

## PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

### TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

**Título original:** Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.

**Autores:** MAO, Ling; JIN, Huijan; WANG, Mengdie; *et al.*

**Aceito para publicação:** JAMA Neurology. 26 de março de 2020.

**Publicado online:** 10 de abril de 2020

**DOI:** 10.1001/jamaneurol.2020.1127

## Manifestações neurológicas de pacientes hospitalizados com a doença coronavírus 2019 em Wuhan, China.

**Importância.** A eclosão da doença coronavírus 2019 (COVID-19) em Wuhan, China, é séria e possui um potencial de se tornar uma epidemia global. Diversos estudos têm descrito manifestações clínicas típicas, incluindo febre, tosse, diarreia e fadiga. Todavia, segundo nosso conhecimento, não está sendo reportado que pacientes com COVID-19 tenham quaisquer manifestações neurológicas.

**Objetivo.** Estudar as manifestações neurológicas de pacientes com COVID-19.

**Projeto, configuração e participantes.** Esta é uma série de casos retrospectivos e observacionais. Os dados foram coletados de 16 de janeiro, 2020, até 19 de fevereiro, 2020, em centro de cuidados especiais para COVID-19 (Main District, West Branch, e Tumor Center) do Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology em Wuhan, China. O estudo incluiu 214

pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado laboratorialmente de síndrome respiratória aguda grave por infecção por coronavírus (SARS-CoV-2).

**Desfechos principais e medidas.** Os dados clínicos foram extraídos de registros médicos eletrônicos, e os dados de todos os sintomas neurológicos foram checados com 2 neurologistas treinados. As manifestações neurológicas se enquadraram em 3 categorias: manifestações do sistema nervoso central (tontura, cefaleia, perturbações de consciência, doença cerebrovascular aguda, ataxia e convulsões), manifestações do sistema nervoso periférico (reduções do paladar, do olfato, da visão e nevralgia), e manifestações de lesões osteomusculares.

**Resultados.** Dos 214 pacientes (idade média [DP], 52,7 anos; 87 homens [40,7%]) com COVID-19, 126 pacientes (58,9%) tiveram infecção não-grave e 88 pacientes (41,1%) tiveram infecção grave, de acordo com seu estado respiratório. Em geral, 78 pacientes (36,4%) tiveram manifestações neurológicas. Comparados a pacientes com infecção não-grave, pacientes com infecção grave eram mais velhos, tinham mais distúrbios

subjacentes, especialmente hipertensão, e mostraram menos sintomas típicos de COVID-19, como tosse e febre. Pacientes com infecção mais grave tiveram manifestações neurológicas, como doença cerebrovascular aguda (5 [5,7%] vs 1 [0,8%]), perturbações de consciência (13 [14,8%] vs 3 [2,4%]), e lesão osteomuscular (17 [19,3%] vs 6 [4,8%]).

**Conclusões e relevância.** Pacientes com COVID-19 comumente apresentam manifestações neurológicas. Durante o período da epidemia de COVID-19, quando virem pacientes com manifestações neurológicas, clínicos devem suspeitar de síndrome respiratória aguda grave por infecção por coronavírus como diagnóstico diferencial, a fim de evitar um diagnóstico tardio ou errôneo e perder a chance de tratar e prevenir uma futura transmissão.

## INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, muitos casos inexplicáveis de pneumonia ocorreram em Wuhan, China, e rapidamente propagaram-se para outras partes da China, depois para Europa, América do Norte e Ásia. Um novo coronavírus (CoV) foi confirmado como a causa desse surto. Foi relatado que o novo CoV causava sintomas semelhantes aos da síndrome respiratória aguda grave causada pelo CoV (SARS-CoV) em 2003. Ambos compartilhavam o mesmo receptor, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2). Por isso, esse vírus foi nomeado SARS-CoV-2, e em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou a doença como doença coronavírus 2019 (COVID-19). Em 5 de março de 2020, havia 95333 casos de COVID-19 e 3282 mortes confirmados globalmente.

Os coronavírus podem causar múltiplas infecções ou lesões sistêmicas em vários animais. Os CoVs podem se adaptar rapidamente e atravessar a barreira de espécies, tal como o SARS-CoV e o causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), causando epidemias ou pandemias. Infecção em humanos frequentemente leva a sintomas clínicos graves e a alta mortalidade. Quanto à COVID-19, vários estudos têm descrito manifestações clínicas típicas incluindo febre, tosse, diarreia e fadiga. A COVID-19

também tem achados laboratoriais e anormalidades na tomografia computadorizada (TC) de pulmão característicos. Contudo, para nosso conhecimento, não havia sido relatado que pacientes com COVID-19 tinham quaisquer manifestações neurológicas. Aqui, nós relatamos as manifestações neurológicas características da infecção por SARS-CoV-2 em 78 de 214 pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado laboratorialmente e tratados em nossos hospitais, os quais estão localizados no epicentro de Wuhan.

## MÉTODOS

### Projeto do Estudo e Participantes

Este estudo retrospectivo observacional foi feito em 3 centros ("Main District", "West Branch", e "Tumor Center") do "Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology" (Wuhan, China). Esses 3 centros são hospitais projetados e atribuídos pelo governo para tratar pacientes com COVID-19. Nós analisamos retrospectivamente pacientes consecutivos de 16 de janeiro de 2020 a 19 de fevereiro de 2020, os quais haviam sido diagnosticados com COVID-19, de acordo com a orientação interina da OMS. Um caso confirmado de COVID-19 foi definido como um resultado positivo para sequenciamento de alto rendimento ou análise de reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa em tempo real de amostras de swab de garganta. Amostras de swab de garganta foram coletadas e colocadas dentro de um tubo de coleta contendo solução de preservação para o vírus. Uma infecção por SARSCoV-2 era confirmada por teste de reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa em tempo real, usando um kit de detecção de ácido nucleico de SARSCoV-2 conforme o protocolo do fabricante (Shangai bio-germ Medical Technology Co). Avaliações radiológicas incluíam TC de tórax e de cabeça, e todos os testes laboratoriais (hemograma completo, análise química do sangue, teste de coagulação, avaliação de testes de função renal e hepática, proteína c-reativa, creatina quinase, e lactato desidrogenase) foram realizados conforme os cuidados clínicos necessários do paciente. Duzentos e catorze pacientes hospitalizados com confirmação laboratorial

de SARSCoV-2 foram incluídos na análise. Antes da inscrição, consentimento verbal foi obtido dos pacientes ou de um parente acompanhante para os pacientes incapazes de dar consentimento. O estudo foi realizado em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinki. Esse estudo foi aprovado e o consentimento esclarecido por escrito foi dispensado pelo Comitê de Ética do "Union hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology" (Wuhan, China) em 20 de fevereiro de 2020, devido ao surgimento rápido da doença e à necessidade urgente de coletar dados.

