

Efeito da Covid-19 na mortalidade em pacientes neurocirúrgicos

Effect of Covid-19 on mortality in neurosurgical patients

Daniel Lopes Emerenciano¹, Eduardo de Freitas Bertolini¹, Jose Marcus Rotta¹, Bernardo Duarte Chamon Ribeiro¹,
Marcus Vinicius Carneiro Torres de Paula¹, Ricardo Vieira Botelho¹
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: A pandemia de Covid-19, causada pelo novo coronavírus de provável origem na China apresentou uma grande influência na condução e desfecho no tratamento das afecções neurocirúrgicas. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é avaliar o efeito dessa infecção na mortalidade durante a hospitalização em pacientes neurocirúrgicos. **Métodos:** Foram estudados 93 pacientes internados para tratar doenças neurocirúrgicas entre 21/03/2020 e 30/06/2020. A média das idades foi de 63,71 (15 a 94 anos). Cinquenta e três pacientes eram do sexo masculino e 40 do feminino. Nove pacientes foram diagnosticados com COVID durante a internação. Da amostra total, 67 pacientes foram submetidos a procedimento neurocirúrgico (9 COVID+ e 58 COVID-). **Resultados:** Entre os pacientes operados, a probabilidade de óbito nos pacientes portadores de Covid-19 foi cinco vezes maior que aos negativos para a doença. Uma análise de regressão logística multivariável verificou que a idade e a presença de Covid-19 foram fatores preditores independentes de mortalidade. A cirurgia não foi um fator significativamente associado à mortalidade. **Conclusão:** A Covid-19 aumentou em cinco vezes a probabilidade de óbitos em pacientes operados.

Descritores: Coronavírus; Covid-19, mortalidade; neurocirurgia; pacientes internados.

ABSTRACT

Introduction: The Covid-19 pandemic, caused by the new coronavirus from China, presented a great influence in the conduction and outcome in the treatment of pathologies, including neurosurgery. **Objective:** To evaluate the effect of this infection on mortality during hospitalization in neurosurgical patients. **Methods:** An observational and retrospective study in which all patients admitted to a Neurosurgery Service in the period of the COVID-19 epidemic, between 03/21/2020 and 06/30/2020, were evaluated. **Results:** A total of 93 patients were studied to treat neurosurgical diseases. The average age was 63.71 (15 to 94 years). Fifty-three patients were male and 40 were female. Nine patients were diagnosed with COVID during hospitalization. From the total sample, 67 patients were submitted to neurosurgical procedure (9 COVID+ and 58 COVID-). Among the operated patients, the chance of death in the COVID+ patients was five times higher than those in the COVID-. A multivariable logistic regression analysis found that the age and the presence of COVID-19 (+) were independent predictors of mortality. Surgery was not a factor significantly associated with mortality. **Conclusion:** Covid-19 increased five times the chance of death in operated patients.

Keywords: Coronavirus; Covid-19, mortality; neurosurgery; inpatients.

Correspondência:

Daniel Lopes Emerenciano
E-mail: dlemerenciano@gmail.com
Data de submissão: 01/07/2021
Data de aceite: 01/09/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Neurocirurgia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 12º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

Na Ásia, no fim de 2019, foi notificada uma doença que traria um impacto devastador para a população mundial. A notificação de alguns casos de pneumonia de etiologia desconhecida a partir de 8 de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei na China¹⁻³, revelavam pacientes com história comum de ter frequentado um mercado de frutos do mar. Isso levou o Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC) desse país a notificar em 30 de dezembro de 2019 uma nova possível doença endêmica local⁴. Em 7 de janeiro de 2020 um novo coronavírus como agente etiológico foi identificado através de coleta de material (swab) da orofaringe de um paciente. Esse agente seria denominado 2019nCoV pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e a doença denominada COVID-19⁵. Foi declarada Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional em 30 de janeiro de 2020. Em 3 de fevereiro de 2020, o Ministério da Saúde do Brasil declarou emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN)⁶.

