

ARTIGO DE PERSPETIVA/PERSPECTIVE ARTICLE

SARS-CoV-2, COVID-19 e Epilepsia**SARS-CoV-2, COVID-19 and Epilepsy**Pedro Guimarães^{1,*}, Paulo Coelho²

1-Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal.

2-Serviço de Neurologia da Unidade de Saúde Local de Matosinhos, Matosinhos, Portugal.

Resumo

Em Dezembro de 2019, foi reconhecido na cidade chinesa de Wuhan um surto epidémico de pneumonia viral associado a um novo coronavírus, denominado mais tarde coronavírus (CoV) tipo 2 relacionado com a síndrome respiratória aguda grave (SARS) (SARS-CoV-2), agente causal da doença COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). Apesar de considerados vírus com tropismo para o tracto respiratório, reconhece-se actualmente capacidade de invasão do sistema nervoso a estes vírus e, conseqüentemente, de causarem doença neurológica ou eventual descompensação de uma entidade pré-existente. Relativamente à epilepsia ou crises sintomáticas agudas, a literatura actual é ainda escassa, existindo poucos casos clínicos reportados, mas que, ainda assim, permitem algumas extrapolações fisiopatológicas teóricas. No actual contexto pandémico, torna-se essencial a redefinição das abordagens aos doentes com suspeita de epilepsia e crises epilépticas, nomeadamente no que respeita ao seu diagnóstico e tratamento. Este artigo visa uma revisão do conhecimento e das abordagens actuais entretanto publicadas, no âmbito da infecção a SARS-CoV-2.

Abstract

In December 2019, it was reported in the Chinese city of Wuhan an epidemic outbreak of viral pneumonia associated with a new coronavirus, later called coronavirus (CoV) type 2 related with the severe acute respiratory syndrome (SARS) (SARS-CoV-2), the causal agent of the COVID-19 disease (*coronavirus disease 2019*). Despite being considered viruses with tropism for the respiratory tract, the ability to invade the nervous system and potentially cause neurological disease or its decompensation is currently recognized to them. Regarding to epilepsy or acute symptomatic seizures, the literature is scarce with only few reported clinical cases, but which still allow some theoretical pathophysiological extrapolations. In the current pandemic context, it becomes essential to redefine the approaches of patients with suspected epilepsy and epileptic seizures, especially regarding to their diagnosis and treatment. This article aims to review the knowledge and current approaches published in the context of SARS-CoV-2 infection.

Informações/Informations:

Artigo de perspectiva, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 2, abril-junho 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Perspective 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:

COVID-19;
 Epilepsia;
 Infecções por Coronavírus;
 Síndrome Respiratória Aguda Grave.

Keywords:

Coronavirus Infections;
 COVID-19;
 Epilepsy;
 Severe Acute Respiratory Syndrome.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Pedro Guimarães
 Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Avenida da Noruega - Lordelo, 5000-508 Vila Real, Portugal
guimaraes.pedro.s@gmail.com

Recebido / Received: 2020-05-16

Aceite / Accepted: 2020-06-02

Publicado / Published: 2020-07-13

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

Introdução

Em Dezembro de 2019 foi reportada na cidade Chinesa de Wuhan um surto epidémico de pneumonia viral associado a um novo coronavírus denominado mais tarde coronavírus (CoV) tipo 2 relacionado com a síndrome respiratória aguda grave (SARS) (SARS-CoV-2), agente causal da doença COVID-19 (*coronavirus disease 2019*).¹ A rápida propagação do vírus, incluindo para outros países, levou a que a 30 de Janeiro de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarasse a epidemia como uma urgência de saúde pública e, mais tarde, a 11 de Março, a reconhecesse como pandemia.²

Os coronavírus são vírus de RNA simples reconhecidos desde a década de 60 do século passado, que potencialmente podem ser causadores de doença dos sistemas respiratório, gastrointestinal e nervoso.³ Já há cerca de 2 décadas havia sido demonstrado que os coronavírus são capazes de infectar neurónios e células gliais.^{4,5} O receptor funcional para o SARS-CoV, que facilita a replicação vírica, foi identificado em 2003 – trata-se da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) expressa em múltiplos tecidos humanos, nomeadamente cerebral, em particular nas células gliais.^{6,7}