#### **Pontos Chave**

**Questão.** Quais são as manifestações neurológicas de pacientes com COVID-19?

**Achados.** Em uma série de casos de 214 pacientes com COVID-19, sintomas neurológicos foram verificados em 36,4% dos pacientes e foram mais comuns em pacientes com infecção grave (45,5%) de acordo com seu estado respiratório, que incluíam eventos cerebrovasculares agudos, consciência prejudicada e lesão muscular.

**Significado.** Sintomas neurológicos manifestam-se em uma notável proporção dos pacientes com COVID-19.

#### **Coleta de Dados**

Nós revisamos registros médicos eletrônicos, registros de enfermagem, achados laboratoriais, e exames radiológicos de todos os pacientes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente e coletamos dados sobre idade, sexo, comorbidades (hipertensão, diabetes, doença cardíaca ou cerebrovascular, malignidade, e doença renal crônica), sintomas típicos do início até a internação hospitalar (febre, tosse, anorexia, diarreia, dor na garganta, dor abdominal), sintomas do sistema nervoso, achados laboratoriais, e tomografia computadorizada (de tórax e de cabeça, se disponíveis). Os sintomas subjetivos foram fornecidos por pacientes conscientes, cognitivamente e

mentalmente normais e linguisticamente competentes para responder a entrevista. Os registros ausentes ou incertos foram coletados e esclarecidos por meio de comunicação direta com pacientes envolvidos, médicos e familiares dos pacientes. Nós definimos o grau de gravidade de COVID-19 (grave ou não grave) no momento da internação, usando as diretrizes da Sociedade Torácica Americana para pneumonia adquirida pela sociedade.

Todas as manifestações neurológicas foram revisadas e confirmadas por 2 neurologistas treinados. Grande discordância entre 2 revisores era resolvida por meio de consulta com um terceiro revisor. As manifestações neurológicas foram categorizadas em 3 categorias: manifestações do sistema nervoso central (SNC) (tontura, cefaleia, consciência prejudicada, doença cerebrovascular aguda, ataxia e convulsão), manifestações do sistema nervoso periférico (SNP) (comprometimento do paladar, comprometimento do olfato, comprometimento da visão e dor de nervo) e manifestações de lesão muscular esquelética. A consciência prejudicada inclui a mudança de níveis de consciência (sonolência, estupor e coma) e conteúdo da consciência (confusão e delírio). Para evitar a infecção cruzada durante o surto, nós tivemos que minimizar os pacientes que saíam para serem examinados. Portanto, o diagnóstico de manifestações do sistema nervoso dependia principalmente dos sintomas subjetivos dos pacientes e dos exames disponíveis. Doença cerebrovascular aguda inclui acidente vascular cerebral e hemorragia cerebral diagnosticados por meio de sintomas clínicos e TC de cabeça. A convulsão é baseada nos sintomas clínicos no momento da ocorrência. A lesão de músculo esquelético foi definida como quando um paciente tivesse dor em músculo esquelético e nível sérico elevado de creatina quinase superior a 200 U/L (para converter para microkatalis por litro, multiplique por 0,0167).

<b>Tabela 1. Características clínicas de pacientes com COVID-19</b>				
<b>Característica</b>	<b>Nº (%)</b>			<b>Valor-P<sup>a</sup></b>
	<b>Total (N=214)</b>	<b>Grave (n=88)</b>	<b>Não-grave (n=126)</b>	
Idade, média (DP), em anos	52,7 (15,5)	58,2 (15,0)	48,9 (14,7)	
Idade, em anos				
<50	90 (42,1)	24 (27,3)	66 (52,4)	< 0,001
≥50	124 (57,9)	64 (72,7)	60 (47,6)	
Sexo				
Feminino	127 (59,3)	44 (50,0)	83 (65,9)	0,02
Masculino	87 (40,7)	44 (50,0)	43 (34,1)	
Comorbidades				
Qualquer	83 (38,8)	42 (47,7)	41 (32,5)	0,03
Hipertensão	51 (23,8)	32 (36,4)	19 (15,1)	<0,001
Diabetes	30 (14,0)	15 (17,0)	15 (11,9)	0,29
Doença cardíaca ou cerebrovascular	15 (7,0)	7 (8,0)	8 (6,3)	0,65
Malignidade	13 (6,1)	5 (5,7)	8 (6,3)	0,84
Doença renal crônica	6 (2,8)	2 (2,3)	4 (3,2)	0,69
Sintomas típicos				
Febre	132 (61,7)	40 (45,5)	92 (73,0)	<0,001
Tosse	107 (50,0)	30 (34,1)	77 (61,1)	<0,001
Anorexia	68 (31,8)	21 (23,9)	47 (37,3)	0,04
Diarreia	41 (19,2)	13 (14,8)	28 (22,2)	0,17
Dor na garganta	31 (14,5)	10 (11,4)	21 (16,7)	0,28
Dor abdominal	10 (4,7)	6 (6,8)	4 (3,2)	0,21
Sintomas do sistema nervoso				
Qualquer	78 (36,4)	40 (45,5)	38 (30,2)	0,02
SNC	53 (24,8)	27 (30,7)	26 (20,6)	0,09
Tontura	36 (16,8)	17 (19,3)	19 (15,1)	0,42
Cefaleia	28 (13,1)	15 (17,0)	13 (10,3)	0,15
Perturbação de consciência	16 (7,5)	13 (14,8)	3 (2,4)	<0,001
Doença cerebrovascular aguda	6 (2,8)	5 (5,7)	1 (0,8)	0,03
Ataxia	1 (0,5)	1 (1,1)	0	NA
Convulsão	1 (0,5)	1 (1,1)	0	NA
SNP	19 (8,9)	7 (8,0)	12 (9,5)	0,69
Redução				
Paladar	12 (5,6)	3 (3,4)	9 (7,1)	0,24
Olfato	11 (5,1)	3 (3,4)	8 (6,3)	0,34
Visão	3 (1,4)	2 (2,3)	1 (0,8)	0,37
Nevralgia	5 (2,3)	4 (4,5)	1 (0,8)	0,07
Lesão osteomuscular	23 (10,7)	17 (19,3)	6 (4,8)	<0,001
Início dos sintomas até alta hospitalar, mediana (intervalo), em dias				
SNC				
Tontura	1 (1-30)	1 (1-30)	1 (1-14)	NA
Cefaleia	1 (1-14)	1 (1-3)	3 (1-14)	NA
Perturbação de consciência	8 (1-25)	10 (1-25)	1 (1-3)	NA
Doença cerebrovascular aguda	9 (1-18)	10 (1-18)	1 (1)	NA
Ataxia	2 (2)	2 (2)	NA	NA
Convulsão	2 (2)	2 (2)	NA	NA
SNP				

