmam que a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) é o exame de eleição na suspeita de encefalite, lesões isquêmico agudo/subagudo, do sistema de irrigação arterial por possuir achados comuns de hiperintensidades cerebrais e cerebelares bilaterais em sequências de T2 e recuperação de inversão atenuada por líquido (FLAIR) associadas a micro hemorragias e, ocasionalmente, à difusão restrita, termos técnicos de captação de imagem da RNM, alguns desses termos, destaque na terceira classe.

MEO *et al.* (2021) relatam que a RNM deve descartar as manifestações neurológicas e sensoriais especiais entre os pacientes com SARS-CoV-2. O teste de RNM permite realizar o estudo morfológico do encéfalo, com identificação precoce de qualquer lesão do parênquima cerebral ou comprometimento de nervos cranianos associados à COVID-19, detectados por exame clínico (VARGAS *et al.*, 2020).

No estudo de Duarte *et al.* (2022) todos os achados de imagem neurovascular foram relacionados ao acidente vascular cerebral isquêmico. Agarwal *et al.* (2020) relata que o AVC isquêmico continua sendo o subconjunto mais comum de manifestações neurológicas da COVID-19, provavelmente devido ao estado de hipercoagulabilidade associada à doença.

Quanto às lesões da substância branca, estas foram relatadas em locais de conexão, confluência de fibras nervosas, como o corpo caloso ou na medula espinhal. Presente na região anterior da medula espinhal, topografia de tratos motores-sensitivos, à projeção por exemplo, do trato corticoespinhal, notavelmente em pedúnculos cerebelares. Huang *et al.* (2021) encontraram 5 casos demonstrando doença específica da coluna lateral e dorsal. Todas essas alterações podem estar associadas à doença desmielinizante, como a mielite transversa aguda, Síndrome de Guillain-Barré, mielite flácida aguda, dentre outras (FREITAS *et al.*, 2021; ARAGÃO *et al.*, 2021; RADMANESH *et al.*, 2020; ALI *et al.*, 2021).

5.3 Análise Fatorial por correspondência (AFC)

Por meio das classes oriundas do dendrograma foi possível analisar a inter relação de cada classe. Deste modo, por meio da Análise Fatorial por Correspondência (AFC), representado pela figura 03, foi possível fazer uma associação entre as palavras das classes agrupando-as em quatro categorias reconhecida pelas forças de associações. Observa-se que as palavras que formam as diversas classes apresentam-se justapostas no centro do plano fatorial, se ramificando tenuamente para os pontos mais periféricos.

Do modelo apresentado, dois fatores representam 43,2% e 29,54%, que estão representados nos eixos fatoriais, respectivamente. A visão bidimensional apresenta claramente quatro áreas distintas, que estão diretamente associadas às quatro classes.

As quatro áreas dos quadrantes foram nomeadas por termos que expressam o sentido de compreensão dos segmentos de texto e sua distribuição nos remete a uma aproximação ou afastamento entre as classes. No quadrante F1 e F2 as associações foram mais fortes seguido de enfraquecimento dessas associações até chegar a mais fraca associação, quadrante -F1 e -F2.

As associações mais fortes, encontradas na área fatorial F1 e F2, evidenciaram palavras classificadas pelo dendrograma como classe 3, de representatividade forte para exames de imagens e complicações. Os segmentos de textos da classe, com palavras de destaque de conteúdo são: **difusão, isquêmico, crânio, substância_branca, subagudo, ressonância_magnética, tomografia_computadorizada, envolver, artéria e Imagem**, dentre outras.

Nessa área fatorial referente as complicações, próximo ao eixo fatorial ainda pode ser encontrada palavras da classe 02, de fraca representatividade, porém, de alta aproximação entre as diversas classes. Dessa aproximação surgem termos, como: **diagnóstico, recuperação, queixa, médico, ocular, sétimo_dia e metilprednisolona**.

Foi percebido na análise fatorial das áreas de forte associação (F1 e F2), a reafirmação do uso da tomografia computadorizada ou ressonância magnética para visualizar acometimentos de lesões diversas, vinculadas neste quadrante principalmente a lesões encefálicas.

Sobre o exposto, pode-se discutir que os exames radiológicos realmente possuem importância na identificação de complicações. Além da pesquisa pelos exames de crânio e medula espinhal, Zhu *et al.* (2020) afirmam que a radiologia de tórax, seja a tomografia computadorizada (TC) ou radiografia simples são comumente realizados e os achados típicos do importante processo inflamatório, são as imagens de opacidades em vidro fosco bilaterais multifocais ou consolidação com espessamento de septos interlobulares e vasculares nas áreas periféricas dos pulmões (ZHU *et al.*, 2020).

A área fatorial -F1 e F2, apresentou influências de reconhecimento para diagnóstico diferencial e epidemiologia, indicando associação menos forte entre os conteúdos. Formada por segmentos de texto pertencentes principalmente a classe 04 (roxo) e classe 02 (verde): As palavras dessas classes estão mais próximas, tais como: **febre, mulher, sexo, homem, mialgia, náuseas, síncope, sonolência, dispneia, diarreia, idade_média, anosmia e hospital**, entre outras. O vínculo entre as classes citadas permite a compreensão do referido quadrante.

A compreensão das palavras da área fatorial -F1 e F2, refere-se as manifestações gerais de quadros clínicos semelhantes a diversos eventos patológicos. Diante da pandemia da COVID-19, alguns desses sintomas se tornaram pilares clínicos para suspeita diagnóstica. Associado a pacientes com idade média mais avançada e com necessidade de hospitalização e cuidados mais intensivos.

Sobre esse segmento de texto, pode-se discutir que é sabido que o SARS-CoV-2 tem inúmeras características clínicas, algumas ainda desconhecidas e consequências importantes para o organismo durante a sua evolução natural. O reconhecimento urgente e a familiaridade com possíveis condições neurológicas são imperativos (PINNA *et al.*, 2020). Os sintomas neurológicos não devem ser subestimados (AMANAT *et al.*, 2021). É importante relacionar todas as manifestações possíveis para controlar os danos, e ajudar no manejo clínico desses pacientes (SOUSA *et al.*, 2020; PINNA *et al.*, 2020).

Seguindo com a análise dos quadrantes, a área fatorial F1 e -F2 demonstra uma associação fraca de palavras de representatividade para exames complementares e diagnóstico. Palavras pertencentes a classe 1 do dendrograma, preenchem por quase totalmente o quadrante fatorial referido. De forma bem discreta, próximo ao centro fatorial tem-se a contribuição da classe 3 e classe 2, na construção desse quadrante. Os segmentos de textos desse quadrante fatorial, com palavras de destaque de conteúdo são: **Líquido, cefalorraquidiano, normal, exame, teste, positivo, proteína_c_reativa, covid_19, confirmar, cerebral e mostrar**, dentre outras.

A compreensão do conteúdo referente ao quadrante da área fatorial F1 e -F2, reafirma a importância da investigação do liquor na pesquisa laboratorial diante de quadros neurológicos suspeitos. Associado a esta pesquisa, os outros métodos de diagnóstico da COVID-19 tiveram representatividade, e nesse sentido, demonstra manter também a pesquisa da COVID-19 pelo swab nasal, solicitação de sorologias, exames de pesquisa inflamatória, para confirmar a doença diante de testes positivos e afastar se possível quanto negativo ou normal.

Diante dessas palavras é necessário seguir uma triagem padronizada de investigação clínica. Pesquisa de liquor, de sangue ou de outro sítios de contaminação associados a suspeita clínica. Wang et al. (2020) faz discussão desse conteúdo, e o mesmo corrobora com

os nossos resultados, que a triagem padronizada de pacientes sintomáticos ou assintomáticos deve ser realizada usando amostras respiratórias superiores, como swabs nasofaríngeos, orofaríngeos, lavado/aspirado nasofaríngeo ou aspirado nasal (WANG et al., 2020).

Na suspeita da COVID-19, necessita-se realizar anamnese mais ampla, pesquisa de sinais vitais, como a saturação de oxigênio, dentre outros e observar se o paciente irá necessitar de uma assistência médica mais intensa em relação ao quadro clínico (ZHANG et al., 2020).

A área fatorial do quadrante -F1 e -F2 possui as mais fracas associações entre os seus componentes. O quadrante tem influência de reconhecimento para fatores de risco e manifestações clínicas. É um quadrante que tem equilíbrio de distribuição das classes no plano fatorial. O conteúdo pertence a classe 1, classe 2 e classe 4. Os segmentos de textos desse quadrante com palavras de destaque de conteúdo são: **ano, masculino, tosse, intenso, relato, cefaleia, dor, dispneia, moderado, diplopia, infecção, swab e clínico**, dentre outras.

A compreensão do conteúdo referente ao quadrante da área fatorial -F1 e -F2, reafirma algumas das principais manifestações clínicas gerais e quais os conteúdos de manifestações neurológicas são comuns. Todos os sintomas apresentados podem estar presentes em quadros neurológicos pela COVID-19. A palavra ano e masculino reportam a percepção de fatores de riscos, tendo o sexo masculino e idade mais avançada relacionados a quadros neurológicos vinculados a fatores cardiovasculares.

