

Análise das manifestações neurológicas no sistema nervoso central em pacientes pediátricos após COVID-19: uma revisão integrativa

Analysis of neurological manifestations in the central nervous system in pediatric patients after COVID-19: an integrative review

Alanna Oliveira Teixeira¹, Nágila Kellen Gomes Galeno², Hiam Pinheiro Landim³, Ana Cristina Doria dos Santos⁴

RESUMO

A COVID-19 é uma doença viral que teve início em 2019 e desde seu curso diversas complicações foram evidenciadas com dados emergentes que indicam sequelas neurológicas na população pediátrica após a infecção por SARS-Cov-2. Nessa perspectiva, objetivou-se investigar a correlação entre o acometimento por COVID-19 e o aparecimento de manifestações neurológicas na população pediátrica. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada através de base de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Public Medline or Publisher Medline (PubMed/MEDLINE) publicadas nos últimos 5 anos. As manifestações neurológicas mais descritas após infecção viral foram encefalopatia e convulsão presentes em 100% dos artigos selecionados. Além disso, eventos cerebrovasculares como acidentes vasculares cerebrais, cefaleia, e sinais meníngeos foram relatados em 83,3% das literaturas. Vários estudos tentam explicar os aspectos fisiopatológicos do SARS-Cov-2, teorias apontam a correlação viral com desenvolvimento de um estado hiperinflamatório e de mecanismos de exacerbação imunológica, desencadeando as manifestações neurológicas observadas e estabelecendo acometimento neurológico específico no sistema nervoso central dessa população. A partir dessa análise, verificaram-se diversas complicações desencadeadas pelo acometimento de COVID-19 em crianças e adolescentes. Ademais, verifica-se a necessidade de mais estudos para avaliação dessas repercussões clínicas em um cérebro em desenvolvimento.

Palavras-Chave: Manifestações Neurológicas. SARS-CoV-2. COVID 19. Pediatria.

ABSTRACT

COVID-19 is a viral disease that started in 2019 and since its course several complications have been evidenced with emerging data that indicate neurological sequelae in the pediatric population after infection with SARS-Cov-2. From this perspective, the objective was to investigate the correlation between the involvement of COVID-19 and the appearance of neurological manifestations in the pediatric population. This is an integrative literature review, carried out using the Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and Public Medline or Publisher Medline (PubMed/MEDLINE) databases published in the last 5 years. The most described neurological manifestations after viral infection were encephalopathy and seizures, present in 100% of the selected articles. In addition, cerebrovascular events such as stroke, headache, and meningeal signs were reported in 83.3% of the literature. Several studies try to explain the pathophysiological aspects of SARS-Cov-2, theories point to the viral correlation with the development of a hyperinflammatory state and immunological exacerbation mechanisms triggering the observed neurological manifestations and establishing specific neurological involvement in the central nervous system of this population. From this analysis, several complications triggered by the involvement of COVID-19 in children and adolescents were verified. Furthermore, there is a need for further studies to assess these clinical repercussions in a developing brain.

Keywords: Neurological Manifestations. SARS-CoV-2. COVID 19. Pediatrics.

¹Discente no curso de Medicina na Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida - FESAR/Afya, Redenção-PA, Brasil, <https://orcid.org/0000-0003-3611-5558>.

²Discente no curso de Medicina na Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida - FESAR/Afya, Redenção - PA, Brasil, <https://orcid.org/0009-0002-9345-2702>

³Discente no curso de Medicina na Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida - FESAR/Afya, Redenção - PA, Brasil, <https://orcid.org/0009-0008-0074-2385>

⁴Biomédica. Doutora Biotecnologia. Docente na Faculdade de Ensino Superior da Amazônia. FESAR/Afya, Redenção - PA, Brasil, <https://orcid.org/0000-0002-4910-4754>

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença viral que teve início em 2019 na cidade de Wuhan, na China, e caracterizada como pandêmica em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde em virtude do grande impacto na saúde pública mundial. O agente etiológico é o Corona vírus SARS Cov-2, um vírus respiratório de alta virulência e responsável por diversos comprometimentos sistêmicos evidenciados após o processo de doença e contato com o vírus no organismo¹.