A apresentação da doença pode ser de forma muito variada, desde casos totalmente assintomáticos até casos graves com pneumonia, insuficiência renal e óbito^{3,7-9}.

A mortalidade oficial da SARS CoV2 no momento da submissão deste trabalho (julho/2020) era de 4,33% (13,378,853 casos e

580,045 óbitos)¹⁰⁻¹². Os fatores que aumentam o risco de mortalidade são a idade avançada e a presença de comorbidades (diabetes, doenças cardiovasculares e pulmonares, além de câncer)¹³⁻¹⁵. Até o momento não se conhece o efeito da associação da Covid-19 e a intervenção cirúrgica neurológica na evolução dos doentes operados.

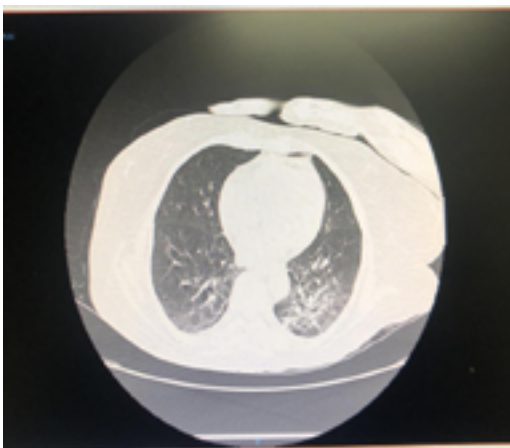
OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é avaliar o efeito da Covid-19 durante a hospitalização nos pacientes neurocirúrgicos e sua mortalidade.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional e retrospectivo em que avaliaram-se os pacientes internados no Serviço de Neurocirurgia no período da epidemia de COVID-19, entre 21/03/2020 a 30/06/2020. A data de início da amostra foi escolhida baseada na declaração de Estado de Calamidade Pública no Estado de São Paulo. Foram considerados pacientes com Covid-19 aqueles com diagnóstico confirmados por RT-PCR, sorologia ou tomografia de tórax (Figura 1) e quadro clínico altamente prováveis da doença. Todos esses indivíduos foram chamados "COVID+". Os demais foram considerados sem a doença ("COVID-").

(A)



(B)



Figura 1 - Tomografia de tórax em paciente com Covid-19. Padrão em vidro fosco. (A) corte axial; (B) corte coronal.

Foram avaliados em ambos os grupos (COVID+ e COVID-) a idade e o gênero, o número de óbitos e as probabilidades de óbitos. As patologias neurocirúrgicas subjacentes foram descritas. Foi avaliada a mortalidade nos pacientes operados e não operados.

Para avaliar o efeito específico do COVID associado à cirurgia, foi comparada a mortalidade nos pacientes operados COVID+ e COVID-. Foi criado um modelo de análise determinando com a variável dependente a mortalidade e como variáveis preditoras a idade, o gênero, presença da COVID e submissão a cirurgia (Tabela 1).

Os dados foram avaliados quanto à normalidade da distribuição pelo teste de Shapiro-Wilks. Os dados com distribuição não normal foram avaliados com estatística não paramétrica. Foram utilizados o teste de Fisher e o programa Mann Whitney U test (*Wilcoxon rank-sum non-parametric test*) para comparar as diferenças de distribuição entre os grupos.

Para avaliar o efeito da doença Covid-19 com o desfecho mortalidade e com potenciais variáveis confundidoras ou influenciadoras, foi realizado uma análise de regressão logística binomial multivariável, para verificar a influência da idade, gênero e submissão a cirurgia na taxa de óbito (Tabela 2).

RESULTADOS

Variáveis demográficas

Amostra total de pacientes internados:

Avaliou-se o total de 93 pacientes internados no período do estudo (tabela 1).

A média de idade foi 63,71 anos (15 a 94 anos).

Cinquenta e três (53) eram do sexo masculino e 40 do feminino. Sessenta e sete (67) foram submetidos a procedimentos neurocirúrgicos, sendo 9 COVID+ e 58 COVID-.