Pode-se discutir referente aos riscos cardiovasculares, que estes estão vinculados principalmente ao acometimento dos AVCs (DIAS et al., 2022). Os mecanismos subjacentes às manifestações da doença cerebrovascular na COVID-19 são multifatoriais. Por esse motivo, há relatos de AVC agudo associado à COVID-19 não apenas em indivíduos com fatores de risco, mas também na população mais jovem (DIAS et al., 2022; GAMA et al., 2020).

Entretanto, a maioria dos pacientes com AVC apresentava fatores de risco para doença vascular e 42% tinham história prévia de AVC (ROCHA-FILHO et al., 2022). O padrão de oclusão de grandes vasos e infartos multiterritoriais sugere que trombose cerebral e/ou tromboembolismo poderiam ser possíveis causas da doença associada a COVID-19 (NANNONI; GROOT; BELL; MARKUS, 2021).

Na região central do eixo fatorial, observa-se predomínio de palavras representadas pela classe 1 e classe 2. Os segmentos de texto com destaque de conteúdo são: **metilprednisolona, intravenoso, diagnostico, neurológico, capacidade, covid-19, internação, início, hipertensão e dois_dias**, dentre outras.

Esse entrelaçamento de palavras de boa representatividade contribui para a confluência de conteúdo sobre o tratamento de doenças neurológicas complicadas. Conteúdo sobre o tempo de evolução dos sintomas, como por exemplo, a percepção da palavra

dois_dias. O potencial de gravidade dos casos de manifestações neurológicas provenientes da COVID-19, com a percepção do conteúdo internação, intravenoso, hipertensão.

Diante do conteúdo da região central do eixo fatorial, pode-se discutir que o perfil observado foi de que pacientes com infecção grave, com comorbidades, eram mais propensos a disfunção de múltiplos órgãos e sintomas neurológicos, incluindo doença cerebrovascular aguda, polirradiculopatias ou encefalite, entre outras complicações neurológicas e ocorrem em uma proporção significativa de pacientes (PALIWAL *et al.*, 2020; KATYAL *et al.*, 2020; ARAÚJO *et al.*, 2021).

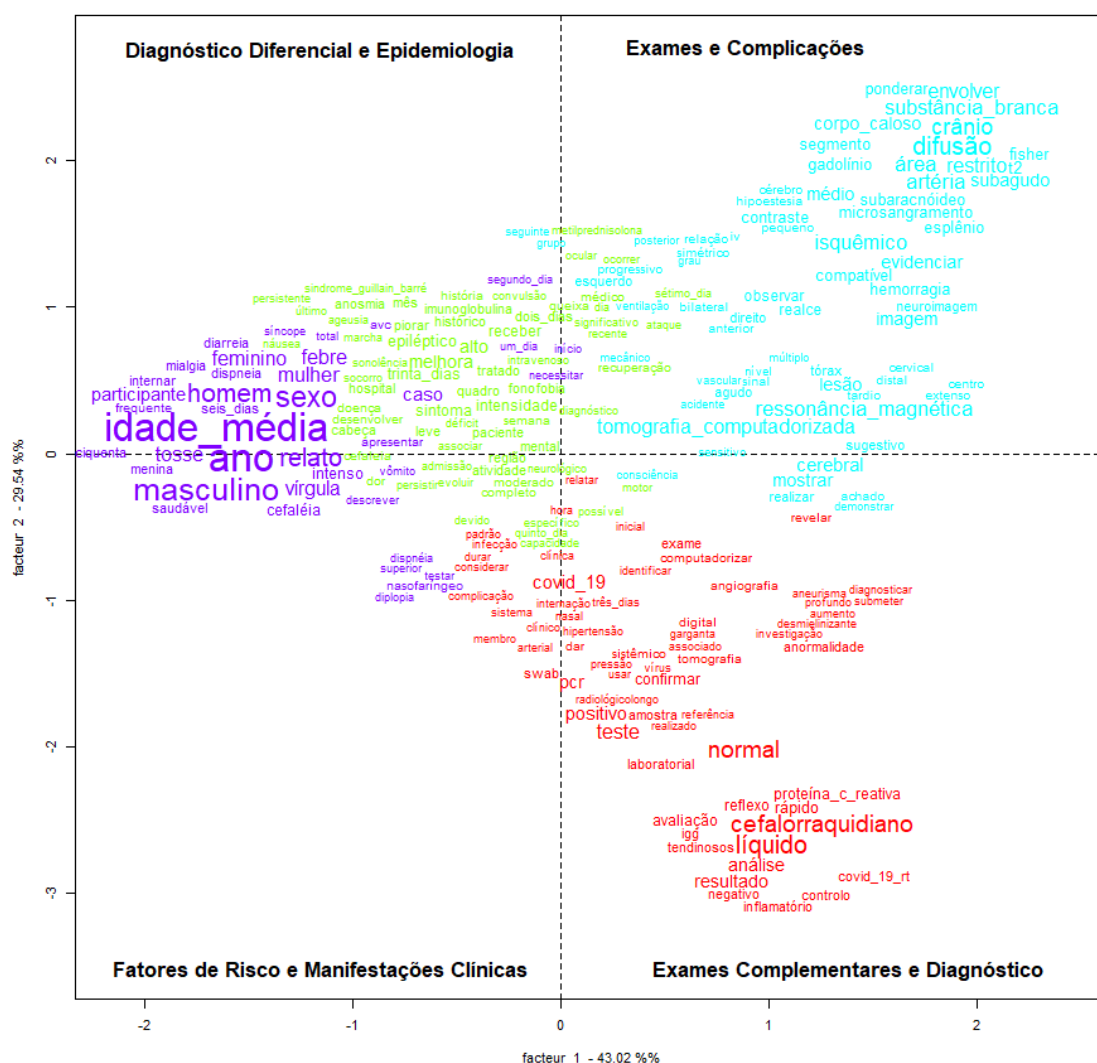


Figura 03: Análise Fatorial por Correspondência das manifestações clínicas, decorrentes da Covid-19 no Brasil, entre 2019 a 2022.

5.4 Análise da Similitude

A análise da similitude, foi construída por 8 grupos de palavras. O Corpus Textual foi separado em segmentos de textos, que se agrupa pelas cores diferentes de cada relação por semelhança de conteúdo.

Os 8 grupos do gráfico de similitude, têm um fio condutor reconhecendo relações fortes de conteúdo envolvendo as palavras **paciente, covid-19, tomografia_computadorizada, apresentar, sintoma, neurológico, ano, exame, mostrar, caso**. As palavras citadas de grande similitude, estão correlacionadas ao entendimento de que os pacientes com COVID-19, no qual apresentem sintomas neurológicos é mandatório a realização do exame de tomografia computadorizada, destinado a topografar e mostrar as possíveis lesões dos casos clínicos.

Expressões estas que estabelecem conexões importantes com os grupos de palavras, apesar de poder também apresentar palavras fracas com essa relação. Na figura 04 foi visualizado que essas expressões condutoras se agrupam a outras palavras entre si, de acordo com as relações específicas de cada grupo.

A partir da ramificação da palavra **paciente**, muito representativa na figura 04, esta palavra se relacionou com **sintoma, cerebral e neurológico** com forte conexão. Outras palavras que tiveram aproximação com a palavra paciente foram **internação, agudo, tratado, terapia, semana, normal** pertencente ao grupo vermelho. Outra palavra de destaque no grupo vermelho foi a palavra cerebral que estreitou relação com **lesão, isquêmico, imagem, melhora**.

A percepção do conteúdo da similitude das palavras apresentadas anteriormente, nos remete que pacientes com COVID-19 com manifestações neurológicas, principalmente são acometidos por sintomas cerebrais, casos geralmente agudos, que necessitam de internação hospitalar, com terapia de suporte e tratamento intensivo, por tempo prolongado de semanas. As lesões cerebrais comuns são as isquêmicas, com imagens sugestivas.

Representando o grupo verde escuro, tem o destaque da palavra **sintoma**. Está ainda faz interseção com a palavra **melhora** do grupo vermelho. Em torno de **sintoma** temos palavras próximas que compartilham entendimento, **início, respiratório, mês, relatar**. Este pequeno conjunto de palavras, expressa a percepção que os sintomas respiratórios melhoram em até 01 mês após início do relato, tornando na maior parte dos casos, sintomas autolimitados.

Diante do grupo roxo, tem-se destaque a palavra **neurológico**. A partir dela, percebe-se conexão entre as palavras **exame, sinal, bilateral, laboratorial, reflexo, resposta, força, motor**. A percepção do grupo roxo é feita com entendimento de que o exame neurológico é realizado de forma bilateral, pois o exame é comparativo. Com o objetivo de demonstrar sinais

clínicos que possam estar associados a comprometimento de força motora; revelar exacerbação de reflexos tendinosos, comuns nas lesões cerebrais, associado a pesquisa de exames laboratoriais para compreensão melhor desses casos.