No mundo, mais de 660 milhões de casos de COVID-19 foram confirmados e relatados até o dia 31 de dezembro de 2022 e mais de 36 milhões no Brasil nesse mesmo período. Até o dia 24 de dezembro, em relação aos óbitos, foram confirmados 6.689.977 no mundo com os Estados Unidos liderando o maior registro de óbitos acumulados (1.092.674) seguido pelo Brasil com 693.853².

Considerando a distribuição dos registros de casos e óbitos novos por COVID-19, segundo Região/UF, o Sudeste apresentou o maior número total de casos do (14.407.277), seguido do Sul (7.712.937), Nordeste (7.206.999), Centro-oeste (4.164.493) e Norte (2.839.575) nos dados coletados até o fim de dezembro de 2022². Em relação ao percentual de óbitos a região Sudestes também apresentou o maior percentual 48% (333.330/693.853) dos casos e região Norte apresentou o menor número percentual de mortes registradas 7,4% (51.363/693.853). Dentre os 51.363 casos da região Norte, 18.953 são dados registrados do estado do Pará, o estado com o maior percentual de óbitos da região com 36,9%².

A apresentação clínica da patologia é caracterizada por sinais prodrômicos clássicos, como a febre, a tosse seca e a falta de ar, aparecendo por volta do 2º ao 14º dia de infecção³. Além disso, há ainda os pacientes que se apresentam com quadro assintomático durante todo o curso da infecção. Entretanto, repercussões mais graves também foram descritas como quadros de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e pneumonias virais graves e evoluções para óbito. As complicações virais evidenciadas variam desde complicações respiratórias, cardiovasculares e sistêmicas incluindo manifestações neurotrópicas e neuroinvasivas^{4,5}.

Apesar do acometimento neurológico após infecção por SARS-Cov-2 ser mais comum nos indivíduos adultos há evidências científicas emergentes que corroboram o surgimento de sequelas neurológicas na população pediátrica. Os problemas mais

relatados em pacientes pediátricos com infecção por Corona vírus incluem manifestações mais gerais, como cefaleias e ataques febris, e manifestações mais específicas como convulsões, perda de consciência, encefalomielite e encefalite, afetando também a saúde cognitiva, aspectos emocionais e físicos e a incidência de AVC isquêmico em crianças⁶.

Quanto a manifestação de sintomas neurológicos, em um estudo retrospectivo com avaliação de prontuários de 382 crianças que obtiveram resultado positivo para COVID-19 cerca de 8,9% apresentou complicações neurológicas que exigiram internação. As principais manifestações descritas que indicaram necessidade de internação incluíram convulsão (52,9%), cefaleia (38,2%), tontura (11,1%) e meningoencefalite (5,8%)⁵.

As informações a respeito da fisiopatologia e mecanismos de neurotropismo ainda são muito limitadas. As manifestações neurológicas da infecção por SARS-Cov-2 podem ter potencial para afetar o cérebro em desenvolvimento com acometimentos diversificados. As pesquisas apontam para o risco de alterações do sistema nervoso em pacientes pediátricos, mas ainda há poucos dados sobre o impacto em longo prazo nesses pacientes afetados pela COVID-19^{4,5}.

Nessa perspectiva, esta pesquisa objetivou investigar a correlação entre o acometimento por COVID-19 e o aparecimento de manifestações neurológicas na população pediátrica.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura que pretende sintetizar os conhecimentos obtidos por meio de estudos selecionados para análise, pautando-se na sistematização e no rigor metodológico do estudo escolhido e das pesquisas científicas⁷. Seguindo a questão norteadora: “Quais as principais manifestações neurológicas no Sistema Nervoso Central (SNC) desenvolvidas em pacientes pediátricos após COVID-19?”

