

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

CYNTHIA RAQUEL NASCIMENTO
SÔNIA VITÓRIA BARBOSA DA SILVA
SUZANA KARINE AZEVEDO DE ALMEIDA CAVALCANTI

**NEUROFISIOPATOLOGIA DO COVID-19 E AS SUAS
REPERCUSSÕES NEUROLOGICAS: UMA REVISÃO
NARRATIVA**

RECIFE
2021

CYNTHIA RAQUEL NASCIMENTO
SÔNIA VITÓRIA BARBOSA DA SILVA
SUZANA KARINE AZEVEDO DE ALMEIDA CAVALCANTI

NEUROFISIOPATOLOGIA DO COVID-19 E AS SUAS REPERCUSSÕES NEUROLÓGICAS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Fisioterapia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos
requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Dr^a Waydja Lânia Virgínia de
Araújo Marinho

RECIFE

2021

N244n

Nascimento, Cynthia Raquel

Neurofisiopatologia do covid-19 e as suas repercussões neurológicas: uma revisão narrativa. Cynthia Raquel Nascimento; Sônia Vitória Barbosa da Silva; Suzana Karine Azevedo de Almeida Cavalcanti. - Recife: O Autor, 2021.

21 p.

Orientador: Dr^a Waydja Lânia Virgínia de Araújo Marinho.

Trabalho De Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – Unibra. Bacharelado em Fisioterapia, 2021.

1.COVID-19. 2.Neurologia. 3.Sintomas. Centro Universitário Brasileiro. I. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. II. Título.

CDU: 615.8

CYNTHIA RAQUEL NASCIMENTO
SÔNIA VITÓRIA BARBOSA DA SILVA
SUZANA KARINE AZEVEDO DE ALMEIDA CAVALCANTI

NEUROFISIOPATOLOGIA DO COVID-19 E AS SUAS REPERCUSSÕES NEUROLÓGICAS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores

Waydja Lânia Virgínia de Araújo Marinho
Doutora em Biologia Aplicada a Saúde - UFPE

Mabelle Gomes de Oliveira Cavalcanti
Mestre em Cuidados Intensivos - IMIP

Manuella da Luz Duarte Barros
Doutora em Nutrição – UFPE

Recife, ___/___/___

NOTA: _____

"Se você não gosta do seu destino, não aceite. Em vez disso, tenha a coragem de mudá-lo do jeito que você quer que seja."

(Naruto Uzumaki)

RESUMO

Introdução. COVID- 19 é um vírus que afeta o sistema respiratório, que rapidamente passou de uma epidemia para pandemia e deixou mais de 600 mil mortos apenas no Brasil. **Objetivo.** Investigar a interação do vírus com o sistema Nervoso (SN) e seus mecanismos fisiopatológicos. **Metodologia.** Foram consultados artigos indexados nas bases de dados SciElo e Pubmed. Para a estratégia de busca, em todas as bases de dados foram utilizados os seguintes descritores: “Neurologia”, “COVID-19” e “Sintomas”. Não houve limitação temporal ou de idioma. Foram incluídos 1 relato de casos e 1 artigo de revisão. **Resultados.** Foram encontrados 28 artigos, onde 13 artigos foram escolhidos para a leitura dos resumos e 6 artigos foram selecionados para leitura completa e no fim apenas 2 contemplaram os critérios. Observou-se que a SARS-CoV-2 se aproveita da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2) encontrada nas células endoteliais que esta presente em vários órgãos do no corpo, inclusive em estruturas do SN, o que as tornam do COVID-19. **Considerações finais.** O vírus é capaz de invadir o Sistema Nervoso Central, sendo assim capaz gerar algumas repercussões neurológicas.

Palavras-chave: COVID-19; Neurologia; Sintomas.

ABSTRACT

Introduction. COVID-19 is a virus that affects the respiratory system, which quickly went from an epidemic to a pandemic and left more than 600,000 dead in Brazil alone. **The objective.** Is to investigate the interaction of the virus with the Nervous System (NS) and its pathophysiological mechanisms. **Methodology.** Articles indexed in the SciElo and Pubmed databases were consulted. For the search strategy, the following descriptors were used in all databases: “Neurology”, “COVID-19” and “Symptoms”. There were no time or language limitations. 1 case report and 1 review article were included. **Results.** Twenty-seven articles were found, where 13 articles were selected for reading the abstracts and 6 articles selected for full reading and in the end only 1 met the criteria. It was observed that SARS-CoV-2 takes advantage of the Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) found in endothelial cells, which is present in several organs of the body, including SN structures, which makes them COVID-19. **Final considerations.** The virus is capable of invading the Central Nervous System and may generate some neurological repercussions.