Pacientes COVID+:

Nove pacientes foram diagnosticados com COVID-19: apenas 1 paciente tinha previamente o diagnóstico de COVID+ e tornou-se neurocirúrgico, os demais tinham patologia neurocirúrgica e foram infectados durante a internação. A média de idade dos pacientes COVID+ foi 54,77 anos ($\pm 14,7$ anos) e nos pacientes sem a infecção foi de 64,67 anos ($\pm 14,4$ anos); $p=0,005$ Mann Whitney U.

Pacientes COVID-:

No grupo COVID- (84 pacientes) houve 46 pacientes masculinos e 38 femininos e no grupo COVID+, 7 indivíduos masculinos e 2 femininos ($p=0,291$ Fisher).

Tabela 1 - Amostra de pacientes internados no período de 21/03/2020 a 30/06/2020.

Paciente	Idade	Cirurgia	Afecções	Tipo de Cirurgia	Covid+	UTI (dias)	Morte
1	73	N	HSDA***		N	3	N
2	71	S	HÉRNIA DE DISCO CERVICAL	DISCECTOMIA C3C4+C4C5+CAGE	N	0	N
3	81	S	HSCD**	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N
4	47	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	S	0	N
5	66	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	0	N
6	54	S	DISCITE	ARTRODESE	S	54	N
7	69	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
8	56	S	HSDC	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	S	19	S
9	53	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N
10	80	S	EMPIEMA SUBDURAL	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	N	26	S
11	55	S	TUMOR CEREBRAL	DERIVAÇÃO VENTRÍCULO-PERITONEAL	S	2	S
12	57	S	HEMORRAGIA SUBARACNOIDE	CLIPAGEM DE ANEURISMA	N	9	N
13	54	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N

Paciente	Idade	Cirurgia	Afecções	Tipo de Cirurgia	Covid+	UTI (dias)	Morte
14	92	N	TCE*	0	N	2	N
15	56	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
16	61	N	TCE	0	N	3	N
17	34	S	HDL	MICRODISCECTOMIA L4L5	N	0	N
18	82	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	2	N
19	54	S	TUMOR VERTEBRAL	LAMINECTOMIA T3-T5	N	1	N
20	58	N	TCE	0	N	0	N
21	79	N	HEMORRAGIA SUBARACNOIDE	0	N	0	N
22	76	S	TUMOR NERVO PERIFÉRICO	BIOPSIA TUMORAL	N	1	N
23	58	S	INFECÇÃO	LIMPEZA CIRÚRGICA	N	0	N
24	61	S	TUMOR VERTEBRAL	LAMINECTOMIA C4-T2	N	0	N
25	57	N	ANEURISMA CEREBRAL	0	N	0	S
26	60	S	HEMORRAGIA SUBARACNOIDE	CLIPAGEM DE ANEURISMA	N	6	N
27	37	N	TUMOR VERTEBRAL	0	N	0	N
28	40	S	TUMOR VERTEBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
29	71	N	TUMOR CEREBRAL	0	N	0	N
30	67	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	6	N
31	67	S	HÉRNIA DE DISCO LOMBAR	DISCECTOMIA (L4L5)	N	0	N
32	43	S	INFECÇÃO	LIMPEZA CIRÚRGICA	N	0	N
33	62	N	TUMOR CEREBRAL	0	N	0	N
34	73	S	TUMOR VERTEBRAL	LAMINECTOMIA + ARTRODESE T7T8T9-T11T12L1	N	1	N
35	64	S	HEMORRAGIA SUBARACNOIDE	CLIPAGEM DE ANEURISMA	N	13	S
36	70	S	HIDROCEFALIA	DERIVAÇÃO VENTRICULAR EXTERNA	N	8	S
37	15	N	TCE	0	N	0	N
38	75	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N
39	76	S	HEMATOMA INTRAPARENQUIMATOSO	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	N	22	S
40	60	N	TRAUMA RAQUIMEDULAR	0	N	0	N
41	64	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
42	66	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
43	77	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N
44	72	N	TCE	0	N	3	N
45	65	S	HSDA	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	N	2	N
46	69	S	TUMOR VERTEBRAL	LAMINECTOMIA T10-T12	N	0	N
47	91	N	HSDC	0	N	0	N
48	87	S	ABSCESSO CEREBELAR	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	N	2	S
49	34	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
50	70	S	HIDROCEFALIA	DERIVAÇÃO VENTRICULAR EXTERNA + MONITORIZAÇÃO DE PRESSÃO INTRACRANIANA	N	14	N
51	62	S	TUMOR VERTEBRAL	LAMINECTOMIA T7-T9 + ARTRODESE T5T7-T9T11	N	1	N
52	83	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
53	71	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
54	45	S	ABSCESSO CEREBRAL	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	N	1	N
55	65	S	FISTULA AV DURAL PERIMEDULAR	TRATAMENTO CIRÚRGICO	N	0	N