Foram incluídos para pesquisa em base de dados estudos clínicos randomizados e metanálises, coorte, prevalência e incidência dos últimos 5 anos. Ademais a pesquisa restringiu as buscas a textos integrais disponíveis nas bases de dados escolhidas com filtros para idiomas: português, inglês e espanhol, utilizando-se dos descritores “Neurologic Manifestations” AND “SARS-CoV-2” AND “COVID-19” AND “Pediatrics”

validados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) unidos com operador booleano “AND”.

Os artigos excluídos foram de estudo epidemiológico observacional analítico como relatos de casos e relato de série de casos, além de pesquisas que apresentassem adultos, idosos, gestantes, imunodeprimidos e crianças e adolescentes com história prévia de doenças neurológicas. Foram excluídas também literaturas que abordassem apenas lesões no sistema nervoso periférico.

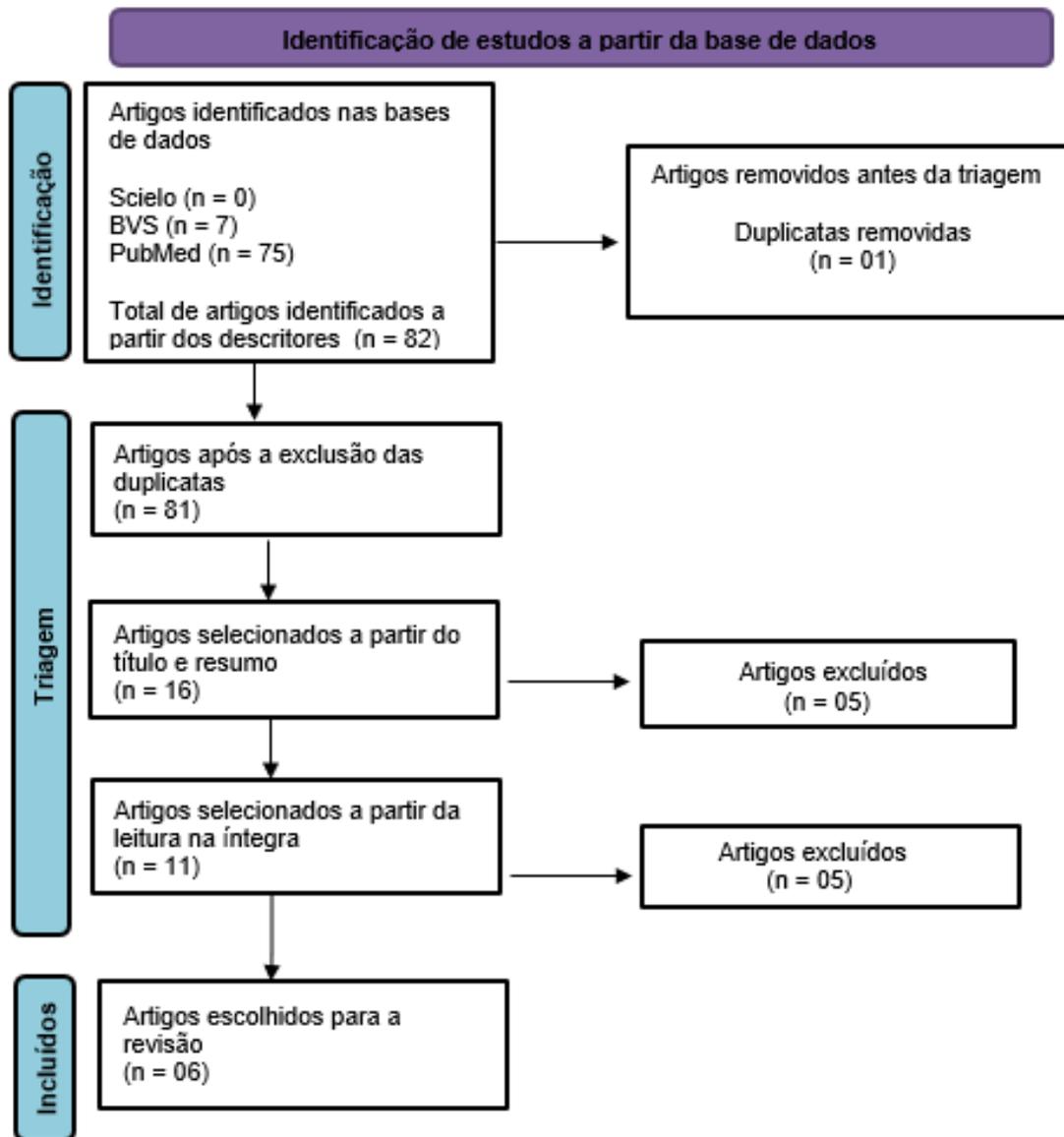
Ao todo 06 artigos científicos de diferentes tipos de estudo foram selecionados para esta revisão. Cada literatura foi classificada quanto ao nível de evidência (NE) em: 1- dados provenientes de revisão sistemática ou meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados; 2- derivados de ensaio clínico randomizado controlado; 3- ensaios clínicos sem randomização; 4- estudos de coorte e caso-controle; 5- evidências de revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos; 6- estudo descritivo ou qualitativo⁸.

