

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Manifestações Neurológicas em Doentes com Infecção por SARS-CoV-2

Neurologic Manifestations in SARS-CoV-2 Infected Patients

Bruno Silva^{1, #}, André Jorge^{1, #}, Isabel Luzeiro^{1, *}

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Resumo

A pandemia da COVID-19 atingiu uma dimensão, há muito não vista, apresentando já mais de 3 milhões de infetados em todo o mundo. O vírus SARS-CoV-2, responsável pela doença COVID-19, pertence à família *Coronaviridae*, a qual, além das usuais manifestações respiratórias, parece apresentar neurotropismo e ser responsável também por diversas manifestações neurológicas associadas. É importante que os neurologistas conheçam estas manifestações pela possibilidade de se depararem com elas na sua prática clínica atual.

Este artigo tem como objetivo rever o estado da arte relativo às manifestações neurológicas, possíveis mecanismos fisiopatológicos e outros dados relevantes relacionados com a infeção por SARS-CoV-2, essenciais para neurologistas gerais.

Até ao momento, os sintomas neurológicos mais frequentemente reportados são tonturas, cefaleias, mialgias, cansaço e encefalopatia, que poderão relacionar-se com a infeção sistémica e a resposta imune do hospedeiro. Contudo a descrição igualmente frequente de hiposmia e hipogeusia, juntamente com casos de encefalites, polineuropatia aguda e acidentes vasculares cerebrais, sugerem a possibilidade do vírus apresentar tropismo para o sistema nervoso, em particular nos casos de infeções mais graves.

Apesar de ainda precoces e escassos, os dados atuais apontam para a capacidade do SARS-CoV-2 atingir o sistema nervoso central, o sistema nervoso periférico e até mesmo o músculo, de forma semelhante a outros coronavírus. No entanto, é ainda desconhecido o real espectro de manifestações neurológicas, sendo necessários dados de estudos, nomeadamente prospetivos e casos clínicos, que poderão fornecer informação mais detalhada, permitindo identificar possíveis mecanismos patogénicos e opções terapêuticas.

Abstract

COVID-19 pandemic is reaching a long-time non seen global impact, counting more than 3 million cases world-wide. SARS-CoV-2 virus, responsible for COVID-19 infection, belong to *Coronaviridae* virus family. This family, beyond its usual respiratory manifestation, appears to have neurotropism, causing various neurologic manifestations. So, there is an urge to alert neurologists for this topic, as they could face it in nowadays clinical practise.

We purpose to review in this article the current available data on neurologic mani-

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 2, abril-junho 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
 Review Article, published in Sinapse, Volume 20, Number 2, april-june 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
 © Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Coronavírus;
 COVID-19;
 Doenças do Sistema Nervoso;
 Infecções por Coronavírus;
 Manifestações Neurológicas.

Keywords:

Coronavirus;
 Coronavirus Infection;
 COVID-19;
 Nervous System Diseases;
 Neurologic Manifestations.

Co-primeiros autores / Joint first authors

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Isabel Luzeiro
 Serviço de Neurologia
 Centro Hospitalar e
 Universitário de Coimbra
 Praceta Professor Mota Pinto,
 3000-075, Coimbra, Portugal
isabeluzeiro@gmail.com

Recebido / Received: 2020-05-02
 Aceite / Accepted: 2020-05-04
 Publicado / Published: 2020-07-13

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/COVID19/SilvaB/2020>

festations, possible physiopathological mechanisms and other relevant information related to SARS-CoV-2 infection, essential for a general neurologist.

Until this moment, most common reported neurologic symptoms were dizziness, headache, myalgias, fatigue, and encephalopathy, which ones could only be secondary to systemic inflammation. On other hand, frequent occurrence of hyposmia, hypogeusia and reports of encephalitis, acute polyneuropathies and strokes, highlight predilection for the nervous system, particularly in severely ill patients.