É amplamente reconhecida a relação do SARS-CoV com doença neurológica, como o acidente vascular cerebral, polineuropatia e miopatia.⁸ No que respeita especificamente às crises epiléticas, estas foram descritas como consequência directa da infecção por SARS-CoV em contexto encefálico.⁹ Indirectamente, o surto de síndrome respiratória aguda severa (SARS) de 2003, teve evidente impacto negativo no controlo da epilepsia.¹⁰

Pretendemos com este artigo rever a informação científica já publicada no actual contexto pandémico, relativamente ao tema epilepsia/crises epiléticas e COVID-19, através de pesquisa nos seguintes tópicos: potencial da infecção vírica como geradora de crises epiléticas e respectivos mecanismos fisiopatológicos subjacentes, abordagem específica de alguns síndromes epiléticos e pacientes de risco, especificidades da abordagem diagnóstica e terapêutica.

Metodologia

Foi elaborada uma revisão através da pesquisa online de publicações científicas com conteúdos acerca da temática “epilepsia/crises epiléticas e COVID-19”, utilizando diversos motores de busca e adicional pesquisa em sites de sociedades e organizações médicas

internacionais e nacionais. Importa salientar que a pesquisa na PubMed, utilizando os termos “COVID-19” e “Epilepsy”, a 15.04.2020, não lista nenhuma publicação relevante sobre o tema (lista 1 artigo sem relação com o tema); utilizando os termos “COVID-19” e “Seizures”, na mesma data, o motor de busca lista dois artigos, que são relevantes e, de momento, de acesso livre:

- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S, A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2, *International Journal of Infectious Diseases* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *JAMA Neurol.* 2020;e2011127. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Registo retrospectivo de Wuhan, na China, que refere a ocorrência de “Epilepsy” em 1 caso (n=214), tratando-se de um doente com a sua situação clínica considerada grave (88 doentes nessa condição).

No site Clinicaltrials.gov, dos 585 estudos referidos a 15.04.2020, não existem ensaios directamente relacionados com COVID-19 e crises sintomáticas agudas ou epilepsia.

COVID-19 e crises sintomáticas agudas

Existem vários mecanismos descritos que podem justificar a ocorrência de crises epiléticas em pacientes que sofrem de infecções virais, nomeadamente invasão do tecido cerebral e produção de toxinas pelo vírus, ou a produção de mediadores inflamatórios pelo próprio cérebro. Huang et al. relataram que o SARS-CoV-2 desencadeia uma cascata inflamatória e, como resultado, liberta citocinas inflamatórias, incluindo interleucinas (IL) 2, 6, 7 e 10, factor de necrose tumoral α (TNF- α) e factor estimulador de colónias de granulócitos. Estudos anteriores relataram que as citocinas TNF- α e IL-6 e C3 do sistema complemento são os principais fatores estimulantes do sistema imunitário. Consecutivamente, essas citocinas podem conduzir à hiperexcitabilidade neuronal, via ativação dos receptores de glutamato e desempenhar um papel no desenvolvimento de crises sintomáticas agudas.¹¹⁻¹⁶

COVID-19 e encefalite

A encefalopatia necrosante aguda (ANE) é uma complicação rara da infecção por influenza e outros vírus. Está relacionada com tempestades intracranianas de citocinas, resultando em ruptura da barreira hematoencefálica, sem invasão viral direta ou desmielinização parainfectiosa. A evidência acumulada sugere que um subgrupo de pacientes com COVID-19 grave pode padecer desta síndrome. Embora predominantemente descrita na população pediátrica, a ANE pode acometer também adultos.

As alterações imagiológicas mais típicas consistem em lesões multifocais simétricas, com envolvimento talâmico invariável. Outros locais comumente envolvidos incluem o tronco cerebral, substância branca cerebral e do cerebelo. As lesões são hipodensas na tomografia computadorizada (TC) e na ressonância magnética (RM) demonstram sinal hiperintenso em T2 FLAIR, com hemorragia interna. Imagens pós-contraste podem demonstrar captação em anel.¹⁷⁻²⁰

COVID-19 e síndrome de Dravet

(baseado nas recomendações da *Dravet syndrome UK*)²¹

As pessoas com síndrome de Dravet estão em alto risco de COVID-19?