Os artigos foram escolhidos cumprindo-se adequadamente os critérios de inclusão e exclusão descritos, no período de realização da pesquisa. A busca será realizada utilizando bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Public Medline or Publisher Medline (PubMed/MEDLINE).

Para esse estudo não foram realizados ensaios clínicos ou qualquer tipo de intervenção por parte dos pesquisadores, seguindo, portanto, as normativas metodológicas do estudo epidemiológico escolhido, revisão de literatura. Dessa forma, não foi necessária a submissão ou aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

A análise e a síntese dos resultados foram realizadas a partir da leitura dos artigos selecionados e dos dados obtidos, para interesse aplicável na prática de clínica médica, assim como na relação da doença com as manifestações e as complicações encontradas. A figura 1 demonstra as etapas e os resultados da pesquisa.

FIGURA 1. Fluxograma “flowchart” PRISMA para seleção dos artigos incluídos na revisão integrativa



Fonte: Autores (2023).

3. RESULTADOS

QUADRO 1. Detalhamento literaturas incluídas na revisão integrativa.

TÍTULO	NE TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
1. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis (Panda et al; 2020) ⁹	1	Determinar as manifestações neurológicas do COVID-19 em crianças	Cefaleia, encefalopatia, convulsão, sinais meníngeos além de hemorragia intracraniana.
2. COVID-19 and the Pediatric Nervous System: Global Collaboration to Meet a Global Need. (Schober et al, 2021) ¹⁰	5	Fornecer dados combinados acerca da compreensão da epidemiologia, mecanismos de manifestações neurológicas e as implicações a longo prazo do COVID-19 em crianças e suas famílias.	Cefaleia, encefalopatia, meningoencefalite, síndromes pós infecciosas e disfunção cognitiva.
3. Neurological issues in children with COVID-19. (Lin et al; 2021) ¹¹	5	Fornecer uma visão geral concisa das condições neurológicas observadas no contexto do COVID-19,	Cefaleia, convulsão, encefalopatia, encefalite, hipertensão intracraniana e coma
4. A Comprehensive Review of Neurologic Manifestations of COVID-19 and Management of Pre-existing Neurologic Disorders in Children. (Kim et al; 2021) ¹²	5	Discutir o potencial neurotropismo do SARS-CoV-2, manifestações neurológicas conhecidas do COVID-19 em crianças e o manejo de condições neurológicas pediátricas preexistentes durante a pandemia do COVID-19.	Lesões cerebrovasculares, encefalite ou encefalopatia e distúrbios neuromusculares.
5. COVID-19 and neurologic manifestations: a synthesis from the child neurologist's corner (Valderas et al; 2022) ¹³	5	Resumir, discutir e atualizar o conhecimento das manifestações neurológicas na população pediátrica afetada pela infecção por SARS-CoV-2	Cefaleia, convulsões, encefalopatia e fraqueza muscular.