Although there are only a few and early reports, this data point to possible SARS-CoV-2 central and peripheric nervous system and even muscle involvement, as in others coronavirus infections. Nevertheless, it is still unknown the real range of neurologic manifestation, being necessary prospective studies and clinical cases in order to provide more detail data, possible pathogenic mechanisms and therapeutic options.

Introdução

A pandemia atual COVID-19 (coronavirus disease 2019) causada pela infeção pelo coronavírus (CoV) tipo 2 associado à síndrome respiratória aguda grave (SARS) - SARS-CoV-2 - tem tido um impacto incomparável a todos os níveis da sociedade, contando já com mais de 3 milhões de infetados em todo o mundo.

Portugal, de acordo com dados da Direção Geral de Saúde no Relatório de Situação nº 56, publicado a 27 de abril de 2020, contava com 237 571 casos suspeitos, 24 027 casos confirmados e 928 óbitos, perfazendo uma mortalidade global de 3,86% e de 10,22% nos doentes com ≥ 60 anos.

As manifestações típicas da COVID-19 são uma síndrome viral acompanhado de clínica respiratória, caracterizada por tosse seca, febre e dispneia, imatologicamente com uma pneumonia viral. Alguns doentes, principalmente de escalões etários mais altos e com comorbilidades prévias, como hipertensão arterial, diabetes, doença cardíaca isquémica e doença cerebrovascular, têm maior possibilidade de uma evolução mais grave com SARS, necessidade de internamento e eventual ventilação mecânica invasão em ambiente de cuidados intensivos, associando-se uma elevada taxa de morbi-mortalidade.¹ As doenças neurológicas também podem associar-se ao aumento de morbi-mortalidade. De acordo com os dados publicados pelo European Centre for Disease Prevention and Control, que reúne informação de vários países europeus, cerca de 10,6% dos óbitos apresentavam uma doença neuromuscular ou neurológica crónica, por oposição a 2% dos doentes sem indicação para internamento.²

Além das manifestações respiratórias mais comuns,

têm sido publicados vários artigos que descrevem algumas manifestações neurológicas nestes doentes, entre elas, anosmia/hiposmia, ageusia/hipogeusia, fadiga, fraqueza muscular, polineuropatia aguda, cefaleia, enfarte cerebral ou encefalite. Admitindo-se, portanto, atingimento do sistema nervoso central (SNC), periférico (SNP) e a própria fibra muscular.

Este artigo tem como objetivo rever os dados disponíveis até a data sobre as manifestações neurológicas associadas à infeção por SARS-CoV-2, identificando possíveis mecanismos fisiopatológicos e abordagem.

O Vírus SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 integra-se numa grande família de vírus encapsulados de RNA de cadeia única de sentido positivo denominada *Coronaviridae*. Estes vírus têm sido cada vez mais reconhecidos como uma ameaça à saúde pública, por terem provocado vários surtos à escala mundial e pela sua elevada taxa de transmissão. O SARS-CoV-2, é o sétimo coronavírus conhecido com capacidade para infetar humanos, parecendo ser mais contagioso do que os outros vírus da mesma família como o SARS-CoV e o coronavírus associado ao síndrome respiratório do Médio Oriente (MERS-CoV).³ Considerando a elevada prevalência e distribuição dos coronavírus, a sua diversidade, capacidade de recombinação genética e o aumento das atividades que promovem o contacto entre humanos e animais, é possível que novas espécies de coronavírus afetem periodicamente os humanos e, ocasionalmente, provoquem surtos epidémicos.

O SARS-CoV-2 apresenta uma homologia genética elevada com o SARS-CoV e pensa-se que ambos utilizem o recetor da enzima conversora da angiotensi-

na 2 (ECA2) como porta de entrada nas células do hospedeiro, expresso nos epitélios das vias respiratórias, parênquima pulmonar, endotélio vascular, células renais e células do intestino delgado.^{4,5} Esta evidência explica a sintomatologia principal associada a esta infeção (o quadro respiratório), mas levanta a possibilidade de um atingimento sistémico muito mais difuso e com manifestações muito mais diversas, incluindo as neurológicas. Na verdade, o SARS-CoV-2 tem uma afinidade muito superior pela ECA2 em comparação com o SARS-CoV,⁶ o que pode também explicar a sua maior virulência.

A plausibilidade do envolvimento do SNC pelo SARS-CoV-2 é justificável pela evidência prévia de invasão e dano neurológico causado por outros coronavírus humanos⁷⁻¹⁰ e pode acontecer por dois mecanismos diferentes: (a) durante a disseminação hematogénea após infeção pulmonar, através de uma barreira hematoencefálica fragilizada pela inflamação sistémica e produção exagerada de citocinas; b) por via transneuronal, através da transmissão direta pelos filamentos do nervo olfativo da lâmina cribiforme ou através de nervos simpáticos e parassimpáticos pulmonares, atingindo preferencialmente o tronco cerebral.¹¹ O trabalho de Paniz-Mondolfi *et al* reporta a presença de partículas virais, através de microscopia ótica de transmissão, em células endoteliais e corpos celulares de neurónios em secções do lobo frontal em material de autópsia de um doente com forma severa de COVID-19, apoiando a capacidade neuroinvasiva do vírus.¹²

As Manifestações Neurológicas

Até à data da elaboração deste documento tinham sido publicados vários trabalhos relatando várias manifestações neurológicas associadas à infeção por SARS-CoV-2 e sugerindo o envolvimento do SNC, SNP e músculo. O trabalho de Mao *et al*, um estudo retrospectivo de 214 internamentos consecutivos em Wuhan, referiu a presença de sintomas neurológicos em 36,4% dos doentes internados por COVID-19. Os sintomas mais comuns foram tonturas (16,8%), cefaleia (13,1%), lesão muscular (10,7%), alteração do estado de consciência (7,5%), disgeusia (5,6%), hiposmia (5,1%), acidente vascular cerebral (2,8%), ataxia (0,5%) e convulsões (0,5%). Alguns sintomas neurológicos foram significativamente mais comuns na infeção grave (com necessidade de ventilação mecânica) do que na ligeira a moderada (45,5 vs 30,2%, $p = 0,02$). Adicionalmente a

maioria das manifestações neurológicas parecem ocorrer precocemente na evolução da doença.¹³

No “Manual COVID-19 para el neurólogo general”, recentemente publicado pela Sociedad Española de Neurología, são apresentados os dados do registo nacional de manifestações e complicações neurológicas de 103 doentes com COVID-19 em Espanha. Entre as manifestações mais frequente referem-se a síndrome confusional/encefalopatia ligeira a moderada (28,3%), AVC (22,8%), anosmia/hiposmia (19,6%) e cefaleia (14,1%). Relatam ainda 11 casos de crises convulsivas, sete casos de polirradiculoneuropatia (incluindo de nervos cranianos) e dois casos de encefalites (uma temporal mesial bilateral e outra encefalomielite disseminada aguda [ADEM]).¹⁴

De seguida, é feita uma revisão das manifestações neurológicas possivelmente relacionadas com a infeção por SARS-CoV-2.

1. Encefalopatia e Síndrome Confusional

Um dos sintomas neurológicos mais frequentemente reportados em doentes graves ou em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) é a síndrome confusional/encefalopatia ligeira a moderada, presente em até 65% destes.^{14,15} Esta manifestação pode ser secundária à hipoxia, originada pela falência respiratória. Pode ainda estar relacionada com a resposta inflamatória sistémica e lesão imunológica a nível neuronal, ou até mesmo pela síndrome de libertação maciça de citocinas (catástrofe de citocinas), que condiciona alteração de permeabilidade da barreira vascular, estado pró-inflamatório e, possível, edema cerebral.

Apesar de inespecífico e não diretamente relacionada com a invasão do SNC, encefalopatia é um sinal de mau prognóstico e de doença grave, com grande probabilidade de morbi-mortalidade associada.