A palavra **paciente** tem aproximação importante também com as palavras **ano e apresentar**. Apresentar é o termo de maior representatividade no grupo de cor Ciano. As palavras que tiveram aproximação nesse grupo foram **doença, febre, tosse, leve, anosmia, dor, progressivo, cabeça**. A percepção do conteúdo da similitude das palavras apresentadas, demonstram a apresentação das manifestações clínicas comuns dos quadros corriqueiramente considerados leves da infecção pela COVID-19. Demonstram tanto sintomas gerais, quanto a presença de cefaleia e anosmia, representantes mais comuns das manifestações neurológicas.

Em torno da palavra **ano**, tem-se palavras próximas que compartilham semelhanças, representadas no grupo lilás por: **homem, masculino, idade_média, cefaleia, intenso, sexo, feminino, caso**. A percepção do conteúdo desse grupo reafirma a problemática das questões epidemiológicas na COVID-19, sendo que indivíduos com idade mais avançada, na presença de quadros de cefaleia intensa, por exemplo, está fazendo parte de sintomas neurológicos com risco epidemiológico de alterações cardiovasculares, como os AVCs.

Ainda a partir da palavra-chave **paciente** e de sua conexão com a palavra **covid-19**, no grupo verde claro, esse conjunto semântico é representado por palavras como **infecção, pcr, swab, confirmar, positivo, negativo, realizar, devido, dar, diagnóstico**. O entendimento do conteúdo desse grupo é referente a triagem de diagnóstico para COVID-19. Realizada a partir da suspeita da infecção, solicitado o RT-PCR por meio do teste de swab nasal, exame utilizado para confirmar como positivo ou normal como negativo e possibilitar o devido diagnóstico.

Na interseção entre o grupo verde claro e laranja, verifica-se com grande representatividade a palavra **tomografia_computadorizada**. Ela possui conexões estreitas com os dois grupos referidos. Referente as conexões de tomografia_computadorizada com o grupo laranja, as palavras representadas nesse conjunto são: **tórax, mostrar, observar, artéria, moderado, grau, anormalidade, ressonância_magnética, computadorizada**. A percepção do conteúdo exposto, reflete a importância que a tomografia computadorizada tem na investigação clínica do diagnóstico da COVID-19 e na capacidade de mostrar, identificar anormalidades à nível de tórax ou lesões do tipo arteriais a nível cerebral de grau moderado, podendo ser auxiliado pela ressonância magnética na pesquisa de lesões menores ou complexas do parênquima cerebral ou medular.

Mantendo o alinhamento do fio condutor das palavras de forte representatividade na similitude, a palavra **Covid-19** se conecta bem com palavras do grupo azul escuro. Este grupo possui as palavras: **líquido, cefalorraquidiano, análise, mg, dl**. Esse conjunto de palavras,

explora o entendimento que a pesquisa do líquor e de seus componentes faz parte do diagnóstico das manifestações neurológicas ocasionadas pelo COVID-19.

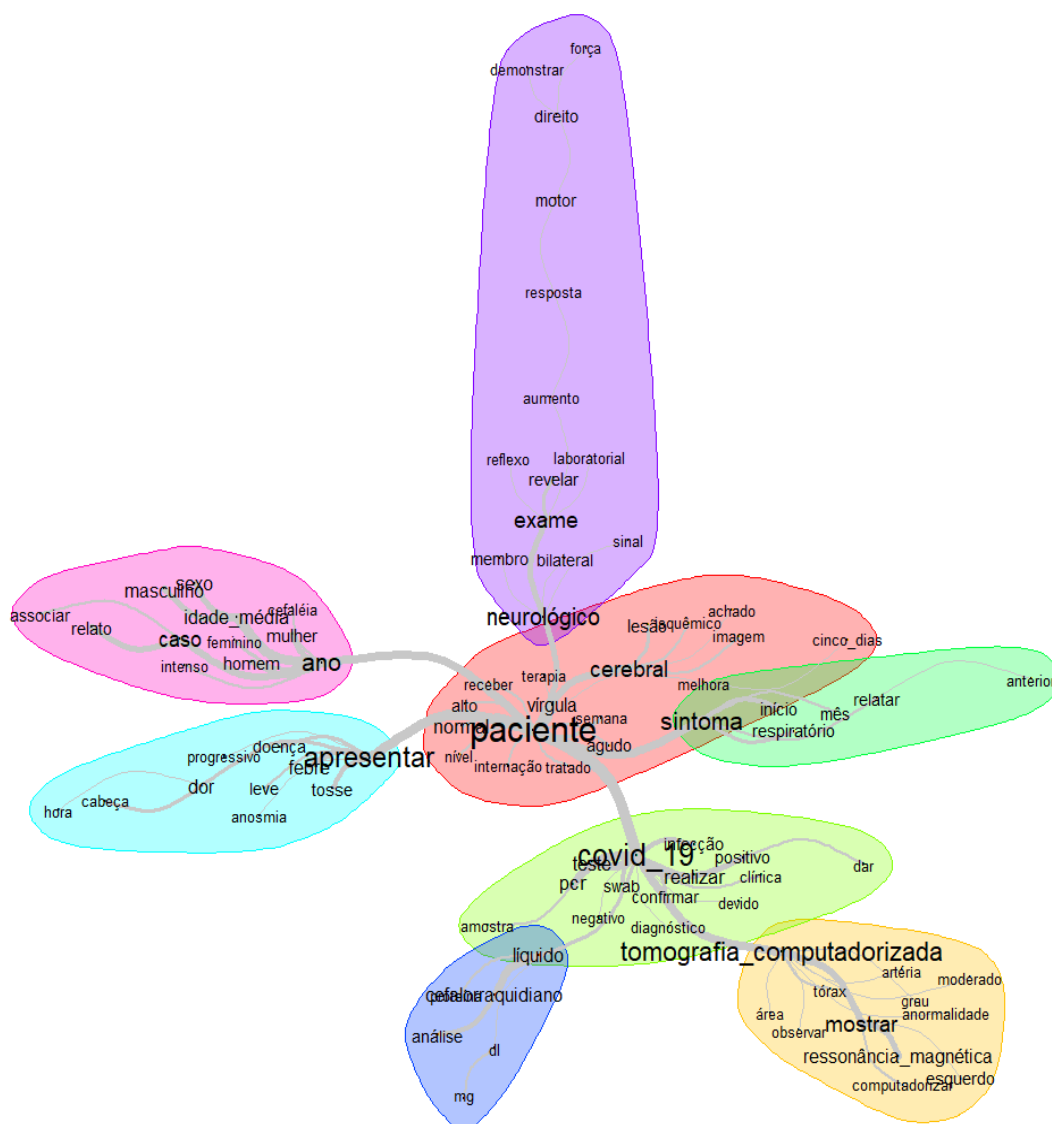


Figura 4: Análise de Similitude das manifestações clínicas, decorrentes da Covid-19 no Brasil, entre 2019 a 2022.

A figura 4 da similitude teve a palavra paciente com um dos pilares do fio condutor de semelhança promovendo a ligação entre os diversos grupos. Diante dos resultados obtidos na análise de similitude, pode-se discutir algumas percepções estabelecidas.

De acordo com o que foi percebido, a literatura corrobora que em algumas situações, após semanas do quadro inicial crítico de síndrome respiratória pelo Sars cov-2, os pacientes evoluíram com lesões predominantemente cerebrais. encefalopatias, acidentes vasculares

encefálicos, quando os quadros neurológicos iniciais eram normais ou incipientes; os sintomas após tempo de internação. A origem aventada nos artigos é que a situação poderá estar envolvida pelos mecanismos de perpetuação da cascata inflamatória e dos mecanismos fisiopatológicos de inflamação vascular, visualizados em alguns pacientes críticos (NERSESJAN *et al.*, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2021; TONKAL *et al.*, 2022).

Em relação as lesões cerebrais isquêmicas, a literatura comenta principalmente sobre o acometimento dos AVCs, que podem evoluir com síndrome hemiplégica; comprometimento estrutural na condução do estímulo nervoso pelo nervo periférico, a partir da perda de inibição piramidal, e consequente redução/ falha na resposta motora, assim, persistindo sintomas residuais (DIAS *et al.*, 2022; SCALA *et al.*, 2022).

De forma distinta, contrapondo a percepção dos resultados, alguns autores relatam que a presença de cefaleia intensa, não teve significância estatística, como potencial para elevação de risco para eventos cardiovasculares. A intensidade foi leve a moderada e as cefaleias foram bem controladas com analgésicos simples. Não foram relatados comprometimentos funcionais entre os indivíduos afetados devido às cefaleias. (AMANAT *et al.*, 2021).

Apesar de grande parte das vezes, a cefaleia não estava relacionada a síndromes neurológicas graves, os estudos demonstram que a cefaleia não é um problema menor, mas um sintoma significativo da COVID-19 (GARCÍA-AZORÍN *et al.*, 2021).

As manifestações neurológicas geralmente ocorrem durante os primeiros dias dos sintomas COVID-19. Em certos pacientes, alguns desses sintomas podem persistir além da fase aguda da doença (ROCHA-FILHO *et al.*, 2022). O diagnóstico da infecção no início do curso da doença é essencial para minimizar o risco de surtos em larga escala em hospitais e comunidades locais (OCHANI *et al.*, 2021).