		e os efeitos da pandemia em crianças com doenças neurológicas.	
6. Neurologic manifestations in children with COVID-19 from a tertiary center in Turkey and literature review (Gürlevik et al; 2022) ¹⁴	5	Investigar novos sintomas neurológicos associados ao SARS-CoV-2 em pacientes pediátricos, a fim de estabelecer uma possível relação e entender os mecanismos fisiopatológicos subjacentes entre a infecção por SARS-CoV-2 e os achados neurológicos.	Encefalopatia, convulsões e síndromes pós infecciosas
Continuação Quadro 1. Fonte: Autores da Pesquisa.			

Foram incluídos nesta revisão 06 artigos (Quadro 1) todos em inglês em que 16,7% (1/6) pertenciam ao NE 1⁹ e os demais artigos ao NE 5 (5/6) com percentual de 83,7%¹⁰⁻¹⁴. O ano com maior número de artigos que abordaram a temática foi 2021 correspondendo a 50% (3/6) dos artigos selecionados, seguido pelo ano de 2022 com 33,3% (2/6) e 2020 com 16,7% (1/6).

As manifestações neurológicas mais descritas após infecção por SARS-Cov-2 foram a encefalopatia e a convulsão presentes em 100% dos artigos selecionados nesta revisão (6/6)⁹⁻¹⁴. Além disso, eventos cerebrovasculares como acidentes vasculares cerebrais^{9-12,14}, cefaleia⁹⁻¹³ e sinais meníngeos⁹⁻¹³ foram relatados em 83,3% (5/6) das literaturas, respectivamente. Outras manifestações também foram observadas como alterações no nível de consciência^{10-12,14} 66,7% (4/6), estado epilético^{10,14} em 33,3% (2/6) e hipertensão intracraniana¹¹ 16,7% (1/6).

O principal fator de risco para o desenvolvimento de manifestações neurológicas graves foi o desenvolvimento da síndrome da resposta inflamatória multissistêmica (MIS-C), descrita em 100% dos artigos selecionados (6/6)⁹⁻¹⁴. Ademais, outras condições pós-infecciosas, como doença atípica de Kawasaki e inflamação febril foram descritas como fatores de risco por 16,7% (1/6) dos artigos¹⁴.

Os mecanismos fisiopatológicos das manifestações neurológicas do SARS-CoV-2 citados em 100% (6/6) dos artigos selecionados foram a invasão viral direta e a resposta autoimune inflamatória⁹⁻¹⁴. Além disso, outros mecanismos descritos foram o estado pró-

trombótico causado pela COVID-19 em pacientes gravemente enfermos mencionados em 33,3% (2/6) dos artigos selecionados^{10,13} e falha multissistêmica em 16,7% dos artigos (1/6)¹³.

Prejuízos à saúde foram encontrados em 100% dos artigos selecionados (6/6) com diversas complicações neurológicas apontadas nesses artigos, tratando-se, portanto, das principais sequelas pós COVID-19⁹⁻¹⁴. Dentre elas, pode-se citar o coma em 16,7% (1/6)¹¹ e o AVC em 83,3% (5/6) dos artigos analisados^{9-11,13,14}. Ademais, a perda de força muscular de intensidade leve a moderada também foi citada em 16,7%¹⁴. Em consonância, 16,7% dos estudos analisados (1/6) citaram queixas cognitivas como sequelas do COVID-19, consistindo principalmente em distúrbios de atenção e de memória de curto prazo e de trabalho, cefaleia, dormiência ou formigamento¹³. Por fim, também 16,7% (1/6) apresentaram o óbito como uma das complicações mais graves¹².

Dentre as resoluções sugeridas, 83,3% (5/6) das literaturas analisadas citam alternativas para o tratamento da doença^{9-12,14}. Cada referência cita uma conduta diferente conforme o campo e a área da pesquisa feita, sendo que 33,3% (2/6) das literaturas analisadas citam a intervenção hospitalar como a melhor alternativa para o tratamento dos sintomas e manifestações mais graves^{11,12}. Além disso, 16,7% também apontam como alternativas a testagem viral precoce em pacientes pediátricos com apresentações sintomáticas atípicas¹⁴.

Em contrapartida, 16,7% das referências estudadas não indicam nenhuma conduta específica para o tratamento¹³. Nesse caso, os pacientes foram acompanhados segundo protocolo hospitalar relacionado ao caso e seguidos para internação⁹. Por fim, de acordo com Schober et al (2021), vale ressaltar que as intervenções terapêuticas realizadas em crianças com COVID-19 ou MIS-C foram empíricas e derivadas de ensaios em adultos devido a ausência de estudos controlados em pediatria¹⁰.

4. DISCUSSÃO

Foram avaliadas complicações neurológicas do SNC durante a infecção por SARS-CoV-2 em pacientes pediátricos observadas nas literaturas. Dentre as manifestações avaliadas no decorrer dessa revisão: encefalopatia, convulsões, cefaleia, eventos cerebrovasculares, sinais meníngeos, estado epilético, hipertensão intracraniana e alteração do nível de consciência, foram os quadros de acometimento nervoso central

mais observados nos pacientes⁹⁻¹⁴. Em uma revisão sistemática acerca do tema, foi observado que, 16,7% dos 3.707 pacientes pediátricos apresentaram manifestações neurológicas após infecção por SARS-Cov-2. Além disso, foi indicada a correlação entre a presença de queixas neurológicas mais específicas como convulsões, encefalopatia e sinais meníngeos nos pacientes que apresentavam estado mais grave do acometimento viral. Destaca-se também que, nessa revisão, as crianças com comorbidades neurológicas preexistentes foram excluídas do estudo⁹. De acordo com Lin et al (2021), em uma revisão de registros, no período de março a junho de 2020, no Centro Médico Irving da Universidade de Columbia, avaliou-se que, de 82 crianças hospitalizadas com evidências laboratoriais confirmadas de COVID-19, 43% desenvolveram sintomas neurológicos de manifestação do SNC, entre eles: cefaleia, alteração do nível de consciência, convulsão, hipertensão intracraniana e acidente vascular cerebral¹¹. (LIN et al, 2021). Ademais, ainda acerca dessa observação clínica, em um estudo multicêntrico de coorte retrospectiva, foi avaliado que de, 697 crianças internadas, 147 apresentaram pelo menos um sintoma ou sinal de acometimento neurológico associado à infecção por SARS-CoV-2 e, 60% (89/147) desses pacientes não possuíam nenhum tipo de comorbidade subjacentes, o que reforça a correlação entre a COVID-19 e o aparecimento de manifestações neurológicas em população de idade pediátrica previamente saudável¹⁵.

Somado a isso, segundo observado em Schober et al (2021), as manifestações neurológicas na população pediátrica apresentam ainda, repercussões negativas a longo prazo para as crianças e para a família, uma vez que foi observado impactos na concentração, na memória e nas funções cognitivas, o que poderia impactar no contexto educacional e na qualidade de vida desse indivíduos¹⁰. Vale destacar também que, apesar das repercussões neurológicas, já evidenciadas, os pacientes pediátricos podem ainda, apresentar esses sintomas persistentes devido à internação hospitalar e ao período na terapia intensiva, fatores que interferem nos aspectos físicos, cognitivos e emocionais após a alta hospitalar¹⁶.

