



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Neurologia

O Caminho da Pandemia.

Da Descoberta do Vírus ao Seu Impacto
Neurológico.

Carolina Araújo Mendes de Oliveira.

JUN'2021



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Neurologia

O Caminho da Pandemia.

Da Descoberta do Vírus ao Seu Impacto
Neurológico.

Carolina Araújo Mendes de Oliveira.

Orientado por:

Prof. Dr. José Pimentel.

JUN'2021

Resumo: No final do ano de 2019, foi descoberto um novo coronavírus, Sars-Cov-2, responsável por milhões de casos de pneumonias atípicas. A transmissão rápida e sem fronteiras do vírus causou 79 milhões de casos e 1.7 milhões de mortes, até ao dia 29 de dezembro de 2020. A comunidade científica já conhecia outros coronavírus, o que permitiu inferir muitos mecanismos e características deste novo, de entre as quais saliento a relação com patologia neurológica. Apesar de ser um vírus maioritariamente respiratório, surgiram muitos casos de sintomas à apresentação, complicações secundárias e sequelas do foro neurológico. Mais que uma revisão da literatura neste âmbito, este trabalho pretende contextualizar a aquisição de conhecimento acerca do vírus, da doença e do seu impacto no sistema nervoso, em tempo de pandemia. Neste sentido, é necessário realizar uma cronologia de eventos científicos, políticos e sociais, pela enorme influência entre si, neste período crítico.

Seguidamente, são descritos casos clínicos de patologia neurológica, no contexto de uma infeção por Sars-Cov-2, publicados na literatura internacional. Desses, será dado particular ênfase a neuropatias periféricas autoimunes, eventos cerebrovasculares e encefalopatias. Durante este período foram estudados os mecanismos subjacentes aos quadros clínicos descritos. Tal permitiu averiguar a relação de causalidade entre a infeção a Sars-Cov-2 e o desenvolvimento destas patologias, que foi mais clara em alguns casos do que noutros. No geral, o impacto desta infeção é real, quer seja por neuroinvasão do sistema nervoso ou pelo desencadear de reações imunológicas nocivas para o organismo humano.

Palavras-Chave: Sars-Cov-2, pandemia, eventos cerebrovasculares, encefalopatias, síndrome Guillain-Barré.

Abstract: By the end of the year of 2019, a new coronavirus was discovered, Sars-Cov-2, responsible for millions of atypical pneumonias. The fast and out of border transmission of the virus caused 79 million cases of infection and 1.7 million deaths until 29th of December 2020. The scientific community knew other coronaviruses already, which allowed transposing some of the knowledge about mechanisms and characterists from those viruses to this new one, of which I emphasize the possibility to cause neurologic disease. Although this is a respiratory virus, there has been some

cases of clinical presentation, complications and sequelae of the neurologic kind. More than a review of the literature in this regard, this work intends to give a context about the acquisition of knowledge about this virus, the disease and its impact on the neurologic system, in the pandemic era. It is therefore necessary to create a chronology of scientific, political and social events, because of the influence they have on each other in this critical time. Afterwards, there will be a description of neurologic cases in patients with Sars-Cov-2 infection, published in international literature. Of those, there will be given particular importance to autoimmune peripheric neuropathies, cerebrovascular accidents and encephalopathies. During this period of time, it was studied the mechanisms of the previous cases. That allowed to investigate the causal relationship between Sars-Cov-2 infection and the development of this pathologies, which was clearer in some cases than others. The impact of this infection is real, either for neuroinvasion or for unleashing harmful immunologic reactions.

Key Words: Sars-Cov-2, pandemic, cerebrovascular events, encephalopathies, Guillain-Barré syndrome.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Índice

Capa.....	1
Contracapa.....	2
Resumo	3
Índice	5
Glossário	7
Introdução	8
Objetivos.....	10
Metodologia.....	10
Evolução do Panorama Mundial e do Conhecimento Geral da COVID-19	11
O Início da Pandemia.....	11
O Balanço do Primeiro Trimestre.....	13
Ao Fim de Meio Ano de Pandemia.....	16
Mudança de Ano com Mudança de Paradigma?	21
Sars-Cov-2 no Âmbito da Neurologia	25
Um Vírus Também Neurotrópico?	25
Comparação com Outros Vírus	25
Manifestações Neurológicas no Geral	27
Os Primeiros Casos de Neuro-COVID	28
Da Hipótese aos Casos Concretos	29
Novos Conhecimentos e Evolução da Pandemia	29
Eventos Cerebrovasculares	30
Eventos Encefalopáticos.....	32
Patologia do Sistema Nervoso Periférico	35
Outros Casos Mais Raros.....	36
Mecanismos Neuropatogénicos Propostos	37
Aumento da Investigação, Aumento da Compreensão	38
Novos Conhecimentos e Evolução da Pandemia	38
Eventos Cerebrovasculares	39
Eventos Encefalopáticos.....	41
Patologia do Sistema Nervoso Periférico	42
Outros Casos Mais Raros.....	44

Análise Crítica da Causalidade	46
Eventos Cerebrovasculares	47
Eventos Encefalopáticos.....	48
Patologia do Sistema Nervoso Periférico	49
Limitações do Estudo.....	50
Conclusão.....	50
Referências	52

Glossário

- ADEM – Encefalomielite Aguda Disseminada.
- AVC – Acidente Vascular Cerebral.
- BHE – Barreira Hematoencefálica.
- CDC – *Center of Disease and Control*.
- DGS – Direção Geral da Saúde.
- EANH – Encefalopatia Aguda Necrotizante Hemorrágica.
- EUA – Estados Unidos da América.
- FDA – *Food and Drug Administration*.
- MTA – Mielite Transversa Aguda.
- OMS – Organização Mundial da Saúde.
- PRES – Encefalopatia Reversível Posterior.
- PCR – Proteína C Reativa.
- SDRA – Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda.
- SGB – Síndrome Guillain-Barré.
- SNS – Serviço Nacional de Saúde.
- SNC – Sistema Nervoso Central.
- SNP – Sistema Nervoso Periférico.
- RMN – Ressonância Magnética Nuclear.
- TSV – Trombose de Seios Venosos.
- VS – Velocidade de Sedimentação.

Introdução

No dia 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) anunciou a existência de dezenas de casos de pneumonia atípica, de origem desconhecida, na cidade de Wuhan, na China. Este foi o dia que marcou o início de um ano que ninguém irá, certamente, esquecer. O ano de 2020 foi um dos mais ricos da História no respeitante à investigação científica, e, por outro lado, um dos mais exigentes, a nível económico, social e psicológico.

A origem destas pneumonias foi isolada no dia 10 de janeiro de 2020 e atribuída a um novo coronavírus, o Sars-Cov-2. Tal como outros coronavírus, já antes conhecidos, este novo tinha uma elevada transmissibilidade e afetava, principalmente, o trato respiratório. Começou, então, um período de intensa investigação, nos quatro cantos do mundo. Todos queriam saber mais sobre este vírus e as repercussões que poderia causar no ser humano.

A meio do mês de janeiro, foi documentada a primeira morte num doente infetado com o novo coronavírus e reconhecida a sua capacidade letal. Por outro lado, graças à globalização do mundo atual, no final deste mês, já tinham sido documentados doentes infetados com o Sars-Cov-2 não só em outros países asiáticos, mas também na América do Norte e na Europa. A própria convivência com o vírus, confirmou aquilo que os cientistas já receavam, o novo coronavírus tem uma elevada taxa de transmissibilidade.

Este vírus não se tornou apenas impactante para a comunidade científica, afetou também muitos outros setores da sociedade. Para travar a sua disseminação, a OMS e cada país, individualmente, implementou uma série de medidas restritivas. Como resultado das mesmas, os restaurantes fecharam, assim como o restante comércio e as escolas, os eventos culturais, desportivos e o turismo pararam, sendo estes apenas alguns dos setores afetados com a crise sanitária. A necessidade de adaptação a esta nova realidade foi global, nomeadamente, com o desenvolvimento de redes de teletrabalho, telescola, comércio virtual e à distância, e sistemas de financiamento auxiliar para as atividades mais afetadas. Para além disso, o uso de máscara, a permanência em casa, a desinfeção das mãos e o distanciamento social tornaram-se nas palavras mais faladas no ano de 2020 e tema de abertura dos telejornais, tendo sido intensamente introduzidas na rotina da população mundial. Até

à data de hoje, continuam a ser implementadas medidas que visam transpor os conhecimentos teóricos, em constante evolução, em resultados na prática, umas vão permanecendo em vigor durante todo o ano, outras, entretanto abandonadas e reimplementadas, consoante a evolução da pandemia. Como exemplo, o uso de máscaras e o distanciamento social para evitar a transmissão do vírus por gotículas, o período de isolamento profilático após contacto com casos positivos, medidas terapêuticas em casos de doença, entre outras.

Muito se descobriu, em tão pouco tempo, relativamente ao Sars-Cov-2. Para tal foi crucial o recurso a conhecimentos prévios desta família de vírus e das pandemias pelas quais foram responsáveis no passado, mas também o empenho e união de esforços que se verificou entre profissionais de saúde de todo o mundo. Tendo em conta os conhecimentos prévios existentes, rapidamente se compreendeu que o foco da doença era o trato respiratório, sendo as principais manifestações comuns a outras infeções virais deste tipo. Neste sentido, investiram-se muitos esforços na tentativa de desenvolver uma vacina, desiderato que, à partida, seria eficaz no controlo da pandemia.

O estudo do curso da doença revelou particularidades únicas, algumas das quais ainda não totalmente explicadas à luz dos conhecimentos fisiopatológicos obtidos até à data. Quanto mais casos surgiam, mais clara se tornava a amplitude multissistémica da doença. Assim, apesar do foco da investigação permanecer nas repercussões respiratórias, muitos estudos começaram a ser publicados sobre os efeitos que a doença teria noutros sistemas. Tais suspeitas surgiram e foram corroboradas com manifestações diversas e, muitas inesperadas, de doentes infetados com o Sars-Cov-2. Particularmente, no âmbito da neurologia, o que mais nos interessa, foram identificados variados casos de condições associadas ao Sars-Cov-2, nomeadamente acidentes vasculares cerebrais (AVC), síndromes de Guillain-Barré (SGB), encefalites, entre outros. No entanto, a relação de causalidade entre a infeção viral e as repercussões neurológicas ainda não conseguiu ser inteiramente compreendida.

Na altura em que este texto é escrito, o mundo já conheceu mais vagas da infeção, nomeadamente Portugal passou, no princípio do ano de 2021, por uma muito mais grave que as precedentes. Infelizmente, neste período, o número de mortes foi

elevadíssimo e levou o nosso Serviço Nacional de Saúde (SNS) ao limite da sua capacidade. É impossível ter certezas acerca do que o futuro reserva aos portugueses e ao resto do mundo.

Objetivos

Este trabalho pretende ilustrar, por um lado, o caminho que a Ciência percorreu com a pandemia durante o ano de 2020 e a relação desse caminho científico com as consequências económicas e sociais da mesma. Por outro, tem como fim avaliar, de forma crítica, os casos reportados de patologia do sistema nervoso, particularmente os AVC, as encefalites e a SGB, pela sua elevada frequência relativa e relevância clínica. Daremos, concomitantemente, informação respeitante ao progresso contínuo no conhecimento científico da doença, na tentativa de integração dos casos clínicos apresentados.

Metodologia

Para a construção deste trabalho, foram reunidos todos os artigos relativos às manifestações neurológicas da COVID-19, desde 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2020, relatados na literatura selecionada. Foram incluídos casos clínicos, revisões sistemáticas e da literatura e estudos retrospectivos. As revistas selecionadas foram a *British Medical Journal*, *New England Journal of Medicine*, *JAMA*, *Lancet* e *Neurology*. Os artigos foram escolhidos de entre a biblioteca virtual de cada uma das revistas supramencionadas, tendo em consideração o título e sumário dos mesmos, garantindo a sua relevância para o tema. Para além disso, foram tidos em consideração os dados epidemiológicos publicados pela OMS e Direção Geral de Saúde (DGS) portuguesa, no ano de 2020, uma *trackline* de eventos do mesmo ano publicada pela NBC News, e diversos artigos publicados, nas revistas selecionadas, relacionados com a COVID-19, o Sars-Cov-2, Sars-Cov e Mers-Cov, a fim de colher informação extra sobre a doença, no geral.

Evolução do Panorama Mundial e do Conhecimento Geral da COVID-19

O Início da Pandemia

O final do ano de 2019 na China ficou marcado pelo surgimento dos primeiros casos de uma pneumonia atípica, que se viria a tornar muito frequente na comunidade. O primeiro caso surgiu a 8 de dezembro, em Wuhan, cidade chinesa pertencente à província de Hubei. Este número aumentou rapidamente e, no dia 31 de dezembro, as entidades chinesas reportaram à OMS 27 doentes com esta pneumonia, de agente desconhecido (Wu & McGoogan, 2020). Em comum, estes doentes tinham o facto de frequentarem o mercado *Huanan Seafood Wholesale*, em Wuhan. Por esta razão, surgiu a hipótese de que a transmissão viral fosse do tipo zoonótica, ou seja, oriunda de animais infetados com o vírus, neste caso, comprados no mercado.

A investigação iniciada culminou na identificação do agente responsável por estes casos, no dia 7 de janeiro de 2020 – tratava-se de um novo coronavírus (Muccari et al., 2020). Por esta altura, já eram conhecidos vários outros coronavírus, dos quais seis eram capazes de causar doença em humanos, sendo que os outros apenas afetavam animais. Daqueles, o Sars-Cov e o Mers-Cov foram, inclusive, responsáveis por dois grandes surtos no passado, em 2003 e 2012, respetivamente (Petersen et al., 2020).

No dia 12 de janeiro, foi divulgada a sequência genética do vírus, que permitiu que, no dia seguinte, fosse disponibilizado o primeiro *kit* teste capaz de identificar a presença do vírus no organismo humano (Wu & McGoogan, 2020).

Assim, pouco mais de um mês depois do primeiro caso identificado, a comunidade científica adquirira já abundante informação sobre o novo coronavírus, designado, então, Sars-Cov-2. Na verdade, muito foi inferido pelo facto de pertencer a uma família de vírus já conhecida. Tal como os outros coronavírus, o Sars-Cov-2 pertence à família *Coronaviridae* e à subfamília *Coronavirinae* (Fani et al., 2020), que pode ser subdividida em grupos (alfa, beta, gama e delta), consoante as suas características genéticas. É um vírus RNA, com orientação no sentido positivo (5'-3'), o que significa que o RNA pode ser diretamente traduzido em proteínas virais, não sendo necessário um intermediário. Esta característica confere ao vírus a capacidade de uma rápida replicação e conseqüente disseminação (Cagno, 2020). Na extremidade 3',

contêm genes que codificam proteínas estruturais e, na extremidade 5', genes que codificam proteínas de replicação viral. Têm uma forma esférica e proteínas espiculadas à superfície (Zhu et al., 2020). Para além destas proteínas espiculadas, designada proteína S (*spike*), três outras se destacam pela sua importância no ciclo de invasão e replicação viral: proteína E (*envelope*), proteína M (*membrane*) e proteína N (*nucleocapsid*) (Fani et al., 2020). A interação entre a proteína S e a célula do hospedeiro é crucial para a virulência e infetividade do vírus, pelo que se tornou um alvo terapêutico interessante, desde cedo. Para além disso, tal informação foi também importante, na medida em que, havendo mutações futuras do Sars-Cov-2 (algo expectável), a afeção do gene da proteína S poderia tornar o vírus mais transmissível e/ou mais agressivo.

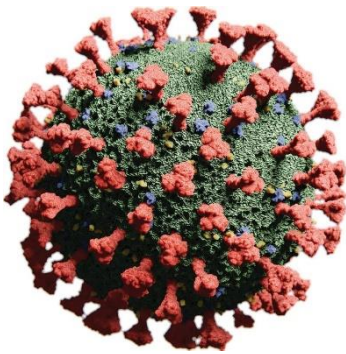


Fig. 1 – Estrutura exterior do Sars-Cov-2 (Tarnowski, 1998).

Relativamente às repercussões do vírus no organismo humano, os casos até à data conhecidos manifestavam maioritariamente sintomas respiratórios, semelhantes aos de outras infeções virais respiratórias. Contudo, pouco se conhecia da fisiopatologia da infeção e da terapêutica adequada. Características da sua transmissibilidade também eram escassas, bem como formas de impedir consequências catastróficas, semelhantes às sucedidas em 2003 e 2012, aquando de surtos causados por outros beta-coronavírus.

No dia 11 de janeiro, foi anunciada a primeira vítima mortal do Sars-Cov-2, na China, apesar dos esforços investidos pelos profissionais de saúde, numa “guerra” desigual, contra um “inimigo” ainda tão desconhecido (Muccari et al., 2020). Dois dias depois, confirmou-se o primeiro caso fora das fronteiras chinesas, mais concretamente, na Tailândia. Não obstante, o crescimento exponencial de casos na

cidade de Wuhan motivou as autoridades a encerrar as fronteiras, no dia 23 do mesmo mês, medida que viria a ser adotada por outras 15 cidades chinesas, no dia seguinte, visto terem sido identificados mais casos. Contudo, tal não foi suficiente para conter o vírus o qual, em 30 dias, se havia disseminado por todo o território chinês (Wu & McGoogan, 2020).

Tendo em conta o panorama instaurado de disseminação veloz, do crescimento rápido do número de vítimas mortais, do desconhecimento da grande maioria dos mecanismos etiopatogénicos e de transmissibilidade da doença e da falta de recursos para a combater, no dia 30 de janeiro, a OMS declarou a situação uma emergência internacional de saúde pública. Por esta altura, já havia 7.736 casos e 170 mortes na China, bem como 82 casos noutros países (*WHO COVID-19 Situation Reports*, n.d.)(Wu & McGoogan, 2020). A situação parecia estar a ficar fora do controlo e, como resposta a este alarme, vários países começaram a tomar medidas preventivas. Como exemplo, o governo italiano procedeu ao controlo do tráfego aéreo, repatriação de italianos e isolamento de indivíduos oriundos de países com casos ativos (Spina et al., 2020); e o governo dos EUA, após identificação de casos positivos no seu território, impediu a entrada a estrangeiros que tivessem estado na China nos últimos 14 dias.

O Balanço do Primeiro Trimestre

A nível científico, muitas foram as descobertas que se somaram às previamente mencionadas. É particularmente relevante destacar aquelas que permitiram conhecer melhor a transmissibilidade do Sars-Cov-2, nomeadamente a do recetor do vírus no organismo humano – ECA2 (enzima conversora da angiotensina II) –, descoberta feita em janeiro. Este recetor encontra-se fisiologicamente nos alvéolos pulmonares, na língua, no coração, no fígado, nos rins, no intestino delgado e no endotélio de outros vasos, nomeadamente do sistema nervoso (Wiese et al., 2021). Assim, é possível inferir o tropismo do Sars-Cov-2 e relacionar a localização do seu recetor (e respetiva concentração) com as manifestações da doença.

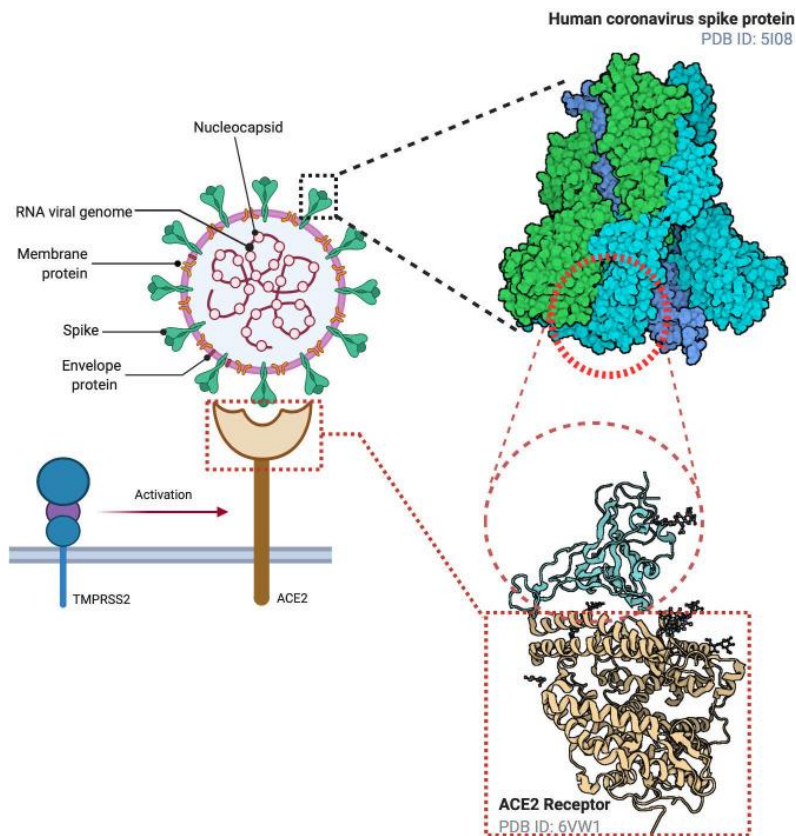


Fig. 2 – Sars-Cov-2 tem uma aparência espiculada, à superfície da membrana lipídica. Esta aparência é promovida pelas proteínas S, que permitem a ligação ao recetor ECA2 e subsequente fusão com as células do hospedeiro. A protease TMPRSS2 é importante na ativação e indução de uma mudança conformacional no complexo proteína S – ECA2 que permitirá a fusão e entrada na célula (Wiese et al., 2021).

Para além disso, foi também comparada a afinidade do Sars-Cov-2 ao ECA2 com a do Sars-Cov, concluindo-se que o primeiro tem uma afinidade ao recetor 10 a 20 vezes superior ao segundo, o que pode justificar uma maior transmissibilidade (Fani et al., 2020). Na verdade, apesar de precoce para determinar dados concretos fiáveis, os especialistas antecipavam que o R_0 (média do número de infetados secundários ao contacto com alguém previamente infetado) do Sars-Cov-2 fosse superior ao do Sars-Cov, teoria construída com base em estudos epidemiológicos comparativos do surto de 2003 com o atual (Petersen et al., 2020).

Relativamente à transmissibilidade, três meses depois do início da pandemia, já se sabia também que o Sars-Cov-2 era transmitido por via aérea, através de partículas, sendo maior aquando de um contacto interpessoal próximo, e também, que podia ser transmitido por indivíduos assintomáticos (Wiese et al., 2021), facto importante, uma vez que dificultou a contenção da disseminação viral (Hui et al., 2020).

Do ponto de vista clínico, os principais sintomas identificados até à data eram do tipo *flu-like* – tosse, cansaço, mialgias, toracalgia, dispneia, odinofagia, vômitos, diarreia e confusão mental. A localização do recetor da ECA2 em tecidos extrapulmonares “abria portas” para a eventualidade da infeção por Sars-Cov-2 poder desencadear manifestações extrapulmonares diretamente ligadas à sua presença noutros tecidos (Nath, 2020). Relativamente a manifestações neurológicas, apenas havia informação relativa a outros coronavírus, poucos casos que levantassem suspeita desta associação e poucas bases para o estabelecimento de uma relação de causalidade (Nath, 2020).

Em alguns casos, foi verificada uma evolução desfavorável e, por vezes, muito rápida do quadro clínico, associada a uma reação inflamatória multissistémica e/ou lesão pulmonar aguda. Cerca de 5% dos doentes infetados até ao fim de março desenvolveram doença crítica, caracterizada por síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), choque séptico e/ou falência multiorgânica (Liang et al., 2020), situações que obrigaram ao internamento em Unidades de Cuidados Intensivos e de ventilação mecânica. Foram reportados casos de evolução para doença crítica e, por vezes, morte, em apenas horas, dificultando uma intervenção médica eficaz e bem sucedida.

A maioria dos infetados encontrava-se na faixa etária dos 30 aos 79 anos, cerca de 87%, até à data. A taxa de mortalidade provisória calculada rondava os 3%, variando, ligeiramente, de estudo para estudo e, significativamente, consoante a idade e comorbilidades do indivíduo em questão (Wang et al., 2020). Por exemplo, para um doente com mais de 80 anos, a taxa de mortalidade estimada era cerca de 10% superior à da média da população.

Poucos foram os estudos publicados neste primeiro trimestre, sobre a infeção a Sars-Cov-2 na população pediátrica. No entanto, um estudo realizado pela Escola de Saúde Pública de *John Hopkins*, nos Estados Unidos da América (EUA), concluiu que as crianças tinham tanto risco de infeção e transmissibilidade como os adultos, embora menor risco de desenvolver doença grave (Castagnoli et al., 2020).

A nível epidemiológico, este trimestre foi marcado pela globalização do Sars-Cov-2. Na verdade, no dia 14 de fevereiro, o Egito confirmou o primeiro caso africano e o governo francês a primeira morte europeia, decorrente da doença (Wiersinga et al.,

2020). O primeiro caso em Portugal foi anunciado no dia 2 de março, num homem de 60 anos, médico, com história de viagem recente ao Norte de Itália. O início dos sintomas datava de três dias antes. Tendo estado de férias, esta infeção não terá representado perigo de contágio para nenhum dos doentes do hospital em que trabalhava (Porfírio, 2020).

Atendendo ao crescimento exponencial do número de infetados, em meados de março a OMS declarou este surto de Sars-Cov-2 como uma pandemia, e vários países declararam estado de emergência nacional, nomeadamente, Itália, a 10 de março, EUA, a 13, Espanha, a 15 e Portugal, a 18, do mesmo mês. Uma vez declarado, os governos anunciaram medidas de recolher domiciliário obrigatório (salvo raras exceções), com o objetivo de conter a transmissão viral e, assim, prevenir mais mortes e internamentos por Sars-Cov-2 (*WHO COVID-19 Situation Reports*, n.d.)(Legido-Quigley et al., 2020). Tal medida deveria ter implicações, não só na contenção desta doença, mas também na prevenção da saturação dos serviços de saúde, situação que, a não ser atingida, afetaria o seguimento e tratamento de outras patologias igualmente graves. Estas medidas acabariam por ter um impacto económico tremendo, com o encerramento do pequeno e grande comércio e suspensão do turismo; tal como teve repercussões sociais, nomeadamente, com o aumento do desemprego, a suspensão das atividades culturais e desportivas e o isolamento social. Assim, à crise sanitária somou-se uma crise económica e social.

Ao Fim de Meio Ano de Pandemia

No início do segundo trimestre, a Europa e os EUA tornaram-se o epicentro da pandemia, pelo menos tanto quanto era sabido dos dados disponíveis.

Ainda no fim do mês de março, os hospitais em Itália depararam-se com uma escassez de recursos, humanos e materiais, nomeadamente de ventiladores e equipamentos de proteção individual. Muitos foram os relatos que chegaram de profissionais de saúde relativamente aos dilemas éticos e morais com que se deparavam, para além dos outros burocráticos e clínicos, inerentes ao combate da pandemia. Estes cenários, transmitidos por aqueles que lutavam na linha da frente, no epicentro da pandemia, rapidamente correram mundo, determinando uma resposta tão eficaz quanto possível por parte de outros países da União Europeia e da OMS.

A situação de Espanha e dos EUA não antecipava um futuro muito diferente daquele que a Itália vivia, tendo, no início do mês de abril, adquirido os estatutos de segundo e terceiro países mais afetados pela pandemia, respetivamente (*WHO COVID-19 Situation Reports*, n.d.). Em pouco tempo, Itália e Espanha atingiram o pico da pandemia nos seus territórios, e, no final do mês de abril, enquanto os EUA continuavam em crescendo, os países europeus já planeavam o levantamento gradual das restrições, que estimavam começar no mês de maio, devido ao aplanamento das respetivas curvas de evolução da pandemia (Muccari et al., 2020). Por esta altura, Itália e Espanha contavam com mais de 200.000 infetados e 20.000 mortos; os EUA com mais de 1 milhão de infetados e de 50.000 de mortes. Entretanto, Portugal encontrava-se no 11º lugar, no ranking dos países europeus afetados pela pandemia, com 24.505 infetados e menos de 100 mortes associadas à infeção por Sars-Cov-2.

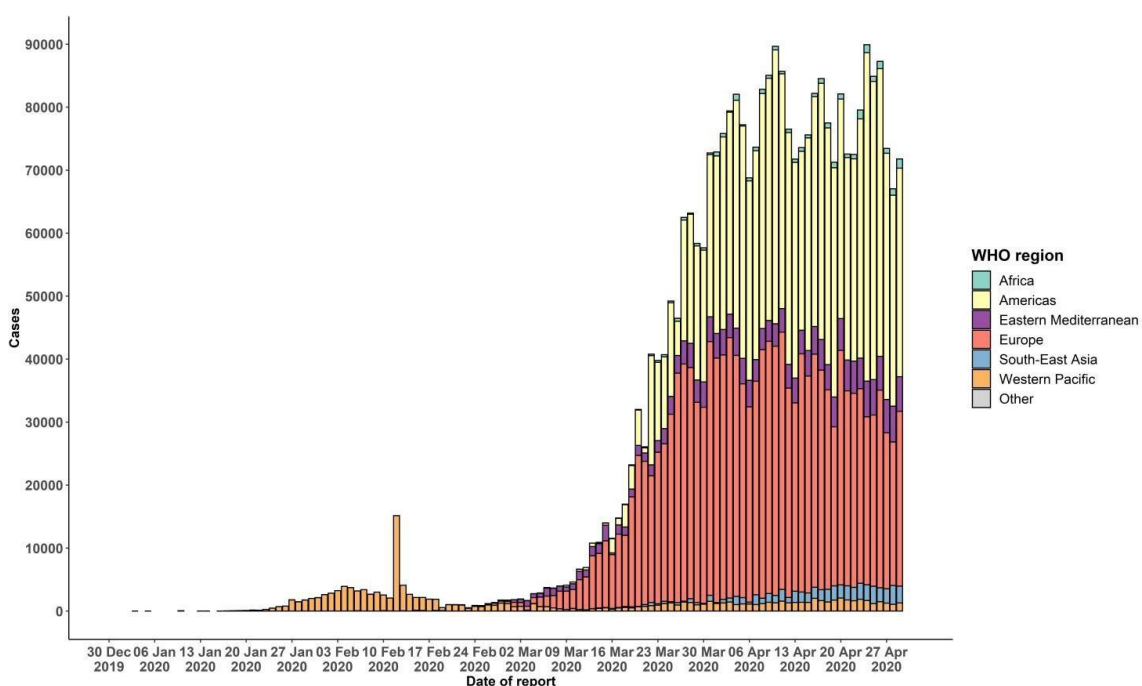


Fig. 3 – Gráfico da OMS da evolução epidemiológica dos casos de COVID-19, organizados geograficamente e temporalmente, até dia 30 de abril de 2020 (*DGS COVID-19 Relatórios de Situação*, n.d.).

Tal como antecipado, no início do mês de maio, a Europa começou a aliviar as restrições previamente implementadas, com vista a um regresso gradual ao normal funcionamento dos seus países. Em Portugal, o fim do estado de emergência foi decretado a 1 de maio (Porfírio, 2020). Neste contexto, foram reabertos alguns postos

de comércio, reiniciados espetáculos culturais e eventos desportivos, nunca desprezando as regras de higiene e de prevenção de transmissão que não podiam ser ignoradas. Com cada país ao seu ritmo, pela diferente cinética comportamental do vírus, o desconfinamento começava a tornar-se uma realidade. Inclusivamente, de forma gradual, foram sendo reabertas as fronteiras internacionais e planeado o regresso das crianças às escolas, para o começo de um novo ano letivo. Na China, o mês de maio marcou também um regresso, ainda que lento e progressivo, à normalidade, por exemplo, com o regresso às aulas presenciais, em Wuhan. Na verdade, no dia 15 de maio, a China documentou o primeiro mês sem novas mortes por infeção por Sars-Cov-2 (Muccari et al., 2020).

No final do mesmo, os EUA tornaram-se o epicentro da pandemia, liderando mundialmente a afetação pelo Sars-Cov-2, seguido pelo Brasil que muito rapidamente, superou os mais afetados países europeus. Este panorama manter-se-ia até ao final do mês de junho (*WHO COVID-19 Situation Reports*, n.d.).

Relativamente a evoluções no campo científico, este trimestre ficou marcado pelo surgimento de fármacos a ser utilizados no tratamento dos doentes com Sars-Cov-2, pela evolução no caminho da testagem massiva da população e pelas novidades no campo da vacinação. Contudo, não foi descurada a investigação científica que visava conhecer melhor o Sars-Cov-2 e a sua patogenia no organismo humano.

Em primeiro lugar, no que toca à terapêutica, dois fármacos motivaram muitos estudos quanto à sua eficácia e segurança. No dia 1 de maio de 2020, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a administração de *remdesivir* em doentes com COVID-19 grave, baseando-se em dados precoces de ensaios clínicos (Muccari et al., 2020). Este fármaco é um antiviral, que bloqueia a ativação da RNA polimerase por parte do vírus, tendo mostrado vantagens face a outros no contexto da infeção por Sars-Cov-2, como seja a diminuição do tempo de recuperação da doença (Parasher, 2021). Na verdade, começou a ser comercializado ainda no segundo trimestre do ano, no dia 29 de junho. Outra medida terapêutica, à qual foi dado muito destaque durante este período, foi a hidroxicloroquina, já conhecida pelos seus efeitos anti-inflamatórios em doentes com malária e em algumas doenças autoimunes. De facto, a publicidade feita a esta medicação foi tal que a sua venda em ambulatório cresceu exponencialmente, ao ponto de haver uma rutura do seu *stock*, deixando de estar disponível para aqueles

com dele necessitavam realmente. Contudo, a esperança que nele residia pouco tempo durou. No dia 25 de maio, os ensaios clínicos, ainda em fase precoce, foram suspensos, devido a resultados desfavoráveis.

Em segundo lugar, no campo do diagnóstico, foram oferecidas aos países com Sars-Cov-2 ajudas de entidades multinacionais com o intuito de aumentar a capacidade de produção nacional de testes e, assim, permitir um aumento do controlo das cadeias de transmissão e de isolamento precoce de novos casos de infeção. Esta foi uma estratégia precocemente adotada em Wuhan, o berço da pandemia, e que aparentou bons resultados na monitorização da transmissão do vírus. Para além disso, no dia 4 de maio, ocorreu a aprovação pela FDA de um teste de anticorpos da *Roche*, com o objetivo de determinar o contacto prévio com o vírus do indivíduo testado; no dia 8 de maio, ficou disponível o primeiro modelo de testes com recurso à saliva como amostra da análise, tornando o processo de diagnóstico menos desconfortável para a população, mas que acabaram, no entanto, por não ter sido integrados nos programas de diagnóstico e rastreio da infeção Sars-Cov-2; e no dia seguinte, foram aprovados pela FDA testes rápidos de antigénio, cujos resultados ficariam disponíveis em menos de uma hora, permitindo acelerar o processo de isolamento dos casos positivos e contactos de risco (Muccari et al., 2020).

Estas inovações no campo de diagnóstico proporcionaram resultados notáveis em vários países. Tomando Espanha como exemplo, no final do mês de junho, já mais de 80% dos indivíduos com suspeita de com infeção a Sars-Cov-2 haviam sido testados em 24-48h e 90% dos contactos dos casos positivos rastreados (Moros et al., 2021).

Em terceiro lugar, houve também novidades relativas à vacinação: a 9 de abril, com o início do segundo ensaio clínico da vacina da Pfizer nos EUA; e a 18 de maio, quando foram publicados os primeiros resultados positivos da vacina da *Moderna*, que à data previam a sua segurança e eficácia. Nesse mesmo mês de maio, a vacina da *Pfizer* começou a experimentação em humanos, voluntários (Parasher, 2021); enquanto a *Moderna* anunciava a intenção de começar essa mesma fase dos estudos em julho (Muccari et al., 2020).

Por último, relativamente às implicações clínicas do Sars-Cov-2, este trimestre foi extremamente importante. Da imensa informação adicionada ao conhecimento

prévio do vírus, salientam-se achados relativos à fisiopatologia, à imagiologia, à clínica da doença e ao início do estudo de eventuais sequelas da infecção viral.

Relativamente ao diagnóstico imagiológico, percebeu-se que o seu padrão pulmonar mais recorrente era em “vidro despolido”, apresentação subjacente à presença de edema pulmonar e infiltrados inflamatórios por monócitos no espaço intersticial (Wiersinga et al., 2020). Esta constatação foi importante porque facilitou o diagnóstico e estabelecimento do risco de infecção, estratificou os doentes quanto à sua gravidade, facilitou a avaliação do efeito das medidas terapêuticas utilizadas e, finalmente, porque aumentou o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença.

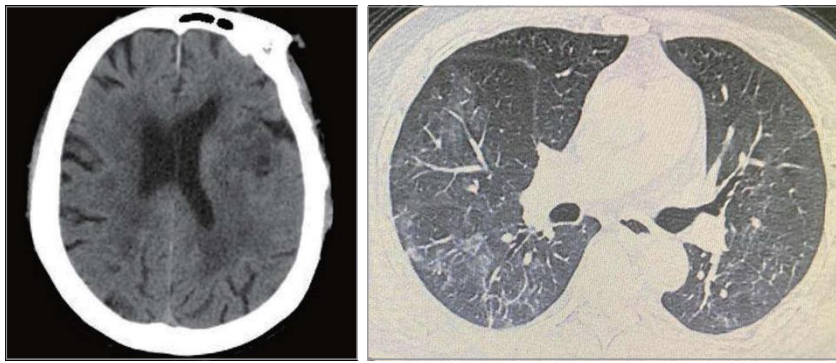


Fig. 4 – TC-CE (esquerda) e TC torácica (direita) de um doente infetado pelo Sars-Cov-2, um dia após AVC isquémico, neste contexto (Mao et al., 2020).

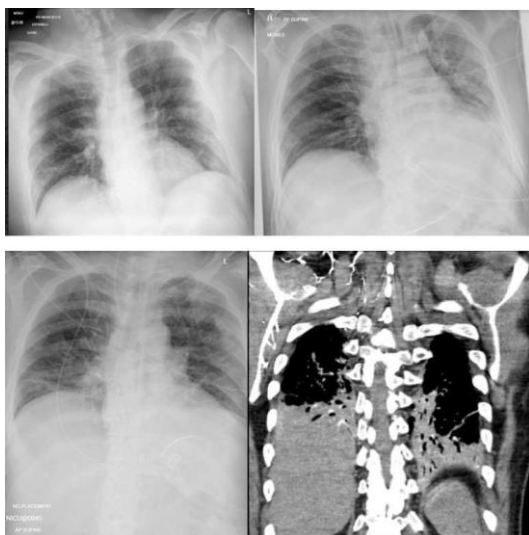


Fig. 4.1 – Radiografias torácicas representativas de um indivíduo infetado pelo Sars-Cov-2, na admissão (superior esquerda), ao terceiro dia de doença (superior direita) e ao sétimo dia de doença (inferior esquerda). TC torácica de um indivíduo infetado pelo Sars-Cov-2 ao sétimo dia de doença (inferior direita) (Webb et al., 2020).

Em relação ao doente com COVID-19 grave, identificaram-se as suas principais complicações, importante por permitir uma atitude médica antecipadora e preventiva (dentro do possível). Como exemplo e atendendo à ativação fulminante da coagulação e do consumo de fatores de coagulação, em muitos doentes, o quadro inicial complicou-se com o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada e fenómenos trombóticos (Wiersinga et al., 2020). Neste caso particular, a prevenção destes eventos pode ser feita através da administração de anticoagulantes em doentes de baixo risco hemorrágico. Outros exemplos de complicações frequentes em doentes graves, documentadas até à data foram: falência respiratória aguda, sépsis, lesão renal e hepática aguda e tromboembolismo pulmonar. Ainda que mais raras, foram também identificados casos de doença grave complicada com rabdomiólise, síndrome de inflamação multissistémica, manifestações neurológicas, pancreatite, aspergilose e anemia hemolítica autoimune. O surgimento de casos com manifestações extrapulmonares começou a despertar o interesse da comunidade científica: seriam consequência direta da presença do vírus no organismo? Ou apenas da inflamação decorrente do efeito do vírus no sistema pulmonar? Uma abordagem mais detalhada deste assunto vai ser realizada de seguida, mais concretamente no que se refere ao envolvimento do SNC.

Por fim, após alguns meses após o surgimento da doença, já era possível estudar os seus efeitos a médio-prazo. Alguns estudos dedicaram-se à análise de sequelas da doença, concluindo-se que a maioria dos doentes continuava a apresentar sintomas mesmo após 2 meses de cura, sendo os mais comuns o cansaço e a dispneia. Este fenómeno era outro elemento particular do Sars-Cov-2 face a outros vírus respiratórios, com os quais estávamos mais habituados a conviver. Assim, tornou-se também um alvo de novas investigações.

Mudança de Ano com Mudança de Paradigma?

A segunda metade do ano de 2020 foi marcada, nuns países, por um agravamento contínuo e exponencial da pandemia, noutros, pela sua resolução aparente, e, noutros ainda, como o caso de Portugal, por uma oscilação do número de casos e de mortes.

O continente americano apresentava um agravamento progressivo. No início do verão (a 10 de junho), a América do Sul contava com 700.000 mortes, e, para o final (a 19 de setembro), os EUA contavam a 200.000ª morte por COVID-19. A China assinalou, a 6 de junho, o 50º dia sem novos casos de infeção, aparentando um controlo da pandemia (Muccari et al., 2020). Por último, na Europa, os casos continuavam a decrescer, as restrições a ser levantadas, tendo sido um verão menos “fechado” face aos meses anteriores. Contudo, o mesmo não aconteceria no fim do ano, que ficou marcado por uma nova vaga de infeções, sobrecarga do sistema de saúde, novo confinamento e restrições, e, em alguns países, um pico ainda mais alto de novas infeções e mortes.

O caso de Portugal é um exemplo claro deste último panorama. No início do mês de junho, Portugal tinha cerca de 42.000 casos ativos, vindo a atingir quase o dobro no fim de setembro e 413.678, a 31 de dezembro, retratando um aumento de cerca de 1000% em seis meses (*DGS COVID-19 Relatórios de Situação*, n.d.). Estes números mostraram um desconfinamento deficiente uma vez que não permitiu o controlo da pandemia. Tal evolução teve consequências em todas as áreas que já tinham sido afetadas previamente, uma vez que motivou um novo conjunto de restrições, nomeadamente a nível de horário e limites territoriais de circulação, afetando, assim, drasticamente, a economia nacional, a qual, ainda longe de ter recuperado do primeiro confinamento, mais se “afundou” à medida que um novo se foi aproximando e imposto no início de 2021.

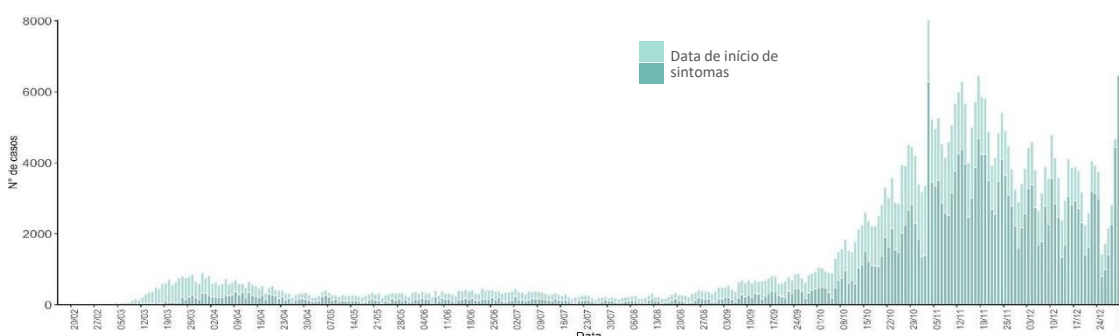


Fig. 5 - Número de casos confirmados por data de início de sintomas ou diagnóstico/ notificação, até ao dia 31 de dezembro pela DGS (*DGS COVID-19 Relatórios de Situação*, n.d.).

No âmbito científico, são de destacar novos conhecimentos no que concerne à dinâmica do vírus e ao tratamento e prevenção da doença. Nomeadamente, entre junho e agosto, mais informação sobre o recetor da ECA2 (responsável pela entrada do vírus no organismo humano) sustentava o que a experiência sugeria, que os doentes idosos teriam, não só mais suscetibilidade para a infeção pelo Sars-Cov-2, como para desenvolver doença mais grave. Foram também identificados os três principais mecanismos fisiopatológicos da COVID-19: lesão alveolar extensa, trombozes da micro e macrovasculatura pulmonar e a presença de células dismórficas, decorrentes da persistência do vírus nas mesmas e das decorrentes alterações estruturais (Bussani et al., 2020). Permanecia em estudo a persistência a longo-prazo de células pulmonares infetadas e de mudanças estruturais nos tecidos pulmonares, que corroboraram a presença de complicações e sequelas da COVID-19, em estudo.

Já no último trimestre, a investigação neste campo voltou-se para as mutações do vírus, embora algumas já tivessem sido documentadas, como era expectável, pelos estudos prévios de outros coronavírus. Contudo, em novembro, o vírus sofreu mutações tais que surgiu uma nova variante estudada para avaliar o seu impacto na transmissibilidade (seria mais transmissível?), na clínica (provocaria doença mais grave?) e nas vacinas em desenvolvimento (conseguiria fugir ao alvo da vacina?).

Destaques no âmbito do tratamento e prevenção prenderam-se mais com estudos sobre a imunidade adquirida e avanços no desenvolvimento das vacinas. Avaliações serológicas revelaram a presença de anticorpos neutralizadores do vírus na maioria das pessoas previamente infetadas e ajudaram a estipular critérios imunológicos que permitiram definir a imunidade de um indivíduo. Com base nestes estudos, a *Center of Disease Control* (CDC) declarou que indivíduos previamente infetados teriam cerca de 90 dias de imunidade adquirida capaz de prevenir reinfeção. De facto, o desejável seria o organismo desenvolver imunidade vitalícia, contudo já haviam sido detetados casos de eventual reinfeção pelo Sars-Cov-2. A incerteza desta declaração prende-se com o facto de, por esta altura, já ser claro que o vírus pode permanecer nos tecidos por vários meses, mesmo não se replicando, logo, não causando doença ao próprio nem a terceiros. Assim sendo, um doente que teste positivo duas vezes, mesmo que com um grande intervalo entre os testes realizados, pode não ter sido infetado duas vezes, mas sim manter o vírus presente durante todo

esse período. Há ainda a possibilidade de um dos testes ter sido um falso negativo, mais sugestivo, quando, num dos eventos, o doente é assintomático. Contudo, mesmo não o sendo, as manifestações da COVID-19, ainda que sugestivas da doença, não são patognomónicas, ou seja, podem ser causadas por outros agentes. Daí, ser extremamente difícil estudar os casos de “reinfeção”, ainda mais se *a posteriori*, e abordar os doentes com a tal “reinfeção”, tornando-se um desafio para os profissionais de saúde.

Relativamente à vacinação, no mês de novembro a Moderna e a AstraZeneca anunciaram a efetividade expectável dos seus produtos, 94,5% e 90%, respetivamente. Enquanto isso, a Pfizer anunciou a submissão da candidatura da sua vacina à FDA (Muccari et al., 2020).

O mês de dezembro começou com a primeira pessoa, a britânica Margaret Keenan, de 90 anos, a receber uma vacina aprovada pela FDA; seguiu-se a aprovação da vacina da Pfizer e da Moderna e terminou com o início da campanha europeia de vacinação (Muccari et al., 2020). Em Portugal, esta viria a iniciar-se em 2021.

Após esta breve cronologia sobre o que foi um ano de contínuas novidades, avanços, recuos e muito sacrífico por parte das populações atingidas, em seguida serão apresentados casos clínicos. Estes vão ser apresentados cronologicamente, pelo que é importante lembrar que a aquisição de conhecimentos sobre o vírus e a doença foi progressiva. Por essa razão, foi importante realizar revisões sistemáticas durante o ano de 2020, para avaliar o ponto de situação do conhecimento da comunidade científica sobre este assunto.

Sars-Cov-2 no Âmbito da Neurologia

Um Vírus Também Neurotrópico?

Comparação com Outros Vírus

Tal como previamente mencionado, alguns coronavírus já eram conhecidos, nomeadamente a sua constituição molecular, alguns dos seus aspetos fisiopatológicos, o seu impacto aquando da infeção de um organismo humano e a sua transmissibilidade. Na verdade, estes conhecimentos prévios foram cruciais no estudo do Sars-Cov-2, pelas informações inferidas das semelhanças entre eles. Algumas destas foram particularmente importantes na avaliação do neurotropismo e capacidade de causar patologia neurológica, principalmente numa fase inicial da pandemia, quando ainda havia poucos casos de manifestações neurológicas que pudessem servir de amostra para investigação. Dessas informações deve ser destacado o conhecimento relativo à associação entre infeções virais, no geral, e patologia neurológica, nomeadamente no que toca a outros coronavírus como o Sars-Cov.

É bem conhecida a relação entre infeção viral e patologia neurológica com base autoimune, como, por exemplo, a SGB. Nesta, ocorre um fenómeno de mimetismo molecular, ou seja, existe uma semelhança molecular entre as células virais e células da mielina ou dos axónios, que resulta numa reação autoimune lesiva. Ocorre, normalmente, após o insulto viral, promovendo lesão neuronal, na maioria dos casos, desmielinização. Alguns agentes previamente associados a estes quadros são o vírus *Influenzae*, o H1N1, o *Zika* e o vírus *Epstein-Barr* (Guidon & Amato, 2020).

Por outro lado, as infeções virais são também já reconhecidas como um possível *trigger* de exacerbações ou progressão de doenças neuromusculares (Guidon & Amato, 2020). A relação destes insultos com alterações no olfato e/ou paladar, como verificado na infeção a Sars-Cov-2, também já tinha sido documentada, ainda que o mecanismo subjacente nunca tivesse sido esclarecido. Estaria relacionado com a ação direta dos vírus nos tecidos, ou seria consequência da inflamação local inerente? Por fim, alguns vírus foram previamente descritos como capazes de causar inflamação e degeneração de neurónios motores e nervos periféricos, nomeadamente o poliovírus, o enterovírus D68, o vírus *West Nile*, *Herpes Zoster* e o citomegalovírus (Guidon & Amato, 2020).

Uma vez descoberto que o vírus responsável por estes novos casos de pneumonia era um coronavírus, novas inferências puderam ser realizadas. Assim, se outros coronavírus, no passado, ocasionaram casos de encefalite, meningite e paralisia flácida, tendo, inclusive, sido isolados de amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) de alguns doentes (Tarnowski, 1998), então, também o Sars-Cov-2 poderia causar os mesmos quadros clínicos. Foram também documentados casos de SGB e polineuropatias, associados a infecções por coronavírus, para além dos outros vírus já mencionados (Nath, 2020). Para além disso, experiências em animais revelaram a capacidade de coronavírus, em geral, causarem lesão neuronal no centro cardiorrespiratório, no tronco cerebral baixo, daí uma possível explicação para a deterioração da função respiratória dos doentes. Contudo, a importância destes dados é desconhecida, pela frequência de infecções pelos coronavírus e pela ausência de uma relação de causalidade direta bem estabelecida.

Posteriormente, o Sars-Cov-2 foi comparado a outros coronavírus, principalmente ao Sars-Cov, por duas razões. A primeira é ter causado um surto recente, em 2003, havendo, por isso, uma amostra significativa de dados disponíveis e estudos publicados. A segunda é o facto do Sars-Cov ser, dentro dos coronavírus capazes de causar doença em humanos, aquele com o qual o Sars-Cov-2 tem maior semelhança genética, cerca de 79% (Fani et al., 2020).

Na verdade, alguns achados em indivíduos infetados pelo Sars-Cov-2 tinham sido também identificados em casos de infeção pelos outros. É o caso de linfopenia (Zhou et al., 2020) e excesso de citocinas inflamatórias em circulação (Zhu et al., 2020). Tais repercussões foram associadas, em estudos do Sars-Cov, à invasão viral dos linfócitos T CD4+, CD8+ e dos macrófagos, no tecido pulmonar, promovendo desregulação da resposta imunitária e, conseqüentemente, inflamação excessiva, estado pró-apoptótico e, em alguns casos, resposta autoimune (Tarnowski, 1998). Mais concretamente em relação à afetação do sistema nervoso central (SNC), estudos experimentais em modelos animais revelaram que o Sars-Cov invade pela mucosa nasal, podendo disseminar-se para outras regiões, como seja o tronco cerebral e o tálamo (Tarnowski, 1998)(Cheng et al., 2020).

O mecanismo exato que o permite continua incerto, mas pensa-se que poderá implicar a disrupção do epitélio nasal e passagem para o bulbo olfativo com subsequente disseminação transsináptica retrógrada.

Como já salientado, em janeiro de 2020, foi identificado o recetor responsável pela entrada do Sars-Cov-2 nas células humanas. Curiosamente, era o mesmo do Sars-Cov, o ECA2. Encontra-se nas células endoteliais dos vasos cerebrais (Nath, 2020) e nas glândulas olfativas de Bowman (Tarnowski, 1998), o que sugere uma via de entrada pela circulação e pelo bulbo olfativo. Também existem estudos que defendem o recetor ser expresso nos neurónios, outros negam essa evidência (Rey, 2020), incluindo as células da micróglia. Deste modo, o mecanismo de entrada do vírus para os neurónios não está comprovado, sendo também incerta a possibilidade teórica de o vírus causar dano direto nestas células.

Manifestações Neurológicas no Geral

Os casos que vão ser retratados daqui em diante são referentes a doentes que desenvolveram patologia neurológica, quer durante um quadro de infeção por Sars-Cov-2 quer na sequência do mesmo, e cuja relação temporal sugere uma associação entre os dois eventos.

Um estudo particularmente importante e muito mencionado diz respeito à análise de doentes com patologia neurológica no contexto de infeção a Sars-Cov-2. A amostra foi de 214 doentes hospitalizados com COVID-19, em Wuhan, entre 16 de janeiro e 19 de fevereiro e as conclusões foram as seguintes: 36.4% tiveram manifestações neurológicas, destes 5.7% com AVC, 14.8% com alterações do estado de consciência e 1 com convulsões durante o internamento; os sintomas neurológicos mais frequentes foram referentes ao SNC, nomeadamente, tonturas (16.8%) e cefaleias (13.1%). Estes eventos foram mais frequentes em doentes com patologia pulmonar grave, havendo uma correlação inversa com os valores analíticos de linfócitos e plaquetas e direta com os de *blood urea nitrogen* (BUN), em relação à gravidade da doença. Assim, quanto mais debilitado o estado do doente, maior a probabilidade de vir a desenvolver patologia neurológica. Outro facto interessante foi o da apresentação inaugural do quadro viral por doença cerebrovascular aguda, em 33% dos doentes com este quadro (Mao et al., 2020) (Herman et al., 2020).

Os Primeiros Casos de Neuro-COVID

Tal como previamente mencionado, a associação de infeção viral com quadros neurológicos de natureza autoimune, particularmente de SGB, era expectável. Na verdade, o primeiro caso foi diagnosticado no dia 23 de janeiro, numa mulher de 61 anos que apresentou perda de força nos membros inferiores e arreflexia de instalação aguda. Os exames complementares corroboraram o diagnóstico, particularmente a presença de dissociação albumino-citológica no LCR. Curiosamente, este quadro foi também a manifestação inicial da infeção, tendo os sintomas clássicos da COVID-19 surgido apenas 8 dias depois (Zhao et al., 2020). Outros dois quadros semelhantes foram publicados em março, sendo relativos a doentes com variantes da SGB: síndrome de Miller-Fisher e polineuropatia craniana desmielinizante (Gutiérrez-Ortiz et al., 2020).

O caso da segunda variante foi de uma polineuropatia múltipla individualizada craniana. O mecanismo subjacente a estas lesões será o semelhante ao já estudado para a SGB. Em ambos os casos, os sintomas mais caracteristicamente associados à COVID-19 desenvolveram-se dias antes dos neurológicos – 5 e 3, respetivamente (Gutiérrez-Ortiz et al., 2020).

O próximo caso de Neuro-COVID foi o primeiro pediátrico. Contudo, não só não foi feito um diagnóstico inequívoco, como também o desconhecimento dos eventuais mecanismos fisiopatológicos subjacentes impediu o estabelecimento de uma relação de causalidade certa. Tratava-se de um doente com 6 semanas de idade, com um quadro de febre, tosse e fixação do olhar por 10-15 segundos, que se repetia e que sugeria fortemente tratar-se de crises epiléticas. A infeção a Sars-Cov-2 foi comprovada, com co-infeção de rinovírus. No entanto, os resultados do EEG não foram sugestivos de um quadro convulsivo, pelo que restou a dúvida de uma eventual lesão neurológica e respetiva associação à infeção por Sars-Cov-2 e/ou rinovírus (Dugue et al., 2020).

Da Hipótese aos Casos Concretos

Novos Conhecimentos e Evolução da Pandemia

Tendo em conta o interesse e importância clínica de conhecer o impacto do Sars-Cov-2 no sistema nervoso, são muitas as publicações de casos clínicos e revisões sistemáticas sobre este tema. Na verdade, no segundo trimestre de 2020, o número de artigos aumentou exponencialmente. Uma vez que o período de contacto com vírus era apenas de poucos meses, a probabilidade de a bibliografia dos diferentes artigos se sobrepor é elevada. Por esta razão, será adotada uma abordagem unificadora da informação, com a utilização de termos relativos e não absolutos, evitando alguns vieses.

Antes de serem descritos sumariamente os casos publicados, é importante salientar alguns conhecimentos adquiridos neste período que muito ajudaram na compreensão dos casos seguintes e, conseqüentemente, alertaram para a possibilidade de surgirem outros semelhantes.

Em primeiro lugar, entre o mês de março e junho, foram publicados artigos que se dedicaram a tentar localizar o vírus e a ECA2 no tecido cerebral. Na verdade, este foi identificado em células de estrutura e epiteliais (incluindo do endotélio) do território cerebral e a ECA2 foi localizada não só nos mesmos locais, como também nos próprios neurónios (Liu et al., 2020). Embora fosse insuficiente para determinar a capacidade de neuroinvasão do Sars-Cov-2, a deteção de RNA viral do novo coronavírus no LCR de dois doentes, já corroborava mais essa relação, uma vez que mostrava a capacidade de o vírus ultrapassar a barreira hemato-encefálica (BHE). Faltava ainda identificar o vírus em amostras de tecidos cerebrais para dar maior certeza à capacidade neuroinvasiva do Sars-Cov-2. No entanto, tal não viria a acontecer no segundo trimestre de 2020 (Winkler et al., 2020).

Em segundo lugar, foi mostrado que o Sars-Cov-2 não se liga apenas à ECA2 aquando da entrada nas células, mas também a glicoproteínas com ácido siálico e gangliosidos presentes nas suas superfícies. Pensa-se que tal seja justificação para uma maior transmissibilidade do Sars-Cov-2, face ao Sars-Cov, que apenas se liga à ECA2 (Li et al., 2020). Estes esfingoglicolípidos, denominados gangliosidos, por exemplo GD1b, GQ1b e GT1b, estão presentes nos neurónios periféricos e funcionam como antigénios em certas neuropatias, através do fenómeno de mimetismo molecular. Daí a

possibilidade de lesão neuronal direta, de tipo autoimune, como já havia sido demonstrado em infecções por outros agentes (*Campylobacter jejuni* e o vírus *Zika*). Esta descoberta justificou a pesquisa de anticorpos antigangliosídeos na presença de um doente com um quadro neurológico periférico potencialmente secundário à infecção a Sars-Cov-2 (Costello & Dalakas, 2020).

Em terceiro lugar, foi estabelecido que o estado de inflamação sistêmica promove o aumento da permeabilidade da BHE, favorecendo o neurotropismo viral e o contacto das células imunitárias com os tecidos, ou seja, aumenta a possibilidade de uma reação cruzada das células que migram para o SNC, pela maior facilidade em atravessar a BHE, causando, conseqüentemente, lesão cerebral.

No mês de maio, em Espanha, e em junho, na China e Reino Unido, foram publicados estudos com *cohorts* relativamente grandes que aferiram a evolução da prevalência das manifestações neurológicas da COVID-19 e compararam os seus resultados com os do estudo chinês publicado no trimestre anterior. As principais diferenças do estudo espanhol para o chinês foi o aumento da proporção de manifestações neurológicas (cerca de mais 20%), a diminuição substancial da percentagem de AVC (redução de 4%) e a documentação de novas entidades não contabilizadas no estudo anterior, nomeadamente um caso de associação da COVID-19 com SGB, um segundo de complicação com encefalite e um último com nevrite ótica (Romero-Sánchez et al., 2020). O estudo chinês corroborou as conclusões do início do ano, que destacavam a maior incidência de eventos neurológicos em doentes com COVID-19 grave e a sua associação a maior mortalidade (Xiong et al., 2020).

A maioria dos estudos publicados durante estes três meses foram predominantemente casos clínicos individualizados ou agrupados em pequenas séries. Para melhor organização da sua análise, estes vão ser divididos em eventos do SNC (cerebrovasculares, encefalopáticos e outros) e do sistema nervoso periférico (SNP).

Eventos Cerebrovasculares

Os eventos cerebrovasculares foram reconhecidos como uma complicação da COVID-19, particularmente os AVC isquémicos. Os casos descritos foram mais frequentes em doentes com patologia respiratória e/ou sistêmica grave, numa fase subaguda da mesma – entre os 5 e os 24 dias de doença. No entanto, para alguns o

quadro de AVC foi o evento inaugural desta infecção viral. A sua incidência, como já objetivado, variou significativamente em revisões sistemáticas realizadas, embora considerada como de cerca de 4 a 6% (Majersik & Reddy, 2020)(Li et al., 2020). A idade dos doentes variou muito consoante o estudo, a maioria com mais de 60 anos, embora 5 descritos, até à data, dos doentes tivessem menos de 50 anos (*Covid-19 Cases Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young*, 2020). Relativamente ao tipo de vasos afetados, os vasos de grande calibre foram os mais preponderantemente atingidos. Estudos comparativos da incidência de AVC em doentes com e sem infeção a Sars-Cov-2, concluíram que esta patologia ocorria com mais frequência nos doentes infetados. Na verdade, estes doentes tendiam a apresentar valores de D-dímeros muito mais elevados (na ordem dos milhares) e de plaquetas mais baixos, face a doentes com COVID-19 e sem complicações neurológicas deste tipo, mostrando uma maior desregulação dos processos de coagulação. Inclusivamente, foi estabelecida uma relação direta entre os valores de D-dímeros e o risco de AVC e respetiva gravidade (Li et al., 2020). Dos artigos analisados até à data, a região vertebrobasilar foi a mais frequentemente atingida (Romero-Sánchez et al., 2020). Porém, deverá ser feita uma análise com um *cohort* mais alargado de maneira a esclarecer melhor este ponto (Square, 2019).

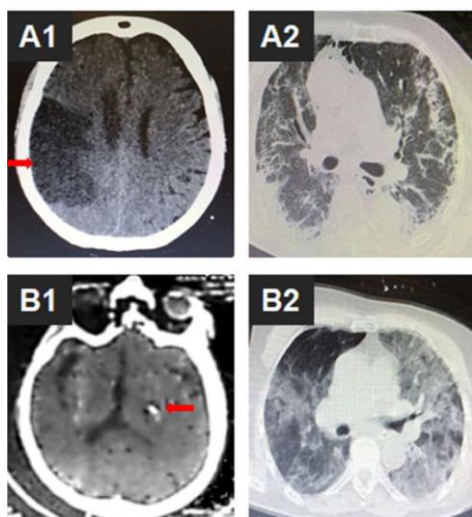


Fig. 6.1 – TC-CE (A1 e B1) e torácicas (A2 e B2) representativas de doentes com COVID-19 que sofreram um AVC. A seta vermelha mostra as localizações do enfarte cerebral, em A1, e da hemorragia cerebral, em B1 (Li et al., 2020).

No âmbito das manifestações neurológicas vasculares, é de realçar que também foram descritos 2 casos de hemorragia intracraniana, uma decorrente da rutura de um aneurisma e outra da transformação de um AVC isquémico, ambos com negatividade do Sars-Cov-2 no LCR (Al Saiegh et al., 2020).

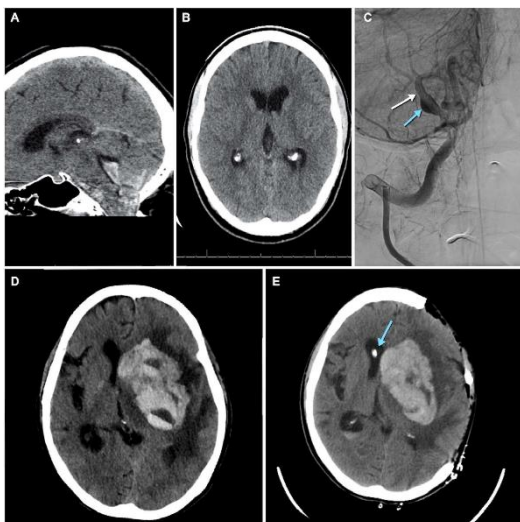


Fig. 6 – Imagens da linha de cima são relativas ao doente que sofreu um aneurisma cerebral. TC com hemorragia na fossa posterior, mais concretamente no quarto ventrículo (superior esquerda). TC com hidrocefalia (superior central). Angiografia lateral da artéria vertebral direita, onde se observa um aneurisma (seta azul) e um stent (seta branca) – superior direita. Imagens da linha de baixo são relativas ao doente que sofreu uma hemorragia intracerebral esquerda. TC com hemorragia intracerebral esquerda com edema circundante (inferior esquerda). TC após remoção parcial da calote craniana esquerda e colocação de um dreno ventricular (seta azul) – inferior direita (Al Saiegh et al., 2020).

Eventos Encefalopáticos

Passando agora a abordar os casos de patologia encefalopática, publicados durante os meses de abril a junho, foram documentados casos de encefalites, de encefalopatia aguda necrotizante hemorrágica (EANH), de encefalomielite aguda disseminada (ADEM) e de encefalite límbica (Zambreanu et al., 2020).

O primeiro caso descrito de encefalite associada a COVID-19, ocorreu em Beijing, num doente que se apresentou com convulsões, soluços persistentes, baixa reatividade pupilar, clónus do pé, sinais de irritação meníngea e sinal de Babinski. Não foram detetadas alterações nos exames imagiológicos nem na avaliação do LCR, mas foi considerado ser o diagnóstico mais provável (Liu et al., 2020). Outro caso foi o de uma encefalite necrotizante aguda, associada a miocardite, pericardite, pansinusite e

SDRA, num doente positivo para a infeção a Sars-Cov-2, quatro dias após ter iniciado os sintomas clássicos da mesma. Foram excluídas doenças autoimunes e outras etiologias virais (Elkady & Rabinstein, 2020). O último caso descrito com detalhe tratava-se de um doente com distúrbios do movimento, declínio cognitivo, alucinaes visuais e diplopia, uma semana depois de ter iniciado um quadro de febre, tosse e mialgias. Após confirmao da infeção por Sars-Cov-2 e exclusão de outros diagnósticos prováveis, foi assumida uma encefalite imunomediada pós-infecciosa (Khoo et al., 2020).

Até à data, havia registo de 3 casos de EANH, provavelmente, subestimados. Sobre o primeiro, não havia muita informao disponível, apenas a associao a convulsões com origem no lobo temporal e hipocampo (Li et al., 2020). No segundo, foram documentadas lesões hemorrágicas simétricas na amígdala, tálamo, protuberância, bulbo, corpo estriado e porções subcorticais da área subrol ndica (Dixon et al., 2020). O terceiro ocorreu num doente que, após 10 dias de um quadro de sintomas “clássicos” da COVID-19, desenvolveu alterações do estado de consciência com evolução até ao coma. Havia lesões imagiológicas sugestivas de EANH, pela distribuição bilateral nas regiões talâmicas, cerebelosa e da substância branca.

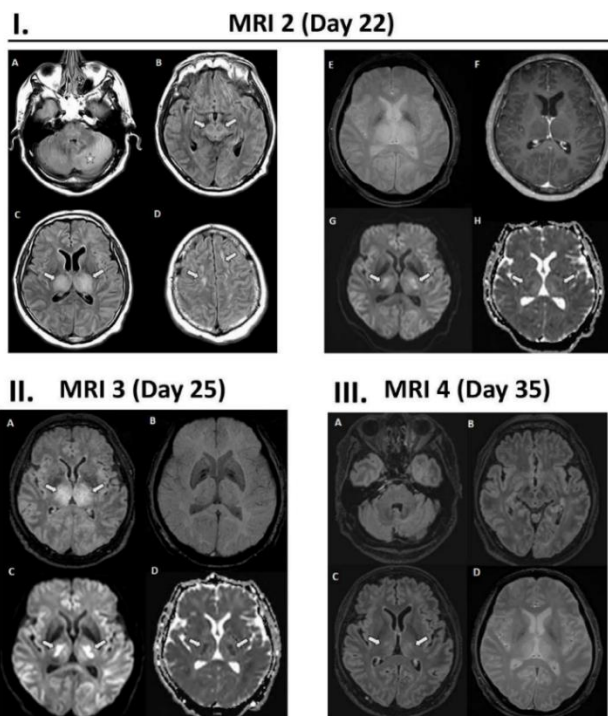


Fig. 8 – Achados da RMN do terceiro doente descrito com EANH, em diferentes pontos do seu internamento (Scale, 2020).

Para além disso, documentaram-se alterações da BHE, nomeadamente um aumento significativo do rácio de albumina sérica e no LCR, achado importante para perceber o mecanismo eventualmente subjacente a esta entidade. De facto, o quadro foi julgado ser devido a uma resposta autoimune desencadeada pelo organismo ao Sars-Cov-2, em que os anticorpos IgG reagiriam contra proteínas da superfície dos neurónios. O estado inflamatório residual persistente após a fase aguda da infeção a Sars-Cov-2 pode ser responsável pela tal produção de IgG e perda de integridade da BHE, possibilitando o desenvolvimento de EANH numa fase subaguda da doença (Scale, 2020).

A ADEM é uma doença rara, autoimune, do SNC, caracterizada por: sintomas neurológicos multifocais e alterações imagiológicas associadas a um processo de desmielinização na fase aguda. A sua incidência é de 0.23/100.000 no Reino Unido. Normalmente, é desencadeada por uma infeção viral e leva a uma rápida instalação de défices neurológicos multifocais (Langley et al., 2020). O caso descrito foi de um doente de 64 anos que após quadro gripal associado a anosmia e ageusia, desenvolveu perda visual bilateral, associada a defeito pupilar aferente, parestesias no membro inferior direito e hiperreflexia osteotendinosa no esquerdo, cefaleias, irritabilidade e sinal de Babinski, sugerindo afeção medular. Este foi um dos poucos casos até à data em que se detetou material genético do novo coronavírus no LCR. Para além de pleiocitose linfocitária e hiperproteínorráquia (Novi et al., 2020). Outro caso descrito apresentou-se com sintomatologia menos marcada – hemiparesia direita e descoordenação motora, na sequência dos sintomas “clássicos” de infeção a Sars-Cov-2. As lesões imagiológicas e as alterações do LCR foram semelhantes à do caso anterior (excetuando a ausência de RNA viral no LCR). Um achado interessante deste caso, ausente nos outros descritos até à data, foi a identificação de um anticorpo anti-glicoproteína da mielina, corroborando um mecanismo autoimune subjacente (Pinto et al., 2020).

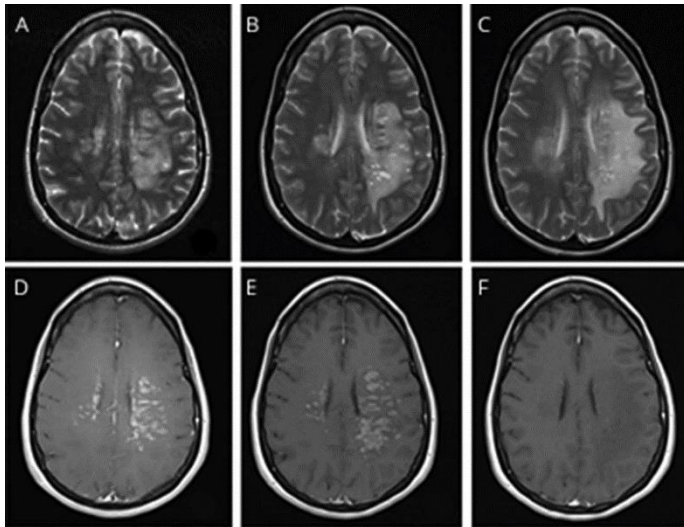


Fig. 9 – RMN do caso descrito imediatamente antes (COVID-19 associada a uma vasculopatia inflamatória do SNC com anticorpos anti-glicoproteína da mielina, no contexto de uma encefalomielite disseminada) (Pinto et al., 2020).

Patologia do Sistema Nervoso Periférico

Relativamente aos casos publicados de patologia do SNP, a patologia diagnosticada com mais frequência no âmbito de infeção a Sars-Cov-2 foi a SGB. Na literatura destes três meses, e em todos os casos descritos, os doentes apresentaram perda de força dos membros, principalmente dos inferiores, conjugada com alterações sensitivas e arreflexia (Webb et al., 2020). Relativamente aos défices motores, em 3 casos houve evolução rápida dos mesmos para tetra (Alberti et al., 2020) (Bigaut et al., 2020) ou paraplégia e em 9 houve também compromisso facial (Ebrahimzadeh et al., 2021) (Bigaut et al., 2020) (M. A. Ellul et al., 2020) (*Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2*, 2020). Em relação às alterações sensitivas, as mais frequentes foram as parestesias nas extremidades e compromisso da sensibilidade vibratória e houve ainda disautonomia num doente. O intervalo entre os sintomas respiratórios e os neurológicos variou de 5 e 21 dias. A avaliação do LCR foi realizada na maioria dos casos, enquanto os estudos eletrofisiológicos mais raramente, para minimizar o risco de transmissão. No entanto, sempre que disponível, o electromiograma corroborou o diagnóstico e permitiu definir o subtipo mais frequente, a polineuropatia aguda sensitiva e motora desmielinizante. Na verdade, um estudo de 5 doentes, em Itália, tendo em consideração que o subtipo desmielinizante foi tão frequente quanto o axonal, foi estudado a presença de anticorpos antigangliosidos no LCR que, contudo, foram negativos, não justificando a frequência de casos de subtipo axonal.

Outros casos de patologia do SNP publicados neste período foram neuropatias cranianas. O primeiro, uma paralisia do oculomotor comum esquerdo e do externo bilateral, acompanhada de défices sensitivo-motores nas extremidades, no contexto de uma Síndrome de Miller-Fisher (Dinkin et al., 2020).

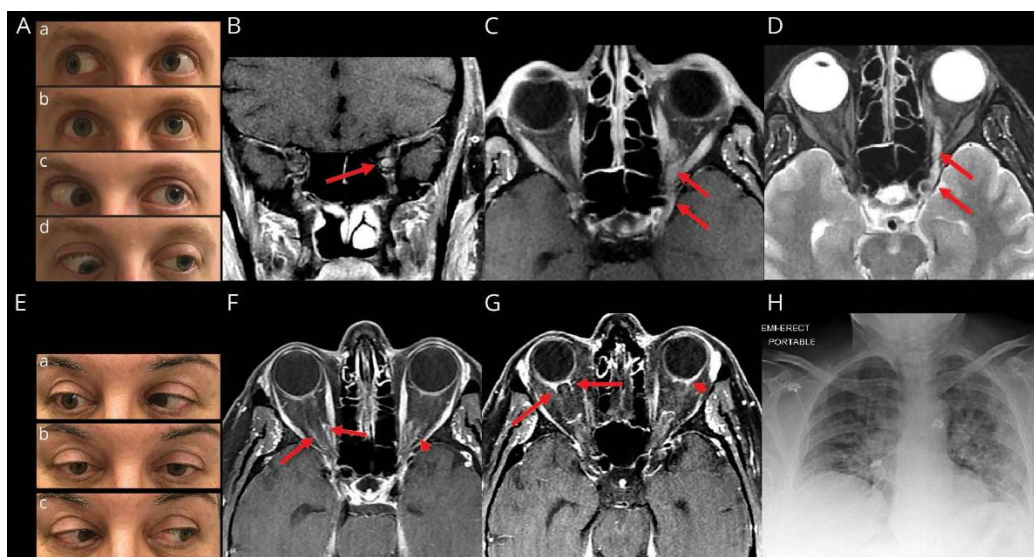


Fig. 7 – Movimentos oculares e avaliação radiológica, sugestiva de inflamação das estruturas assinaladas, de dois doentes com COVID-19 e oftalmoparésia (Dinkin et al., 2020).

O segundo, um quadro de diplopia e parésia da abdução do olho direito (VI par), com alterações na ressonância magnética nuclear (RMN) sugestivas de invasão viral leptomeníngea (Dinkin et al., 2020). Por último, o terceiro, uma paralisia de Bell 6 dias após infeção pelo Sars-Cov-2, o primeiro caso desta patologia neste contexto (Goh et al., 2020). Uma vez que foram excluídas outras etiologias virais conhecidas para este quadro, o Sars-Cov-2 passou, ou foi motivado a passar, a pertencer aos diagnósticos etiológicos diferenciais desta neuropatia, ainda que sem certeza desta relação causa-efeito.

Outros Casos Mais Raros

Outros casos de afeção neurológica após ou durante infeção do novo coronavírus foram descritos, nomeadamente uma mielite necrotizante aguda (Sotoca & Rodríguez-Álvarez, 2020), um parkinsonismo pós-encefalítico e um de enxaqueca com aura cujo *trigger* se assumiu ter sido o vírus, após exclusão de outros conhecidos como potenciais desencadeantes.

O parkinsonismo pós-encefalítico é bem conhecido após infecções por vários vírus que afectam a substância *nigra*, como seja o vírus *Influenza A*, *Epstein-Barr*, *Varicella Zoster*, da hepatite C, da encefalite japonesa, vírus *Nile West* e HIV. Apesar desta associação não ter sido nunca relacionada com surtos de coronavírus, já tinham sido previamente identificados anticorpos anti-coronavírus no LCR de um doente com doença de Parkinson (Méndez-Guerrero et al., 2020). Em experiências em modelos animais, foi proposta a disfunção de neurónios nigroestriados em sequência de uma infecção viral. Neste caso, em particular, foi demonstrada diminuição assimétrica da dopamina nos putamens e perda de integridade dos neurónios do estriato e da substância *nigra*. Estes achados, associados a uma clínica parkinsoniana típica e à exclusão de antecedentes pessoais e familiares de parkinsonismo, tornam muito provável esta associação. É relevante esta possibilidade pela elevada incidência da COVID-19 na população idosa que poderá ter uma maior predisposição para desenvolver esta patologia.

Mecanismos Neuropatogénicos Propostos

Com base na nova informação adquirida sobre a fisiopatologia do vírus Sars-Cov-2 e a avaliação dos casos mencionados, no final do mês de junho, era já assumido que o mecanismo subjacente ao desenvolvimento de patologia neurológica num doente com COVID-19 era um dos seguintes:

- Infecção das células endoteliais e/ou imunitárias que expressam ECA2, (pelas quais são transportadas e, deste modo, atravessam a BHE) (Scale, 2020);
- Infecção neuronal direta (entrada por via retrógrada através dos pares cranianos I, V e X, entre outros);
- Reação imunomediada (quer pela inflamação sistémica, com libertação e circulação de citocinas, como pelo mimetismo celular relacionado com os gangliosidos e glicoproteínas com ácido siálico)(Chan et al., 2020).

A viabilidade destes mecanismos foi comprovada pela deteção de RNA viral e anticorpos específicos no LCR, pela visualização por microscopia eletrónica e pela avaliação histológica de tecidos *post-mortem*.

Um dos fatores mais importantes para a determinação de qual dos anteriores mecanismos terá tido lugar num dado caso é a relação temporal entre os sintomas respiratórios e os neurológicos (M. Ellul et al., 2020). Desta forma:

- Se os sintomas neurológicos surgem no início do quadro (contemporaneamente, ou 2 a 3 dias depois), deverá ser por ação direta do vírus;
- Um intervalo de alguns dias sugere um processo para-infeccioso, mais provavelmente mediado pelas células de imunidade inata;
- Um intervalo de algumas semanas, é sugestivo de uma reação de imunidade adquirida.

É também importante avaliar a presença de anticorpos no sangue e no LCR, locais onde também deve ser pesquisado RNA do Sars-Cov-2. A presença de anticorpos é a favor de um processo autoimune e a presença de material genético de uma lesão direta induzida pelo vírus. Tais análises tornaram-se, nestes meses e nos que se seguiriam, rotina na avaliação de potenciais casos de neuro-COVID.

Aumento da Investigação, Aumento da Compreensão

Novos Conhecimentos e Evolução da Pandemia

Durante a segunda metade de 2020, as revisões sistemáticas publicadas com *cohorts* de dimensão considerável aumentaram consideravelmente. A incidência das principais entidades neurológicas, no geral, foi sobreponível à dos estudos publicados previamente (García-Moncó et al., 2021)(Frontera et al., 2021)(Anand et al., 2021). A principal limitação, comuns à maioria dos estudos, foi uma amostra reduzida, tanto a nível temporal (poucos meses de recolha de dados) como geográfico (poucos estudos internacionais).

Como quer que seja, a investigação clínica (incluindo exames complementares) aumentou consideravelmente neste período, com menção a mais exames imagiológicos, mais resultados de avaliação do LCR, mais estudos eletrofisiológicos e acréscimo de estudos histopatológicos em tecido cerebral, *post-mortem* (Xydakis et al., 2020)(Matschke et al., 2020). Tudo ferramentas para melhor compreender os mecanismos subjacentes aos quadros clínicos que descreveremos de seguida.

Destes estudos surgiram conhecimentos novos e relevantes. De salientar a deteção de material genético e proteínas virais específicos do Sars-Cov-2 em amostras de tecido cerebral. Estes achados permitiram concluir que o vírus tem, de facto, capacidade de chegar ao SNC. Contudo, estes achados não foram identificados, especificamente, em amostras de doentes com patologia neurológica associada ao quadro de infeção por Sars-Cov-2, ou seja, não foi possível correlacionar os achados histopatológicos com a clínica. Por esta razão, estes achados não permitiram inferir novos mecanismos fisiopatológicos da lesão neurológica do vírus.

Noutro estudo, procedeu-se à avaliação do LCR de vários doentes, em nenhum sendo encontrado RNA do Sars-Cov-2. No entanto, foram detetados autoanticorpos para autoantígenos desconhecidos no cérebro. Os autores sugeriram que o mecanismo na base das complicações neurológicas da COVID-19, nos casos avaliados, seria uma reação autoimune desconhecida, com alvo no SNC. Esta informação deve, contudo, ser corroborada com outros estudos com amostras maiores e relacionados com a clínica dos doentes, pois só assim poderá ser possível perceber o impacto da presença destes autoanticorpos e extrapolar as conclusões para outros casos.

Eventos Cerebrovasculares

Muitas das revisões sistemáticas publicadas neste período, foram relacionadas com os eventos cerebrovasculares que surgiram no contexto da infeção a Sars-Cov-2. Estas vieram corroborar o que tinha sido concluído pelas revisões publicadas nos meses anteriores. No entanto, também contribuíram com novos dados. Exemplos dos mesmos são um aumento do número de AVC criptogénicos, ou seja, sem causa conhecida (Fifi & Mocco, 2020), a presença de anticoagulante lúpico aumentado em doentes infetados (em relação ao grupo de controlo), um prognóstico pior face aos doentes com AVC sem infeção a Sars-Cov-2 e um intervalo médio entre o início dos sintomas da COVID-19 e os sintomas vasculares de 6 dias.

De entre os muitos casos de AVC descritos, é de salientar o aumento em todos eles da proteína C reativa (PCR), da velocidade de sedimentação (VS), dos D-dímeros e da ferritina. A maioria destes eventos foi multifocal, tendo sido identificadas múltiplas lesões cerebrais em diferentes localizações. Foi publicado um caso de AVC de pequenos vasos, com uma possível associação a encefalite viral e outro em que foi

diagnosticada tuberculose miliar, entidades pró-trombóticas que podem ter favorecido a isquemia (Essajee et al., 2020). É também de destacar um caso numa criança de 9 anos, a qual, após um quadro de febre com duração de duas semanas, desenvolveu uma cefaleia frontal latejante, vômitos e hemiparesia direita progressiva, com 5 dias de evolução. Para além do diagnóstico de infeção a Sars-Cov-2, foi objetivada uma diminuição do estado de consciência, uma paralisia do VII par direito de tipo central, o referida compromisso motor e um reflexo plantar direito em extensão. Foi diagnosticado um AVC isquémico com múltiplas estenoses, no contexto de um síndrome inflamatório multissistémico sendo este o primeiro caso desta associação, ao qual outros se seguiram (Tiwari et al., 2021)(Hacohen et al., 2020).

Durante estes meses, foram publicados muitos casos de tromboes dos seios venosos (TSV) cerebrais, em doentes de várias faixas etárias, desde os 13 aos 63 anos (Ippolito Bastidas et al., 2021). A habitual incidência da TSV é de 1.32-1.57 para cada 100.000 habitantes. É mais comum em população jovem, principalmente no sexo feminino. Os principais fatores de risco são a utilização de contraceptivos orais, a gravidez e puerpério, as trombofilias, as doenças do tecido conjuntivo, entre outros. Em alguns estudos de séries de casos, a incidência de tromboembolismo venoso em doentes com COVID-19, foi de entre 25 a 27% (Bolaji et al., 2020).

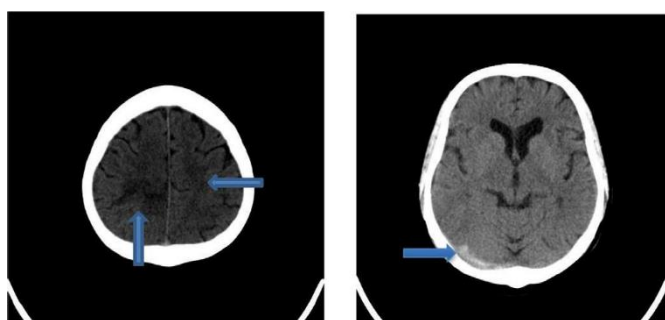


Fig. 10 – Imagens representativas de casos de TSV em doentes com COVID-19. TC com duas áreas de enfarte – hipodensidade nos lobos parietais – zonas assinaladas pelas setas azuis (esquerda). TC com zona de hiperdensidade no seio transversal direito, que sugere a presença de um trombo (direita) (Bolaji et al., 2020).

Dos 3 casos da literatura analisada, todos foram precedidos de um quadro típico de COVID-19 e apresentaram as alterações serológicas classicamente associadas a quadros pró-coagulantes. Apenas um não cursou com hemorragia cerebral (Sartoretti et al., 2020). O reduzido número de casos publicados até à data

impossibilita a definição da apresentação clínica mais prevalente. O intervalo entre os sintomas da infecção por Sars-Cov-2 e os neurológicos variou entre 2 a 7 dias. O prognóstico foi reservado em todos os casos. A ausência de estudos com grupos de controlo impede a avaliação do impacto da COVID-19 no prognóstico dos doentes que desenvolvem TSV.

Eventos Encefalopáticos

No grupo das encefalopatias, foram descritos três novos casos de encefalites. O primeiro num adolescente de 16 anos (Bhavsar et al., 2021) e o segundo num adulto de 40 anos. Ambos desenvolveram um quadro neurológico sem sintomas focais, na sequência de um quadro clínico característico de COVID-19. Ambos os EEG eram sugestivos de encefalopatia. No adulto foi realizada uma punção lombar e uma RMN, que revelaram, respetivamente, pleiocitose e ausência de achados característicos de etiologia autoimune. A possibilidade de outras etiologias foi minimizada pela ausência de material genético viral isolado no LCR. Não há registo de ter sido feita pesquisa de anticorpos autoimunes, contudo os autores do artigo referem que os achados são mais sugestivos de uma encefalopatia não autoimune. O terceiro caso foi de um adulto de 31 anos (Kamal et al., 2020). No entanto, em relação a este último não será feita uma descrição detalhada, pela ausência de elementos diferenciadores dos outros casos já descritos.

Outras entidades deste subgrupo identificadas em doentes com COVID-19 foram: uma variante grave de ADEM, uma síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES) e uma encefalomielite aguda disseminada (ADEM).

A primeira consiste num processo pós-infecioso, semelhante à EANH, sem envolvimento talâmico. Afetou um doente de 48 anos, que teve uma infecção por Sars-Cov-2 ligeira, na sequência da qual desenvolveu um quadro grave de hemorragia intraparenquimatosa occipital e parietal bilateral, com extensão intraventricular complicada de hidrocefalia.

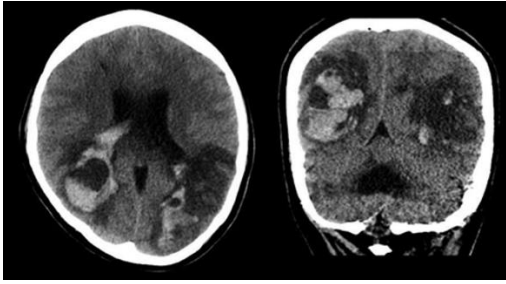


Fig. 11 – TC-CE com hemorragia intraparenquimatosa extensa do doente supracitado, duas semanas após o internamento, ou seja, cerca de um mês depois do início dos sintomas “típicos” da infecção a Sars-Cov-2 (Chalil et al., 2021).

A segunda entidade identificada, PRES, caracteriza-se por sintomas neurológicos agudos classicamente atribuíveis aos lobos cerebrais mais posteriores, edema vasogénico na RMN e reversibilidade clínica e imagiológica do quadro na grande maioria dos casos. Associa-se a crises hipertensivas (Liu et al., 2020), à medicação com agentes imunossupressores ou citotóxicos, doenças do tecido conjuntivo, púrpura trombótica trombocitopénica, entre outras causas. O mecanismo principal subjacente é a perda de regulação celular do endotélio cerebral. Está normalmente associada a quadros inflamatórios e de hipercoagulabilidade, como se verificou no caso clínico publicado em que o “ambiente” pró-coagulante foi, eventualmente, desencadeado pela COVID-19. Neste caso, as manifestações clínicas foram crises epiléticas e alteração do estado de consciência (Noro et al., 2021).

Por último, o caso de ADEM surgiu na sequência de várias semanas de sedação, com alterações neurológicas (hipotonia e arreflexia), lesões observadas na RMN sugestivas de microhemorragias parenquimatosas, uma diminuição global da atividade cerebral (comprovada com eletroencefalograma) e exclusão de outras etiologias possíveis, como compromisso respiratório ou co-infecção por outro agente. Neste artigo, é feita referência a 9 outros casos desta patologia após infecção pelo novo coronavírus (Langley et al., 2020).

Patologia do Sistema Nervoso Periférico

Em relação à afeção do SNP, no contexto da pandemia, um estudo concluiu que esta ocorre em 8.9% dos casos de COVID-19, sendo a maioria casos de SGB.

Tal como verificado para os eventos cerebrovasculares, também no âmbito desta afeção foram publicadas várias revisões sistemáticas a partir de julho. Foi

comparada a incidência desta entidade no ano de 2020 com a dos três anos anteriores e, na realidade, o número de diagnósticos durante o ano da pandemia aumentou substancialmente, do que nos mesmos meses dos últimos 3 anos (Uncini et al., 2020). O prognóstico desta patologia na sequência da infeção a Sars-Cov-2 foi comparada com o prognóstico associado a outros *triggers* infecciosos, tendo-se revelado pior no primeiro cenário. Na verdade, cerca de 50% dos doentes com COVID-19 que desenvolveram SGB necessitam de suporte de ventilação mecânica e aproximadamente 10% não sobreviveu. Relativamente às manifestações clínicas, cerca de 76.2% teve perda de força nos membros, 80% hiporreflexia/arreflexia, 66.7% distúrbios sensitivos, 38.1% paralisia facial e 19% disautonomia. O fenótipo mais frequente foi da forma desmielinizante do SGB. No entanto, cerca de 13.5% dos casos foram do subtipo axonal sensitivo-motor e 2.7% do axonal motor. Os resultados dos estudos eletrofisiológicos corroboraram a prevalência de casos do tipo desmielinizante. O tempo médio entre início dos sintomas respiratórios e o dos neurológicos foi 11.5 dias. Este intervalo de tempo, juntamente com os achados do LCR, nomeadamente a ausência de RNA viral e pleiocitose, é sugestivo de um mecanismo pós-infeccioso, tal como seria de esperar.

As séries de casos descritos na literatura são consistentes com as estatísticas apresentadas. Por essa razão, não serão mencionados todos os encontrados na literatura.

O primeiro a ser abordado é um caso de um doente de 72 anos com apresentação clínica, achados do LCR e serologias características de SGB. Foi diagnosticado com o subtipo desmielinizante do SGB e no teste ELISA houve positividade para os anticorpos antigangliosídeos GM1, GD1a e GD1b (Civardi et al., 2020).

O segundo caso é de um doente de 49 anos, que desenvolve um quadro grave com necessidade de internamento numa Unidade de Cuidados Intensivos. É detetada gastroparésia, braditaquiarritmia, crises hipertensivas, perda de força dos 4 membros e hiporreflexia generalizada, disfonia, disfagia e paralisia do VII e IX pares nervos cranianos. Os estudos eletrofisiológicos foram compatíveis com neuropatia motora axonal aguda e foi feito o diagnóstico da variante faríngea-cérvico-branquial da SGB. Esta variante é rara, corresponde a 3% dos casos desta patologia. Normalmente, tem

um padrão axonal e caracteriza-se por monoparésia braquial bilateral com arreflexia osteotendinosa, do pescoço e orofaringe. Os anticorpos antigangliosídeos são positivos em 50% dos doentes com esta variante, apesar de não se ter verificado no caso apresentado. O LCR apresenta dissociação albuminocitológica em 40-50% das ocorrências (Liberatore et al., 2020).

O último caso é de um doente a quem são identificados dois possíveis *triggers* desta polineuropatia – o Sars-Cov-2 e o *Campylobacter jejuni*. Esta sobreposição era inédita, até à data.

Para além dos casos de SGB, houve mais um publicado de síndrome de Miller-Fisher, em tudo semelhante ao previamente descrito neste trabalho (Ray, 2020).

Ainda no que respeita ao SNP, foi também descrito mais um caso de paralisia do nervo facial e outro de poliradiculoneurite dolorosa aguda, nos membros inferiores, mais concretamente, na sua região proximal. Este último caso motivou várias idas ao serviço de urgência por refratariedade da dor à medicação (Dias et al., 2021). Neste mesmo estudo, é feita ainda referência a mais 4 casos de poliradiculoneurite dolorosa aguda, na sequência de infeções a Sars-Cov-2, dos quais um levou a síndrome do encarceramento enquanto, os restantes estavam associados a quadros de disautonomia.

O caso da paralisia do nervo facial ocorreu numa grávida, nas quais pode ter repercussões mais graves, tal como ocorre com outras etiologias virais. Assim, havendo a possibilidade de uma associação entre o Sars-Cov-2 e a paralisia do nervo facial, os clínicos devem estar mais alerta, principalmente nas grávidas, podendo evitar desfechos deletérios e preveníveis (Figueiredo et al., 2020).

Outros Casos Mais Raros

No fim do ano de 2020, surgiram ainda mais duas entidades nosológicas associadas a quadros de COVID-19 – parkinsonismo e mielite transversa aguda.

O caso de parkinsonismo foi diagnosticado num doente com 45 anos, em Israel. É em tudo semelhante ao que tinha surgido no início do ano, já relatado (Cohen et al., 2020).

Os casos de mielite transversa aguda (MTA) só agora aparecem mencionados. A mielite transversa caracteriza-se por uma instalação aguda ou subaguda de disfunção

da medula óssea devido a um processo inflamatório. Manifesta-se classicamente por défices motores e sensitivos simétricos ou assimétricos e alterações esfínterianas. As etiologias podem ser para ou pós-infecciosas, induzidas por tóxicos/fármacos, paraneoplásicas, autoimunes ou desmielinizantes adquiridas. O primeiro caso documentado de COVID-19 associado a MTA ocorreu em Wuhan num homem de 66 anos, que desenvolveu uma paraparésia uma semana depois de ter iniciado um quadro febril. O segundo caso foi numa mulher de 29 anos. Os dois outros ocorreram num indivíduo de 59 (Chakraborty et al., 2020) e noutra de 60 anos (Chow et al., 2020). Os défices motores graves e sintomas autonómicos, nomeadamente a retenção urinária e a obstipação, foram comuns a estes dois últimos casos. Os achados imagiológicos da RMN fizeram o diagnóstico e a etiologia viral, por Sars-Cov-2 foi considerado, uma vez que foram excluídas outras já conhecidas e se sabe de a possibilidade da MTA ser pós-viral.

Análise Crítica da Causalidade

No início da pandemia, começaram a surgir casos de infeção a Sars-Cov-2 com manifestações neurológicas. Estes achados despertaram curiosidade e preocupação na comunidade científica. Como resposta, começou a ser estudada a possibilidade de neuroinvasão e lesão direta do sistema nervoso em doentes com COVID-19.

Neste sentido, era importante a determinação da incidência destes eventos. Por um lado, para avaliar a gravidade inerente, por outro, para construir uma base de dados que permitisse estudar os casos e, assim, perceber os mecanismos subjacentes, as melhores opções terapêuticas e eventuais modos de prevenção.

A incidência destas manifestações é altamente influenciada pelos critérios de inclusão das revisões sistemáticas realizadas. Nomeadamente, se são incluídos sintomas neurológicos inespecíficos, como as alterações do estado de consciência e as tonturas, ou se esta é restrita a entidades específicas, com critérios de diagnóstico estabelecidos. Nestes últimos, a associação específica à infeção a Sars-Cov-2, e não apenas a um estado inflamatório inespecífico, seria mais facilmente estudada e, se fosse o caso, estabelecida.

Por forma a que se possa debater criticamente sobre o impacto do novo coronavírus no sistema nervoso, este trabalho incidiu mais na descrição de entidades neurológicas, tais como acidentes cerebrovasculares, encefalopatias e polineuropatias, bem definidas, com mecanismos conhecidos, permitindo incluir, ou não, a infeção por Sars-Cov-2 na cascata de eventos que culmina nessas doenças.

Os casos clínicos avaliados mostram que há um potencial real do vírus Sars-Cov-2 causar patologia neurológica. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à mesma foi possível devido a estudos clínicos, imagiológicos, histológicos e laboratoriais dos casos que foram surgindo em 2020. Tal, porém, não significa que haja um único processo comum a todas as patologias, nem mesmo um único para um dado doente.

Várias são as teorias desenvolvidas para a entrada do vírus no SNC. A presença do vírus nas células epiteliais do bulbo olfativo comprova que este pode ser uma porta de entrada com subsequente disseminação transsináptica retrógrada (Medical Association, 2020). Esta hipótese é corroborada pelo elevado número de casos de hiposmia.

Por outro lado, a disrupção da BHE facilita a passagem de células imunitárias, potencialmente infetadas, para o SNC. Na verdade, estudos comprovaram que, tal como já tinha sido verificado em infeções pelo vírus *Coxsackie* B3, os monócitos e linfócitos podem funcionar como "cavalos de Tróia" do acesso viral ao sistema nervoso (High et al., 2021). Para além disso, a disrupção da BHE é facilitada pela exposição a citocinas pró-inflamatórias da circulação sanguínea e a invasão e lesão viral das células endoteliais, que, por sua vez, promovem uma contínua disrupção da barreira, criando-se um ciclo vicioso (Alexopoulos et al., 2020)(Brun et al., 2020). Este mecanismo é sustentado pela existência de ECA2 nas mesmas e já comprovada por microscopia eletrónica (Zubair et al., 2020).

Em amostras de tecido cerebral *post-mortem* em casos de infeção a Sars-Cov-2 foram identificadas as respetivas partículas virais (Bussani et al., 2020). Assim, a ausência de material genético viral no LCR, num doente, não exclui que tenha ocorrido neuroinvasão uma vez que esta já foi demonstrada como possível por outras vias. A exclusão da neuroinvasão com base no LCR também não deve ser feita, porque a presença do vírus é transitória, logo, pode não coincidir com o momento de análise, e porque pode estar presente em quantidades tão baixas que não é detetado.

No fim do primeiro ano da pandemia, a comunidade científica já era então capaz de definir possíveis mecanismos subjacentes para cada uma das patologias neurológicas que mais frequentemente surgiam associadas à infeção por Sars-Cov-2.

Eventos Cerebrovasculares

Relativamente aos eventos cerebrovasculares, o estado inflamatório associado à infeção pressupõe a libertação de citocinas. Estas vão induzir a ativação de células endoteliais e mononucleares com expressão do fator tecidual (Square, 2019), partícula pró-coagulante, que desencadeia a ativação da cascata da coagulação e a fibrinólise.

Para além disso, as citocinas pró-inflamatórias também facilitam a rutura de placas ateroscleróticas pré-existentes, aumentando o risco de fenómenos ateroembólicos.

Por outro lado, a lesão endotelial diretamente causada do vírus vai favorecer a disrupção da BHE (Benussi et al., 2020) e a perda da função anticoagulante do endotélio, o que predispõe à formação de trombos, tal como o aumento da atividade

plaquetária, aumento do fator tecidual leucocitário, a ativação do complemento e, por último, a libertação de imunoglobulinas pró-trombóticas (por exemplo, os anticorpos antifosfolípidos e os anticorpos anticoagulante lúpico) (Tan et al., 2020) (Bilaloglu et al., 2020).

Por último, a hiperfibrinogenemia evidenciada em quase todos os casos de complicações cerebrovasculares traduz um estado de hiperviscosidade do sangue (Maier et al., 2020).

Esta conjugação de processos faz com que a COVID-19 seja um fator de risco independente para o desenvolvimento de eventos cerebrovasculares. Na verdade, tal como já foi mencionado, há uma maior taxa de incidência de AVC em doentes com infeção a Sars-Cov-2 quando comparada com os que não a têm. Desta forma, apesar dos doentes avaliados terem outros fatores de risco pró-trombóticos ou pró-hemorragicos, tornando difícil quantificar o impacto da COVID-19 (Bach et al., 2020), a sua veracidade é real.

Eventos Encefalopáticos

As encefalopatias são um grupo muito variado de patologias. Os mecanismos subjacentes a esta entidade permitem a entrada do vírus ou de partículas inflamatórias no SNC, tal como a disrupção da BHE, a lesão endotelial e a capacidade do vírus de invasão das células imunitárias. Por qualquer uma destas formas, o vírus consegue entrar em contacto com, ou indiretamente, desencadear uma resposta inflamatória do SNC auxiliado pela ativação de células gliais e a libertação de citocinas.

Relativamente à ADEM, concretamente à possibilidade de existência um processo de mimetismo molecular subjacente, no qual haveria uma reação cruzada extensa contra autoantigénicos da mielina.

A encefalopatia aguda necrotizante hemorrágica (EANH), embora já associada anteriormente a agentes infecciosos antes da pandemia de COVID-19 não foi frequentemente descrita. Não costuma ser causada pelo efeito viral direto, mas sim por uma resposta imunitária que envolve citocinas pró-inflamatórias. Nos casos reportados associados à infeção por Sars-Cov-2, esta resposta imunomediada é sugerida pela ausência de Sars-Cov-2 no LCR da maioria dos doentes (sem identificação de outro agente possivelmente causador do quadro), embora tal não seja suficiente

para excluir a presença do vírus no LCR. Por outras palavras, a taxa de deteção de material genético no LCR para pesquisa de qualquer infeção viral é muito baixa, pelo que a sua ausência não é suficiente para excluir neuroinvasão nos doentes submetidos a esta pesquisa. Esta baixa taxa de deteção deve-se a uma presença do vírus transitória, logo, pode não coincidir com o momento de análise e às quantidades baixas de material genético viral, que se podem verificar, mas não excluem a sua presença (El-Zein et al., 2020).

Não obstante, esta ausência de achados não deixa de sugerir uma resposta imunomediada. Mecanismos que possibilitam esta imunomediação são a invasão endotelial, a tempestade de citocinas generalizada, a invasão neuronal direta do vírus ou um distúrbio da resposta imunitária que despoleta autoimunidade (Chalil et al., 2021).

Patologia do Sistema Nervoso Periférico

Por último, a afeção do SNP foi também muito estudada. Em relação à SGB, o seu carácter pós-infeccioso, semelhante ao observado com outros *triggers* infecciosos, sugere um processo de mimetismo molecular. Este consiste numa reação autoimune lesiva, decorrente da semelhança molecular entre as células virais e células da mielina ou dos axónios.

Por outro lado, a descoberta de que o novo coronavírus se liga, não só à ECA2, mas também a glicoproteínas com ácido siálico e a gangliosidos, presentes nas superfícies dos neurónios periféricos, foi importante. Já era conhecido o papel dos gangliosidos como antigénios em neuropatias, como parte de um processo de mimetismo molecular, em que os gangliosidos são “confundidos” com partículas de agentes infecciosos, pelo sistema imunitário. Assim, o seu papel na COVID-19, serviu de justificação para a lesão axonal verificada em casos de neuropatia periférica. Este mecanismo de reação cruzada parece de crucial importância na fisiopatologia das neuropatias, no geral, mas também em casos de SGB, particularmente nos de subtipo axonal (Uncini et al., 2020).

Foram igualmente hipotetizados outros mecanismos os quais, apesar de plausíveis, foram menos estudados. São os casos de uma lesão axonal associada a uma microvasculopatia, decorrente da lesão endotelial causada pelo vírus, e a lesão

neuronal derivada da síndrome de ativação macrofágica, desenvolvida no contexto desta infecção (Hirayama et al., 2020).

O estabelecimento de uma relação de causalidade fidedigna entre a infecção a Sars-Cov-2 e as neuropatias, seja de que tipo for, foi mais facilmente aceite, na medida em que já estava há muito identificada a possibilidade de desenvolvimento desta entidade na sequência de outras infecções virais. Para tal, também contribuíram os achados no LCR e eletrofisiológicos que corroboraram o diagnóstico.

Limitações do Estudo

Este estudo tem algumas limitações. A principal é o facto de não ter avaliado todos os artigos publicados, tendo sido feita uma seleção temporal e da fonte bibliográfica. A segunda foi a ausência de uma avaliação estatística que permitisse a definição de padrões de incidência e características das entidades. Contudo, foram avaliadas conclusões destes estudos e, criticamente, integradas no tempo.

Este estudo abrangeu publicações escritas em diferentes locais e períodos, para oferecer não só uma visão global do panorama da pandemia, mas também dados numéricos de significado mais fiável no retrato desta calamidade mundial.

Consideramos importante a realização de uma revisão sistemática de todos os casos que surgiram em 2020, ou durante todo o período da pandemia, para uma avaliação quantitativa da incidência real das entidades descritas, possibilitando retirar conclusões desses valores.

Conclusão

Concluindo, a pandemia de COVID-19 é um obstáculo à forma de viver a que nos habituáramos. Obrigou a mudanças nos hospitais, mas também nas nossas casas e o esforço inerente ao cumprimento dessas mudanças foi tremendo.

O espelho da capacidade de superação do Homem é a evolução científica que se verificou em 2020. As barreiras do medo, do desconhecido, da ignorância e da desconfiança, superadas, resultaram na identificação de mecanismos fisiopatológicos da doença em si e das suas complicações, de meios de diagnóstico, e do tratamento e prevenção, que salvaram muitas pessoas

Sendo o cérebro um órgão “nobre” do ser humano, a possibilidade de poder ser afetado por um patógeno agressivo, mais frequentemente do que se pensava inicialmente, e, acima de tudo, por um agente tão prevalente atualmente, exigiu medidas rápidas e eficazes. A investigação do próprio vírus, e dos com ele aparentados, e a publicação de casos e revisões ajudou os profissionais de saúde a impedir consequências ainda mais catastróficas que aquelas que experienciadas.

A 31 de dezembro de 2020, conheciam-se, então, os mecanismos pelos quais o vírus entrava no sistema nervoso e causava doença. Considerando a diversidade de entidades que foram surgindo, é imaginável o enorme trabalho que permitiu que esta afirmação fosse real. Assim, a infecção a Sars-Cov-2 é hoje um novo fator de risco para eventos trombóticos e hemorrágicos cerebrais, um novo *trigger* de patologia neurológica do foro autoimune e uma nova etiologia conhecida de quadros infecciosos do sistema nervoso.

Tendo terminado um ano de pandemia, termino este trabalho com um agradecimento a todos os profissionais de saúde, que tantos esforços fizeram, e vão continuar a fazer, certamente, para ultrapassar este obstáculo. Torno-o extensivo a todas as mentes inovadoras e empreendedores, que através da criatividade e trabalho, ofereceram soluções neste período conturbado; e a todas as pessoas que se viram forçadas a alterar o seu quotidiano, com tantas privações implicadas, mas que, pelo bem comum, puseram os interesses do todo à frente dos seus.

Referências

- Al Saiegh, F., Ghosh, R., Leibold, A., Avery, M. B., Schmidt, R. F., Theofanis, T., Mouchtouris, N., Philipp, L., Peiper, S. C., Wang, Z. X., Rincon, F., Tjoumakaris, S. I., Jabbour, P., Rosenwasser, R. H., & Gooch, M. R. (2020). Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *91*(8), 846–848. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323522>
- Alberti, P., Beretta, S., Piatti, M., Karantzoulis, A., Piatti, M. L., Santoro, P., Viganò, M., Giovannelli, G., Pirro, F., Montisano, D. A., Appollonio, I., & Ferrarese, C. (2020). Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation*, *7*(4). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000741>
- Alexopoulos, H., Magira, E., Bitzogli, K., Kafasi, N., Vlachoyiannopoulos, P., Tzioufas, A., Kotanidou, A., & Dalakas, M. C. (2020). Anti-SARS-CoV-2 antibodies in the CSF, blood-brain barrier dysfunction, and neurological outcome: Studies in 8 stuporous and comatose patients. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, *7*(6), 4–8. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000893>
- Ameer, N., Shekhda, K. M., & Cheesman, A. (2020). Guillain-Barré syndrome presenting with COVID-19 infection. *BMJ Case Reports*, *13*(9), 3–5. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236978>
- Anand, P., Zhou, L., Bhadelia, N., Hamer, D. H., Greer, D. M., & Cervantes-Arslanian, A. M. (2021). Neurologic Findings Among Inpatients With COVID-19 at a Safety-net US Hospital. *Neurology: Clinical Practice*, *11*(2), e83–e91. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000001031>
- Bach, I., Surathi, P., Montealegre, N., Abu-Hadid, O., Rubenstein, S., Redko, S., Gupta, S., Hillen, M., Patel, P., Khandelwal, P., & Kamel, A. (2020). Stroke in COVID-19: A single-centre initial experience in a hotspot of the pandemic. *Stroke and Vascular Neurology*, *5*(4), 331–336. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000525>
- Bénézit, F., Le Turnier, P., Declerck, C., Paillé, C., Revest, M., Dubée, V., Tattevin, P., Arvieux, C., Baldeyrou, M., Chapplain, J. M., Comacle, P., Patrat-Delon, S., Maillard, A., Poinot, M., Pronier, C., Souala, F., Thibault, V., Abgueguen, P., Cormier, H., ... Raffi, F. (2020). Utility of hyposmia and hypogeusia for the

- diagnosis of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(9), 1014–1015.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30297-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30297-8)
- Benussi, A., Pilotto, A., Premi, E., Libri, I., Giunta, M., Agosti, C., Alberici, A., Baldelli, E., Benini, M., Bonacina, S., Brambilla, L., Caratozzolo, S., Cortinovia, M., Costa, A., Cotti Piccinelli, S., Cottini, E., Cristillo, V., Delrio, I., Filosto, M., ... Padovani, A. (2020). Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology*, 95(7), e910–e920.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009848>
- Bhavsar, S. M., Agarwal, S., Lewis, R., Ganta, A., Roshchina, Y. S., Clouser, K. N., Baer, A. Z., Gliksman, F., & Piwoz, J. A. (2021). COVID-19 Infection Associated With Encephalitis in an Adolescent. *Neurology: Clinical Practice*, 11(2), e189–e192.
<https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000911>
- Bigaut, K., Mallaret, M., Baloglu, S., Nemoz, B., Morand, P., Baicry, F., Godon, A., Vouilleminot, P., Kremer, L., Chanson, J. B., & de Seze, J. (2020). Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 7(5). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000785>
- Bilaloglu, S., Aphinyanaphongs, Y., Jones, S., Iturrate, E., Hochman, J., & Berger, J. S. (2020). Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(8), 799–801. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>
- Bodro, M., Compta, Y., Llansó, L., Esteller, D., Doncel-Moriano, A., Mesa, A., Rodríguez, A., Sarto, J., Martínez-Hernandez, E., Vlagea, A., Egri, N., Filella, X., Morales-Ruiz, M., Yagüe, J., Soriano, Á., Graus, F., & García, F. (2020). Increased CSF levels of IL-1 β , IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-associated encephalitis. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 7(5), 1–6.
<https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000821>
- Bolaji, P., Kukoyi, B., Ahmad, N., & Wharton, C. (2020). Extensive cerebral venous sinus thrombosis: A potential complication in a patient with COVID-19 disease. *BMJ Case Reports*, 13(8), 13–16. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236820>
- Brun, G., Hak, J. F., Coze, S., Kaphan, E., Carvelli, J., Girard, N., & Stellmann, J. P. (2020). COVID-19-White matter and globus pallidum lesions: Demyelination or small-vessel vasculitis? *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 7(4).

<https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000777>

- Burkert, J., & Patil, S. (2020). Acute cerebrovascular event in a COVID-19 positive patient immediately after commencing non-invasive ventilation. *BMJ Case Reports*, *13*(9), 10–12. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237737>
- Bussani, R., Schneider, E., Zentilin, L., Collesi, C., Ali, H., Braga, L., Volpe, M. C., Colliva, A., Zanconati, F., Berlot, G., Silvestri, F., Zacchigna, S., & Giacca, M. (2020). Persistence of viral RNA, pneumocyte syncytia and thrombosis are hallmarks of advanced COVID-19 pathology. *EBioMedicine*, *61*.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103104>
- Cagno, V. (2020). SARS-CoV-2 cellular tropism. *The Lancet Microbe*, *1*(1), e2–e3.
[https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(20\)30008-2](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30008-2)
- Castagnoli, R., Votto, M., Licari, A., Brambilla, I., Bruno, R., Perlini, S., Rovida, F., Baldanti, F., & Marseglia, G. L. (2020). Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Pediatrics*, *174*(9), 882–889.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467>
- Cevik, M., Tate, M., Lloyd, O., Maraolo, A. E., Schafers, J., & Ho, A. (2021). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe*, *2*(1), e13–e22. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5)
- Chakraborty, U., Chandra, A., Ray, A. K., & Biswas, P. (2020). COVID-19-associated acute transverse myelitis: A rare entity. *BMJ Case Reports*, *13*(8), 10–12.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238668>
- Chalil, A., Baker, C. S., Johnston, R. B., Just, C., Debicki, D. B., Mayich, M. S., Bosma, K. J., & Steven, D. A. (2021). Acute Hemorrhagic Encephalitis Related to COVID-19. *Neurology: Clinical Practice*, *11*(2), e147–e151.
<https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000900>
- Chan, M., Han, S. C., Kelly, S., Tamimi, M., Giglio, B., & Lewis, A. (2020). A case series of Guillain-Barré Syndrome following Covid-19 infection in New York. *Neurology: Clinical Practice*, [10.1212/CPJ.0000000000000880](https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000880).
<https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000880>
- Cheng, Q., Yang, Y., & Gao, J. (2020). Infectivity of human coronavirus in the brain.

- EBioMedicine*, 56, 102799. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102799>
- Chow, C. C. N., Magnussen, J., Ip, J., & Su, Y. (2020). Acute transverse myelitis in COVID-19 infection. *BMJ Case Reports*, 13(8), 1–4. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236720>
- Civardi, C., Collini, A., Geda, D. J., & Geda, C. (2020). Antiganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 91(12), 1361–1362. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324279>
- Cohen, M. E., Eichel, R., Steiner-Birmanns, B., Janah, A., Ioshpa, M., Bar-Shalom, R., Paul, J. J., Gaber, H., Skrahina, V., Bornstein, N. M., & Yahalom, G. (2020). A case of probable Parkinson’s disease after SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Neurology*, 19(10), 804–805. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30305-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30305-7)
- Costello, F., & Dalakas, M. C. (2020). Cranial neuropathies and COVID-19: Neurotropism and autoimmunity. *Neurology*, 95(5), 195–196. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009921>
- Covid-19 Cases Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young*. (2020). <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
- DGS COVID-19 Relatórios de Situação*. (n.d.). <https://covid19.min-saude.pt/relatorio-de-situacao/>
- Dias, F. A., Cunha, A. L. N., Pantoja, P. M. P., Moreira, C. L., Tomaselli, P. J., Zanon Zotin, M. C., Colleto, F. A., Cabette Fabio, S. R., Pontes-Neto, O. M., & Marques Júnior, W. (2021). Acute Inflammatory Painful Polyradiculoneuritis. *Neurology: Clinical Practice*, 11(2), e205–e207. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000910>
- Dinkin, M., Gao, V., Kahan, J., Bobker, S., Simonetto, M., Wechsler, P., Harpe, J., Greer, C., Mints, G., Salama, G., Tsiouris, A. J., & Leifer, D. (2020). COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*, 95(5), 221–223. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009700>
- Dixon, L., Varley, J., Gontsarova, A., Mallon, D., Tona, F., Muir, D., Luqmani, A., Jenkins, I. H., Nicholas, R., Jones, B., & Everitt, A. (2020). COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 7(5), 1–8. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000789>

- Dugue, R., Cay-Martínez, K. C., Thakur, K. T., Garcia, J. A., Chauhan, L. V., Williams, S. H., Briese, T., Jain, K., Foca, M., McBrian, D. K., Bain, J. M., Lipkin, W. I., & Mishra, N. (2020). Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. *Neurology*, *94*(24), 1100–1102. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009653>
- Duysburgh, E., Mortgat, L., Barbezange, C., Dierick, K., Fischer, N., Heyndrickx, L., Hutse, V., Thomas, I., Van Gucht, S., Vuylsteke, B., Ariën, K. K., & Desombere, I. (2021). Persistence of IgG response to SARS-CoV-2. *The Lancet Infectious Diseases*, *21*(2), 163–164. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30943-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30943-9)
- Ebrahimzadeh, S. A., Ghoreishi, A., & Rahimian, N. (2021). Guillain-Barré Syndrome Associated With COVID-19. *Neurology: Clinical Practice*, *11*(2), e196–e198. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000879>
- El-Zein, R. S., Cardinali, S., Murphy, C., & Keeling, T. (2020). COVID-19-associated meningoencephalitis treated with intravenous immunoglobulin. *BMJ Case Reports*, *13*(9), 12–14. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237364>
- Elkady, A., & Rabinstein, A. A. (2020). Acute necrotizing encephalopathy and myocarditis in a young patient with COVID-19. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, *7*(5), e801. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000801>
- Ellul, M. A., Benjamin, L., Singh, B., Lant, S., Michael, B. D., Easton, A., Kneen, R., Defres, S., Sejvar, J., & Solomon, T. (2020). Neurological associations of COVID-19. *The Lancet Neurology*, *19*(9), 767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
- Ellul, M., Varatharaj, A., Nicholson, T. R., Pollak, T. A., Thomas, N., Easton, A., Zandi, M. S., Manji, H., Solomon, T., Carson, A., Turner, M. R., Kneen, R., Galea, I., Pett, S., Thomas, R. H., & Michael, B. D. (2020). Defining causality in COVID-19 and neurological disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *91*(8), 811–812. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323667>
- Essajee, F., Solomons, R., Goussard, P., & Van Toorn, R. (2020). Child with tuberculous meningitis and COVID-19 coinfection complicated by extensive cerebral sinus venous thrombosis. *BMJ Case Reports*, *13*(9), 1–3. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238597>
- Fani, M., Teimoori, A., & Ghafari, S. (2020). Comparison of the COVID-2019 (SARS-CoV-2) pathogenesis with SARS-CoV and MERS-CoV infections. *Future Virology*, *15*(5),

- 317–323. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0050>
- Fifi, J. T., & Mocco, J. (2020). COVID-19 related stroke in young individuals. *The Lancet Neurology*, *19*(9), 713–715. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30272-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30272-6)
- Figueiredo, R., Falcão, V., Pinto, M. J., & Ramalho, C. (2020). Peripheral facial paralysis as presenting symptom of COVID-19 in a pregnant woman. *BMJ Case Reports*, *13*(8), 13–15. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237146>
- Frank, S. (2020). Catch me if you can: SARS-CoV-2 detection in brains of deceased patients with COVID-19. *The Lancet Neurology*, *19*(11), 883–884. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30371-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30371-9)
- Frontera, J. A., Sabadia, S., Lalchan, R., Fang, T., Flusty, B., Millar-Vernetti, P., Snyder, T., Berger, S., Yang, D., Granger, A., Morgan, N., Patel, P., Gutman, J., Melmed, K., Agarwal, S., Bokhari, M., Andino, A., Valdes, E., Omari, M., ... Galetta, S. (2021). A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. In *Neurology* (Vol. 96, Issue 4). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010979>
- García-Moncó, J. C., Cabrera Muras, A., Erburu Iriarte, M., Rodrigo Armenteros, P., Collía Fernández, A., Arranz-Martínez, J., Kapetanovic, S., Lorenzo-García, A., Bilbao González, A., & Gomez-Beldarrain, M. (2021). Neurologic Manifestations in a Prospective Unselected Series of Hospitalized Patients With COVID-19. *Neurology: Clinical Practice*, *11*(2), e64–e72. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000913>
- Goh, Y., Beh, D. L. L., Makmur, A., Somani, J., & Chan, A. C. Y. (2020). Pearls & Oysters: Facial nerve palsy in COVID-19 infection. *Neurology*, *95*(8), 364–367. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009863>
- Guidon, A. C., & Amato, A. A. (2020). COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*, *94*(22), 959–969. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009566>
- Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2*. (2020). <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
- Gutiérrez-Ortiz, C., Méndez-Guerrero, A., Rodrigo-Rey, S., San Pedro-Murillo, E., Bermejo-Guerrero, L., Gordo-Mañas, R., de Aragón-Gómez, F., & Benito-León, J. (2020). Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*, *95*(5), e601–e605. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009619>

- Hacohen, Y., Abdel-Mannan, O., Eyre, M., Löbel, U., Bamford, A., Eltze, C., Hameed, B., & Hemingway, C. (2020). Neurologic and Radiographic Findings Associated with COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurology*, *77*(11), 1440–1445. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2687>
- Herman, C., Mayer, K., & Sarwal, A. (2020). Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology*, *95*(2), 77–84. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009673>
- High, B., Hixon, A. M., Tyler, K. L., Piquet, A. L., & Pelak, V. S. (2021). Neurology and the COVID-19 Pandemic. In *Neurology: Clinical Practice* (Vol. 11, Issue 2). <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000908>
- Hirayama, T., Hongo, Y., Kaida, K., & Kano, O. (2020). Guillain-Barré syndrome after COVID-19 in Japan. *BMJ Case Reports*, *13*(10), 1–4. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239218>
- Honigsbaum, M. (2020). Revisiting the 1957 and 1968 influenza pandemics. *The Lancet*, *395*(10240), 1824–1826. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31201-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31201-0)
- Huang, H., Eichelberger, H., Chan, M., Valdes, E., Kister, I., Krupp, L., Weinberg, H., Galetta, S., Frontera, J., Zhou, T., Kahn, D. E., Lord, A., & Lewis, A. (2020). Pearls & Oysters: Leukoencephalopathy in critically ill patients with COVID-19. *Neurology*, *95*(16), 753–757. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010636>
- Hui, K. P. Y., Cheung, M. C., Perera, R. A. P. M., Ng, K. C., Bui, C. H. T., Ho, J. C. W., Ng, M. M. T., Kuok, D. I. T., Shih, K. C., Tsao, S. W., Poon, L. L. M., Peiris, M., Nicholls, J. M., & Chan, M. C. W. (2020). Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *The Lancet Respiratory Medicine*, *8*(7), 687–695. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4)
- Ippolito Bastidas, H., Márquez-Pérez, T., García-Salido, A., Luglietto, D., García Moreno, R., Martínez de Azagra-Garde, A., Nieto-Moro, M., Leoz-Gordillo, I., Budke, M., & Rivero-Martín, B. (2021). Cerebral Venous Sinus Thrombosis in a Pediatric Patient With COVID-19. *Neurology: Clinical Practice*, *11*(2), e208–e210. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000899>
- Kamal, Y. M., Abdelmajid, Y., & Al Madani, A. A. R. (2020). Cerebrospinal fluid confirmed COVID-19-associated encephalitis treated successfully. *BMJ Case*

- Reports*, 13(9), 1–5. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237378>
- Khoo, A., McLoughlin, B., Cheema, S., Weil, R. S., Lambert, C., Manji, H., Zandi, M. S., & Morrow, J. M. (2020). Postinfectious brainstem encephalitis associated with SARS-CoV-2. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 91(9), 1013–1014. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323816>
- Korem, S., Gandhi, H., & Dayag, D. B. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 disease. *BMJ Case Reports*, 13(9). <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237215>
- Langley, L., Zeicu, C., Whitton, L., & Pauls, M. (2020). Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with COVID-19. *BMJ Case Reports*, 13(12). <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239597>
- Legido-Quigley, H., Mateos-García, J. T., Campos, V. R., Gea-Sánchez, M., Muntaner, C., & McKee, M. (2020). The resilience of the Spanish health system against the COVID-19 pandemic. *The Lancet Public Health*, 5(5), e251–e252. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30060-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30060-8)
- Li, Y., Li, M., Wang, M., Zhou, Y., Chang, J., Xian, Y., Wang, D., Mao, L., Jin, H., & Hu, B. (2020). Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke and Vascular Neurology*, 5(3), 279–284. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>
- Liang, W., Liang, H., Ou, L., Chen, B., Chen, A., Li, C., Li, Y., Guan, W., Sang, L., Lu, J., Xu, Y., Chen, G., Guo, H., Guo, J., Chen, Z., Zhao, Y., Li, S., Zhang, N., Zhong, N., & He, J. (2020). Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, 180(8), 1081–1089. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>
- Liberatore, G., De Santis, T., Doneddu, P. E., Gentile, F., Albanese, A., & Nobile-Orazio, E. (2020). Clinical Reasoning: A case of COVID-19-associated pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 95(21), 978–983. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010817>
- Lindan, C. E., Mankad, K., Ram, D., Kociolek, L. K., Silvera, V. M., Boddaert, N., Stivaros, S. M., Palasis, S., Akhtar, S., Alden, D., Amonkar, S., Aouad, P., Aubart, M., Bacalla, J. A., Barbosa, A. A., Basmaci, R., Berteloot, L., Blauwblomme, T., Brun, G., ... Vézina, G. (2021). Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2

- infection: a multinational, multicentre collaborative study. *The Lancet Child and Adolescent Health*, 5(3), 167–177. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30362-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30362-X)
- Liu, K., Pan, M., Xiao, Z., & Xu, X. (2020). Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019-2020. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 91(6), 669–670. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323177>
- Lucchese, G. (2020). Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 indicate autoimmunity. *The Lancet Microbe*, 1(6), e242. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30147-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30147-6)
- Maier, C. L., Truong, A. D., Auld, S. C., Polly, D. M., Tanksley, C. L., & Duncan, A. (2020). COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *The Lancet*, 395(10239), 1758–1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31209-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31209-5)
- Majersik, J. J., & Reddy, V. K. (2020). Acute neurology during the COVID-19 pandemic: Supporting the front line. *Neurology*, 94(24), 1055–1057. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009564>
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Matschke, J., Lütgehetmann, M., Hagel, C., Sperhake, J. P., Schröder, A. S., Edler, C., Mushumba, H., Fitzek, A., Allweiss, L., Dandri, M., Dottermusch, M., Heinemann, A., Pfefferle, S., Schwabenland, M., Sumner Magruder, D., Bonn, S., Prinz, M., Gerloff, C., Püschel, K., ... Glatzel, M. (2020). Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *The Lancet Neurology*, 19(11), 919–929. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2)
- Medical Association, A. (2020). *Ultrastructural Evidence of Direct Viral Damage to the Olfactory Complex in Patients Testing Positive for SARS-CoV-2*. <https://doi.org/10.1097/00005537-199603000>
- Melley, L. E., Bress, E., & Polan, E. (2020). Hypogeusia as the initial presenting symptom of COVID-19. *BMJ Case Reports*, 13(5). <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236080>

- Méndez-Guerrero, A., Laespada-García, M. I., Gómez-Grande, A., Ruiz-Ortiz, M., Blanco-Palmero, V. A., Azcarate-Diaz, F. J., Rábano-Suárez, P., Álvarez-Torres, E., de Fuenmayor-Fernández de la Hoz, C. P., Vega Pérez, D., Rodríguez-Montalbán, R., Pérez-Rivilla, A., Sayas Catalán, J., Ramos-González, A., & González de la Aleja, J. (2020). Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Neurology*, *95*(15), e2109–e2118. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010282>
- Merkler, A. E., Parikh, N. S., Mir, S., Gupta, A., Kamel, H., Lin, E., Lantos, J., Schenck, E. J., Goyal, P., Bruce, S. S., Kahan, J., Lansdale, K. N., Lemoss, N. M., Murthy, S. B., Stieg, P. E., Fink, M. E., Iadecola, C., Segal, A. Z., