

## Manifestações neurológicas em adultos diagnosticados com COVID-19

### Neurological manifestations in adults diagnosed with COVID-19

Recebido: 28/06/2022 | Revisado: 06/07/2022 | Aceito: 07/07/2022 | Publicado: 10/07/2022

**José Peixoto de Alencar Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3065-4155>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [alencarpeixoto77@gmail.com](mailto:alencarpeixoto77@gmail.com)

**Carla Pereira Santos Porto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3049-8976>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [porto.carla@gmail.com](mailto:porto.carla@gmail.com)

**Emilly Vasconcelos Borges Fontes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7608-1669>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [emillyfontes@icloud.com](mailto:emillyfontes@icloud.com)

**Halley Ferraro Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-7395>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [halleyoliveira62@gmail.com](mailto:halleyoliveira62@gmail.com)

**Márcio Maxi de Araújo Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2552-6044>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: [marcio.maxial@gmail.com](mailto:marcio.maxial@gmail.com)

**Luiz Felipe Chaves Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3777-5910>

Logos University, United States

E-mail: [ortopediacarvalho@gmail.com](mailto:ortopediacarvalho@gmail.com)

**Vivian Azevedo Marques de Campos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9694-9493>

Universidade Gama Filho do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: [draviviancampos@yahoo.com.br](mailto:draviviancampos@yahoo.com.br)

#### Resumo

**Objetivo:** Analisar a ocorrência das manifestações neurológicas em pacientes diagnosticados com COVID-19 hospitalizados. **Fontes de dados:** Realizou-se uma revisão sistemática. Foram colhidas as informações nas bases de dados PUBMED e BVSALUD, por meio de descritores (em inglês e em português) como SARS-CoV-2, COVID-19, sintomas neurológicos, hospitalização, adultos. Os seguintes filtros de busca foram aplicados: artigos publicados desde 01 de janeiro de 2021 a 31 de Dezembro de 2021, descritores presentes no título ou no resumo. **Síntese dos dados:** Conforme os artigos estudados, faz-se notória a sintomatologia clínica causada pela infecção do SARS-CoV-2 em adultos hospitalizados. Observou-se a predominância cefaleia e mialgia (sintomas neurológicos inespecíficos do sistema nervoso central); anosmia e mialgia (sintomas neurológicos do sistema nervoso periférico), sugerindo a relação destes com tempo de hospitalização e pior prognóstico clínico. **Conclusão:** Fica evidente, que, por ser recente, ainda há poucas informações esclarecidas sobre as manifestações clínicas do COVID-19, sobretudo achados neurológicos em pacientes hospitalizados, para a qual ainda há um número limitado de estudos.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Manifestações neurológicas; Sintomas neurológicos; Apresentação neurológica; Hospitalizados.

---

#### Abstract

**Objective:** To analyze the occurrence of signs and symptoms of COVID-19 in patients hospitalized. **Data sources:** A systematic review was carried out. Information was collected from the PubMed BVSALUD digital library databases, through descriptors (in English, Spanish, and Portuguese) such as SARS-CoV-2, COVID-19, neurological symptoms, hospitalization, and adults. The following filters were applied: articles published in the year 2021; descriptors presented only in the title or abstract; and Data synthesis: According to the articles studied, people were investigated for SARS-CoV-2 infection. There was a predominance of headache and myalgia (nonspecific symptoms). Through studies of recent conclusion, there is still a limited number of studies and information clarified about the clinical manifestations, including neurologic accomitment in patients diagnosed with COVID-19 hospitalized.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Neurological manifestations; Neurologic manifestations; Neurological presentation; Hospitalized.

---

## 1. Introdução

A cidade de Wuhan, localizada na China, foi em Dezembro de 2019, o epicentro do surto de uma pneumonia de etiologia desconhecida (World Health Organization, 2020). Desse modo, o agente etiológico dessa nova doença foi identificado em 7 de janeiro de 2020, uma nova cepa do  $\beta$ -coronavírus, causadora da síndrome respiratória aguda grave - coronavírus 2 (SARS-CoV-2) ou COVID-19 (Zhu, N. et al 2020), que seguiu-se disseminando por todo o planeta, sendo declarado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), uma pandemia (Tveito, 2020).

As evidências acerca do acometimento neurológico do SARS-Cov-2, de acordo com as avaliações clínicas iniciais, denotam manifestações por sintomas como anosmia, disgeusia, mialgia e cefaléia durante o curso inicial da doença (Wang, et al 2020 ; Xie, et al. 2020 ; Zhou, et al. 2020 ; Zubair, et al 2020). Muitas hipóteses foram sugeridas sobre como o vírus atinge o sistema nervoso levando a tais sintomas, incluindo sua entrada potencial através do sulco olfatório ou corrente sanguínea (Baig, A.M. et al 2020; Deeb, A. et al 2021; Jiménez et al 2020).

Os coronavírus tem seu tropismo preferencial pelo sistema respiratório, não sendo portanto essencialmente vírus neurotrópico. O alvo viral é o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE 2), desencadeando uma cascata de replicação viral e posterior reação imunológica. Contudo, os receptores ACE 2 também são encontrados nas células da glia localizadas no cérebro, como também nos neurônios da coluna vertebral, desse modo, o vírus pode anexar-se e danificar o sistema neurológico, podendo também levar ao acidente vascular cerebral (Tveito, K. 2020).

No ano de 2002, durante a epidemia de SARS-CoV-1, foram reconhecidas diversas apresentações clínicas com envolvimento neurológico (Mao, L. et al 2020) . O paciente também pode apresentar características de complicações neurológicas incluindo encefalopatia, lesão muscular aguda, doença cerebrovascular aguda e um grau variável de consciência prejudicada (Helms, J. et al 2020; Mehta, P. et al 2020).

A pneumonia grave pode resultar em hipóxia sistêmica, hipercarbia, metabolismo anaeróbico e o acúmulo de compostos tóxicos pode resultar em edema neuronal e no cérebro edema levando a dano neurológico (Mehta, P. et al 2020). Além da hipóxia, há evidências de que a intensa reação imunológica devido a tempestades de citocinas pode causar danos aos órgãos-alvo, com o envolvimento neurológico através do comprometimento endotelial levando à liberação de interleucina-6. Esta reação inflamatória causa aumento da permeabilidade vascular, ativação do sistema complemento e da cascata de coagulação, levando à coagulação intravascular disseminada (Tveito, K. 2020; Zubair, A. et al 2020).

A lesão neuronal direta também pode ocorrer, principalmente durante a fase de viremia da doença, com a ruptura da barreira sanguínea do cérebro, permitindo uma entrada direta do vírus no cérebro através do epitélio olfatório. Além disso, o vírus pode invadir os terminais nervosos periféricos e, em seguida, entrar no sistema nervoso através das sinapses (Amanat, M. et al 2021; Baig, A.M. et al 2020).

Devido a poucos dados relevantes, principalmente relacionados ao entendimento da fisiopatologia subjacente, a avaliação neurológica desses pacientes pode ser desafiadora, por vezes levando ao subdiagnóstico. Dada a importância do reconhecimento de envolvimento neurológico em doenças respiratórias graves como COVID-19, o presente estudo visa analisar as principais manifestações neurológicas em pacientes hospitalizados portadores desta condição médica.

## **2. Método**

### **2.1 Estratégia de pesquisa**

Foi realizada uma revisão sistemática de estudos sobre as manifestações clínicas que acometem adultos infectados com COVID-19 (SARS-CoV-2), principalmente as neurológicas em adultos sem comorbidades neurológicas prévias. Foram escolhidos os artigos nas seguintes bases de dados: PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde. Utilizamos os descritores: SARS-CoV-2, COVID-19, manifestações neurológicas; sintomas neurológicos; apresentação neurológica; hospitalizados.

Foram aplicados os seguintes filtros de busca: artigos publicados entre 01 de Janeiro de 2021 até 31 de Dezembro de 2021, descritores presentes apenas no título ou no resumo, sendo excluídos os artigos duplicados nas bases de dados. Não foram utilizados filtros para restringir os tipos de artigos por se tratar de um tema recente e assim possibilitar a coleta de um maior número de dados.

### **2.2 Critérios de inclusão e de exclusão:**

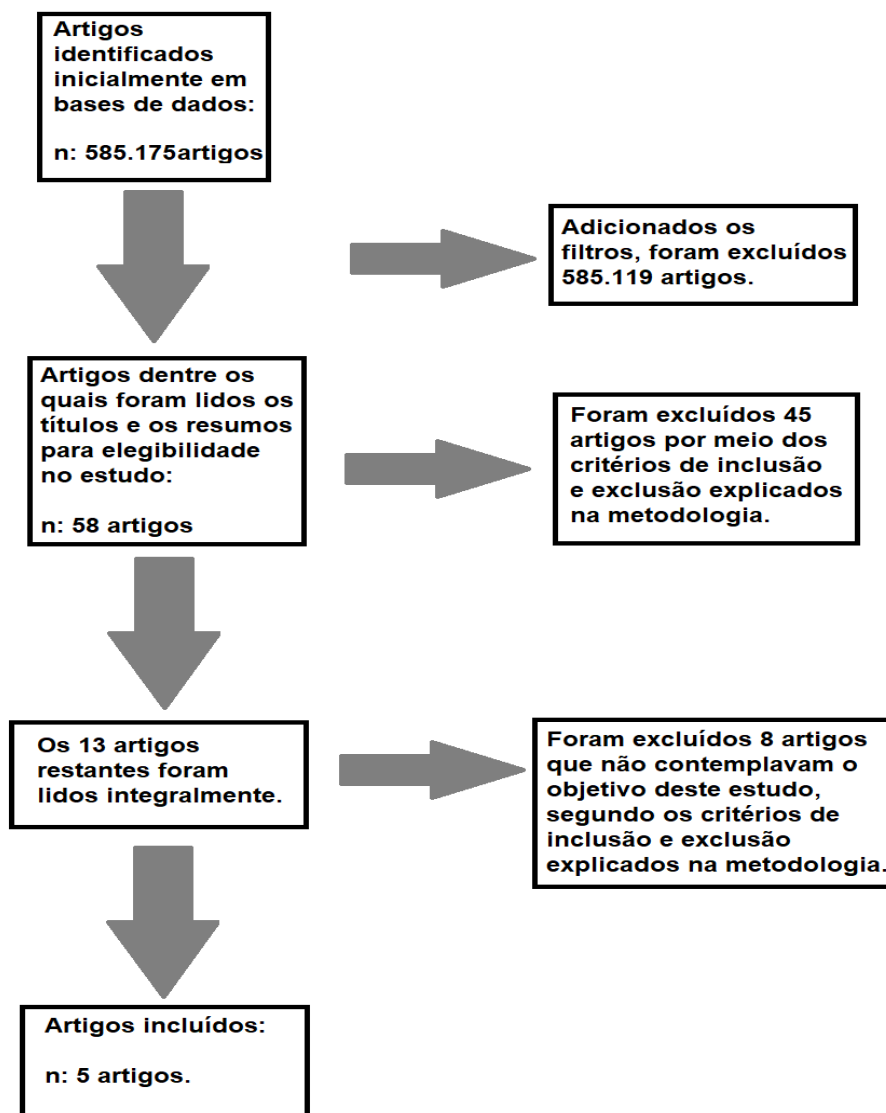
Os critérios de inclusão foram os estudos descrevendo pacientes adultos, com manifestações clínicas neurológicas com diagnóstico do COVID-19 e com idade superior ou igual a 18 anos de idade. Foram incluídos apenas estudos nos idiomas português, inglês e espanhol e que contemplassem o objetivo específico da presente revisão. Foram excluídos capítulos de livros e de anais de congressos.

### **2.3 Resultados procurados/encontrados**

Os resultados da busca estão representados no Fluxograma 1. Um total de 585.175 artigos foi identificado no início da pesquisa nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde Digital Library. Aplicados os filtros, foram excluídos 585.119 artigos, restando portanto 58 artigos, os quais foram lidos o título e o resumo.

Com a leitura dos resumos, foram excluídos 45 artigos e restaram 13 artigos que foram lidos de forma integral, destes foram selecionados 5 artigos que contemplavam o objetivo do estudo, conforme observado no Fluxograma 1.

Fluxograma 1. Seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria (2022).

#### 2.4 Características dos estudos

Os detalhes das características dos estudos incluídos estão no Quadro 1, que apresenta as características referentes à publicação, com nome de autor, ano de publicação, revista e o DOI do artigo.

Na Tabelas 1 e 2 foram apresentadas outras características dos estudos, com dados das principais manifestações clínicas e dos dados analisados nos artigos.

**Quadro 1.** Artigos selecionados.

AUTOR	REVISTA	IDENTIFICADOR
Deeb, A. <i>et al</i>	BioMed Research International	ID: covidwho-1358938
Sherry H.-Y., MD <i>et al</i>	JAMA Netw Open. 2021	DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131
Flores, F.D. <i>et al</i>	PLOS ONE	DOI:10.1371/journal.pone.0247433
Amanat, M. <i>et al</i>	BMC NEUROLOGY	DOI: 10.1186/s12883-021-02152-5
Chuang, D. <i>et al</i>	<i>Acta Neurol Scand.</i>	DOI: 10.1111/ane.13399

Fonte: Autoria própria (2022).

**Tabela 1.** Sinais e sintomas do sistema nervoso central em adultos causados pelo COVID-19 de acordo com os estudos incluídos.

QUALQUER SINTOMA NEUROLOGICO	TODOS OS ARTIGOS
<b>SINTOMAS SNC*</b>	
CEFALÉIA	Todos apresentaram esse dado.
TONTURA	Apenas Chuang, D. et al & Amanat, M. et al APRESENTARAM ESSE DADO.
ALTERAÇÃO DO ESTADO MENTAL	Apenas Chuang, D. et al; Flores F.D. et al APRESENTARAM ESSE DADO.
CONVULSÃO	Todos, exceto Amanat, M. et al.
EVENTOS CEREBRO VASCULARES	Todos apresentaram esse dado.
ENCEFALOPATIA	Todos, exceto Amanat, M. et al

Fonte: Autoria própria (2022) \*Sistema nervoso central.

**Tabela 2.** Sinais e sintomas do do sistema nervoso periférico em adultos causados pelo COVID-19 de acordo com os estudos incluídos.

SINTOMAS :	
<b>SINTOMAS SNP**</b>	FORAM MENCIONADOS:
ANOSMIA	Todos, exceto, Chuang, D. et al.
ASTENIA	APENAS Deeb, A. et al & Flores, F.D. et al APRESENTARAM ESSE DADO.
MIALGIA	Todos exceto Sherry, H.-Y. et al & Chuang, D. et al

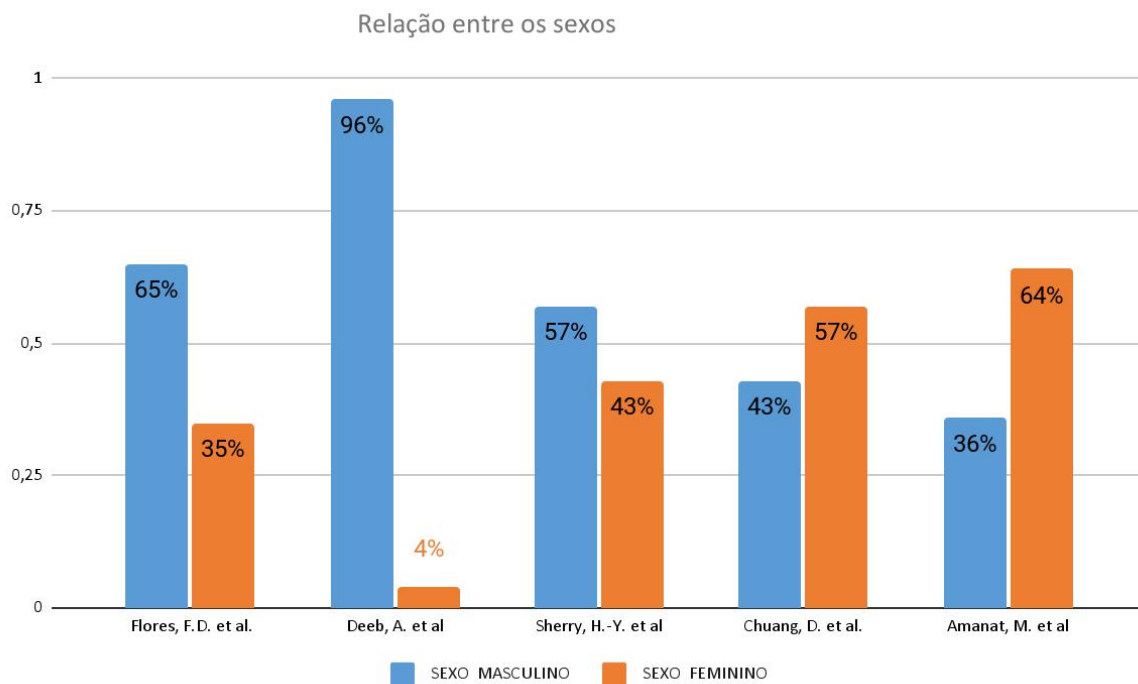
Fonte: Autoria própria (2022) \*Sistema nervoso central.

### 3. Revisão de literatura

Essa revisão literária incluiu 5 estudos que juntos relataram as características clínicas de 3.791 pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado e que também apresentaram sintomas neurológicos. Os pacientes diagnosticados com esse perfil correspondem ao percentual de 58% dos pacientes diagnosticados com COVID-19.

A média de idade foi de 61 anos, houve prevalência de contágio da doença, percentual e absoluta, pelo sexo masculino, conforme a Figura 1 a seguir:

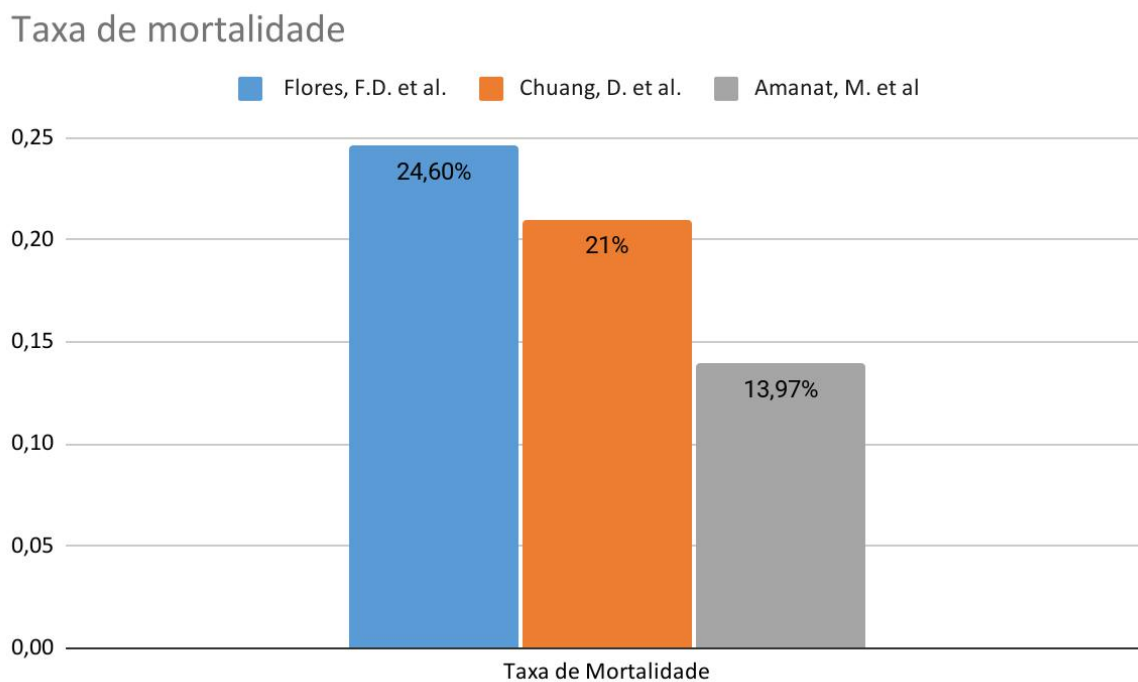
**Figura 1.** Relação entre os sexos.



Fonte: Autoria própria (2022).

A taxa de mortalidade média dos estudos que registraram este item foi de 19,9%, entre aqueles pacientes que apresentaram qualquer sintoma neurológico, variando entre os estudos conforme a Figura 2 a seguir:

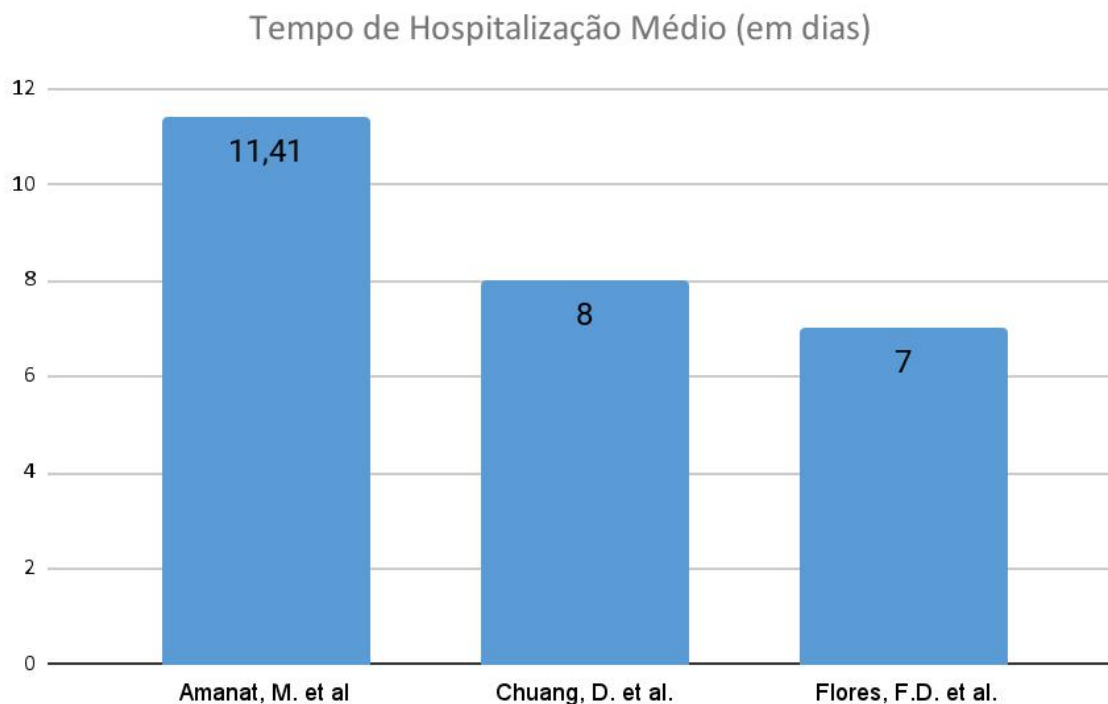
**Figura 2.** Taxa de mortalidade.



Fonte: Autoria própria (2022).

O Tempo de hospitalização médio, entre os estudos que avaliaram este item, variou de 7 dias de hospitalização a 11,4 dias, segundo a Figura 3 abaixo:

**Figura 3.** Tempo de hospitalização médio.

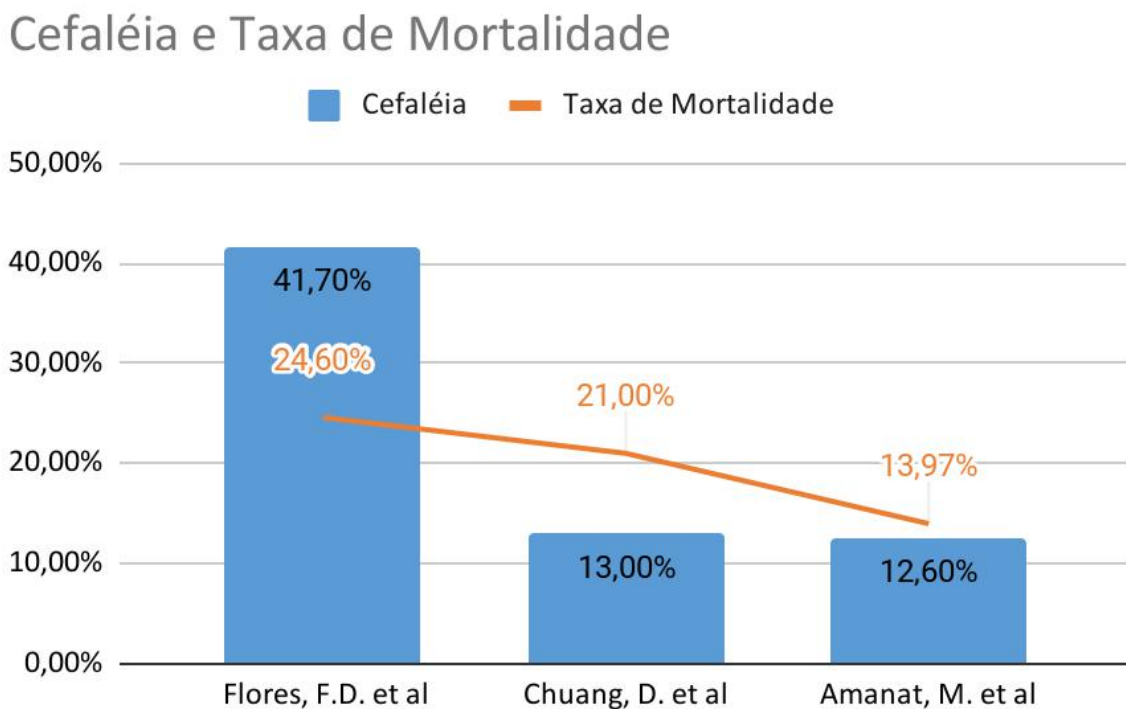


Fonte: A autoria própria (2022).

O COVID-19 tem como marco na faixa adulta a infecção sintomática, apresentando como maior incidência entre sintomas neurológicos a anosmia, que representa percentualmente 23% da incidência deste sintoma em pacientes com diagnóstico de COVID-19 e 33% em pacientes que apresentaram algum sintoma neurológico.

A cefaléia foi o segundo sintoma mais prevalente entre os sintomas avaliados, estando presente em 28,8% dos pacientes diagnosticados com COVID-19 e 39% dentre aqueles com algum sintoma neurológico. Dentre os subtipos de cefaléia, constatou-se a tipo migrânea como o subtipo mais comum entre os participantes do estudo. De modo geral, a cefaléia parece estar associada a uma menor taxa de mortalidade após o diagnóstico do COVID-19 (Man Amanat et al, 2021), conforme observado no gráfico da Figura 4.

Figura 4. Cefaléia e taxa de mortalidade.



Fonte: Autoria própria (2022).

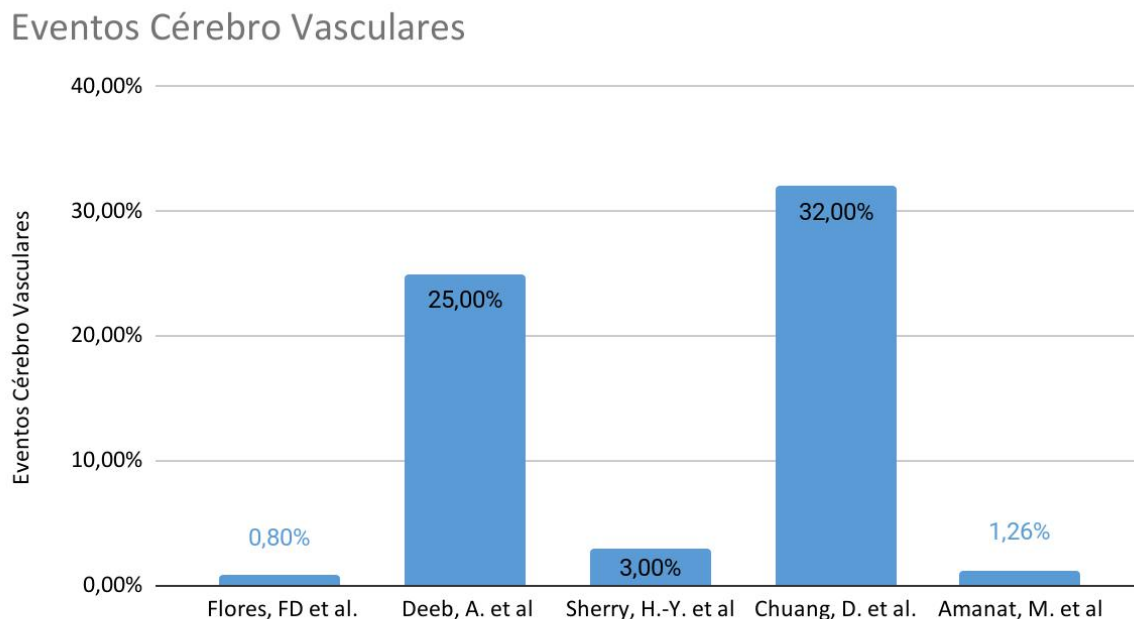
O sintoma relacionado à alteração do estado mental foi diagnosticado em 146 pacientes, representando 2% entre os pacientes com COVID-19 e 3% entre aqueles com sintomas neurológicos (Chuang, D. et al 2021; Flores-Silva F.D. et al 2020).

O sintoma de convulsão foi o sintoma que apresentou a menor incidência entre os pesquisados, sendo diagnosticado ao total em 65 pacientes de 3.791 que apresentaram sintomas neurológicos durante o diagnóstico de COVID-19, correspondendo percentualmente a 0,01% (Chuang, D. et al 2021; Deeb, A. et al 2021; Flores-Silva et al 2020; Sherry, et al 2020).

Os eventos cerebrovasculares em pacientes diagnosticados com COVID-19 apresentaram uma sintomática que variou entre os extremos de incidência dentre os estudos avaliados neste trabalho, conforme o gráfico da Figura 5 a seguir.



**Figura 5.** Eventos cérebro vasculares.



Fonte: Autoria própria (2022).

Desse modo, como observado, tal variação de diagnóstico deve-se provavelmente ao fato de que com o aumento exponencial de pacientes com COVID-19 somados também a escassez dos recursos hospitalares junto à sobrecarga do sistema de saúde pela pandemia, que quando combinados com esforços para prevenir a transmissão do COVID-19, pode ter dificultado o diagnóstico de acidente vascular cerebral, AVC, por meio de exames radiológicos. O aumento do risco de acidente vascular cerebral associado ao COVID-19 tem sido atribuído à lesão endovascular e a um efeito pró-trombótico (Baig, A. et al 2020; Zubair, A. et al 2020). Assim também foi constatado que o COVID-19 é mais propenso a causar acidente vascular cerebral do que outras doenças virais, como a gripe por exemplo (Amanat, M. et al 2021).

Indivíduos diagnosticados com COVID-19 apresentaram de 0,5 a 1,3% mais risco de eventos cerebrovasculares subsequentes, como acidente vascular cerebral isquêmico, acidente vascular cerebral hemorrágico e doenças venosas cerebrais como trombose (Shahjouei, S. et al 2020).

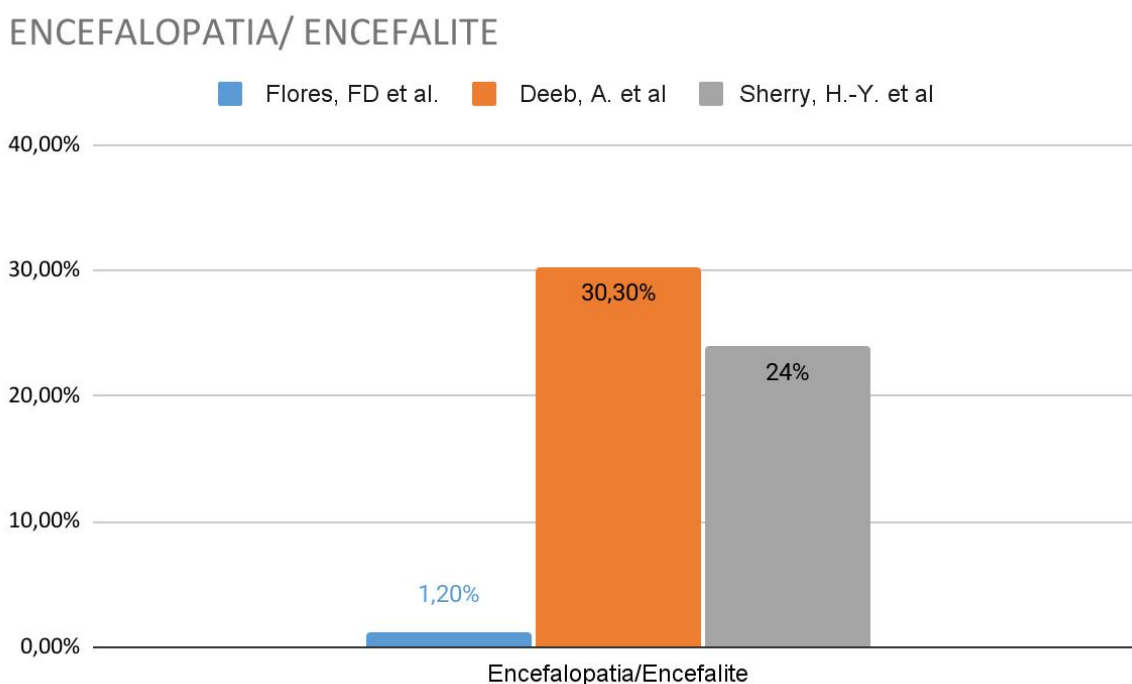
Ainda nessa temática, os pacientes com manifestações neurológicas associadas ao COVID-19 apresentaram maior necessidade de oxigênio suplementar, maiores frequências respiratórias e maiores frequências cardíacas. Os pacientes que desenvolveram manifestações neurológicas aumentaram a gravidade da doença como evidenciado por menores razões PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e pontuação NEWS 2, em comparação com aqueles pacientes infectados mas que não desenvolveram complicações neurológicas. O dano pulmonar também foi mais significativo entre os pacientes que desenvolveram disfunção neurológica, achado avaliado por meio de tomografia computadorizada de tórax (Flores-Silva F.D. et al 2020).

A avaliação sintomatológica referente a encefalopatia ou encefalite, foi abordada de formas diferentes nos estudos, assim como suas incidências também foram variadas, conforme gráfico da figura 6, não havendo uma descrição única dos critérios adotados. A descrição mais completa deste diagnóstico definiu o sintoma como estado mental alterado e persistente em pacientes com uma ressonância magnética anormal e alterações inflamatórias no líquido cérebro espinhal, cuja acurácia diagnóstica justificaria baixa prevalência apresentada em tal estudo, correspondendo a 0,8% (Flores-Silva F.D. et al 2020).

A encefalopatia foi caracterizada como alterações sensoriais ou alterações de comportamento, apresentando desfecho de mortalidade de 100% entre os pacientes diagnosticados com alterações de comportamento. Entre aqueles com alterações sensoriais apresentou mortalidade de 14%. Portanto a taxa de mortalidade absoluta foi de 14% e relativa de 40% dentre os pacientes avaliados com encefalopatia (Amanat, M. et al 2021).

O diagnóstico da encefalopatia aguda associada ao diagnóstico de COVID-19 acarretou em um risco 5 vezes maior de morte intra-hospitalar, mostrou-se que a encefalopatia aguda no COVID-19 foi mais prevalente em pacientes idosos com comorbidades médicas, maior necessidade de cuidados intensivos e pior mortalidade em 30 dias (Shah, et al 2020).

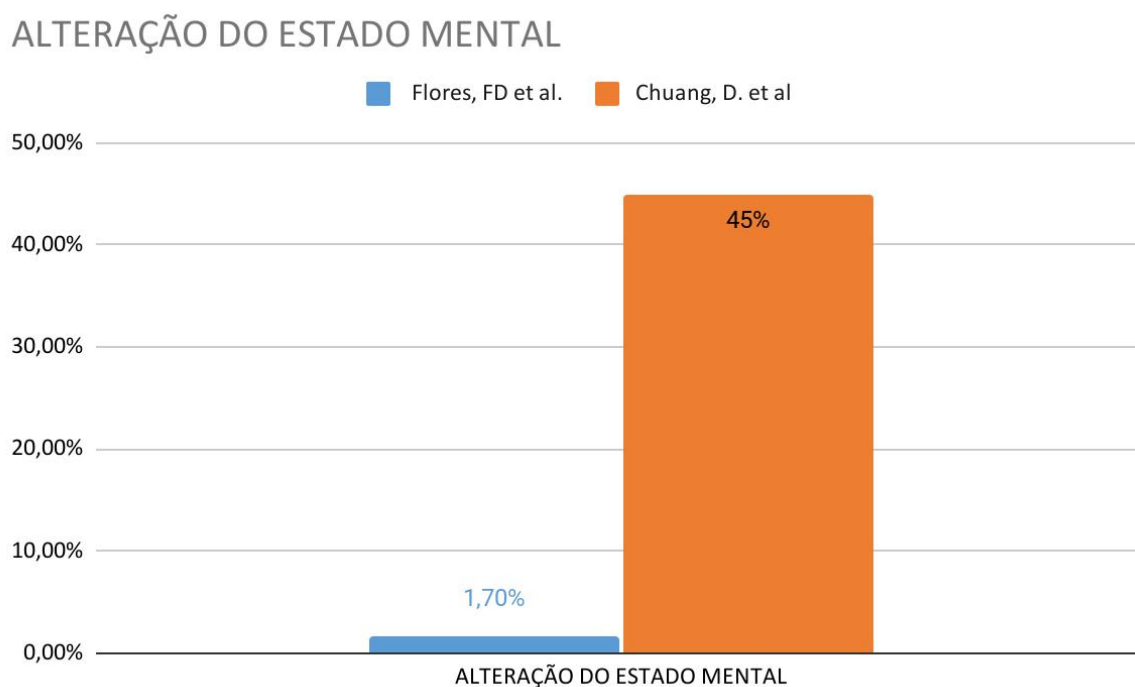
**Figura 6.** Encefalopatia / Encefalite.



Fonte: Autoria própria (2022).

A alteração do estado mental nos estudos que avaliaram este sintoma associado ao COVID-19 foi realizada levando em conta critérios diferentes. Cujas incidências também foram diferentes conforme Figura 7. Quando o diagnóstico foi por meio da avaliação neurológica de um médico neurologista, a incidência sintomática apresentada foi de 1,7% (Chuang, D. et al. 2021). Quando a avaliação deste item foi realizada por meio da escala de coma de Glasgow, sendo considerado o Glasgow menor ou igual a 13 como diagnóstico de alteração de estado mental, a incidência da sintomatologia foi de 45% (Flores-Silva F.D. et al 2020).

**Figura 7.** Alteração do estado mental.



Fonte: Autoria própria (2022).

A incidência do diagnóstico de tontura apresentou sua incidência nos estudos que avaliaram este item respectivamente em 1,2% e 11% (Amanat, M. et al 2021; Chuang, D. et al 2021).

Com relação a avaliação sintomatológica de sintomas neurológicos com acometimento periférico, os pacientes diagnosticados com mialgia, apresentaram diferentes prevalências, sendo assim respectivamente suas incidências de 46% e 21% (Deeb, A. et al 2021; Flores-Silva F.D. et al 2020).

A astenia, outro sintoma neurológico periférico inespecífico, apresentou sua sintomatologia variada, apresentando incidência respectivamente de 5,1%, 6 % dentre os estudos que avaliaram este sintoma (Deeb, et al 2021; Flores-Silva et al 2020).

#### 4. Conclusão

Os diversos estudos apresentaram uma variada gama de sintomas neurológicos associados à infecção do COVID-19, percebemos que até então não havia uma rotina estabelecida de avaliação de sintomas neurológicos que se possa vincular à gravidade ou fatores de risco da doença. Um dos estudos apresentou uma correlação entre cefaléia e mortalidade, que sugere cefaléia como preditivo de melhor prognóstico clínico dentre os pacientes hospitalizados com COVID-19 e que apresentaram sintomas neurológicos. Nota-se também que muitos sintomas foram provavelmente subnotificados devido a uma falta de padronização para uma melhor avaliação neurológica, como também houve um sub aproveitamento dos exames de imagem como ferramenta auxiliar para diagnóstico da sintomatologia neurológica associada à COVID-19 devido à grande demanda hospitalar instalada concomitante à pandemia e os esforços demandados de evitar a disseminação viral.

Percebe-se portanto, a necessidade de uma melhor avaliação dos sintomas clínicos no diagnóstico bem como a necessidade de se estabelecer uma avaliação neurológica padronizada junto ao diagnóstico do COVID-19, lançando mão de

exames de imagem, como a tomografia computadorizada de crânio, para melhor acurácia e manejo dos pacientes diagnosticados com COVID-19.

## Referências

- Amanat, M., Rezaei, N., Roozbeh, M. *et al.* (2021). Neurological manifestations as the predictors of severity and mortality in hospitalized individuals with COVID-19: a multicenter prospective clinical study. *BMC Neurol* 21, 116 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02152-5>
- Baig, A.M, Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020). “Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms,” *ACS Chemical Neuroscience*, 11(7), 995–998.
- Chuang, D. *et al.* (2021). “Neurological manifestations as primary presentation of COVID-19 in hospitalized patients.” *Acta neurologica Scandinavica* vol. 143,5: 569-574. doi:10.1111/ane.13399
- Deeb, A., Kumar P.C., Sakrani N., Trehan R.K., Papinenei V.R. (2021). Neurological Presentations of COVID-19: Characteristic Features in a Case Series of Hospitalized Patients from Abu Dhabi, UAE. *Biomed Res Int.*; 5822259.:10.1155/2021/5822259
- Favas, T., Dev, P., Chaurasia R.N., *et al.* (2020). Neurologic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci.* 2020; 41:3437–3470. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04801-y>
- Flores-Silva F.D. *et al.* (2020). Department of Neurology and Psychiatry, Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico, 2 Center for Biomedical Science, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, United States of America, 3 Stroke, Dementia & Heart Disease Laboratory, Western University, London, ON, Canada
- Guadarrama P., Choreño J.A., Sanchez-Martinez C. M. *et al.* (2020). Neurologic Aspects of SARS-CoV-2 Infection: Mechanisms and Manifestations. *Front Neurol.* 2020 Sep 4; 11:1039. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01039>
- Helms, J., Kremer, H. *et al.* (2020). “Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 23, pp. 2268–2270, 2020.
- Herrmanstorfer, M., Ragusa M.A., Poggio, L. *et al.* (2020). Development of Simple and Sensitive Score to Assess the Risk of Pneumonia in COVID-19 Patients. *Rev Invest Clin.* 2020; 73 (5). <https://doi.org/10.24875/RIC.20000295>
- Jiménez A., Garcia M., Ruiz, J.L. *et al.* (2020). Neurologic manifestations of COVID-19. *Gac Med Mex.* 2020; 156:257. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000380>
- Mao L., Jin H., Wang M. *et al.* (2020). “Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China,” *JAMA Neurology*, vol. 77, no. 6, pp. 683–690, 2020.
- Mehta P., McAuley, D.F., Brown, M. *et al.* 2020. “HLH across speciality collaboration, UK COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression,” *Lancet*, vol. 395, no. 10229, 1033- 1034, 2020.
- Shah, V.A., Nalleballe, K., Zaghloleh, M.E. *et al.* (2020). Acute encephalopathy is associated with worse outcomes in COVID-19 patients. *Brain Behav Immun Health.* 2020;8:100136. 10.1016/j.bbih.2020.100136
- Shahjouei, S., Naderi S., Li, J. *et al.* (2020). Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: a multinational study. *EBioMedicine.* 59:102939. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102939>.
- Sherry, H., Ettore, B., Raimund H., *et al.* (2020). Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19—A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium;
- Tveito, K. (2020). “Cytokine storms in COVID-19 cases?” *Tidsskrift for Den norske legeförening*, vol. 23, p. 140, 2020.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C. *et al.* (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323:1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> PMID: 32031570
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): *situation report*, 51. 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>.
- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): *situation report*, 1. 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330760>.
- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z. *et al.* (2020). “Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses,” *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 87, pp. 18–22, 2020.
- Xie, J., Wu, W., Li, S. *et al.* (2020). Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2020; 46:1863–1872. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06211-2>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R. *et al.* (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395:1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) PMID: 32171076
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W. *et al.* (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382:727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Zubair, A., McAlpine, L.S., Gardin, T. *et al.* (2020). “Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review,” *JAMA Neurology*, vol. 77, no. 8, 1018–1027.