Além das manifestações neurológicas centrais, pode-se observar também nesses pacientes a apresentação de sintomas neurológicos periféricos, com destaque às neuropatias pós-infecciosas como a Síndrome de Guillain-Barré, a miosite autoimune necrosante e as apresentações sintomatológicas mais leves como disgeusia e a anosmia, presente em cerca de 5 a 20% dos pacientes pediátricos^{9,10,13}. Ademais, o desenvolvimento de uma síndrome inflamatória multissistêmica nas crianças (MIS-C) é

uma grave complicação, atrelada às repercussões e manifestações neurológicas evidenciadas nas literaturas, e responsável por diversas hospitalizações e internações em unidades de terapia intensiva pediátrica¹³.

No que tange os aspectos fisiopatológicos do SARS-Cov-2, evidenciou-se a correlação viral com desenvolvimento de um estado hiperinflamatório e de mecanismos de exacerbação imunológica, relacionando-se com disfunções endoteliais, trombóticas e sistêmicas, favorecendo a manifestação de complicações neurológicas como os acidentes vasculares cerebrais, cefaleia, encefalite, encefalopatia e convulsões^{9,10,13}. Nessa perspectiva, destaca-se a prevalência significativa de eventos neurovasculares do SNC, encontrada nos pacientes, além de achados neurorradiológicos em crianças com condições relacionadas à infecção por SARS-Cov-2^{9,10}.

Vale destacar também que, efeitos celulares de hipóxia, com presença de obstrução microvascular, foram observados em células cerebrais de exames histopatológicos autopsiados, o que corrobora na teorização do impacto viral em estados acentuados de trombose e de insuficiência circulatória, convergindo a teoria para o aumento do risco de acidente vascular cerebral, particularmente isquêmico nos pacientes com COVID-19^{10,13}. Nesse prisma, teorias de mecanismo autoimune apontam para o perfil imunológico sugerindo que, os autoanticorpos podem atacar as células neurais dos indivíduos por reação cruzada, uma vez que, foi observado semelhança de sequenciamento viral do vírus SARS-CoV-2 com resíduos de ácido siálico no tecido neural, favorecendo a explicação acerca dos prejuízos neurológicos desencadeados pelo vírus^{10,13}.

Em retrospecto dos resultados analisados e discutidos por essa revisão, pontua-se que o estudo possui algumas limitações, como a escassez de literaturas publicadas sobre o tema na população pediátrica. Ademais, a maioria dos estudos sobre a pós-infecção do COVID-19 se concentram em consequências clínicas nos adultos, havendo um acervo muito escasso de acometimentos na população pediátrica, dificultando a pesquisa. Além disso, muitas literaturas abordam, mais especificadamente, manifestações em outros sistemas orgânicos, especialmente respiratórios, o que reduz o espectro de dados para se determinar as perspectivas acerca das manifestações neurológicas da COVID-19 na população pediátrica.

Destaca-se, ainda, o limitado conhecimento sobre o desenvolvimento da doença e impacto viral do SARS-Cov-2. Observa-se também que, muitos dos estudos a respeito

dessa temática e nessa população específica não indicavam delimitação clara de pacientes que possuíam comorbidade neurológica prévia, reduzindo o número de estudos a serem selecionados para essa discussão. Soma-se a isso, a remissão dos casos de COVID-19, que tornam o estudo mais limitado, quanto análises da evolução e prognóstico das manifestações neurológicas em crianças e em adolescente. Isso aponta para a necessidade de publicações de estudos de análise retrospectiva, para avaliação desse quadro nesses pacientes, além de análise de dados, prognósticos e repercussões clínicas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se avaliar, portanto, segundo análise das literaturas acerca das manifestações neurológicas em crianças e adolescentes, que há diversas complicações desencadeadas pós-infecção viral por SARS-Cov-2. Contudo, a persistência de complicações e irreversibilidade das lesões carecem de mais estudos para avaliação retrospectiva das repercussões clínicas da COVID-19. Além disso, foi observado que, as consequências neurológicas nos pacientes pediátricos são menos comuns e com sintomas mais leves quando comparados aos adultos. Ademais, verifica-se a necessidade de mais estudos para avaliação e maior vigilância global quanto às complicações e às repercussões neurológicas desencadeadas pela pandemia da COVID-19 em um cérebro em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