Paciente	Idade	Cirurgia	Afeções	Tipo de Cirurgia	Covid+	UTI (dias)	Morte
56	65	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	S	12	S
57	64	S	ANEURISMA	BYPASS (ARTÉRIA CARÓTIDA EXTERNA PARA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA)	N	4	N
58	65	N	TCE	0	N	5	N
59	94	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N
60	65	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	2	N
61	71	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	2	N
62	72	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N
63	61	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
64	61	N	TUMOR CEREBRAL	0	N	0	N
65	62	N	TUMOR CEREBRAL	0	N	0	N
66	84	S	HSDC	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	N	12	S
67	53	N	HIDROCEFALIA	0	N	0	N
68	74	S	TRAUMA RAQUIMEDULAR	FIXAÇÃO C1C2	N	1	N
69	66	N	TUMOR CEREBRAL	0	N	0	N
70	64	S	TUMOR CALOTA CRANIANA	BIOPSIA TUMORAL	N	0	N
71	56	S	HIDROCEFALIA	DERIVAÇÃO VENTRÍCULO-PERITONEAL	N	0	N
72	64	N	TCE	0	N	17	S
73	83	N	HSDA	0	N	2	S
74	63	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	S	8	S
75	52	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	S	1	N
76	75	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N
77	83	S	INFECÇÃO	REVISÃO DE DERIVAÇÃO VENTRÍCULO PERITONEAL	N	1	N
78	64	N	HSDA	0	N	2	N
79	88	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N
80	26	S	TUMOR CALOTA CRANIANA	BIOPSIA TUMORAL	N	0	N
81	61	S	HEMORRAGIA SUBARACNOIDE	DERIVAÇÃO VENTRICULAR EXTERNA + MONITORIZAÇÃO DE PRESSÃO INTRACRANIANA	N	5	S
82	63	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	13	N
83	71	N	ANEURISMA	0	N	0	N
84	30	S	SINDROME MOYA-MOYA	ENCEFALO-MIO-SINANGIOSE	N	0	N
85	48	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	S	1	N
86	51	N	TETRAPARESIA A/E	0	N	0	N
87	72	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
88	50	N	TUMOR CEREBRAL	0	N	0	N
89	53	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	S	4	N
90	65	N	TUMOR CEREBRAL	0	N	0	N
91	67	S	TUMOR VERTEBRAL	LAMINECTOMIA T10-T12	N	0	N
92	80	N	TRAUMA RAQUIMEDULAR	0	N	0	N
93	54	S	HEMATOMA INTRAPARENQUIMATOSO	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	N	11	S

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

*TCE: Tramatismo cranioencefálico; **HSDC: Hematoma subdural crônico; ***HSDA: Hematoma subdural agudo.

Mortalidade

A mortalidade total foi 15 em 93 pacientes internados (16,12%). Entre os pacientes não operados a mortalidade foi de 11%. Dos pacientes operados (67), foi de 12 pacientes (17,91%). Todos os pacientes COVID+ foram operados.