De acordo com as manifestações clínicas gerais da COVID-19, a literatura demonstra seu tropismo pelo sistema respiratório, e/ou pródromos virais comuns, na maior parte das vezes autolimitado, podendo ser sintomas leves, associado as manifestações de componentes neurológicos mais comuns como cefaleia, acometimento do bulbo olfatório (AGARWAL *et al.*, 2020; TANASSA *et al.*, 2020).

Quanto ao exame físico neurológico, geralmente este não apresenta déficit motor, exame semiológico normal, incluindo os reflexos profundos tendinosos e os reflexos superficiais. As alterações do tecido neurológico descritas, por vezes, podem ajudar o diagnóstico diferencial entre COVID-19 e as outras infecções (ROCHA-FILHO *et al.*, 2022).

Ainda em torno da palavra paciente, sobre a triagem diagnóstica para COVID-19 confirma o processo de suspeita clínica, a necessidade de aguardar o tempo correto de coleta da amostra de swab nasal, na fase aguda entre 3 ao 7 dia preferencialmente de sintomas, e caso positivo, confirma o processo infeccioso pela COVID-19 (LEE *et al.*, 2021).

A conexão de similitude sobre a abordagem diagnóstica por imagem na COVID-19, tem a tomografia computadorizada como principal exame a ser executado. A ressonância nuclear magnética também possui boa representatividade. Pode-se discutir que são exames utilizados para estratificação de complicações nas síndromes respiratórias (topografia de tórax) e neurológicas que principalmente cursam com alteração do nível de consciência ou déficit motor, sensorial. Sítio de investigação predominante na região lombar-sacral, crânio ou medula espinhal (ZHU *et al.*, 2020; BLANCO *et al.*, 2021).

Quando referente aos exames laboratoriais, principalmente por forte ligação com a palavra Covid-19, tem-se nos resultados a pesquisa do líquido. A avaliação do líquido foi solicitado em todos os casos que investigaram as síndromes neurológicas relacionadas a COVID-19. Desde o aspecto, celularidade, concentração de proteínas (mg/dl), glicose (mg/dl), presença de sangue, dentre outros parâmetros (ESPÍNDULA *et al.*, 2021). Os achados do LCR na COVID-19, geralmente tem predomínio de proteína elevada, pleocitose com predomínio de linfocitose leve (TANDON *et al.*, 2021).

6. CONCLUSÃO

Diante do exposto, o presente estudo fez análise qualitativa da percepção dos conteúdos vinculados aos achados clínico-neurológicos identificados nas publicações referentes ao COVID-19 no Brasil.

Pode-se concluir que as manifestações neurológicas que estiveram vinculadas a COVID-19, evidenciaram fatores de risco como a idade mais avançada e complicações associadas a fatores cardiovasculares, principalmente associadas as lesões isquêmicas.

Embora a doença respiratória seja predominante, as apresentações neurológicas tiveram incidência de destaque, com grande variabilidade de sintomas, presença de prognóstico incerto, principalmente quando esses pacientes tinham sintomas que necessitavam de hospitalização, como: tosse, febre, cefaleia e anosmia; que inicialmente, demonstraram o tropismo da COVID-19 pelo sistema respiratório. Entretanto, a cefaleia e anosmia já se representavam como os sinais iniciais mais encontrados das manifestações neurológicas.

Na investigação clínica foi necessário realizar exames e quando laboratoriais, com ênfase dada na pesquisa do líquido e de seus componentes. E quanto aos exames de imagens, verificou-se que a tomografia computadorizada e a ressonância magnética têm lugar de destaque na investigação de lesões da COVID-19 para mostrar acometimento respiratório e/ou comprometimento cerebral, sendo constantemente reafirmados no texto a necessidade de investigação por esses exames de imagens.

Em relação ao tratamento, diante de síndromes neurológicas vinculadas a COVID-19 não foi percebido conduta específica. Os antivirais e as medicações de suporte clínico foram comuns a outras etiologias. Verificando assim, apresentação clínica por todo o sistema nervoso, com sintomas desde leves aos mais graves. Destaca-se que as forças fatoriais acrescentaram a necessidade da suspeição clínica e reconhecimento precoce do diagnóstico diferencial, relacionado principalmente as infecções graves.

Novos estudos são necessários para identificar outras percepções, em relação ao amplo espectro de associações e relações entre os sintomas neurológicos da COVID-19 e suas capacidades neuropatológicas, com ênfase em idoso com comorbidades cardiovasculares.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABASSI, Z. A.; ASSADY, S.; KHOURY, E. E.; HEYMAN, S. N. Angiotensin converting enzyme 2 an ally or a Trojan horse? Implications to SARS-CoV-2-related cardiovascular complications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; 318: H1080-H1083.
- ABILDÚA, M.J.; ATIENZA, S.; CARVALHO, M. G.; ERRO, A. M. E.; IMAZ, A. L.; FREIRE A. E, et al. Encephalopathy and encephalitis during acute SARS-CoV-2 infection. Spanish Society of Neurology COVID-19 Registry. Registro de la Sociedad Española de Neurología SEN COVID-19. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;36(2):127-134.
- ACHAR, A.; GHOSH, C. COVID-19-associated neurological disorders: the potential route of CNS invasion and blood-brain barrier relevance. *Cells*. 2020;9(11):2360.
- AGGARWAL, K; AGARWAL, A.; JAISWAL, N; DAHIYA, N.; AHUJA, A.; MAHAJAN, S.; et al. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241661.
- AHMAD, F.; AHMED, N.; PISSARIDES, C.; STIGLITZ, J. Why inequality could spread COVID-19. *Lancet PublicHealth* 2020;5(5):e240.
- ALI, L.; MOHAMMED, I.; ZADA, Y.; SALEM, H.; IQRAR, A. COVID-19-Associated Acute Transverse Myelitis: A Case Series of a Rare Neurologic Condition. *Cureus*. 2020;13(10):18551.
- ALTMANN, D.M.; BOYTON, R.J. Decoding the unknowns in long covid. *BMJ*. 2021;372 (32).
- AMANAT, M.; REZAEI, N.; ROOZBEH, M., et al. Neurological manifestations as the predictors of severity and mortality in hospitalized individuals with COVID-19: a multicenter prospective clinical study. *BMC Neurol*. 2021;21(1):116.
- ANILKUMAR, A; TAN, E; CLEAVER, J; MORRISON, H.D. Isolated abducens nerve palsy in a patient with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *J Clin Neurosci*. 2021;89:65-67.
- ANJOS, P.R.C.; VASCONCELOS, M.F.T.; COSTA, F.B.S.; BRITO, L.A.; TORRES, D.M.; MOURA, A.E.F., et al. Characterization of Headache in COVID-19: a Retrospective Multicenter Study. *Mol Neurobiol*. 2021;58 (9):4487-4494.
- AQUINO, E.M.L.; SILVEIRA, I.H.; PESCARINI, J.M.; AQUINO, R.; SOUZA-FILHO, J. A.; ROCHA, A.S., et al. Social distancing measures to control the COVID-19 pandemic: potential impacts and challenges in Brazil. *Cien Saude Colet*. 2020;25 (supl 1):2423-2446.
- ARAGAO, M.F.V.V.; LEAL, M.C.; ANDRADE, P.H.P. Clinical and Radiological Profiles of COVID-19 Patients with Neurological Symptomatology: A Comparative Study. *Viruses*. 2021;13(5):845.
- ARAÚJO, L.A; VELOSO, C.F; SOUZA, M.C; AZEVEDO, J.M.C; TARRO, G. The potential impact of the COVID-19 pandemic on child growth and development: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(4):369-377.
- ATLURI, P.; VASIREDDY, D.; MALAYALA, S. COVID-19 Encephalopathy in Adults. *Cureus*. 2021;13 (2):13052.

AYUNINGTYAS, T.; NATADIDJAJA, R.I.; OCTAVIANI, C.; SAHLI, F.; ADLANI, H. Confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 encephalitis in cerebrospinal fluid: a case report. *J Med Case Rep.* 2022;16(1):154.

BADEN, L.R; SAHLY, H.M; ESSINK, B; KOTLOFF, K; FREY, S. NOVAK, R. et al.. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-416.

BAEK J.H.; SEO, Y.B.; CHOI, W.S.; KEE, S.Y.; JEONG, H.W.; LEE, H.Y.; et al. Guideline on the prevention and control of seasonal influenza in healthcare setting. *Korean J Intern Med* 2014;29(2):265–280.

BAKER, D.; AMOR, S.; KANG, A.S.; SCHMIERER, K.; GIOVANNONI, G. The underpinning biology relating to multiple sclerosis disease modifying treatments during the COVID-19 pandemic. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2020.

BARAL, R; ALI, O; BRETT, I; REINHOLD J, VASSILIOU VS. COVID-19: a pan-organ pandemic. *Oxf Med Case Reports.* 2020(12):107.

BARDIN, L. Práticas. Análise de Conteúdo. São Paulo, Brasil, 2011.