Redução				
Paladar	2 (1-5)	3 (1-3)	2 (1-5)	NA
Olfato	2 (1-5)	1 (1-4)	2 (1-5)	NA
Visão	2 (1-3)	3 (2-3)	1 (1)	NA
Nevralgia	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1)	NA
Lesão osteomuscular	1 (1-11)	1 (1-11)	1 (1-6)	NA

Abreviações: SNC, sistema nervoso central; COVID-19, doença do coronavírus 2019; NA, não-aplicável; SNP, sistema nervoso periférico.

<sup>a</sup> Valores-*P* indicam a diferença entre pacientes com infecções grave e não-grave, e *P* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativa.

## Análise Estatística

Para dados de linha de base, média e desvio padrão (DP) foram usados para dados distribuídos normalmente, e mediana e alcance para dados não distribuídos normalmente. Variáveis categóricas foram expressas como contagens e porcentagens. Variáveis contínuas foram comparadas por meio do uso do teste de soma de classificação de Wilcoxon. Proporções para variáveis categóricas foram comparadas por meio do uso do teste  $\chi^2$ . Todas as análises estatísticas foram realizadas com o uso do R, versão 3.3.0, software (a R Foundation). O limiar de significância foi definido em um valor *P* de 2 lados inferior a 0,05.

## RESULTADOS

### Características Demográficas e Clínicas

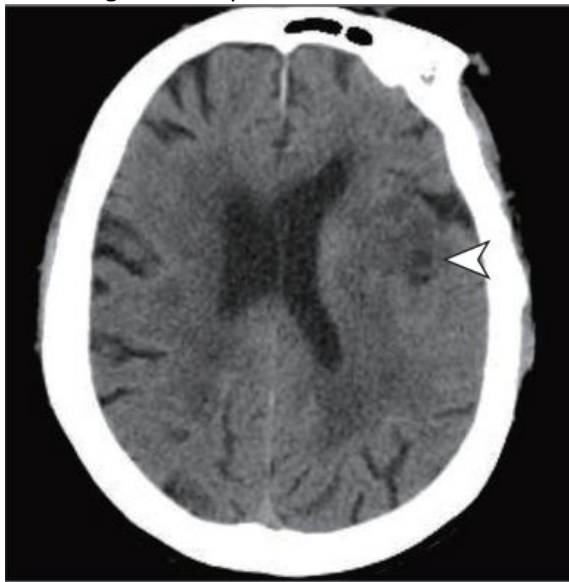
Um total de 214 pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 confirmada foram incluídos na análise. As suas características demográficas e clínicas foram mostradas na Tabela 1. A sua idade média (DP) era 52,7 (15,5) anos, e 87 eram homens (40,7%). Desses pacientes, 83 (38,8%) tinham pelo menos 1 das seguintes enfermidades subjacentes: hipertensão (51 [23,8%]), diabetes (30 [14,0%]), doença cardíaca ou cerebrovascular (15 [7,0%]) e malignidade (13 [6,1%]). Os sintomas mais comuns no início da doença foram febre (132 [61,7%]), tosse (107 [50,0%]) e anorexia (68 [31,8%]). Setenta e oito pacientes (36,4%) tiveram manifestações de sistema nervoso: CNS (53 [24,8%]), PNS (19 [8,9%]) e lesão de músculo esquelético (23 [10,7%]). Em pacientes com manifestações de CNS, os

sintomas mais comuns relatados foram tontura (36 [16,8%]) e cefaleia (28 [13,1%]). Em pacientes com sintomas de PNS, os sintomas mais comuns relatados foram comprometimento do paladar (12 [5,6%]) e comprometimento do olfato (11 [5,1%]).