Para avaliar o efeito do COVID na mortalidade cirúrgica, foi comparada a mortalidade nos pacientes operados COVID+ e COVID-. Entre os pacientes operados, nos grupos

COVID+ e COVID-, a razão de chance de óbito foi de 5,0 ($p=0,036$). Nos pacientes operados a presença do COVID elava a chance de óbito em 5 vezes. A regressão logística multivariada avaliou a associação entre a presença do COVID+, a idade, o efeito da cirurgia e o gênero como variáveis preditoras de mortalidade. Inesperadamente a amostra de pacientes COVID+ foi predominante em mais jovens. COVID + e idade mais jovem foram fatores preditores independentes de mortalidade. A cirurgia não foi um fator significativamente associado à mortalidade.

Tabela 2 - Regressão logística multivariada

	B	SE	Wald	df	Sig	Exp(B)	Inferior	Superior
Genêro (1)	-.878	.650	1.825	1	.177	.416	.116	1.486
Idade	.059	.029	4.042	1	.044	1.061	1.001	1.124
Cirurgia(1)	.250	.747	.112	1	.738	1.284	.297	5.549
COVID(1)	2.675	.991	7.289	1	.007	14.507	2.081	101.119
Constante	-5.713	2.161	6.987	1	.008	.003		

95% C.I. para EXP(B)

DISCUSSÃO

A epidemia de Covid-19, inicialmente detectada na China em 2019 espalhou-se para o mundo e o Brasil apresentou seu primeiro caso confirmado em 26 de fevereiro de 2020. Em todos os países, o sistema de saúde precisou se adaptar muito rapidamente para conseguir prestar assistência à população infectada (nova demanda). Para isso, estratégias de isolamento social, uso de máscaras, aumento de novos leitos hospitalares e diminuição da ocupação hospitalar para outras afecções foi fundamental. Assim, as especialidades médicas foram orientadas a suspenderem toda sua atividade ambulatorial e cirurgias eletivas.

A redução de internações no serviço de neurocirurgia foi de 56,02% e a redução nas cirurgias foi de 60,36% comparado com o período pré-pandemia.

A análise de regressão multivariável mostrou que a submissão a cirurgia não aumentou a mortalidade. Apenas a idade e o

diagnóstico de COVID-19 se relacionaram com a mortalidade. Notou-se que o grupo COVID + foi mais jovem que o grupo COVID -.

Não houve diferença estatística significativa na análise do gênero.

A associação de tratamento neurocirúrgico e COVID-19 representou uma alta mortalidade (44,44%). Dos nove pacientes COVID+, quatro faleceram (4/9).

A mortalidade associada à Covid-19, em algumas séries foi de 2,3%, chegando a aproximadamente 15% em indivíduos acima de 80 anos^{8,16}.

Zhou et al. publicaram estudo sobre o curso clínico e mortalidade durante a infecção pelo Covid-19. Observaram 28,27% de mortalidade (54/191), óbito em 97% dos que necessitaram de ventilação mecânica, média de tempo do diagnóstico à intubação de 14,5 dias. Metade dos que morreram apresentaram uma

infecção secundária e pneumonia associada à ventilação mecânica em 31%¹⁷.

Lei et al. observaram que pacientes submetidos a cirurgias eletivas previamente assintomáticos em diversas especialidades, e que se infectaram com Covid no pós-operatório, tiveram maior necessidade de UTI pela SARS-CoV-2 (44,10%) que os não operados (26,1%), com mortalidade de 20,5%¹⁸.

Após a revelação de estudos de autópsias de pacientes que faleceram em decorrência da Covid e que revelaram edema cerebral, vasodilatação meníngea, alterações isquêmicas neuronais, áreas de degeneração neuronal e alterações desmielinizantes, estimava-se que a associação Covid e patologias neurocirúrgicas poderiam aumentar a mortalidade¹⁹⁻²⁰.

Os principais mecanismos fisiopatológicos descritos para lesão do sistema nervoso central por infecções virais são: 1) invasão neuronal direta pelo vírus através de terminações sensitivas ou motoras principalmente nas terminações dos nervos e bulbos olfatórios muito comumente afetadas pela Covid-19²¹⁻²⁴, 2) lesão hipóxica por desbalanço nas trocas gasosas ao nível alveolar pulmonar afetando secundariamente o cérebro (podendo levar a AVE isquêmico)²⁵; 3) resposta imune em decorrência à fase inflamatória observada, com intensa liberação de citocinas (IL-6, IL-12, IL-15, TNF- α) capazes de causar lesões encefálicas^{23, 26-29}; 4) Inibição de receptores da enzima conversora da angiotensina-2 (ACE2), que normalmente regula a pressão arterial sistêmica (PA) e controla mecanismos anti-ateroscleróticos, favorecendo elevação da PA e aumenta o risco de AVE hemorrágico³⁰⁻³⁴.

A presença da doença COVID + é significativamente associado à mortalidade, mas o ato de ter sido operado não foi significativamente associada. O acometimento dos mais jovens, nesta amostra permanece um fato ainda inexplicável para os autores.

Este foi um estudo retrospectivo e assim associada a várias possibilidades de vieses. O número de pacientes com a doença e operados foi pequeno. Não houve nenhum paciente COVID+ não operado. Porém uma mortalidade de 44% naqueles operados demonstra a força da associação entre a doença e a mortalidade.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados, conclui-se que os maiores fatores de risco para mortalidade neurocirúrgica foram a idade e COVID +, houve um aumento de cinco vezes no risco.

REFERÊNCIAS

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401-402.
2. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91: 264-66.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
4. Li Q. An Outbreak of NCIP (2019-nCoV) Infection in China — Wuhan, Hubei Province, 2019–2020. *China CDC Weekly.* 2020;2(5):79-80.
5. World Health Organization – WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (2019-nCov) [Internet]. 2020 [citado 2021 Nov 10]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-188-de-3-de-fevereiro-de-2020-241408388>.
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-69.
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.

9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
10. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130-37.
11. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59.
12. World Health Organization - WHO. Coronavirus disease (Covid-19) pandemic [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 10]. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQjw1qL6BRCmARIsADV9jtZdH_le5065L_c_rLxYREFVRij9b6jDNi8FLsHL8tE8aAqUBEALw_wcB.
13. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 10]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(Covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(Covid-19)).
14. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing XueZaZhi*. 2020;41(2):145-51.
15. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(2):125-28.
16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
17. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu G, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
18. Lei S, Jiang F, Su W, Chen C, Chen J, Mei W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100331.
19. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-22.
20. Zhang QL, Ding YQ, Hou JL, He L, Huang ZX, Wang HJ, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus RNA in autopsy tissues with in situ hybridization. *Di Yi Jun Yi Da XueXueBao*. 2003;23(11):1125-27.
21. Swanson PA 2nd, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol*. 2015;11:44-54.
22. Mori I. Transolfactoryneuroinvasion by viruses threatens the human brain. *Acta Virol*. 2015;59(4):338-49.
23. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:386.
24. Desforges M, Coupanec AL, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019;12(1):14.
25. Abdenmour L, Zeghal C, Dème M, Puybasset L. [Interaction brain-lungs]. *Ann FrAnesthReanim*. 2012;31(6):e101-e107.
26. Klein RS, Garber C, Howard N. Infectious immunity in the central nervous system and brain function. *Nat Immunol*. 2017;18(2):132-41.
27. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin*. 2020;35(3):266-71.
28. Li Y, Fu L, Gonzales DM, Lavi E. Coronavirusneurovirulence correlates withtheabilityofthe virus toinduce pro rycytokinesignalsfromastrocytesandmicroglia. *J Virol*. 2004;78(7):3398-406.
29. Wan S, Yi Q, Fan S, Jinglond LV, Xiangxiang Z, Zhang X, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020.
30. Miller AJ, Arnold AC. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. *Clin Auton Res*. 2019;29(2):231-243.
31. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(6):291-94.
32. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-63.
33. Yang P, Gu H, Zhao Z, Wang W, Cao B, Lai C, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci Rep*. 2014;4:7027.
34. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995-98.