BEN-DAVID, G.S; HALACHMI-EYAL, O; SHYRIAIEV, H. BRIKMAN S, DORI G, BRISCOE D. Diplopia from abducens nerve paresis as a presenting symptom of COVID-19: a case report and review of literature. *Arq Bras Oftalmol.* 2022;85(2):182–5.

BLANCO, J. R; COBOS-CEBALLOS, M. J.; NAVARRO, F.; SANJOAQUIN, I.; ARNAIZ DE LAS REVILLAS, F. UGEDO, J.. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clinical microbiology and infection Diseases.* 2021. 27(6), 892–896.

BÖGER, B.; FACHI, M.M.; VILHENA, R.O.; COBRE, A.F.; TONIN, F.S.; PONTAROLO R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control.* 2021;49(1):21-29.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C.A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade: Belo Horizonte*, v.5, n. 45 11, p. 121-136, 2011. BRUCKI, S.M.D.; CORAZZA, L.A.; QUEIROZ, A.P.; BARROS, M.P., TATSCH, J.F.S.; RISO, I.L., et al. Neurological complications in COVID-19 patients from Latin America. *Brain.* 2021;144(3):29.

CAMARGO, B. V.; JUSTO, A.M. IRAMUTEQ: um software gratuito para análise de dados textuais. 2013; 21(2): 513-518.

CAVALAGLI, A; PEITI, G; CONTI, C; PENATI, R; VAVASSORI, F; TAVEGGIA, G. Cranial nerves impairment in post-acute oropharyngeal dysphagia after COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56(6):853-857.

CHEN, T., WU, D., CHEN, H., YAN, W., YANG, D., CHEN, G. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368.

CHENG, H.; WANG, Y.; WANG, G.Q. Organ-protective effect o Fangio tensin converting enzyme 2 and its effecton the prognosis of COVID-19. *Journal of Medical Virology* 2020; 92: 726-730.

CONTI, P.; YOUNES, A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):339-343.

CRESWELL JW, CLARK VLP. Pesquisa de métodos mistos. São Paulo: Penso; 2013.

CRUNFLI, F., CARREGARI, V.C., VERAS, F.P.; SILVA, L.S.; NOGUEIRA, M.H.; ANTUNES, A.S.L., et al. Morphological, cellular, and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2022;119 (35).

CUNHA, P.L.P.; CUNHA, C.S.; ALVES, P.F. Manual Revisão Bibliográfica Sistemática Integrativa: a pesquisa baseada em evidências. Editora: Grupo Ânima Educação. Belo Horizonte, 2014.

DAMIANO, R.F.; NETO, D.B.; OLIVEIRA, J.V.R.; MAGALHÃES, S. J.; ALVES, J. V. R.; GUEDES, B. F., et al. Association between chemosensory impairment with neuropsychiatric morbidity in post-acute COVID-19 syndrome: results from a multidisciplinary cohort study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2023;273(2):325-333

DEWANJEE, S.; VALLAMKONDU, J.; KALRA, R.S.; PUVVADA, N.; KANDIMALLA, R.; REDDY, P.H. Emerging COVID-19 Neurological Manifestations: Present Outlook and Potential Neurological Challenges in COVID-19 Pandemic. *Mol Neurobiol.* 2021;58 (9):4694-4715.

DIAS, I. N.; SANTIAGO, L. D.; BARRETO, T.S.; AMORIM, L.S.; BAÍA, L. F. P.; CARMO, G.A., et al. Acidente Vascular Encefálico Isquêmico em paciente jovem e sem comorbidades, após infecção aguda por Covid-19: relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, 2022; 5(3):11638–11654.

DOMINGUES, R.B.; MENDES-CORREA, M.C.; MOURA, F.B.V.; SABINO, E.C.; SALARINI, D.Z.; CLARO, I.; et al. First case of SARS-CoV-2 sequencing in cerebrospinal fluid of a patient with suspected demyelinating disease. *J neurol.* 2020;267(11):3154-3156.

DRAMÉ, M.; TABUE, T. M.; PROYE, E. Should RT-PCR be considered a gold standard in the diagnosis of COVID-19?. *J Med Virol.* 2020; 92(11):2312-2313.

DUARTE, C.M., KETCHESON, D.I., EGUÍLUZ, V.M. *et al.* Rapid evolution of SARS-CoV-2 challenges human defenses. *Sci Rep.* 2022.12: 6457.

DEL RIO, C.; COLLINS, L.F.; MALANI, P. Long-term consequences of COVID-19. *JAMA.* 2020. 324(17):1723-1724.

ELLUL, M.A.; BENJAMIN, L.; SINGH, B.; LANT, S.; MICHAEL, B. D.; EASTON, A.; et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-783.

ESENWA, C.; CHENG, N.T.; LIPSITZ, E.; HSU, K.; ZAMPOLIN, R.; GERSTEN, A.; et al. COVID-19-Associated Carotid Atherothrombosis and Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(11):1993-1995.

ESPÍNDOLA, O.M.; BRANDÃO, C.O.; GOMES, Y.C.P.; SIQUEIRA, M.; SOARES, C. N.; LIMA, M.A.S.; et al. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. *Int J Infect Dis.* 2021;102:155-162.

ESPÍNDOLA, O.M.; SIQUEIRA, M.; SOARES, C.N., LIMA, M.A.S.D.; LEITE, A.C.C.B.; ARAUJO, A.Q.C., et al. Patients with COVID-19 and neurological manifestations show undetectable SARS-CoV-2 RNA levels in the cerebrospinal fluid. *Int J Infect Dis.* 2020; 96:567-569.

FELSENSTEIN, S.; HERBERT, J.A.; MCNAMARA, S.; HEDRICH, C.M. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical Immunology.* 2020; 215:108448.

FERNANDES, Q.; INCHAKALODY, V.P.; MERHI, M; MESTIRI, S; TAIB, N; EL-ELLA, D.M.A.; et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines, *Annals of Medicine*. 2022;54(1):524-540.

FERRARO, S.; TUCCORI M.; CONVERTINO, I.; VALDISERRA, G.; CAPPELLO, E.; MAGGI, F.; et al. Olfactory and gustatory impairments in COVID-19 patients: Role in early diagnosis and interferences by concomitant drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(5):2186-2188.

FINSTERER, J.; SCORZA, F.A.; GHOSH, R. COVID-19 polyradiculitis in 24 patients without SARS-CoV-2 in the cerebro-spinal fluid. *Med Virol*. 2020: 26121.

FIOLET, T.; KHERABI, Y.; MACDONALD, C.J; GHOSN, J.; PEIFFER-SMADJA, N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28(2): 202-221.

FONSECA, E.; QUINTANA, M; LALLANA, S.; RESTREPO, J.; ABRAIRA, L., et al. Epilepsy in time of COVID-19: a survey-based study. A survey-based study. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(6): 545-554.

FRANK, C.H.M.; ALMEIDA, T.V.R.; MARQUES, E.A.; SOUSA, M.Q.; FEITOZA, P.V.S.; BORBA, M.G.S.; et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection in a Pediatric Patient. *J Trop Pediatr*. 2021;67(3).

FREITAS, G.R.; FIGUEIREDO, M.R.; VIANNA, A.; BRANDÃO, C.O.; TORRES-FILHO, H.M.; MARTINS, A.F.A.; et al. Clinical and radiological features of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 meningo-encephalitis. *Eur J Neurol*. 2021;28(10): 3530-3532.

FRONTERA, J. A.; YANG, D.; MEDICHERLA, C.; BASKHAROUN, S.; BAUMAN, K.; BELL, L; et al. Trajetórias de recuperação neurológica 12 meses após hospitalização por COVID-19: um estudo longitudinal prospectivo. *Neurologia*. 2022; 99(1):33-45.

GALVÃO, C.M.; SAWADA, N.O.; TREVIZAN, M.A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2004. v.12 (3):549-56

GAMA, B.D.S.; CAVALCANTE, K.N. Pandemia do covid-19: acometimento neurológico e os impactos cerebrais. *Brazilian Journal of Health Review*. 2020. 3(6).

GARCÍA-AZORÍN, D.; SIERRA, Á; TRIGO, J.; ALBERDI, A.; BLANCO, M.; CALCERRADA, I. Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients. *Sci Rep*. 2021;11.

GAZZARUSO, C.; STELLA, N.C.; MARIANI, G; NAI, C.; COPPOLA, A.; NALDANI D., et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin. Rheumatol*. 2020.

GE, H.; WANG, X.; YUAN, X.; XIAO, G.; WANG, C.; DENG, T.; et al. The epidemiology and clinical information about COVID19. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020; 39:1011-1.

GIACOMELLI, A.; PEZZATI, L.; CONTI, F.; BERNACCHIA, D.; SIANO, M.; ORENI, L., et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Crosssectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15), 889-899.