Keywords: COVID-19; Neurology; Symptoms.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 REFERENCIAL TEÓRICO	09
2.1 COVID-19	09
2.1.1 <i>Definição</i>	09
2.1.2 <i>Epidemiologia</i>	09
2.1.3 <i>Neurofisiopatologia</i>	10
2.2 Repercussões Neurológicas	11
3 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	12
4 RESULTADOS	13
5 DISCUSSÃO	15
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

O Covid-19 é um vírus altamente contagioso, transmitido de pessoa a pessoa e de superfícies contaminadas, o primeiro caso da doença foi registrado em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China. Em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou pandemia do novo coronavírus (OMS, 2020).

O coronavírus ou SARS-CoV-2 manifesta-se principalmente como doença respiratória que geralmente é acompanhada de manifestações gastrointestinais e musculoesqueléticas. Os sintomas mais prevalentes são febre, tosse, dispnéia, produção de escarro, mialgia, artralgia, dor de cabeça, diarreia, rinorreia e dor de garganta. Porém na literatura cita-se presença de manifestações no Sistema Nervoso (SN) como cefaléia e anosmia entre as mais comuns, havendo casos de convulsão, Acidente Vascular Cerebral (AVC) e casos isolados de Síndrome de Guillain-Barré (MELO 2020; WHITTAKER et al., 2020).

Com as pesquisas sobre o COVID-19 evoluindo, surgiram estudos que mostram que o SARS-CoV-2 (além do SARS-CoV e MERS-CoV) requer o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e a serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2) para entrada nas células epiteliais. Nos seres humanos, a ACE2 é encontrada no epitélio das vias aéreas, células renais, intestino delgado, parênquima pulmonar e endotélio vascular e Sistema Nervoso Central (SNC) (HOFFMANN et al., 2020).

Através de estudos realizados em camundongos foi descoberto que em algumas estruturas do SN, como neurônios, astrócitos e oligodendrócitos, há ACE2. Descobriram também a presença do ACE2 no córtex motor, membrana e citoplasma de neurônios, células gliais e vias simpáticas no tronco cerebral. Toda essa expressão generalizada de ACE2 no cérebro levantou a preocupação de que o SARS-CoV-2, assim como o SARS-CoV-1, tem o potencial de infectar e impactar o SNC (CHEN et al., 2020).

A neuroinvasão viral poderia ser facilmente alcançada, pois há várias rotas possíveis, como a entrada pela via olfatória ou por quebra da barreira hematoencefálica (ZUBAIR et al., 2020).

Durante o surto de COVID-19, por todo o mundo foram relatados casos de perda isolada do olfato (anosmia) e do paladar (ageusia), associado ou não a sintomas respiratórios. A infecção direta do nervo olfatório é outro mecanismo potencial para a entrada no SARS-CoV-2 no SNC. E outra possível via de invasão é a barreira hematoencefálica. É provável que a própria inflamação sistêmica, que caracteriza o COVID-19, provavelmente aumente a permeabilidade da barreira, o que permite que as células imunológicas infectadas, citosinas e possivelmente o vírus passem para o SN Central (AGHAGOLI et al., 2020; ZUBAIR et al., 2020).

O objetivo desta pesquisa é investigar os mecanismos fisiopatológicos do novo coronavírus, com foco na sua interação com o nosso Sistema Nervoso Central (SNC) e as repercussões neurológicas que essa interação pode causar.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 COVID-19

2.1.1 Definição

No final de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China um novo vírus foi descoberto, que por sua vez é a variação de um coronavírus pré-existente, então ficou denominado como novo coronavírus (SARS-CoV-2), uma doença que afeta principalmente o sistema respiratório. Considerada uma doença zoonose, que se trata de uma infecção naturalmente transmissível entre vertebrados e humanos, enquanto animais não enfermos abrigam e eliminam os agentes etiológicos. Ainda não se sabe ao certo o animal de origem, mas examina-se que morcegos ou pangolim, mamíferos da espécie *Manis Javanica*, sejam os mais prováveis a serem a origem (SOUZA et al., 2021).