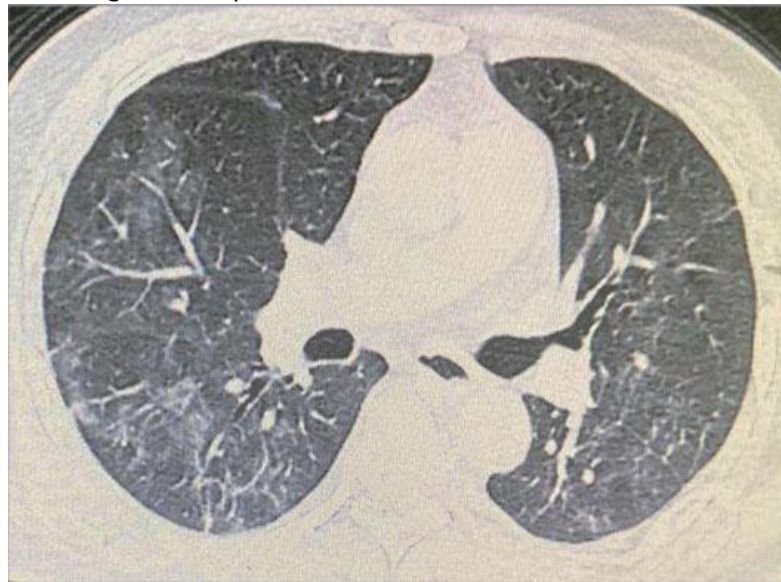
De acordo com as diretrizes da Sociedade Torácica Americana para pneumonia adquirida pela comunidade, 88 pacientes (41,1%) tiveram infecção grave e 126 pacientes (58,9%) tiveram infecção não grave. Os pacientes com infecção grave eram significativamente mais velhos (idade média [DP], 58,2 [15,0] anos vs 48,9 [14,7] anos;  $P < 0,001$ ) e mais prováveis de ter outras enfermidades adjacentes (42 [47,7%] vs 41 [32,5%];  $P = 0,03$ ), especialmente hipertensão (32 [36,4%] vs 19 [15,1%];  $P < 0,001$ ), e tinham menos sintomas típicos de COVID-19, como febre (40 [45,5%] vs 92 [73%];  $P < 0,001$ ) e tosse seca (30 [34,1%] vs 77 [61,1%];  $P < 0,001$ ). Além disso, manifestações de sistema nervoso foram significativamente mais comuns em infecções graves do que em infecções não graves (40 [45,5%] vs 38 [30,2%],  $P = 0,02$ ). Elas incluíam doença cerebrovascular aguda (5 [5,7%]; 4 pacientes com acidente vascular cerebral e 1 com hemorragia cerebral que morreu mais tarde de insuficiência respiratória; vs 1 [0,8%]; 1 paciente com acidente vascular cerebral;  $P = 0,03$ , **Figura**), consciência prejudicada (13 [14,8%] vs 3 [2,4%];  $P < 0,001$ ) e lesão de músculo esquelético (17 [19,3%] vs 6 [4,8%];  $P < 0,001$ ). No grupo grave, 1 paciente teve uma convulsão caracterizada por um início súbito de contração de membro, espuma na boca e perda de consciência, a qual durou 3 minutos.

**Figura. Tomografia computadorizada (TC) representativa de pacientes com COVID-19, com novo início de derrame isquêmico**

A. Tomografia computadorizada de cérebro



B. Tomografia computadorizada de tórax



(A) Imagem de uma TC de cérebro 1 dia após derrame isquêmico. A cabeça da seta branca indica a lesão isquêmica.  
(B) Imagem de uma TC de tórax 1 dia após derrame isquêmico.

Além da doença cerebrovascular e da consciência prejudicada, a maioria das manifestações neurológicas ocorreu no início da doença (tempo médio, 1-2 dias). Dos 6 pacientes com doença cerebrovascular aguda, 2 chegaram ao pronto-socorro devido ao início súbito de hemiplegia, mas sem sintomas típicos (febre, tosse, anorexia e diarreia) de COVID-19. As suas lesões pulmonares foram encontradas por uma TC pulmonar de emergência e foram diagnosticadas com COVID-19 por uma detecção de ácido nucleico de SARS-CoV-2 positiva em estágio tardio. Alguns pacientes com febre e cefaleia foram admitidos na ala de neurologia após inicialmente serem desconsiderados para COVID-19 por resultados de exame de sangue de rotina e TC pulmonar de triagem na clínica. No entanto, vários dias depois, eles tiveram sintomas típicos de COVID-19 como tosse, dor de garganta, menor contagem de linfócitos e aparecimento de opacidade em vidro fosco na TC pulmonar. Os seus diagnósticos de COVID-19 foram confirmados por um teste ácido nucleico positivo e então eles foram transferidos pra a ala de isolamento.

#### **Achados Laboratoriais em Pacientes Com Infecção Grave e Não Grave**

A **Tabela 2** mostrou os achados laboratoriais nos subgrupos grave e não grave. Os pacientes com infecção grave apresentaram resposta inflamatória maior, incluindo maior contagem de glóbulos brancos, contagem de neutrófilos, menor contagem de linfócitos e níveis de proteína C-reativa aumentados, em comparação com aqueles pacientes com infecção não grave (contagem de glóbulos brancos: mediana,  $5,4 \times 10^9$  /L [alcance, 0,1-20,4] vs  $4,5 \times 10^9$  /L [alcance, 1,8-14,0];  $P < 0,001$ ; neutrófilos: mediana,  $3,8 \times 10^9$  /L [alcance, 0,0-18,7] vs  $2,6 \times 10^9$  /L [alcance, 0,7-11,8];  $P < 0,001$ ; contagem de linfócitos: mediana,  $0,9 \times 10^9$  /L [alcance, 0,1-2,6] vs  $1,3 \times 10^9$  /L [alcance, 0,4-2,6];  $P < 0,001$ ; proteína C-reativa: mediana, 37,1mg/L [alcance, 0,1-212,0] vs 9,4mg/L [alcance, 0,2-126,0];  $P < 0,001$ ). Os pacientes com infecção grave tiveram maiores níveis de dímero D do que os pacientes com infecção não severa (mediana, 0,9 mg/L [alcance, 0,1-20,0] vs 0,4 mg/L [alcance, 0,2-8,7];  $P < 0,001$ ), o que foi indicativo de

**Tabela 2. Achados laboratoriais de pacientes com COVID-19**

Achados laboratoriais	Mediana (intervalo)			Valor-P <sup>a</sup>
	Total (N=214)	Grave (n=88)	Não-grave (n=126)	
Contagem, x10 <sup>9</sup> /L				
Leucócitos	4,9 (0,1–20,4)	5,4 (0,1–20,4)	4,5 (1,8–14)	0,008
Neutrófilos	3,0 (0,0–18,7)	3,8 (0,0–18,7)	2,6 (2,7–11,8)	<0,001
Linfócitos	1,1 (0,1–2,6)	0,9 (0,1–2,6)	1,3 (0,4–2,6)	<0,001
Plaquetas	209 (18–583)	204,5 (18–576)	219 (42–583)	0,25
Proteína C-reativa, mg/L	12,2 (0,1–212)	37,1 (0,1–212)	9,4 (0,4–126)	<0,001
D-dímero, mg/L	0,5 (0,1–20,0)	0,9 (0,1–20)	0,4 (0,2–8,7)	<0,001
Creatina quinase, U/L	64 (8,8–12216,0)	83 (8,8–12216,0)	59 (19–1260)	0,004
Lactato desidrogenase, U/L	241,5 (2,2–908)	302 (2,2–880)	215 (2,5–908)	<0,001
Aminotransferase, U/L				
Alanina	26,0 (5,0–1933,0)	32,5 (5–1933)	23,0 (6–261)	0,04
Aspartato	26,0 (8,0–8191,0)	34 (8–8191)	23,0 (9–244)	<0,001
Nitrogênio ureico, mmol/L	4,1 (1,5–48,1)	4,6 (1,5–48,1)	3,8 (1,6–13,7)	<0,001
Creatinina	68,2 (35,9–9435,0)	71,6 (35,9–9435)	65,6 (39,4–229,1)	0,03

Abreviações: COVID-19, doença do coronavírus 2019.

Fator de conversão SI: para converter os níveis de aminotransferase por microkatal por litro, multiplicar por 0,0167; creatina quinase para microkatal por litro, multiplicar por 0,0167; lactato desidrogenase para microkatal por litro, multiplicar por 0,0167.

<sup>a</sup> Valores de *P* indicam a diferença entre pacientes com infecções grave e não-grave, e *P* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

sistema de coagulação consumptivo. Além disso, pacientes com infecção grave apresentaram acometimento de múltiplos órgãos, como sérios danos hepáticos (aumento dos níveis de lactato desidrogenase, de alanina aminotransferase e de aspartato aminotransferase), renal (aumento dos níveis de creatinina e de nitrogênio de ureia no sangue) e de músculo esquelético (aumento dos níveis de creatinina quinase).

#### Achados laboratoriais em pacientes com e sem sintomas no SNC

A tabela 3 mostrou os achados laboratoriais de pacientes com ou sem sintomas no SNC. Descobrimos que pacientes com sintomas no SNC possuíam níveis mais baixos de linfócitos, contagem de plaquetas e níveis mais altos de nitrogênio ureico no sangue em comparação com aqueles sem sintomas no SNC (contagem de linfócitos: mediana, 1,0x10<sup>9</sup>/L [intervalo 0,1-2,3] vs 1,2x10<sup>9</sup>/L [intervalo 0,2-2,6], *P*= 0,049; contagem de plaquetas, mediana, 180,0x10<sup>9</sup>/L [intervalo 18,0-564,0] vs 227,0x10<sup>9</sup>/L [intervalo 42,0-

583,0], *P*= 0,005; nitrogênio ureico no sangue: mediana, 4,5 mmol/L [intervalo 1,6-48,1] vs 4,1 mmol/L [intervalo 1,5-19,1], *P*= 0,04). Para o subgrupo grave, os pacientes com sintomas no SNC também apresentaram níveis mais baixos de linfócitos e contagem de plaquetas e níveis mais altos de nitrogênio ureico no sangue em comparação com aqueles sem sintomas no SNC (contagem de linfócitos: mediana, 0,7x10<sup>9</sup>/L [intervalo 0,1-1,6] vs 0,9x10<sup>9</sup>/L [intervalo 0,2-2,6], *P*= 0,007; contagem de plaquetas: mediana, 169,0x10<sup>9</sup>/L [intervalo 18,0-564,0] vs 220,0x10<sup>9</sup>/L [intervalo 10<sup>9</sup>,0-576,0], *P*= 0,04; nitrogênio ureico no sangue: mediana, 5,0 mmol/L [intervalo 2,3-48,1] vs 4,4 mmol/L [intervalo 1,5-19,1], *P*= 0,04). Para o subgrupo não grave, não houveram diferenças significativas nos achados laboratoriais de pacientes com e sem sintomas no SNC.

#### Achados laboratoriais em pacientes com e sem sintomas no SNP

A tabela 4 mostrou os achados laboratoriais de pacientes com e sem sintomas no SNP. Descobrimos que não houveram diferenças significativas nos achados

laboratoriais de pacientes com e sem sintomas no SNP. Resultados semelhantes também foram encontrados no subgrupo grave e não grave, respectivamente.

### **Achados laboratoriais em pacientes com e sem lesão muscular esquelética**

A tabela eletrônica nos suplementos mostra os achados laboratoriais de pacientes com e sem lesão muscular esquelética. Comparados com pacientes sem lesão muscular, os pacientes com lesão apresentaram níveis significativamente mais altos de creatina cinase (mediana, 400,0 U/L [intervalo 203,0-12216,0] vs mediana, 58,5 U/L [intervalo 8,8-212,0];  $P < 0,001$ ), independentemente da gravidade. Enquanto isso, os pacientes com lesão muscular apresentaram maior número de neutrófilos, menos número de linfócitos, maiores níveis de proteína C-reativa e maiores níveis de dímero-D. As anormalidades foram manifestações de resposta inflamatória aumentada e na função da coagulação sanguínea. Além disso, descobrimos que pacientes com lesão muscular apresentavam lesões multiorgânicas, incluindo alterações mais graves no fígado (aumento de lactato desidrogenase, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase) e anormalidades nos rins (aumento dos níveis de nitrogênio ureico no sangue e creatinina). Para o grupo grave, os pacientes com lesão muscular esquelética apresentam redução da contagem de linfócitos, maior lesão hepática (aumento de lactato desidrogenase, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase) e lesão renal (aumento dos níveis de creatinina).

### **DISCUSSÃO**

Para nosso conhecimento, este é o primeiro relato de manifestações neurológicas reportadas detalhadamente em pacientes hospitalizados com COVID-19. Em 19 de fevereiro de 2020, dos 214 pacientes incluídos neste estudo, 88 (41,1%) apresentavam infecção grave e 126 (58,9%) apresentavam infecção não grave. Destes, 78 (36,4%) apresentavam várias manifestações neurológicas que envolviam SNC, SNP e músculos esqueléticos. Comparados com pacientes com infecção não grave, os pacientes com infecção grave eram mais velhos e

apresentam mais quadros de hipertensão, mas menos sintomas típicos, como febre e tosse. Pacientes com infecção grave eram mais propensos a desenvolver manifestações neurológicas, especialmente doença cerebrovascular aguda, distúrbios de consciência e lesão muscular esquelética. A maioria das manifestações neurológicas ocorreu no início da doença (o tempo médio de internação hospitalar foi de 1-2 dias). Alguns pacientes sem sintomas típicos de COVID-19 (febre, tosse, anorexia e diarreia) chegaram ao hospital com apenas manifestações neurológicas. Portanto, para pacientes com COVID-19 precisamos prestar muita atenção às suas manifestações neurológicas, especialmente para aqueles com infecções graves, o que pode ter contribuído para sua morte. Além disso, durante o período epidêmico de COVID-19, ao atender pacientes com essas manifestações neurológicas, os médicos devem considerar a infecção por SARS-CoV-2 como um diagnóstico diferencial, afim de evitar atrasos no diagnóstico ou erros de diagnóstico e prevenção da transmissão.

Em janeiro de 2020, ECA2 (enzima de conversão da angiotensina 2) foram identificados como receptores para SARS-CoV-2, que está presente em vários órgãos humanos, incluindo o sistema nervoso e os músculos esqueléticos. A expressão e distribuição do ECA2 nos lembram que o SARS-CoV-2 pode causar algumas manifestações neurológicas através de mecanismos diretos ou indiretos. Resultados da autopsia de pacientes com COVID-19 mostraram que o tecido cerebral está hiperemiado e edemaciado e alguns neurônios sofreram degeneração. A lesão neurológica foi confirmada na infecção de outros CoVs, como no SARS-CoV e MERS-CoV. Os pesquisadores detectaram ácido nucleico do SARS-CoV no líquido cefalorraquidiano e no tecido cerebral desses pacientes.

Os sintomas do sistema nervoso central foram a principal forma de lesão neurológica de pacientes com COVID-19 neste estudo. O mecanismo patológico pode ser a invasão no SNC pelo SARS-CoV-2, semelhante aos vírus SARS e MERS. Como em outros vírus respiratórios, o SARS-CoV-2 pode entrar no SNC por via neuronal hematogênica ou retrograda. Esta última pode ser



apoiada pelo fato de alguns pacientes neste estudo apresentarem comprometimento do olfato. Também descobrimos que a contagem de linfócitos era menos nos pacientes com sintomas do SNC do que nos sem sintomas. Esse fenômeno pode ser indicativo de imunossupressão em pacientes com COVID-19 e sintomas no SNC, especialmente no subgrupo grave. Além disso, descobrimos que pacientes com infecção grave tinham níveis mais altos de dímero-D do que pacientes com infecção não grave. Esta pode ser a razão pela qual pacientes com infecção grave têm maior probabilidade de desenvolver doença cerebrovascular.

Consistente com os estudos anteriores, os sintomas musculares também foram comuns em nosso estudo. Especulamos que o sintoma foi devido a lesão muscular esquelética, como confirmado pelos níveis elevados de creatina cinase. Descobrimos que pacientes com sintomas musculares apresentavam níveis mais altos de creatina cinase e lactato desidrogenase do que aqueles sem sintomas musculares. Além disso, os níveis de creatina cinase e lactato desidrogenase em pacientes com infecção grave foram muito maiores do que os de pacientes com infecção não grave. Essa lesão pode estar associada à ECA2 no músculo esquelético. No entanto, o SARS-CoV, usando o mesmo receptor, não foi detectado no músculo por exame post-mortem. Portanto, se SARS-CoV-2 infecta células musculares esqueléticas por ligação com ECA-2, é necessário estudar mais. Uma outra razão foi a resposta imune prejudicial mediada por infecção que causou anormalidades no sistema nervoso. Citocinas pró-inflamatórias significativamente elevadas no soro podem causar danos ao músculo esquelético.

**Limitações:** este estudo tem várias limitações. Primeiro, apenas 214 pacientes foram estudados, o que poderia causar vieses na observação clínica. Seria melhor incluir mais pacientes de Wuhan, de outras cidades da China e até de outros países. Segundo, todos os dados foram extraídos dos registros médicos eletrônicos; certos pacientes com sintomas neurológicos podem não ser capturados se suas manifestações neurológicas forem muito leves, como comprometimento do paladar e olfato. Terceiro, como a maioria dos pacientes ainda

estava hospitalizada e as informações sobre os desfechos clínicos não estavam disponíveis no momento da análise, era difícil avaliar o efeito dessas manifestações neurológicas em seus desfechos, e são necessárias observações contínuas da história natural da doença. Quarto, durante o período de surto de COVID-19, devido ao influxo de muitos pacientes infectados com SARS-CoV-2, a neuroimagem avançada, como ressonância magnética, e procedimentos diagnósticos, como punção lombar e eletromicrografia/velocidade de condução nervosa, foram evitados propositalmente para reduzir o risco de infecção cruzada. Portanto, em nosso estudo, a maioria dos sintomas eram descrições subjetivas de um paciente. Não conseguimos distinguir se essas manifestações neurológicas são causadas diretamente pelo vírus ou pela doença pulmonar ou outros danos indiretos.

## CONCLUSÕES

Em conclusão, o SARS-CoV-2 pode infectar o sistema nervoso e o músculo esquelético, bem como o trato respiratório. Nas pessoas com infecção grave, o envolvimento neurológico é maior, o que inclui doenças cerebrovasculares agudas, consciência prejudicada e lesão muscular esquelética. Suas condições clínicas podem piorar e os pacientes podem morrer mais cedo. Este estudo pode oferecer novas e importantes informações clínicas sobre COVID-19 que ajudariam os clínicos a aumentar a conscientização sobre o envolvimento das manifestações neurológicas. É especialmente significativo aprender que, para aqueles com COVID-19 grave, a rápida deterioração ou piora clínica pode estar associada a um evento neurológico como AVC, o que contribuiria para a sua alta taxa de mortalidade. Além disso, durante o período epidêmico do COVID-19, ao atender pacientes com essas manifestações neurológicas, os médicos devem considerar a infecção por SARS-CoV-2 como um diagnóstico diferencial para evitar atrasos no diagnóstico ou erros de diagnóstico e prevenção de transmissão.

**Tabela 3. Achados laboratoriais em pacientes com COVID-19 e com sintomas no SNC<sup>a</sup>**

Achados laboratoriais	Mediana (intervalo)		Valor-P
	Com sintomas SNC (n=53)	Total Sem sintomas SNC (n=161)	
Contagem, x10 <sup>9</sup> /L			
Leucócitos	4,6 (0,1–12,5)	4,9 (1,8–20,4)	0,58
Neutrófilos	2,6 (0,0–10,9)	3,1 (0,7–18,7)	0,41
Linfócitos	1 (0,1–2,3)	1,2 (0,2–2,6)	0,049
Plaquetas	180 (18,0–564,0)	227 (42,0–583,0)	0,005
Proteína C-reativa, mg/L	14,1 (0,1–212,0)	11,4 (42,0–204,5)	0,31
D-dímero, mg/L	0,5 (0,2–9,7)	0,5 (0,1–20,0)	0,75
Creatina quinase, U/L	79 (8,8–12216,0)	60,5 (19,0–1260,0)	0,17
Lactato desidrogenase, U/L	243,0 (2,2–880)	241 (3,5–908,0)	0,77
Aminotransferase, U/L			
Alanina	27 (5,0–261,0)	26 (6,0–1933,0)	0,21
Aspartato	29,5 (13–213)	26 (8,0–8191,0)	0,10
Nitrogênio ureico, mmol/L	4,5 (1,6–48,1)	4,1 (1,5–19,1)	0,04
Creatinina	71,7 (37,1–1299,2)	66,3 (35,9–9435,0)	0,06

Abreviações: COVID-19, doença do coronavírus 2019; SNC, sistema nervoso central. Fator de conversão SI: para converter os níveis de aminotransferase por microkatal por litro, multiplicar por 0,0167; creatina quinase para microkatal por litro, multiplicar por 0,0167; lactato desidrogenase para microkatal por litro, multiplicar por 0,0167.

<sup>a</sup> Valores de *P* indicam a diferença entre pacientes com e sem sintomas no SNC, e *P* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

**Tabela 3 (continuação)**

Achados laboratoriais	Mediana (intervalo)			Valor-P	Não-grave		Valor-P
	Com sintomas SNC (n=27)	Grave Sem sintomas SNC (n=61)	Com sintomas SNC (n=26)		Sem sintomas SNC (n=100)		
Contagem, x10 <sup>9</sup> /L							
Leucócitos	5,3 (0,1–12,5)	5,5 (1,9–20,4)	0,77	4,1 (2,4–11)	4,6 (1,8–14)	0,40	
Neutrófilos	3,8 (0–10,9)	3,6 (0,7–18,7)	>0,99	2,2 (0,9–7,4)	2,8 (0,7–11,8)	0,11	
Linfócitos	0,7 (0,1–1,6)	0,9 (0,2–2,6)	0,007	1,3 (0,7–2,3)	1,3 (0,4–2,6)	0,49	
Plaquetas	169 (18–564)	220 (109–576)	0,04	188,5 (110–548)	232 (42–583)	0,09	
Proteína C-reativa, mg/L	48,6 (0,1–212)	26,1 (0,1–204,5)	0,68	7,4 (3,1–111)	9,8 (0,4–126)	0,82	
D-dímero, mg/L	1,2 (0,2–9,7)	0,9 (0,1–20)	0,42	0,4 (0,2–6,4)	0,4 (0,2–8,7)	0,46	
Creatina quinase, U/L	104 (8,8–12216)	64 (19–1214)	0,08	52,5 (28–206)	59 (19–1260)	0,56	
Lactato desidrogenase, U/L	334 (2,2–880)	299 (3,5–743)	0,32	198 (2,5–417)	226 (121–908)	0,14	
Aminotransferase, U/L							
Alanina	35 (5–259)	31 (7–1933)	0,32	25,5 (13–261)	23 (6–135)	0,68	
Aspartato	35,5 (14–213)	34 (8–8191)	0,32	23 (13–198)	23,5 (9–244)	0,56	
Nitrogênio ureico, mmol/L	5,0 (2,3–48,1)	4,4 (1,5–19,1)	0,04	3,9 (1,6–9,4)	3,8 (1,7–13,7)	0,57	
Creatinina	71,7 (37–1299,2)	68,4 (35,9–9435)	0,25	72,0 (40,3–133,6)	63,4 (39,4–229,1)	0,27	

**Tabela 4. Achados laboratoriais em pacientes com COVID-19 e com sintomas no SNP<sup>a</sup>**

Achados laboratoriais	Mediana (intervalo)		Valor-P
	Com sintomas SNP (n=19)	Total Sem sintomas SNP (n=195)	
Contagem, x10 <sup>9</sup> /L			
Leucócitos	4,8 (2,8–7,5)	4,9 (0,1–20,4)	0,74
Neutrófilos	2,8 (1,5–5,4)	3,0 (0,0–18,7)	0,74
Linfócitos	1,2 (0,6–2,6)	1,1 (0,1–2,6)	0,43
Plaquetas	204 (111–305)	213 (18–583)	0,56
Proteína C-reativa, mg/L	12 (3,1–81)	12,3 (0,1–212)	0,45
D-dímero, mg/L	0,4 (0,2–9,5)	0,5 (0,1–20)	0,40
Creatina quinase, U/L	67 (32–1214)	64 (8,8–12216)	0,41
Lactato desidrogenase, U/L	205 (2,5–517)	242 (2,2–908)	0,28
Aminotransferase, U/L			
Alanina	26 (5–116)	27 (6–1933)	0,70
Aspartato	22 (8–115)	27 (9–8191)	0,29
Nitrogênio ureico, mmol/L	4,1 (1,6–8,8)	4,1 (1,5–48,1)	0,76
Creatinina	62,5 (48,1–121,4)	68,3 (35,9–9435)	0,46

Abreviações: COVID-19, doença do coronavírus 2019; SNP, sistema nervoso periférico.

Fator de conversão SI: para converter os níveis de aminotransferase por microkats por litro, multiplicar por 0,0167; creatina quinase para microkats por litro, multiplicar por 0,0167; lactato desidrogenase para microkats por litro, multiplicar por 0,0167.

<sup>a</sup> Valores de *P* indicam a diferença entre pacientes com e sem sintomas no SNP, e *P* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significante.

**Tabela 4 (continuação)**

Achados laboratoriais	Mediana (intervalo)			Valor-P	Mediana (intervalo)			Valor-P
	Com sintomas SNP (n=7)	Grave Sem sintomas SNP (n=81)			Com sintomas SNP (n=12)	Não-grave Sem sintomas SNP (n=114)		
Contagem, x10 <sup>9</sup> /L								
Leucócitos	4,5 (3,1–6,8)	5,6 (0,1–20,4)	0,11	4,9 (2,8–7,5)	4,4 (1,8–14)	0,27		
Neutrófilos	2,6 (1,5–5,3)	4,1 (0–18,7)	0,10	2,9 (1,9–5,4)	2,5 (0,7–11,8)	0,21		
Linfócitos	1,2 (0,6–1,6)	0,9 (0,1–2,6)	0,26	1,2 (0,7–2,6)	1,3 (0,4–2,4)	0,92		
Plaquetas	204 (111–245)	205 (18–576)	0,56	214,5 (155–305)	219 (42–583)	0,81		
Proteína C-reativa, mg/L	7,5 (3,1–76,4)	43,7 (0,1–212)	0,13	13 (3,1–81)	8,8 (0,4–126)	0,60		
D-dímero, mg/L	0,5 (0,2–9,5)	1,3 (0,1–20)	0,27	0,4 (0,2–4,5)	0,4 (0,2–8,7)	0,99		
Creatina quinase, U/L	105 (32–1214)	83 (8,8–12216)	0,76	66 (42–171)	57,5 (19–1260)	0,29		
Lactato desidrogenase, U/L	170 (46–517)	309 (2,2–880)	0,05	254 (2,5–481)	215 (2,9–908)	0,67		
Aminotransferase, U/L								
Alanina	19 (5–80)	35 (8–1933)	0,23	26 (8–116)	23 (6–261)	0,56		
Aspartato	22 (8–53)	35,5 (12–8191)	0,13	22 (14–115)	23,5 (9–244)	>0,99		
Nitrogênio ureico, mmol/L	4,2 (3,5–8,8)	4,7 (1,5–48,1)	0,96	3,7 (1,6–5,3)	3,9 (1,7–13,7)	0,66		
Creatinina	71,4 (58,3–121,4)	71,7 (35,9–9435)	0,72	59,9 (48,1–77,3)	66,6 (39,4–229,1)	0,24		

## INFORMAÇÕES DO ARTIGO

**Afiliações dos autores:** Department of Neurology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China (Mao, Jin, M. Wang, Chen, He, Hong, Zhou, Li, B. Hu); Department of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China (Y. Hu); Department of Epidemiology and Biostatistics, Key Laboratory for Environment and Health, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China (Chang, Miao); Neurovascular Division, Department of Neurology, Barrow Neurological Institute, Saint Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, Arizona (D. Wang).

**Contribuições dos autores:** Dr. B. Hu teve acesso total a todos os dados do estudo e assume a responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados. Drs Mao, Jun, M. Wang, Y. Hu, Chen, He e Chang contribuíram igualmente e compartilharam a primeira autoria.

**Conceito e design:** Mao, Jin, Y. Hu, He, Miao, B. Hu.

**Aquisição, análise ou interpretação de dados:** Mao, Jin, M. Wang, Chen, Chang, Hong, Zhou, D. Wang, Li.

**Redação do manuscrito:** Mao, Jin, M. Wang, Chen, Chang, Zhou, D. Wang, B. Hu.

**Revisão crítica do manuscrito para importantes conteúdos intelectuais:** Y. Hu, He, Hong, D. Wang, Miao, Li, B. Hu.

**Análise estatística:** Chang.

**Financiamento obtido:** Mao, B. Hu.

**Suporte administrativo, técnico ou material:** Mao, Jin, M. Wang, Chen, He, Zhou, D. Wang, Miao, Li, B. Hu.

**Supervisão:** Y. Hu, B. Hu.

**Divulgação de conflitos de interesse:** nenhuma relatada.

**Financiamento/suporte:** este trabalho foi apoiado por National Key Research and Development Program of China (2018YFC1312200 para Dr B. Hu), National Natural Science Foundation of China (81820108010 to Dr B. Hu, No.81974182 para Dr Mao e 81671147 para Dr Jin) e Major Refractory Diseases Pilot Project of Clinical Collaboration with Chinese and Western Medicine (SATCM-20180339).

**Papel do financiador/patrocinador:** as fontes de financiamento não tiveram nenhum papel no desenho e condução do estudo; coleta, gerenciamento, análise e interpretação dos dados; preparação, revisão ou aprovação do manuscrito; e decisão de submeter o manuscrito para publicação.

## REFERÊNCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
3. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. *bioRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.01.26.919985
4. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-45. Accessed March 5, 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf?sfvrsn=ed2ba78b\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf?sfvrsn=ed2ba78b_2).
5. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502. doi:10.1016/j.tim.2016.03.003.
6. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV).

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

Published November 2019. Accessed January 19, 2020. <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>

7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032.

8. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. January 2020. Accessed February 5, 2020. [https://www.who.int/internal-publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/internal-publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).

9. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

10. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia: an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. doi:10.1164/rccm.201908-1581ST.

11. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS

pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570

12. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of the novel coronavirus pneumonia (Trial version 7) [D]. Published 2020. Accessed March 3, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>

13. Marc D, Dominique JF, Élodie B, et al. *Human Coronavirus: Respiratory Pathogens Revisited as Infectious Neuroinvasive, Neurotropic, and Neurovirulent Agents*. CRC Press; 2013:93-122.

14. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(6):584-594. doi:10.1056/NEJMSr1408795

15. Cabello-Verrugio C, Morales MG, Rivera JC, Cabrera D, Simon F. Renin-angiotensin system: an old player with novel functions in skeletal muscle. *Med Res Rev*. 2015;35(3):437-463. doi:10.1002/med.21343

16. Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004;203(2):622-630. doi:10.1002/path.1560

Correspondence Copyright © 2020 American Medical Association. All rights reserved.

---

**Traduzido por**<sup>1</sup>: Alessandra Antonioli, Luís Fernando Rafalski Pereira, Pablo Guarisco Ferreira  
**Supervisão**<sup>2</sup>: Dra. Patricia Leen Kosako

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.

2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>