- GONÇALVES, L.F.; GONZÁLES, A.I.; PAIVA, K.M.; PATATT, F.S.A.; STOLZ, J.V.; HAAS, P. Smell and taste alterations in COVID-19 patients: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras.* 2020; 66(11):1602-8.
- GOODLOE, T.B.; WALTER LA. COVID-19 Presenting as Encephalopathy in the Emergency Department: A Case Report. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2021;5(1):26-29.
- GRACIA-RAMOS, A.E, MARTIN-NARES, E., HERNÁNDEZ-MOLINA, G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells.* 2021;10(12):3592.
- GUAN, W.J.; NI, Z.Y.; HU, Y.; LIANG, W.H.; OU, C.Q.; HE, J.X; et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine.* 2020; 382(18):1708-1720.
- HADDADI, K.; GHASEMIAN, R.; SHAFIZAD, M. Basal Ganglia Involvement and Altered Mental Status: A Unique Neurological Manifestation of Coronavirus Disease 2019. *Cureus.* 2020;12(4).
- 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). *J Neurol.* 2021; 268 (9):3059-307.
- HELMS, J.; KREMER, S.; MERDJI, H.; CLERE-JEHI, R.; SCHENCK, M., et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;382 (23):2268-2270.
- HENRIQUES-SOUZA, A.M.; MELO, A.C.M.G.; MADEIRO, B. A. C. S.; FREITAS, L. F.; ROCHA-FILHO S.P.A.; GONÇALVES, F.G. Acute disseminated encephalomyelitis in a COVID-19 pediatric patient. *Neuroradiology.* 2021; 63(1):141-145.
- HOERTH M.T.; SMITH, A.G.; SENG, E.M. COVID-19 Neurology: A New Way of Thinking About effects of the pandemic on the Nervous System. *Neurology Clinical Practice,* 2021; 11(1).
- HU, B; GUO, H.; ZHOU, P; SHI, Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-154.
- HUANG, C.; WANH, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020; 395 (10223): 497-506.
- HUANG, H.Y.; SHAH, L.M.; MCNALLY, J.S.; ANT, T.; HUTCHINS, T.A., GOLDSTEIN, E.D., et al. COVID-19-Associated Myelitis Involving the Dorsal and Lateral White Matter Tracts: A Case Series and Review of the Literature. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021;42(10):1912-1917.
- JACKSON, D.J.; BUSSE, W.W.; BACHARIER, L.B.; KATTAN, M.; O'CONNOR, G.T.; WOOD, R.A; et al. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;146(1):203-206.
- JIN, Y.; YANG, H.; JI, W.; WU, W.; CHEN, S.; ZHANG, W.; et al. Virology, epidemiology, pathogenesis and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4):372.
- KAMI MTM, LAROCCA LM, CHAVES MMN, LOWEN IMV, SOUZA VMP, GOTO DYN. Working in the street clinic: use of IRAMUTEQ software on the support of qualitative research. *Esc Anna Nery [Internet].* 2016 [cited 2016 Nov 20];20(3):e20160069.

- KANBERG, N.; SIMRÉN, J.; EDÉN, A.; ANDERSSON, L.M.; NILSSON, S.; ASHTON, N.J.; et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up. *BioMedicine*.2021;70:103512.
- KANTONEN, J.; MAHZABIN, S.; MÄYRÄNPÄÄ, M.I.; TYNNINEN, O.; PAETAU, A.; ANDERSSON, N.; et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol*. 2020; 30(6):1012-1016.
- KIM, Y.; WALSER, S.A.; ASGHAR, S.J.; JAIN, R.; MAINALI, G.; KUMAR, A.A. comprehensive review of neurologic manifestations of COVID-19 and management of pre-existing neurologic disorders in children. *J Child Neurol*. 2021; 36(4):324-330.
- KONG, X.; KONG, F.; ZHENG, K. Effect of Psychological-Behavioral Intervention on the Depression and Anxiety of COVID-19 Patients. *Front Psychiatry*.2020;11:586355.
- KRUEGER, M.B.; MONTENEGRO, R.C.; ARAÚJO, C.P.P.; QUEIROZ, L.L., FIORENZA, R.M.; FERNANDES, S.C.J., et al. A wide spectrum of neurological manifestations in pediatrics patients with the COVID-19 infection: a case series. *J Neurovirol*. 2021;27(5):782-786.
- KUPFERSCHMIDT, K.; COHEN, J. Can China's COVID-19 strategy work elsewhere? *Science*. 2020; 367(6482):1061-1062.
- LAHLOU S. Text mining methods: an answer to Chartier and Meunier. *Papers Soc Represent* [Internet]. 2012 Disponível em: http://www.psych.lse.ac.uk/psr/PSR2011/20_39.pdf.
- LECHIEN JR, CHIESA-ESTOMBA CM, DE SIATI DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251-2261.
- LEE, R.A.; HERIGON, J.C.; BENEDETTI, A.; POLLOCK, N.R.; DENKINGER, C.M.; Performance of Saliva, Oropharyngeal Swabs, and Nasal Swabs for SARS-CoV-2 Molecular Detection: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2021;59(5):e02881-20.
- LERNER, D.K.; GARVEY, K.L.; ARRIGHI-ALLISAN, A.E.; FILIMONOV, A.; FILIP, P.; SHAH, J., et al. Clinical Features of Parosmia Associated With COVID-19 Infection. *Laryngoscope*. 2022;132(3):633-639.
- LI Z. et al. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *Frontiers of Medicine*. 2020.
- LIOTTA E.M.; BATRA A.; CLARK J.R.; SHLOBIN N. A.; HOFFMAN S.C.; ORBAN Z.S.; et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2221-2230.
- LIU, W.M.; VAN DER ZEIJST, B.A.; BOOG, C.J.P.; SOETHOUT, E.C. Aging and impaired immunity to influenza viruses: implications for vaccine development. *Hum Vaccin*.2011;7(1):94-98.
- LOGUNOV, D.Y; DOLZHIKOVA, I.V; SHCHEBLYAKOV, D.V. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021; 20 (397):671-681.
- LOPES, C.C.B.; BRUCKI, S.M.D.; PASSOS-NETO, C.E.B.; CORAZZA, L. A.; BAIMA, J.P.S.; FIORENTINO, M.D.; et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis in COVID-19: presentation of two cases and review of the literature. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(12):805-810.

- MAGAR, S.T.; GYAWALI, B.R. Otorhinolaryngological and Ophthalmological Manifestations of COVID-19 in the Pediatric Population. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020;58 (232):1093-1096.
- MAO, L.; JIN, H.; WANG, M.; CHEN, S.; HE, Q.; CHANG, J.; et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
- MENDES FRP, ZANGÃO MOB, GEMITO MLGP, SERRA ICC. Social representations of nursing students about hospital assistance and primary health care. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2016 [cited 2017 Apr 10];69(2):343-50. Available from: http://www.scielo.br/pdf/reben/v69n2/en_0034-7167-reben-69-02-0343.pdf
- MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto – Enfermagem*, v. 17, p. 758-764, 2008.
- MEO, S.A.; ABUKHALAF, A.A.; ALOMAR, A.A.; AL-HUSSAIN, F. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and neurological manifestations in SARS-CoV-2 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(2):1101-1108.
- MEPPIEL, E.; PEIFFER-SMADJA, N.; MAURY, A.; BEKRI, I.; DELORME, C.; DESESTRET, V.; et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(3):458-466.
- MORIGUCHI, T.; HARII, N.; GOTO, J.; HARADA, D.; SUGAWARA, H.; TAKAMINO, J., et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-58.
- MULLAGURI, T; SIVAKUMAR, S; BATTINENI, A; ANAND, S; VANDERWERF, J. COVID-19 Related Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalitis: A Report of Two Cases and Literature Review. *Cureus.* 2021;13(4):e14236.
- MUNIYAPPA, R.; GUBBI, S. COVID-19 pandemic, corona viruses, and diabetes mellitus. *Am. J. Physiol.* 2020; 318:736-741.
- NANNONI, S.; GROOT, R.; BELL, S.; MARKUS, H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2021;16(2):137-149.
- NATYAL, N.; NARULA, N.; ACHARYA, S.; GOVINDARAJAN, R. Neuromuscular Complications With SARS-COV-2 Infection: A Review. *Front Neurol.* 2020; 11:1052.
- NERSESJAN, V.; AMIRI, M.; LEBECH, A.M.; ROED, C.; MENS, H.; RUSSELL, L. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurol.* 2021;268(9):3086–3104.
- NETO, P.A.D.; ALVES, M.D.M.; BRITO, P.S.M.; MOREIRA, N.M.; SILVA, R.A.E.; TEIXEIRA, D.M.E., et al. Possible acute multifocal demyelinating lesions in a COVID-19 patient. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020; 78(10):666.
- NUZZO, D.; VASTO, S.; SCALISI, L.; COTTONE, S.; CAMBULA, G.; RIZZO, M.; et al. Post-Acute COVID-19 Neurological Syndrome: A New Medical Challenge. *J Clin Med.* 2021;10(9):1947.