Durante o surto da pandemia foi necessário tomar precauções a fim de controlar a disseminação do vírus. Medidas essas que foram adotadas por todos os países, e incluem o uso obrigatório de máscaras faciais ao sair de casa, distanciamento social de no mínimo 1 metro, cancelamento de eventos como shows e eventos esportivos, as viagens começaram a ter restrições mais rígidas e o fechamento das unidades de ensino, exceto os serviços declarados essenciais como hospitais, imprensa, mercados e outros (BOTH et al., 2020).

2.1.2 Epidemiologia

Até março de 2020, o números de casos já ultrapassava a marca dos 117.000 em 114 países e mais de 4 mil pessoas haviam morrido e outras milhares lutavam por suas vidas. Portanto, no dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS), declarou que o COVID-19 estado de pandemia. O primeiro caso do Brasil foi registrado no dia 26 de fevereiro em 2020, um homem de 61 anos com histórico de viagem para Itália, deu entrada no hospital Israelita Albert Einstein, o ministro da saúde na época Luiz Henrique Mandetta, disse que já era esperado e garantiu que o Brasil iria enfrentar de forma sabia essa pandemia (OMS, 2020; GOV.BR, 2020).

Após 25 dias da notificação do primeiro caso no Brasil, todos os estados haviam registrado casos da doença e a primeira morte foi registrada no dia 17 de

março, 20 dias após a notificação do primeiro caso. Ao final da 20ª Semana Epidemiológica (SE) o Brasil já havia registrado mais de 230.000 casos e mais de 15.000 óbitos. O Norte registrou o maior número em incidência (2.358,3/1 milhão) e mortalidade (156,6/1 milhão) desde a 18ª SE, ultrapassando a região Sudeste na 16ª SE. No Nordeste a 20ª SE se encerrou com a taxa de incidência acima da nacional, atrás somente das regiões Norte e Sudeste (CAVALCANTE et al., 2020).

Os mais afetados são pessoas com idade entre 49 a 56 anos, são raros os casos de indivíduos com menos de 20 anos e crianças geralmente são assintomáticas. Quando maior a idade maior o risco, na Itália a idade em média registrada dos óbitos no pico da pandemia era de 79,5 anos. Alguns fatores de risco foram levantados, dentre eles encontram-se as comorbidades cardiovasculares (hipertensão) e pulmonares (tabagismo, asma) e indivíduos com idade superior a 60 anos (CESPEDES, 2020).

2.1.3 Neurofisiopatologia

Segundo os estudos há uma metaloproteína chamada enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) que é permeável a SARS-CoV, que através do domínio S1 se liga a proteína SARS-CoV. O vírus se replica a células transfectadas com ACE2, mas não a células transfectadas de forma isolada. A ACE2 foi capaz de bloquear a replicação viral em células Vero-E6, o que levou a conclusão que o ACE2 é um receptor funcional para o SARS-CoV (LI et al., 2005).

O ACE2 está presente em células endoteliais das artérias e veias, nas células alveolares tipo I e II em pulmões normais e em abundância nas células tipo II em pulmões com alterações fibróticas. Presente também na mucosa oral, nasal e na nasofaringe, nas células musculares lisas e endotélio dos vasos do estômago, Notou-se que há uma quantidade abundante de ACE2 nos enterócitos do intestino delgado exceto nos enterócitos do cólon. E na pele foi identificado na camada de células basais da epiderme até os folículos pilosos, nas células lisas ao redor das glândulas sebáceas e nas glândulas écrinas (HAMMING et al., 2004).

O SARS-Cov-2 utiliza a ACE2 como seu receptor de entrada e a protease celular TMPRSS2 para o priming da proteína S. O coronavírus mostrou-se capaz de chegar ao SNC por via transneuronal ou hematogênica, de acordo com os estudos

realizados em camundongos uma vez que o vírus chega ao SNC, ele será capaz de induzir a rápida disseminação transneuronal e morte de neurônios infectados que expressam receptores de ACE2 (AGHAGOLI et al., 2020).

O vírus chega ao bulbo olfatório através do mecanismo de propagação viral transináptica, que ocorre por via transcribrial do epitélio olfatório ao longo do nervo olfatório. Faz uso do mecanismo de endocitose ou exocitose e um mecanismo de transporte axonal rápido para mover o vírus ao longo dos microtúbulos de volta aos corpos celulares neuronais. Outro mecanismo de invasão do coronavírus é a propagação através da barreira hematoencefálica que pode ocorrer em dois processos, o primeiro é por meio da infecção e do transporte das células endoteliais vasculares e o segundo é através dos leucócitos infectados que cruzam a barreira, conhecido como mecanismo do cavalo de tróia (ZUBAIR et al., 2020).

2.2 Repercussões Neurológicas

As manifestações neurológicas ocorrem entre 0-34 dias após os primeiros sinais de COVID-19, e inclui consciência alterada com confusão, delírio ou estado comatoso, alterações neuropsiquiátricas, sinal neurológico focal e movimentos atípicos, as manifestações mais comuns foram a mialgia, cefaléia e comprometimento da consciência. Doenças cerebrovasculares agudas foram relatadas, como: Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo (AVCIA) que atingia indivíduos entre 65-71 anos, seguido por Hemorragia Intracraniana (HI), Trombose Venosa Cerebral (TVC) com prevalência muito baixa. Em alguns lugares como na Itália, foi demonstrado um aumento nos casos na Síndrome de Guillain-Barré (SGB), e algumas variantes de SGB foram descritas em pacientes com COVID-19 (MAURY, 2020).

Um sintoma comum em paciente com COVID-19 é a mialgia, e a anosmia e ageusia que são observadas no início do curso da doença. Casos de mielite e convulsões também foram notificados. Entre as crianças, algumas sofreram com manifestações neurológicas graves como convulsão, coma, encefalite, distúrbios desmielinizante, meningite asséptica, ataxia cerebelar e neuropatia periférica levando a fraqueza muscular proximal e reflexos reduzidos (LIN et al., 2020; MAURY, 2020).

3 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Essa pesquisa trata-se de uma revisão narrativa, realizada no durante o período de 23/08/2021 a 10/11/2021. Na busca dos artigos deste estudo, foi realizada uma busca nas bases de dados *Cientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): COVID-19, Neurologia e Sintomas e de acordo com o Medical Subject Heading (Mesh): *COVID-19; Neurology; Nervous System*. Utilizando o operador booleano AND nas bases de dados com as combinações conforme estratégia de busca descrita no **Quadro 1**. Foram incluídos 1 relatos de casos e 1 revisão sistemática, nos idiomas Inglês e Espanhol, publicados entre os anos 2020 a 2021.

Quadro 1 – Estratégia de busca utilizando os descritores

BASES DE DADOS	ESTRATÉGIO DE BUSCA
SCIELO	“COVID-19” AND “Neurologia” “COVID-19” AND “Neurologia” AND “Sintomas”
MEDLINE	“COVID-19” AND “Neurology” AND “Nervous System”

Fonte: Própria (2021)

Quadro 2 – Critérios de elegibilidade

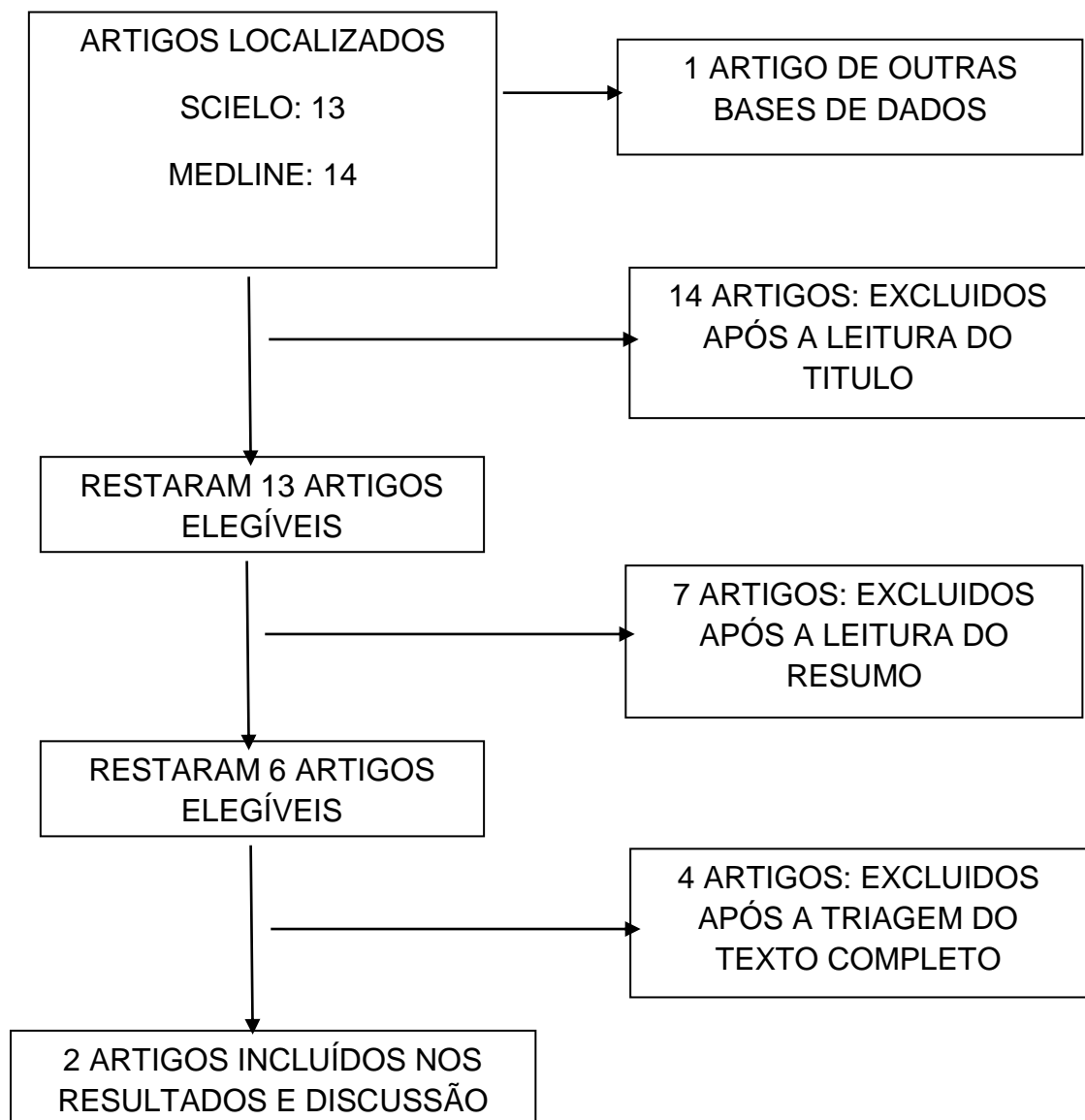
Critérios	Inclusão	Exclusão
P (população)	Artigos sobre indivíduos com COVID-19	Artigos sobre Indivíduos com outras patologias respiratórias
I (intervenção)	-	-
C (controle)	-	-

O (desfecho)	Interação do vírus no Sistema Nervoso	Interação do vírus nos demais sistemas
--------------	---------------------------------------	--

Fonte: Própria (2021)

4 RESULTADOS

Na fase de buscar nas bases de dados, identificamos um total de 28 estudos; destes, 14 foram excluídos após a leitura do título e 13 foram selecionados para a leitura do resumo e 7 excluídos após a leitura; destes, 6 foram selecionados para a triagem do texto completo e 4 excluído após a triagem; e finalmente, apenas 2 contemplou os critérios de inclusão finais e foi incluído em nosso estudo.



AUTORES	TITULO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	TÉCNICAS ENCONTRADAS	FORMAS DE AVALIAÇÃO	CONCLUSÃO
Khedr et. al., 2021	Case Report: Guillain-Barré Syndrome Associated With COVID-19	Estudo de caso	Discutir os casos de SGB associados à infecção por COVID-19	Resumos de revisões sistemáticas	Foram avaliados 5 pacientes que apresentaram sintomas da SGB após a infecção por COVID-19	São necessários mais estudos que possam avaliar a taxa de incidência da SGB no COVID-19, estudos combinando intervenções de tratamento e investigar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes
Aghagoli et. al., 2020	Envolvimento neurológico em COVID-19 e mecanismos potenciais: uma revisão	Estudo de revisão	Destacar as observações clínicas que sugerem associações importantes entre a infecção por SARS-CoV-2 e o sistema nervoso e discutir os mecanismos potenciais de lesão neural.	Observações clínicas, estudo de animais, estudos de cérebro pós morte e estudos demonstraram um aumento nos níveis séricos de citocinas como resultado da infecção por SARS-CoV	Foram avaliados pacientes que relataram manifestações no SN e a reação do vírus em camundongos	O novo coronavírus é vasculotrópico e neurotrópico porém para elucidar essas vias patogênicas, estudos maiores e mais sistemáticos serão necessários

5 DISCUSSÃO

Inicialmente, o todo o foco estava voltado para as complicações causadas ao sistema respiratório, no entanto Whittaker (2020) nos mostrou que na literatura existem vários relatos de casos individuais que apresentam complicações neuropsiquiátricas do vírus, como consciência alterada e encefalopatias, porém, tais resultados são limitados, maior parte dessas pesquisas se resume a população chinesa. Um estudo inicial realizado na cidade de Wuhan, onde foi notificado o primeiro caso da doença, relatou que mais de (36,4%) dos 214 pacientes usados no estudo tinha algum grau de envolvimento neurológico.

Aghagoli et al, (2020) acredita que a invasão do SARS-CoV-2 requer um receptor de superfície celular para a ligação da proteína viral. Sendo mais específico, ele diz que o vírus se utiliza do ACE2 como seu receptor de entrada e a protease celular TMPRSS2 para iniciação da proteína S. Assim como Whittaker, (2020) ele também relatou sobre o aumento de casos de encefalite aguda, onde foi detectado o vírus no LCR do paciente.

Li et al., (2005), identificou uma metalopeptidase que é permeável a ao vírus conhecida como enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), segundo Hamming et al., (2004) ela está presente nas células endoteliais das artérias e veias, nas células alveolares, na mucosa oral, nasal e nasofaringe nos vasos do estômago e em outros lugares, o que explica o porque do vírus atacar principalmente o sistema respiratório seguido do gastrointestinal, já que há uma abundante quantidade de ACE2 nas suas células.

Tanto Zubair et al., (2020) quanto Aghagoli et al., (2020) em seus estudos concordam que a neuroinvasão se dá por propagação viral transsináptica ou através da barreira hematoencefálica, ambos concordam que o coronavírus (CoV) se espalha ao longo do nervo olfatório até o bulbo olfatório dentro do SNC, o vírus faz uso de um mecanismo de endocitose ou exocitose e um mecanismo de transporte axonal rápido para se mover ao longo dos microtubulos de volta aos corpos celulares neuronais e segundo eles isso gera a anosmia precoce nos pacientes com COVID-19.

Na neuroinvasão através da barreira hematoencefálica (BH), segundo Zubair, a BH é composta por endotélio vascular, astrócitos, pericitos e matriz extracelular,

existem dois mecanismos possíveis para a propagação do vírus, o primeiro é por meio da infecção e do transporte através das células endoteliais vasculares, e como visto nos estudos de Hamming et al., (2004) as células endoteliais apresentam uma grande quantidade de ACE2 o que aumenta o risco de infecção por SARS-CoV-2, após obter acesso ao tecido vascular e neuronal, o vírus pode iniciar um ciclo de brotamento viral e danificar ainda mais o tecido vascular, na medida em que vai entrando em contato com ACE2 nos neurônios, glia e vasos.

O segundo mecanismo é através da infecção de leucócitos que passam pela BH, que foi chamado como *mecanismo do cavalo de Tróia*, o vírus mostrou ser capaz de infectar linfócitos, granulócitos e monócitos, que expressam ACE2, acredita-se que a inflamação sistêmica que caracteriza COVID-19 aumenta a permeabilidade da BH, permitindo que células imunológicas infectadas, citosinas e o vírus passem para o SNC. Aghagoli et al., (2020) diz que o SARS-CoV-2 demonstrou esta associado a altos níveis de citosinas, e o aumento de citosinas podem contribuir para lesão pulmonar aguda e neurotoxicidade.

Com os estudos sobre a neurofisiopatologia avançado, foram iniciados alguns estudos de caso, com pacientes que desenvolveram alguma repercussão neurológica pós COVID-19. Segundo Khedr et. al., (2021) mais estudos que cruzem as repercussões neurológicas ao coronavírus.

Maury et al., 2020 diz que o comprometimento da consciência foi um dos sintomas neurológicos e foi associado a infecção grave, idade avançada. As manifestações neurológicas ocorreram de 0 a 34 dias após os primeiros sinais de COVID-19. Algumas doenças cérebro vasculares foram relacionadas a infecção e um delas é o Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo (AVCIA) ocorrendo em 1,3 a 4,7% dos pacientes com COVID-19, independentemente da gravidade. Casos de Mielite e Convulsões foram raros, pois afetam menos de 1% desses pacientes.

Em países como na Itália, foi notificado um aumento nos casos da Síndrome de Guillain-Barré (SGB), entre as manifestações a SGB e suas variantes representam até 21% dos relatos de casos. O GBS é uma polirradiculoneuropatia imunomediada aguda que pode ser desencadeada por várias infecções bacterianas e virais (MAURY et al., 2020; KHEDR et al., 2021).

Khedr et al., 2021 traz em seu estudo, 5 casos de SGB associados ao COVID-19, onde todos os pacientes apresentavam sintomas incluindo febre, mal-estar, dor de cabeça, sintomas do trato respiratório e sintomas do trato gastrointestinal e nenhum paciente relatou que havia perdido o cheiro ou o sabor.

Algumas variantes de GBS foram descritas em pacientes COVID-19, e uma delas é a Síndrome de Miller Fisher caracterizada pela tríade: oftalmoplegia, ataxia e arreflexia. No entanto, nenhuns dos pacientes relatados no estudo de Khedr apresentaram as variantes da SGB, e todos eles tiveram recuperação total ou parcial.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O COVID-19 é capaz de interagir e incapacitar o SNC, e gerar sérias repercussões neurológicas, apesar dos poucos estudos que associem os relatos de casos ao vírus.

É necessário mais estudos sobre a interação do vírus com o nosso organismo, pois trata-se de um cenário novo onde as informações estão sempre se atualizando.

REFERENCIAS

AGHAGOLI, G. et. al. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. **Neurocritical Care**, v. 34, n. 3, p. 1062-1071, jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01049-4>.

BOTH, L. M. et. al. COVID-19 pandemic and social distancing: economic, psychological, family, and technological effects. Review Article. **Trends Psychiatry Psychother**. 43 (2). Apr-Jun 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0085>.

BRASIL. Brasil confirma primeiro caso do novo coronavírus. Brasília, DF. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/02/brasil-confirma-primeiro-caso-do-novo-coronavirus#:~:text=O%20Brasil%20confirmou%2C%20nesta%20quarta,para%20t%C3%A1lia%2C%20regi%C3%A3o%20da%20Lombardia>.

CAVALCANTE, J. R. et. al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. Artigos originais. **Epidemiol. Serv. Saúde** 29 (4). 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000400010>.

CESPEDES, M. S.; SOUZA, J. C. R. P. Sars-CoV-2: uma atualização clínica-II. REVIEW ARTICLE. **Rev. Assoc. Med. Bras**. 66 (4). Apr 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.4.547>

CHEN, R. et. al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. **JournalFrontiers in Neurology**, Dinamarca, v. 11, p. 1860, jan. 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.573095/full>.

HAMMING, I. et. al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **The Journal of Pathology**, v. 203, n. 2, p. 631-7, maio 2004. Disponível em: DOI: 10.1002/path.1570.

HOFFMANN, M. et. al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **CellPress**, v. 181, n. 2, p. 271-280, mar. 2020. Disponível em: doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

KHEDR et. al. Case Report: Guillain–Barré Syndrome Associated With COVID-19. *Front. Neurol.*, 22 June 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.678136>

LI, W. et. al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature**, v. 426, n. 6965, p. 450-454, nov. 2003. Disponível em: DOI: 10.1038 / nature02145.

LIN, J. E. et al. Neurological issues in children with COVID-19. **Neurosci Lett**, v. 743, jan. 2021. Disponível em: doi: 10.1016/j.neulet.2020.135567.

MAURY, A et al. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. **Revue Neurologique**, v.177, n. 1, p. 51-64, jan. 2021. Disponível em: doi: 10.1016/j.neurol.2020.10.001.

MELO, L. P. Fase crônica da COVID-19: desafios do fisioterapeuta diante das manifestações neurológicas. **Revista Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, n. 33, jul. 2020. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/fm/a/KZLw9LjH7ZBbZgL4ccJs5Mv/?lang=pt>.

SOUZA, A. S. R. et. al. Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. REVISÃO. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.** 21 (Suppl 1). Fev 2021. Disponível em:
<https://doi.org/10.1590/1806-9304202100S100003>.

UNA-SUS. **Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus.** Brasília, DF. Disponível em:
<https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus..>

WHITTAKER, A.; ANSON, M.; HARKY, Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. **Acta Neurologica Scandmavica**, v. 142, ed. 1, p. 14-22, jul. 2020. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.13266>.

ZUBAIR, A. S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 8, p. 1018-1027, ago. 2020. Disponível em: doi: 10.1001 / jamaneurol.2020.2065.