A síndrome de Dravet é uma condição de largo espectro, o que significa que os riscos associados à infecção COVID-19 dependerão da saúde geral da pessoa. Embora as epilepsias sensíveis à febre tenham sido avaliadas como de baixo risco pela Associação de Neurologistas Britânicos (26.03.2020), as pessoas com síndrome de Dravet têm comorbidades.

Pessoas com síndrome de Dravet podem estar em maior risco se as suas comorbidades implicarem compromisso da função respiratória, como infecções respiratórias recorrentes, escoliose ou dificuldades de deglutição. O médico deverá graduar o risco em baixo, médio ou elevado.

Que medidas devem ser tomadas para proteger as pessoas com síndrome de Dravet da COVID-19?

- Ficar em casa.
- Apenas sair se estritamente necessário (comprar bens essenciais, motivos de saúde ou trabalho, se impossibilidade de teletrabalho).
- Distanciamento social de pelo menos 2 m.

Que planos terapêuticos necessitarão as pessoas com síndrome de Dravet com COVID-19?

Os planos terapêuticos na síndrome de Dravet e CO-

VID-19 devem ser decididos em consulta médica, levando em consideração as informações mais recentemente disponibilizadas. Como as pessoas com síndrome de Dravet têm crises epiléticas sensíveis à febre, o principal problema é a probabilidade de a febre estar presente em 65% a 80% de todas as pessoas infectadas com COVID-19. Assim, seguem-se algumas sugestões:

- administrar paracetamol para controlar a febre;
- considerar terapêutica extra com clobazam durante o curso da doença (se já prescrito);
- considerar início precoce de terapêuticas de resgate, se ocorrerem crises.

É seguro administrar ibuprofeno a pessoas com síndrome de Dravet e COVID-19?

Sabemos que houve alguns relatos de casos sugerindo que o ibuprofeno poderia agravar os sintomas relacionados à infecção por coronavírus. A OMS e a Agência Europeia de Medicamentos declararam recentemente (23.03.2020) que ainda não há fortes evidências que estabeleçam uma ligação entre o ibuprofeno e o agravamento da COVID-19. É razoável que os pacientes afetados pelo SARS-CoV-2 tomem principalmente paracetamol para controlar a febre. Como sempre, o tratamento deve ser decidido em consulta médica, levando em consideração as informações mais recentes.

Abordagem do paciente de risco²²

Nas crianças, a febre que acompanha a COVID-19 pode diminuir o limiar para crises epiléticas (assim como qualquer doença febril). Os principais factores de risco conhecidos relacionados com a COVID-19 são a idade, doença respiratória e outras condições médicas crônicas não relacionadas com a epilepsia. Como todos, as pessoas com epilepsia devem seguir as recomendações para reduzir o risco de infecção. Os profissionais de saúde devem aconselhar os pacientes com estratégias de forma a minimizar o risco de crises:

- rever com o doente a importância da adesão ao tratamento;
- rever planos terapêuticos, de forma a abordar crises “de novo” ou o incremento da frequência de crises;
- garantir que os doentes têm os medicamentos necessários e que as prescrições tenham datas de validade de seis meses. De referir que a Portaria n.º 90-A/2020, de 9 de abril, cria um regime excepcional e temporário relativo à prescrição eletrónica de

medicamentos e respetiva receita médica, durante a vigência do estado de emergência em Portugal, motivado pela pandemia a COVID-19. Este regime diz, no seu Artigo 2º, que as receitas médicas das prescrições eletrónicas de medicamentos, com validade de seis meses, cujo prazo de vigência termine após a data de entrada em vigor da presente portaria, consideram-se automaticamente renovadas por igual período, nos termos do artigo 116.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua redação atual²³;

- antecipar a prescrição de receituário, de forma a evitar que o doente fique sem medicação;
- utilizar as plataformas de prescrição para envio das receitas electrónicas via SMS ou e-mail;
- contactar farmácias ou laboratórios, de forma a garantir stocks dos medicamentos nas farmácias;
- tentar que o doente opte por entrega ao domicílio, se disponível na sua área, favorecendo assim o isolamento social.

Realização de EEGs ou outros exames neurofisiológicos relevantes^{24,25}

O Colégio de Neurologia da Ordem dos Médicos recomenda reduzir a actividade ambulatoria (onde estão incluídos os exames complementares) ao mínimo indispensável, isto é, situações de urgência ou casos inadiváveis. Refere que as medidas de protecção adoptadas são as recomendadas para a prática clínica das especialidades médicas; refere que o tipo de exames realizados pela Neurologia não justificam medidas de excepção.

A American Clinical Neurophysiological Society - ACNS (<https://www.acns.org/>) tem um conjunto de indicações sobre a realização de exames de neurofisiologia, realçando a possibilidade de contágio por pessoas assintomáticas, realizando considerações sobre várias medidas para protecção dos técnicos de neurofisiologia, como utilização de máscara cirúrgica, auto-vigilância de sintomas de COVID-19 (nomeadamente registo de temperatura) e cuidados específicos nos doentes com COVID-19 ou suspeita, nomeadamente a utilização de máscaras adequadas (N95 - o que na Europa corresponde aproximadamente às FFP2).

Do ponto de vista prático, o neurologista deve ponderar se o exame é realmente necessário e discutirlo com o neurofisiologista clínico, de forma a confirmar que existe uma boa relação benefício/risco para o doente (e para o técnico). O objectivo é limitar ao máximo o

risco de contágio e não impedir o acesso dos doentes a exames necessários.

Em casos suspeitos de COVID-19, ainda não confirmados, ponderar se há a possibilidade de adiar o exame 1 a 2 dias, de forma segura para o doente, até ao resultado do teste ao doente estar disponível.

Do ponto de vista organizacional, a ACNS faz considerações sobre a necessidade de serem tomadas medidas para expor o menos possível os técnicos de neurofisiologia a possíveis doentes com COVID-19 (de forma segura para os doentes), bem como estar atento aos efeitos psicológicos do actual estado nos técnicos, relacionados com o risco profissional e situações familiares complexas que possam ter surgido.

Faz ainda considerações acerca de limitar o número de técnicos nas monitorizações prolongadas e de algumas formas de minimizar o risco de contaminação dos técnicos e do equipamento (por exemplo, pela utilização de toucas que diminuam o tempo com o doente e a utilização de eléctrodos descartáveis). A realização de provas de activação pode não ser realizada, se não for previsível um benefício claro (uma vez que aumentam o tempo de exposição do técnico).

A realização de monitorizações prolongadas deve ser muito bem ponderada e consideradas estratégias alternativas (filmes caseiros dos eventos, tratamento empírico, EEG de ambulatório). De notar, por outro lado, que a realização de um EEG em doentes com múltiplas vindas ao Serviço de Urgência por eventos paroxísticos suspeitos de crises epilépticas pode ser uma mais valia importante, ao estabelecer eventualmente um diagnóstico etiológico dos eventos e, consequentemente, diminuindo o número de idas ao Serviço de Urgência por parte do doente, após tratamento adequado.

Deve ainda ser considerada a epidemiologia local e, em locais com pouca incidência de COVID-19 e onde seja previsível o seu aumento posterior, deve ser ponderado se realizar um EEG precoce não é mais seguro do que adiar-lo para um período de maior risco de transmissão infecciosa.

Por fim, a modalidade de teletrabalho, para os neurofisiologistas clínicos, deve ser considerada.

Realização de RM/TC encefálica²⁶

O Colégio de Neurorradiologia da Ordem dos Médicos recomenda reorganizar o funcionamento das Unidades de Imagem, tanto no que respeita à separação dos doentes

infectados pela COVID-19, como aos cuidados reforçados de desinfecção das salas. Recomenda ainda limitar ou mesmo eliminar temporariamente a realização de exames electivos, com o objectivo de reduzir o risco para a população e de poupar recursos humanos, canalizando-os, neste momento, para a actividade em doentes urgentes, internados e para ambulatório de carácter inadiável.

Recomenda ainda, nos locais onde tal é possível, ser promovido o trabalho por telerradiologia, para que a possibilidade de contágio seja a menor possível. Estas recomendações abarcam tanto o sector público, como o privado.

Assim sendo, neste espírito, o neurologista deve ponderar sobre o benefício/risco dos exames de imagem que solicita e, se necessário, eventualmente discutir a sua pertinência com o neurorradiologista. Naturalmente, deve ter presente que exames urgentes são necessários e não devem ser adiados.

Outras especialidade médicas afins, implicadas no tratamento de pessoas com epilepsia²⁷⁻²⁹

Outros Colégios da Ordem dos Médicos produziram recomendações para a actuação dos especialistas nessas áreas, que podem ser consultadas no *site* da Ordem dos Médicos (Colégio de Medicina Geral e Familiar, Neuropediatria, Neurocirurgia e Psiquiatria). Sem prejuízo de indicações específicas, todas recomendam a valorização de actividades urgentes ou inadiáveis, com adiamento da actividade electiva (que possa ser adiada de forma segura) ou preferência pela telemedicina, de forma a diminuir o risco de contágio. Valorizam ainda a protecção individual dos profissionais e, ao mesmo tempo, dos doentes.

Deve ainda ser considerada a norma da DGS que regula as medidas de segurança a serem tomadas pelos profissionais de saúde e doentes.

Antiepilépticos e COVID-19

Uma preocupação importante é aquela acerca do risco de interacção medicamentosa entre os vários fármacos antiepilépticos e os possíveis tratamentos da COVID-19. Da informação disponível até ao momento, existem alguns conselhos relativos à utilização de hidroxicloquina com stiripentol e canabidiol e a Universidade de Liverpool mantém actualizadas tabelas de interacção entre os diversos fármacos potencialmente utilizados na COVID-19 e uma imensa lista de fármacos, incluindo os antiepilépticos. A **Tabela 1** resume alguma dessa informação. De notar que há todo o interesse em consultar a

tabela original, que continuará a ser actualizada.³⁰

Interação canabidiol (CBD) / cloroquina³¹

A principal via envolvida na metabolização da cloroquina é a da N-desacetilação. Existem dois grupos etil no azoto terciário que podem ser removidos sequencialmente. As principais enzimas responsáveis por esta reacção são o CYP3A4 e o CYP2C8, com uma pequena contribuição do CYP2D6.³¹ Embora o CBD iniba todos os três CYPs *in vitro*, o seu efeito é muito fraco sobre o CYP2D6, tendo sido já demonstrado num estudo de interacções farmacológicas no humano que não afeta a actividade do CYP3A4. Não podemos descartar um potencial efeito do CBD na inibição da depuração da cloroquina, via inibição do CYP2C8. Observa-se clinicamente um efeito relevante do CBD na depuração de N-CLB (N-desmetilclobazam) através da inibição de um CYP estreitamente relacionado (CYP2C19). No entanto, como o metabolismo do CYP3A4 não é afetado, o efeito geral sobre a cloroquina não deverá ser significativo (para o N-CLB, há muito pouco metabolismo para além do envolvido através do CYP2C19, sendo portanto um substrato sensível).

Assim sendo, não há razão para esperar significativa interacção entre o CBD e a cloroquina (a cloroquina pode inibir o metabolismo do CYP2D6, mas de um modo não relevante e, portanto, não interferindo com depuração do CBD).

Interação stiripentol / cloroquina³¹

O citocromo P450 2C8 e CYP3A4/5 estão envolvidos no metabolismo hepático da cloroquina. Em concentrações terapêuticas, o stiripentol inibe significativamente várias isoenzimas do CYP450, principalmente a 3A4 e a 2C8 (informações sobre prescrição do DIACOMIT) - https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206709s000,207223s000lbl.pdf

Consequentemente, podem ser esperadas interacções farmacocinéticas, podendo resultar num aumento das concentrações séricas de cloroquina e consequentemente dos seus efeitos colaterais, principalmente cardíacos. A posição do laboratório que comercializa o anti-epiléptico é a de que a associação de stiripentol com cloroquina deve ser preferencialmente evitada.

Tabela 1. Interações farmacocinéticas (e farmacodinâmicas) entre fármacos antiepiléticos e fármacos potencialmente utilizados no tratamento de doentes com COVID-19

| | ATV | LPV/r | RDV | FAVI | CLQ ♥ | HCLQ ♥ | RBV | TCZ | IFN-beta |
|-----------------|-----|-------|-----|------|-------|--------|-----|-----|----------|
| Carbamazepina | ↑↓ | ↑↓ | ↓ | ↔ | ↓ | ↓ | ↔ | ↓ | ↔ |
| Clonazepam | ↑ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Eslicarbazepina | ↓ | ↓ | ↓ | ↔ | ↓ | ↓ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Etosuximida | ↑ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Gabapentina | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Lacosamida | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Lamotrigina | ↔ | ↓50% | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Levetiracetam | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Oxcarbazepina | ↓ | ↓ | ↓ | ↔ | ↓ | ↓ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Perampanel | ↑ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Fenobarbital | ↓ | ↓ | ↓ | ↔ | ↓ | ↓ | ↔ | ↓ | ↔ |
| Fenitoína | ↓ | ↓ | ↓ | ↔ | ↓ | ↓ | ↔ | ↓ | ↔ |
| Pregabalina | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Primidona | ↓ | ↓↓ | ↓ | ↔ | ↓ | ↓ | ↔ | ↓ | ↔ |
| Retigabina | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Rufinamida | ↓ | ↓ | ↓ | ↔ | ↓ | ↓ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Sultiame | ↑ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Tiagabina | ↑ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Topiramato | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Valproato | ↔ | ↑38% | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Vigabatrina | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Zonisamida | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |

Legenda:

| | |
|----|---|
| ↑ | Aumento potencial da exposição à co-medicação |
| ↓ | Diminuição potencial da exposição à co-medicação |
| ↑↑ | Aumento potencial da exposição ao fármacos da COVID |
| ↓↓ | Diminuição potencial da exposição ao fármacos da COVID |
| ↔ | Sem interação significativa |
| | Os números referem-se ao aumento ou diminuição na AUC, tal como observado em estudos de interação fármaco-fármaco. |
| ♥ | Estes fármacos foram identificado pelo site www.crediblemeds.org como tendo um risco possível ou conhecido de alterações QT ou TdP. Este risco pode ser relacionado com a dose ou concentração e pode ser aditivo se duas ou mais destes fármacos forem combinados. O RCM deve ser consultado para avaliação de complicações cardíacas. |
| | Não se deve inferir que os eventuais fármacos não listados são seguros de co-administrar. |
| | É importante ter noção que os dados existentes de interações farmacológicas são escassos. A decisão clínica caso a caso deve ser valorizada e privilegiada. |

ATV: atazanavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; RDV: remdesivir; FAVI: favipiravir; CLQ: cloroquina; HCLQ: hidroxicloroquina; RBV: ribavirina; TCZ: tocilizumab; IFN-beta: interferão-beta.

Adaptação da tabela publicada pelo Liverpool Drug Interactions Group - www.covid19-druginteractions.org

Considerações finais

Tal como seria esperado, a informação científica acerca da associação entre COVID-19 e epilepsia ou crises sintomáticas agudas é, à data, escassa, apesar de algumas séries estarem já publicadas. Existem sobretudo já disponíveis orientações úteis para a prática clínica. A crescente experiência na abordagem dos doentes com COVID-19 trará certamente

novidades acerca do neutropismo do vírus e da respectiva fisiopatologia, potencialmente geradora de crises epilépticas. Como qualquer intercorrência infecciosa, a infecção por SARS-CoV-2 pode, por si só, ser causa de descompensação de epilepsia, sendo importante, neste contexto, conhecer potenciais interações medicamentosas. O confinamento, o receio de recorrer aos serviços de saúde e eventuais

dificuldades no contacto com o médico assistente podem também prejudicar a adesão ao tratamento ou mesmo impedir a atempada redefinição das abordagens terapêuticas. Em tempos de pandemia, torna-se fundamental garantir facilidade de comunicação com o epileptologista, para que, havendo necessidade, se possam realizar os esclarecimentos necessários à optimização do controlo da epilepsia. ■

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

- 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. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO;2020. [accessed May 2020] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69:635-64.
- Arbour N, Cote G, Lachance C, Tardieu M, Cashman NR, Talbot PJ. Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. *J Virol*. 1999; 73: 3338-50.
- Arbour N, Ekande S, Cote G, Lachance C, Chagnon F, Tardieu M, et al. Persistent infection of human oligodendrocytic and neuroglial cell lines by human coronavirus 229E. *J Virol*. 1999; 73: 3326-7.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: A functional receptor for SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450-4. doi: 10.1038/nature02145.
- Gallagher PE, Chappell MC, Ferrario CM, Tallant EA. Distinct roles for ANG II and ANG-(1-7) in the regulation of angiotensin-converting enzyme 2 in rat astrocytes. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2006;290:420-6.
- Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2005; 14: 113-9.
- Hung EC, Chim SS, Chan PK, Tong YK, Ng EK, Chiu RW, 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.
- Lai SL, Hsu MT, Chen SS. The impact of SARS on epilepsy: the experience of drug withdrawal in epileptic patients. *Seizure*. 2005;14:557-61. doi:10.1016/j.seizure.2005.08.010
- Karimi N, Sharifi Razavi A, Rouhani N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J*. 2020; 22:e102828. doi: 10.5812/ircmj.102828
- Libbey JE, Fujinami RS. Neurotropic viral infections leading to epilepsy: Focus on Theiler's murine encephalomyelitis virus. *Future Virol*. 2011;6:1339-50. doi: 10.2217/fvl.11.107
- 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;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53:600-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03928.x.
- Libbey JE, Kennett NJ, Wilcox KS, White HS, Fujinami RS. Interleukin6, produced by resident cells of the central nervous system and infiltrating cells, contributes to the development of seizures following viral infection. *J Virol*. 2011;85:6913-22. doi: 10.1128/JVI.00458-11.
- Libbey JE, Kirkman NJ, Smith MC, Tanaka T, Wilcox KS, White HS, et al. Seizures following picornavirus infection. *Epilepsia*. 2008;49:1066-74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01535.x.
- 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.
- Rossi A. Imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008;18:149-61; ix. doi: 10.1016/j.nic.2007.12.007.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 (in press)doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Wong AM, Simon EM, Zimmerman RA, Wang HS, Toh CH, Ng SH. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome. *AJNR*. 2006;27:1919-23.
- Latest Coronavirus Guidance for Children and Adults with Dravet Syndrome (30th March) [Accessed April 3, 2020] Available from: <https://www.dravet.org.uk/news/coronavirus-advice/>
- Concerns About COVID-19 (Coronavirus) and Epilepsy [Accessed April 3, 2020] Available from: <https://www.epilepsy.com/article/2020/3/concerns-about-covid-19-coronavirus-and-epilepsy>
- Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30 [Accessed April 3, 2020] Available from: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/540387/details/normal?l=1>
- Recomendações sobre a restrição de atividades nas instituições de saúde e proteção individual em Neurologia [Accessed April 15, 2020] <https://ordemdosmedicos.pt/recomendacoes-sobre-a-restricao-de-atividades-nas-instituicoes-de-saude-e-protecao-individual-em-neurologia/>
- COVID-19 Resources for Clinical Neurophysiology [Accessed April 15, 2020] Available from: <https://www.acns.org/practice/covid-19-resources>
- Recomendações sobre a restrição de atividades nas instituições de saúde e proteção individual em Neuroradiologia [Accessed April 15, 2020] Available from: <https://ordemdosmedicos.pt/recomendacoes-sobre-a-restricao-em-neuroradiologia/>
- Recomendação colégios de especialidade [Accessed April 15, 2020] Available from: <https://ordemdosmedicos.pt/category/colegios/>
- Prevenção e Controlo de Infeção por SARS-CoV-2 (COVID-19): Equipamentos de Proteção Individual (EPI) [Accessed April 15, 2020] Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0072020-de-29032020-pdf.aspx>
- Neuropsychological Assessments for Epilepsy Surgery during COVID-19 Restrictions [Accessed April 15, 2020] Available from: <https://www.ilae.org/files/dmfile/Neuropsychological-Assessments-for-Epilepsy-Surgery-.pdf>
- COVID-19 drug interactions [Accessed April 15, 2020] Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
- Cyprus Institute of Neurology & Genetics (CING) [Accessed April 3, 2020] Available from: <http://www.cing.ac.cy/images/media/redirectfile/NC/Interaction-CBD-Chloroquine-stiripentol-fenfluramine.pdf+&cd=1&hl=pt-PT&ct=clnk&gl=pt>