- OCHANI, R.; ASAD, A.; YASMIN, F. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20-36.
- OLIVEIRA, F.A.A.; OLIVEIRA, F. J.R.B.; ROCHA-FILHO, P.A.S. Multiple demyelinating sensory and motor mononeuropathy associated with COVID-19: a case report. *J Neurovirol.* 2021; 27(6): 966-967.
- OLIVEIRA, I.B.; PESSO, M.S.; LIMA, C.F.; HOLANDA, J.L.; COIMBRA, P.P.A. Ischaemic stroke as an initial presentation in patients with COVID-19: evaluation of a case series in an emergency in Brazil. *Neuroradiol J.* 2021;34(4):308-312.
- OLIVEIRA, R.M.C.; SANTOS, D.H.; LIVETTI, B.C.; TAKAHASHI, J.T. Bilateral trochlear nerve palsy due to cerebral vasculitis related to COVID-19 infection. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020; 78(6):385-386.
- ONDER, G.; REZZA, G.; BRUSAFERRO, S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020; 323(18):1775-1776.
- PALIWAL, V.K.; GARG, R.K.; GUPTA, A.; TEJAN, N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;41(11):3039-3056.
- PAN, Y; ZHANG, D.; YANG, P.; POON, L.L.M.; WANG, Q. Viral load of SARSCoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (4), 411-412.
- PARIHAR J.; RIPATHI, M.; DHAMIJA, R.K. Seizures and epilepsy in times of corona virus disease 2019 pandemic. *Journal of Epilepsy Research.* 2020.
- PARSONS, T.; BANKS, S.; BAE, C.; GELBER, J.; ALAHMADI, H.; TICHAUER, M. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neurol.* 2020; 267(10):2799-2802.
- PAULA, M.C; VIALI, L; GUIMARÃES, G.T.D; GODOY, A.S. A pesquisa qualitativa e o uso de CAQDAS na análise textual: levantamento de uma década. *Internet Latent Corpus J [Internet].* 2016. Disponível em: <http://revistas.ua.pt/index.php/ilcj/article/view/4534>.
- PIAZZOLI A., et al. For the CoViD-19 Lombardia Team Delirium in patients with SARS-CoV-2 infection: a multicenter study. *J Am Geriatr Soc.* 2021; 69(2):293-299.
- PINNA, P.; GREWAL, P.; HALL, J.P.; TAVAREZ, T.; DAFER, R.M.; GARG, R., et al. Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J Neurol Sci.* 2020; 415:116969.
- PISSURNO, N.S.C.A.; LICHES, G.G.C.; SANTOS, E.J.L.D.; DRUZIAN, A.F.; OLIVEIRA, S.M.D.V.L.; PANIAGO, A.M.M. Anosmia in the course of COVID-19: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(31):21280.
- PUCCIONI-SOHLER, M; POTON, A.R; FRANKLIN, M.; SILVA, S.J.D; BRINDEIRO, R.; TANURI, A. Current evidence of neurological features, diagnosis, and neuropathogenesis associated with COVID-19. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53.
- QUIN, C.X.; MOORE, L.W; ANJAN, S. Risk of breakthrough SARS-CoV-2 infections in adult transplant recipients. *Transplantation.* 2021;105(11).

RADMANESH, A.; DERMAN, A.; ISHIDA, K. COVID-19-associated delayed posthypoxic necrotizing leukoencephalopathy. *J Neurol Sci.* 2020; 415:116945.

RATINAUD, P., & MARCHAND, P. Application de la méthode ALCESTE à de “gros” corpus et stabilité des “mondes lexicaux”: analyse du “CableGate” avec IramuTeQ. Em: Actes des 11eme Journées internationales d’Analyse statistique des Données Textuelles (835– 844). Presented at the 11eme Journées internationales d’Analyse statistique des Données Textuelles. JADT 2012, Liège.

RCROY, I.; NORDIN, S.; HUMMEL, T. Olfactory disorders and quality of life – an updated review. *Chem Senses.* 2014; 39:185-94.

RECALCATI, S; REBORA, R; ROZZINI, R; BIANCHETTI, A; BLANGIARDO, P.; MARCHEGIANI, A. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (5),212-213.

REINAUX J. C. F.; BEZERRA, K. B.; BEZERRA, A. S. A.; SANTANA, V. G.; SOUZA, D. L.; CARDOSO, S. A; et al. Neurovascular manifestations in patients with COVID-19: a case series. *Einstein (São Paulo).* 2022.

RODRIGUES, A. S. P.; SACHINSKI, G. P.; MARTINS, P. L. O. Contribuições da revisão integrativa para a pesquisa qualitativa em Educação. *Linhas Críticas*, 28, 2022. e40627. <https://doi.org/10.26512/lc28202240627>.

ROTHAN, H.A.; BYRAREDDY, S.N.A. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 2020; 109:102433.

SAMPAIO, R. F. P. A.; VOSS, L. Persistent Headache and Persistent Anosmia Associated With COVID-19. *Headache.* 2020;60(8):1797-1799.

ROCHA-FILHO, S; PEDRO AUGUSTO, et al. Neurological manifestations as prognostic factors in COVID-19: a retrospective cohort study. *Acta neurologica Belgica* vol. 122,3 (2022): 725-733.

SAMUEL, J; AHMAD, C. M.; FEIGEN, J. P. V.; ANDREW, J. K.; DAVID, J. A.; Neurological Sequelae of COVID-19. *J. Integrar. Neurosci.* 2022; 21(3), 77.

SANTANA, A.; SANTANA, D. S.; LIMA, M. S.; MOURA, J. W. S.; VANDERLEY, I. C. S.; ARAÚJO, E. C. DIFICULDADES NO ACESSO AOS SERVIÇOS DE SAÚDE POR LÉSBICAS, GAYS, BISSEXUAIS E TRANSGÊNEROS. *Rev Enferm UFPE on line.* 2020;14:e243211.

SCALA, M.R.; SPENNATO, P.; CICALA, D.; PICCOLO, V.; VARONE, A.; CINALLI, G. Malignant cerebral infarction associated with COVID-19 in a child. *Childs Nerv Syst.* 2022; 38(2):441-445.

SHARMA, A.; FAROUK, A.I.; LAL, S.K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses.* 2021;13(2):202.

SHI, S.; QIN, M.; SHEN, B.; CAI, Y.; LIU, T.; YANG, F; et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810.

SINGHAL, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020; 87(4):281–286.

SOUSA, Y.S.O.; GONDIM, S.M.G.; CARIAS, I. A. B.; MACHADO, J.M.; MACHADO, K.C. O uso do software Iramuteq na análise de dados de entrevistas. *Pesquisas e Práticas Psicossociais*.2020.15(2), 1-19.

SOUZA, F. R.; MOTTA, S.D.; SANTOS, S.D.; LIMA, J.B.; CARDOZO, G.G.; GUIMARÃES, L.S.P.; et al. Association of physical activity levels and the prevalence of COVID-19. 2021.

SOUZA, M. A. R.; WALL, M. L.; THULER, A. C. M. C ; LOWEN, I. M. V.; PERES, A. M. O uso do software IRAMUTEQ na análise de dados em pesquisas qualitativas. *Rev Esc Enferm USP*, 2018;52:e03353.

SILVA AH DE B. Impacts of the COVID-19 pandemic on theoretical-practical teaching of nursing graduation. *Research, Society and Development*. 10, 4 (Apr. 2021), e18210413924.

SUN, N.; WEI, L.; WANG, H; WANG, X; GAO, M.; HU, X., et al. Qualitative study of the psychological experience of COVID-19 patients during hospitalization. *J Affect Disord*. 2021; 278:15-22.

SUN, P.; LU, X.; XU, C.; SUN, W.; PAN, B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *Journal of medical virology* 2020; 92(6): 548-551.

TANASA I.A.; MANCIUC C.; CARAULEANU A.; NAVOLAN D.B.; BOHILTEA R.E; NEMESCU D. Anosmia and ageusia associated with coronavirus infection (COVID-19) - what is known?. *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2344-2347.

TANDON, M.; KATARIA, S.; PATEL, J.; MEHTA, T.R.; DAIMEE, M.; PATEL, V; et al. A Comprehensive Systematic Review of CSF analysis that defines Neurological Manifestations of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2021;104:390-397.

TONKAL, A.; ALAMRI, A.A.; ALMAGHRABI, S.J; MOZAHIM, N. F.; MOZAHIM, S. F.; ALSUBAIE, S. A., et al. Cranial Nerve Impairment Associated With COVID-19 Infections: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(11):e31997.

TOSCANO, G.; PALMERINI, F.; RAVAGLIA, S.; RUIZ, L.; INVERNIZZI, P.; CUZZONI, M.G. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *The New England journal of medicine*, 2020; 382 (26): 2574-2576.

URSO, L.; DISTEFANO, M.G.; CAMBULA, G.; COLOMBA, A.I.; NUZZO, D.; PICONE, P., et al. The case of encephalitis in a COVID-19 pediatric patient. *Neurol Sci*. 2022;43 (1):105-112.

VACCHIANO, V.; RIGUZZI, P.; VOLPI, L.; TAPPATÀ, M.; AVONI, P.; RIZZO, G., et al. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020;41(8):2029-2031.

VAIRA L.A.; SALZANO G.; DEIANA G.; DE RIU G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope*. 2020;130(7):1787.

VARGAS, G.J.; WINTER, D.; SCHNIPPE, R.; RODRIGUEZ, M.A.G.; MONDRAGON, J.; ESCALERA, J.P.; et al. Ageusia and anosmia, a common sign of COVID-19? A case series from four countries. *J Neurovirol*. 2020;26 (5):785-789.