1. Garcia LP, Duarte E. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19 no Brasil. *Epidemiol Serv Saude* [Internet]. 2020;29(2). [Acessado 6 Março 2023] Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742020000200009>
2. Ministério da Saúde. Brasil. Doença pelo Coronavírus 2019. COVID-19: boletim epidemiológico, Brasília, n. 5, mar. 2023. Disponível em: http://maismedicos.gov.br/images/PDF/2020_03_13_Boletim-Epidemiologico-05.pdf.
3. Kowalski LP, Sanabria A, Ridge JA, Ng WT, Bree R, Rinaldo A, et al. COVID -19 pandemic: Effects and evidence-based recommendations for otolaryngology and head and neck surgery practice. *Head Neck* [Internet]. 2020;42(6):1259–67. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.26164>
4. Krishnan A, Hamilton JP, Alqahtani SA, A.Woreta T. A narrative review of coronavirus disease 2019 (COVID-19): clinical, epidemiological characteristics, and systemic

- manifestations. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2021;16(4):815–30. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-020-02616-5>
5. Dilber B, Aydın ZGG, Yeşilbaş O, Sağ E, Aksoy NK, Gündoğmuş F, et al. Neurological manifestations of pediatric acute COVID infections: A single center experience. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2021;67(3). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmab062>
 6. Govil-Dalela T, Sivaswamy L. Neurological effects of COVID-19 in children. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2021;68(5):1081–91. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2021.05.010>
 7. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto & Contexto Enferm*. 2019; 28(1):1-13.
 8. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidencebased practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. *Evidencebased practice in nursing & healthcare. A guide to best practice*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p.3-24.
 9. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological complications of SARS-CoV-2 infection in children: A systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2021;67(3). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmaa070>
 10. Schober ME, Robertson CL, Wainwright MS, Roa JD, Fink EL. COVID-19 and the pediatric nervous system: Global collaboration to meet a global need. *Neurocrit Care* [Internet]. 2021;35(2):283–90. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-021-01269-2>
 11. Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hooe B, Pryce P, Earley C, et al. Neurological issues in children with COVID-19. *Neurosci Lett* [Internet]. 2021;743(135567):135567. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135567>
 12. Kim Y, Walser SA, Asghar SJ, Jain R, Mainali G, Kumar A. A comprehensive review of neurologic manifestations of COVID-19 and management of pre-existing neurologic disorders in children. *J Child Neurol* [Internet]. 2021;36(4):324–30. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0883073820968995>
 13. Valderas C, Méndez G, Echeverría A, Suarez N, Julio K, Sandoval F. COVID-19 and neurologic manifestations: a synthesis from the child neurologist's corner. *World J Pediatr* [Internet]. 2022;18(6):373–82. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-022-00550-4>
 14. Laçinel Gürlevik S, Günbey C, Ozsurekci Y, Oygur PD, Kesici S, Gocmen R, et al. Neurologic manifestations in children with COVID-19 from a tertiary center in Turkey and literature review. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2022;37:139–54. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.02.003>

15. Yea C, Barton M, Bitnun A, Morris SK, El Tal T, Ulloa-Gutierrez R, et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 in hospitalized children: A multi-national cohort study. *SSRN Electron J* [Internet]. 2021; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3831858>
16. Ollila H, Pihlaja R, Koskinen S, Tuulio-Henriksson A, Salmela V, Tiainen M, et al. O funcionamento cognitivo de longo prazo é prejudicado em pacientes com COVID-19 tratados na UTI: um estudo neuropsicológico controlado abrangente. *Crit Care* [Internet]. 2022;26(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-022-04092-z>