2. Insuficiência Respiratória Central

Os trabalhos disponíveis relativamente à caracterização clínica dos doentes com COVID-19 indicam que a dificuldade respiratória associada à infeção por SARS-CoV-2 é comum e acontece em cerca de 55% dos casos. Os doentes com dispneia são particularmente suscetíveis a doença mais grave. Percentualmente, em até 50% destes, há necessidade de internamento em UCI, sendo a falência respiratória uma das principais causas de morte.

A grande maioria dos doentes nos cuidados intensivos (~89%) apresenta perda do drive respiratório. Uma das vias hipotéticas para esta manifestação é a invasão e destruição de células dos centros cárdio-respiratórios no tronco cerebral pelo SARS-CoV-2. Esta suspeita advém da semelhança genética e fenotípica com o SARS-CoV, para o qual já foi demonstrada a sua capacidade neuroinvasiva, estando reportada inclusivamente, a infeção de tecido cerebral, com predileção para neurónios do núcleo do trato solitário e núcleo ambíguo na medula oblonga em comparação com outras zonas cerebrais.^{16,17} Contudo, até à data, não existe evidência irrefutável que relacione diretamente o atingimento dos centros respiratórios pelo SARS-CoV-2 e a insuficiência respiratória.

3. Cefaleias

As cefaleias são um sintoma frequentemente referido na infeção por SARS-CoV-2, reconhecido desde o início da epidemia e, ocorrendo em 6,5%-13,6% dos doentes, estando associadas frequentemente a queixas de “tonturas” e instabilidade postural.^{1,13}

Em Portugal, segundo o *Relatório de Situação n. 56* da DGS, cerca de 23% dos doentes apresentaram cefaleia. Embora a sua prevalência seja significativa, não há uma caracterização do tipo de cefaleia. Sabe-se apenas que, por vezes, é muito intensa e “surda”. No entanto, não parece haver uma diferença significativa da frequência deste sintoma entre os doentes graves com necessidade de internamento em UCI e os doentes não graves.

4. Mialgias e Astenia

Cerca de 34,8% dos doentes apresentam mialgias e 69,6%, astenia.¹³ No surto de SARS-CoV, em 2002-2003, alguns doentes apresentaram mialgias com elevação da creatinina cinase (CK).¹⁸ Inicialmente, não foi claro se era consequência direta da infeção por SARS-CoV ou secundário à doença crítica. Posteriormente, demonstrou-se que os doentes com SARS-CoV apresentavam um processo vasculítico com envolvimento multiorgânico, incluindo o músculo estriado, sugerindo que estes sintomas poderiam representar mais do que complicações inespecíficas da doença crítica.¹⁹ No trabalho de Mao *et al*, 10,7% dos doentes apresentaram lesão muscular, definida como a presença concomitante de mialgias e elevação da CK (>200U/L). Os doentes com doença severa apresentavam mais frequentemente

lesão muscular do que os doentes com doença não severa ($p < 0,001$).¹³

Em Portugal segundo o *Relatório de Situação n. 56* da Direção Geral da Saúde (DGS), cerca de 26% dos doentes apresentaram dores musculares e 19%, fraqueza generalizada.

5. Hiposmia e Disgeusia

Hiposmia, com ou sem disgeusia, têm sido sintomas frequentemente relatados nos doentes com infeção por SARS-CoV-2, podendo preceder os sintomas respiratórios. Segundo um estudo retrospectivo realizado em doentes internados em 3 hospitais de Wuhan, 5,1% dos doentes apresentaram alterações do olfato e 5,6%, do paladar.¹³ Noutro estudo, realizado por otorrinolaringologistas, que incluiu 60 doentes infetados com SARS-CoV-2, 98% apresentaram algum grau de alteração do olfato, sugerindo-se que a sua avaliação poderia ser útil na identificação precoce dos doentes.^{20,21}

Os doentes com COVID-19 não apresentam as alterações da cavidade nasal habitualmente encontradas noutras infeções (por ex. rinovírus, influenza e adenovírus). O SARS-CoV-2 também não parece associar-se a congestão nasal ou rinorreia significativa, sugerindo que os sintomas se devem ao tropismo específico para o sistema olfativo, apesar da invasão direta dos neurónios sensoriais olfativos ainda não estar comprovada.²² Sugere-se, então que na avaliação dos doentes com alterações do olfato e sem alterações da cavidade nasal, a hipótese de infeção por SARS-CoV-2 deva ser ponderada.

6. Polineuropatia Aguda

Foram encontradas algumas descrições de casos pontuais e uma série de casos que associam a infeção por SARS-CoV-2 e polineuropatia aguda com perfil de síndrome de Guillain-Barré (SGB) e suas variantes.

No primeiro, descreve-se uma mulher de 61 anos que inicia um quadro progressivo de fraqueza muscular, arreflexia e hipostesia algica, distal. O LCR ao quarto dia mostrou dissociação albumino-citológica e os estudos de condução nervosa realizados ao quinto dia, mostraram velocidades de condução normais, atraso nas latências distais e ausência de ondas F. Admitiu-se o diagnóstico de polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda e a doente iniciou tratamento com IgIV. Ao oitavo dia, iniciou tosse e febre. Realizou zaratogatoa orofaríngea que foi positiva para pesquisa de SARS-CoV-2, no entanto,

não foi realizado *real time polymerase chain reaction* (RT-PCR) para pesquisa de SARS-CoV-2 no LCR. A doente evoluiu favoravelmente e teve alta ao trigésimo dia com recuperação total dos défices neurológicos.²³

O seguinte, corresponde a um homem iraniano de 65 anos com zaragatoa positiva para COVID-19, realizada na sequência de quadro de tosse e febre. Uma semana depois, desenvolveu um quadro de fraqueza muscular com padrão electromiográfico sugestivo de lesão axonal neuronal. No entanto, este doente não consentiu com a realização de punção lombar para continuação de investigação etiológica.²⁴

Foi ainda reportado um caso de um homem de 50 anos com anosmia, ageusia, oftalmoparesia, ataxia, arreflexia e dissociação albumino-citológica e um outro de um homem com paresia de VI par bilateral, ageusia, arreflexia e dissociação albumino-citológica, ambos com RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 na zaragatoa orofaríngea, mas pesquisa negativa no LCR. Estes dois últimos casos, incluem-se no espectro de síndrome de Miller-Fisher.²⁵

Num estudo conduzido em 3 hospitais do norte de Itália, entre 28 de fevereiro e 21 de março de 2020, são descritos cinco doentes com SGB após o início da doença respiratória e diagnóstico de COVID-19. O estudo do LCR mostrou proteínas normais em 2/5 dos doentes e em todos, a pesquisa de SARS-CoV-2 no LCR foi negativa. O estudo electromiográfico apoiou uma variante axonal da SGB em 3/5 dos doentes e a presença de um processo desmielinizante em 2/5. O estudo por ressonância magnética mostrou hipersinal das raízes caudais em 2/5 dos doentes; do nervo facial em 1/5 doente; e em 2/5 dos doentes não se verificaram alterações no exame. Todos os doentes foram tratados com IgIV, 2/5 receberam um segundo curso de IgIV e 1/5 iniciou plasmafereze. Quatro semanas após o tratamento, 2/5 dos doentes permaneciam na UCI com ventilação mecânica; 2/5 encontravam-se em processo de reabilitação por paraparesia flácida e défice significativo na força muscular dos membros inferiores; e 1/5 tinha recebido alta com capacidade de deambulação independente. Nesta série, o tempo decorrido entre o início da síndrome viral e da SGB foi de 5-10 dias.²⁶

Apesar de alguns destes casos apoiar a relação entre a infeção por SARS-CoV-2 e a polineuropatia aguda, não é possível para já, afirmar que a lesão neuronal periférica, axonal ou desmielinizante, reportada seja desencadeada secundariamente à COVID-19.

7. Enfarte Cerebral e Hemorragia Cerebral

Existe alguma evidência científica que sugere que as infeções respiratórias são um fator de risco independente para doença cerebrovascular aguda. A infeção por SARS-CoV-2 provoca uma tempestade inflamatória que poderá contribuir para um contexto pró-trombótico e explicar esta associação. A hipóxia existente nestes doentes pode ser outro fator que facilita a ocorrência de AVC isquémico. Estudos de autópsia em doentes com infeção por SARS-CoV mostraram ocorrência de edema cerebral e alterações neuronais isquémicas.²⁷

No estudo de Mao *et al*, cinco dos doentes com doença grave (5,7%) apresentaram doença cerebrovascular; quatro com doença isquémica e um com hemorragia cerebral. No grupo de doentes com doença não severa, apenas um doente foi diagnosticado com enfarte cerebral (0,8% e $p=0,03$).¹³

Num estudo observacional realizado em França com 58 doentes com internamento hospitalar por COVID-19, entre 3 de março e 3 de abril de 2020, foram observados sinais de lesão do feixe corticoespinhal em 67% dos doentes. Neste estudo, a ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) de 13 doentes com encefalopatia e ausência de sinais focais claros que sugerissem AVC, demonstrou realce leptomeníngeo em 8 e pequenas lesões vasculares isquémicas agudas em dois.¹⁵

Li *et al* num estudo observacional retrospectivo, com 221 doentes consecutivos diagnosticados com COVID-19 e internados num hospital de Wuhan, entre 16 de janeiro e 29 de fevereiro de 2020, reportaram uma frequência de 5% de AVC isquémico agudo, 0,5% de trombose venosa cerebral e 0,5%, de hemorragia cerebral. A doença cerebrovascular aguda foi significativamente mais frequente nos doentes de escalões etários superiores ($71,6 \pm 15,7$ anos vs $52,1 \pm 15,3$ anos; $p<0,05$); nos doentes com COVID-19 severa (84,6% vs 39,9%, $p<0,01$); e naqueles com fatores de risco cardiovasculares como hipertensão arterial, diabetes ou doença cerebrovascular prévia ($p<0,05$ para todos os fatores).²⁸ Neste trabalho, os doentes com doença cerebrovascular apresentavam aumento dos níveis de proteína C reativa, e 12/13 um nível elevado de D-dímeros. Os autores consideram que o aumento da resposta inflamatória pode ser uma das causas de alteração da função da coagulação sanguínea numa fase precoce da doença e um dos principais fatores para a doença cerebrovascular.

Os dados do documento publicado pela Sociedad Española de Neurología, referem uma frequência de AVC em 22,8% dos doentes com COVID-19, mas atendendo à elevada incidência de ambas as entidades, poderá tratar-se apenas de uma coincidência epidemiológica. Não podemos, assim, afirmar que existe uma maior ocorrência de AVC em doentes infetados por SARS-CoV-2.

8. Meningoencefalite

Já foram referidos previamente alguns dados que sugerem a capacidade do SARS-CoV-2 invadir o SNC. Moriguchi *et al* descreveram um caso de meningoencefalite, presumivelmente associado à infeção por esse vírus. Trata-se de um homem de 24 anos que iniciou fadiga e febre tendo sido medicado com antipiréticos e laninamivir, apesar de teste diagnóstico negativo para *Influenza*. Ao quinto dia, apresentava agravamento clínico e referia cefaleia. No nono dia, foi encontrado caído com alteração do estado de consciência. Quando avaliado no serviço de urgência, apresentava 6 pontos na Escala de Coma de Glasgow (E4V1M1). Analiticamente, apresentava leucocitose com linfopenia e aumento da proteína C reactiva. A tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) não apresentava sinais de HIC. O estudo do LCR apresentava 12 células de predomínio mononuclear sem eritrócitos. O estudo serológico não detetou IgM anti-vírus herpes *simplex* I ou anti-vírus varicela-zoster. Apesar de não ter sido detetado RNA específico de SARS-CoV-2 na amostra da zaragatoa nasofaríngea, foi detetado no LCR. A RM-CE realizada 20 horas após a admissão (~ 10 dias de evolução clínica) mostrou hipersinal em FLAIR na região mesial do lobo temporal direito e hipocampo, com ligeira atrofia do último. Após contraste, não se verificou realce dural. Em T2, foi descrita uma pan-sinusite. O doente foi tratado com ceftriaxona, vancomicina, aciclovir, corticoides, levotiracetam e favipiravir.²⁹

Está ainda descrito na literatura um caso de encefalite necrotizante com afeção talâmica bilateral numa mulher na sexta década de vida. A doente tinha iniciado quadro de clínica respiratória com 3 dias de evolução, cuja zaragatoa nasofaríngea foi positiva para SARS-CoV-2. No entanto, não há dados do LCR da doente, nem foi realizada RT-PCR no mesmo.³⁰

No *Manual* recentemente publicado pela Sociedad Española de Neurología, são descritos um caso de encefalite límbica e outro de ADEM em doentes com COVID-19, no entanto, não são mencionados outros

detalhes nomeadamente sintomatologia, evolução clínica temporal ou resultados de LCR, em particular se foi realizada RT-PCR no mesmo.¹⁴

Apesar da plausibilidade do potencial neuroinvasivo e dos casos descritos, são precisos mais dados, em particular com comprovação da presença do vírus no LCR e eventuais estudos neuropatológicos para perceber as potenciais consequências da infeção COVID-19 no SNC.

Abordagem de Doente com Suspeita ou Confirmação de Infeção COVID-19 e Sintomas Neurológicos

Um doente com alta suspeita de infeção COVID-19 e queixas neurológicas deve ser submetido a uma avaliação neurológica completa, com os adequados equipamentos de proteção individual, tendo especial atenção para as manobras que necessitem de um contacto mais próximo com o doente, nomeadamente fundoscopia e avaliação orofaríngea, nomeadamente avaliação de IX, X e XII pares cranianos.

As hipóteses diagnósticas relacionadas até ao momento com a infeção por SARS-CoV-2 e que um neurologista deve pensar na avaliação de um doente suspeito, encontram-se resumidas na **Tabela 1**.

Em casos de suspeita diagnóstica com necessidade de investigação etiológica com punção lombar, esta deve ser realizada com os equipamentos de proteção individual adequados, tendo em conta que é um procedimento invasivo.

Se o motivo da punção lombar for a suspeita de encefalite, no qual se enquadre como possível manifestação neurológica de COVID-19, além da pesquisa dos outros microorganismos mais comuns e a investigação de diagnósticos alternativos, poderá também fazer-se a pesquisa do novo SARS-CoV-2 no LCR. Após colhido, o LCR deverá ser enviado para o laboratório que está a fazer o processamento e a análise das amostras de doentes suspeitos de COVID-19, pois o teste que se realiza atualmente permite também a pesquisa de SARS-CoV-2 no LCR.

Não há até ao momento, dados que sugiram que as manifestações neurológicas (síndrome confusional, crises epiléticas, AVC, SGB, etc.) em doentes COVID-19 positivo deverão ser abordadas de maneira diferente de outros doentes. Deverá apenas ter-se especial atenção em doentes com terapêutica específica para COVID-19, em particular a terapêutica antivírica, para possíveis in-

Tabela 1. Manifestações/complicações neurológicas possíveis de serem encontrada no doente com COVID-19.

Categoria	Manifestação
Manifestações em associação com a infeção sistémica	Cefaleia
	Tontura
	Mialgia e astenia
	Hiposmia e hipogeusia
	Encefalopatia e síndrome confusional agudo
	Crises epiléticas
Manifestações por possível resposta imunomediada	Síndrome de Guillain-Barré (polineuropatia desmielinizante ou axonal aguda)
	Síndrome de Miller Fisher
	Mononeuropatias periféricas
	Neuropatias cranianas
Manifestações por invasão direta do sistema nervoso central	Insuficiência/falência respiratória aguda
	Encefalite/meningoencefalite aguda
	Mielite transversa
	Encefalomielite aguda disseminada (ADEM)
	Encefalomielite necrotizante aguda
	Cerebelite aguda
Outras manifestações de etiologia mista	Acidente isquémico transitório (AIT)
	AVC isquémico
	AVC hemorrágico
	Rabdomiólise

terações farmacológicas com fármacos habitualmente usados em neurologia, nomeadamente os antiepiléticos.

É importante, igualmente, realçar as possíveis complicações neurológicas dos fármacos utilizados atualmente no tratamento de COVID-19. A cloroquina e hidroxicloroquina podem causar cefaleias, tonturas, parestesias e potenciar a ocorrência de crises epiléticas. Estes fármacos podem ainda agravar e desencadear sintomas miasténicos, sendo que a cloroquina está contraindicada nestes doentes e deve ter-se especial atenção no uso da hidroxicloroquina. Liponavir-ritonavir podem causar parestesias periorais e periféricas, cefaleias, tonturas, confusão e diminuir o limiar epilético. O tocilizumab pode provocar cefaleias, parestesias e neuropatia, confusão e encefalopatia, tonturas e ainda convulsões.

Conclusão

Neste momento, encontramos-nos numa fase de descoberta das potenciais manifestações e neurológicas associadas à infeção por SARS-CoV-2, com uma taxa elevada de publicações a sugerirem novas relações. Os trabalhos tendem a ser maioritariamente observacionais

e retrospectivos, com amostras pequenas, o que limita as conclusões possíveis. As restrições inerentes ao cenário pandémico, com medidas de limitação de contactos e contenção da propagação também limitam qualitativa e quantitativamente a avaliação destes doentes.

Trata-se de um cenário novo, prevenido-se um impacto social, económico e cultural, profundo. Da perspectiva médica, mais especificamente da neurologia, o nosso conhecimento do impacto da COVID-19 ainda é muito limitado e as complicações a longo prazo são desconhecidas. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

- 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;323:1061-9.
- Assessment RR. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU / EEA and the UK – ninth update. [accessed 23 April 2020] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-ninth-update-23-april-2020.pdf>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
- Frieman M, Baric R. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome pathogenesis and innate immunomodulation. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2008;72:672-85.
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;:552-5.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 (in press). doi: 10.1128/JVI.00127-20.
- Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2005;14: 113-9.
- Hung ECW, Chim SSC, Chan PKS, Tong YK, Ng EKO, Chiu RWK, et al. Detection of SARS Coronavirus RNA in the Cerebrospinal Fluid of a Patient with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clin Chem*. 2003;49: 2108-9.
- Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202:415-24.
- Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH, et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol*. 2017;13:227-33.
- Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020; 26:499-501. doi: 10.1111/cns.13372.
- Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;2:0-3.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 (in press). doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Ezpeleta D, Azorín DG. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Ezpeleta D, Azorín DG, editors. Madrid: Ediciones SEN; 2020.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382:2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004;203:622-30.
- Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, et al. Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus in the Brain: Potential Role of the Chemokine Mig in Pathogenesis. *Clin Infect Dis*. 2005 ;41:1089-96.
- Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, Chen YC, Lin YH, Chang SC, et al. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol*. 2004;61:1669-73.
- Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): A report from China. *J Pathol*. 2003;200:282-9.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodríguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 (in press). doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 (in press). doi: 10.1002/alr.22587.
- Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 (in press). doi: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0.
- Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19:383-4. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
- Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020(in press). doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062.
- Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020 (in press). doi: 10.1212/WNL.00000000000009619.
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 (in press). doi: 10.1056/NEJMc2009191.
- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 (in press). doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031.
- Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. *SSRN Electron J*. 2020 (in press). doi: 10.2139/ssrn.3550025.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020 (in press). doi: 10.1148/radiol.2020201187.