VARIKASUVU, S.R.; VARSHNEY, S.; DUTT, N. Markers of coagulation dysfunction and inflammation in diabetic and non-diabetic COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):941-946.

WANG, Y.; CHEN, Y.; QIN, Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020.

WHO. World Health Organization. declares end of Public Health Emergency of International Concern regarding COVID-19 - PAHO/WHO | Pan American Health Organization. 2023.

WHO. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). China: World Health Organization – The Joint Mission. 2020a.

WHO. World Health Organization; Geneva: 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 61.

WILDER-SMITH, A.; FREEDMAN, D.O. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med.* 2020; 27(2), taaa020.

XIE, J.; TONG, Z.; GUAN, X.; DU, B.; QIU, H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA network open.* 2020;3(4):205619-205619.

XU, X.; CHEN, P.; WANG, J.; FENG, J.; ZHOU, H.; LI, X.; et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences* 2020; 63(3): 457-460.

YAN, R.; ZHANG, Y.; LI, Y.; XIA, L.; GUO, Y.; ZHOU Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444-1448.

YANG, G.; TAN, Z.; ZHOU, L.; YANG, M.; PENG, L.; LIU, J.; et al. Effects of Angiotensin II Blockers and ACE Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in patients with COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study. 2020; 76:51-58.

YAVARPOUR-BALI, H.; GHASEMI-KASMAN, M. Update on neurological manifestations of COVID-19. *Life Sci.* 2020.

YONG, SHIN JIE. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious diseases (London, England)* vol. 53,10 (2021): 737-754.

ZHAN, S.H.; DEVERMAN, B.E.; CHAN, Y. A. SARS-CoV-2 is well adapted for humans. What does this mean for re-emergence? *Bio rxiv.* 2020; 1:28.

ZHANG, J.J.; DONG, X.; CAO, Y.Y.; YUAN, Y. D.; YANG, Y. B.; YAN, Y. Q.; et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020; 75(7), 1730-41.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, in *Lancet.* 2020; 28:395.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382:727-733.

ZOGHI, A.; RAMEZANI, M.; ROOZBEH, M.; DARAZAM, I.A.; SAHRAIAN, M.A. A case of possible atypical demyelinating event of the central nervous system following COVID-19. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 44:102324.

8. ANEXO I

TABELA I – Artigos analisados nos resultados.

**** *Brasil	*Autores	*Ano
Current evidence of neurological features, diagnosis, and neuropathogenesis associated with Covid_19	Sohler et al.	2020
Achados de neuroimagem em pacientes hospitalizados por Covid_19: um estudo retrospectivo e observacional em dois serviços brasileiros de referência	Duarte et al.	2022
Acute Disseminated Encephalomyelitis in Covid_19: presentation of two_cases and review of the literature	Lopes et al.	2020
Achados oftalmológicos em pacientes com suspeita de Covid_19 atendidos na triagem do HC_UFPE	Silveira et al.	2022
Achados eletroencefalográficos entre pacientes internados com Covid_19 em um hospital terciário de um país em desenvolvimento	Corazza et al.	2021
Stroke in Covid_19 and Pregnancy: A Case Report	Gama et al.	2021
Características clínicas e radiológicas da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 meningo_encefalite	Freitas et al.	2021
A wide spectrum of neurological manifestations in pediatrics_patients with the Covid_19 infection: a case series	Krueger et al.	2021
Clinical and Radiological Profiles of Covid_19_patients with Neurological Symptomatology: A Comparative Study	Aragão et al.	2021
First Report of Covid_19 Detection in Cerebrospinal Fluid in a Child With Guillain_Barré Syndrome	Araújo et al.	2021
Characterization of Headache in Covid_19: a Retrospective Multicenter Study	Paula et al.	2021
Leucoencefalopatia associada ao Covid_19 e microhemorragias cerebrais	Sabino et al.	2021
Achados de fluidos cefalorraquidianos em doenças neurológicas associadas ao Covid_19 e insights sobre mecanismos de desenvolvimento de doenças	Espíndola et al.	2021
Acidente vascular cerebral relacionado à vasculite em jovem como característica de apresentação da nova doença coronavírus (COVID19) – Relatório de caso	Celeira de Souza et al.	2021
First case of Covid_19 sequencing in cerebrospinal fluid of a patient with suspected demyelinating disease	Domingues et al.	2020
Possible acute_multifocal demyelinating lesions in a Covid_19 patient	Neto et al.	2020
Características de ressonância magnética de lesões nervosas cranianas relacionadas ao Covid_19	Corrêa et al.	2021
Paralisia do nervo facial periférico associada ao Covid_19	Marco Lima et al.	2020
Bilateral trochlear nerve palsy due to cerebral vasculitis related to Covid_19 infection	Oliveira et al.	2020
Acute ischemic_stroke in a patient with Covid_19	Lima et al.	2020
Multiple demyelinating sensory and motor mononeuropathy associated with Covid_19: a case report	Oliveira et al.	2021
Covid_19 como causa de encefalite neonatal aguda e edema citotóxico cerebral	Fragoso et al.	2021
Neurological complications in Covid_19_patients from Latin America	Brucki et al.	2020

Acute disseminated encephalomyelitis in a Covid_19 pediatric patient	Henriques_Souza et al.	2021
Association between chemosensory impairment with neuropsychiatric morbidity in post_acute Covid_19 syndrome: results from a multidisciplinary cohort study	Damiano et al.	2022
Persistent headache and persistent_anosmia associated with COVID-19	Rocha-Filho et al.	2020
Headache,_anosmia, ageusia and other neurological symptoms in Covid_19: a cross_sectional study	Rocha_Filho et al.	2022
Normal pressure hydrocephalus associated with Covid_19 infection: a case report	Thaís de Maria Frota Vasconcelos	2021
Guillain_Barré Syndrome Associated with Covid_19 Infection in a Pediatric Patient	Carlos Henrique Michiles Frank	2021
Neurovascular manifestations in_patients with Covid_19: a case series	Freitas Reinaux et al.	2021
Subarachnoid hemorrhage and Covid_19	Auricelio Batista Cezar_Junior et al.	2021
ischaemic_stroke as an initial presentation in_patients with Covid_19: evaluation of a case series in an emergency in Brazil	Isabella B Oliveira	2021
Anosmia in the course of Covid_19	Neisa Santos Carvalho Alves Pissurno	2020

9. APÊNDICE I

Envio do artigo da dissertação



Qualitative Health Research



Home



Author



Review

Submission Confirmation

Print

Thank you for your submission

Submitted to

Qualitative Health Research

Manuscript ID

QHR-2023-0922

Title

PERCEPTION OF THE NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF COVID-19: A QUALITATIVE STUDY

Authors

Lima, Allan
da Silva, Janet
Souza, Daniele
Coutinho, Yuwilla
da Cruz, Lalany
Cândido, Edna

Date Submitted

29-Aug-2023

PERCEPTION OF THE NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF COVID-19: A QUALITATIVE STUDY

Abstract

Purpose: to analyze the perception of content linked to the clinical-neurological findings identified in publications referring to COVID-19 in Brazil. **Methodology:** a qualitative study was carried out with content analysis using the IRaMuTeQ 0.7 software based on the creation of a textual corpus of results from indexed articles on clinical and neurological manifestations. **Results:** The word cloud had the word "patient" as the most representative word linked in the first level of significance. In the dendrogram, 04 classes were categorized: they represented the context of the clinical investigation of COVID-19, the importance of laboratory tests and differential diagnosis. Factor analysis confirmed the use of computed tomography or magnetic resonance imaging. The perception of similarity refers to the fact that patients affected by cerebral symptoms need intensive care. **Conclusion:** neurological manifestations showed an association between cardiovascular risk factors, with emphasis on imaging tests, with clinical presentations ranging from mild to severe.

Descriptors: COVID-19, neurological manifestations, qualitative research, Iramuteq.

Introduction

One of the human coronaviruses was responsible for starting a worldwide pandemic in 2019, recognized by the World Health Organization in 2020 (Baral; Brett; Reinhold; Vassiliou, 2020). The most common symptoms were: fever, cough and shortness of breath, which may be accompanied by diarrhea, nausea and vomiting (Huang et al., 2020). In addition, nervous system (NS) involvement has also been reported, headache, dizziness, changes in the level of consciousness and disturbances in smell and taste (Baral et al., 2020).

During the epidemic period of COVID-19, when caring for patients with any neurological manifestations, healthcare professionals should consider SARS-CoV-2 infection as a differential diagnosis to avoid late diagnosis or misdiagnosis and prevention of transmission (Haddadi; Ghasemian; Shafizad, 2019).

SARS-CoV-2 accesses the Central Nervous System (CNS) by binding to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors, carrying it to the cerebral circulation and responsible for endothelial damage and alteration in the blood-brain barrier (Baral et al., 2020).

As COVID-19 is recent, authors have pointed out the difficulty in following up clinical manifestations, whether general or neurological symptoms. Patients with severe or mild COVID-19, neurological manifestations can leave long-term sequelae, with high personal, social and economic costs (Ellul et al., 2020).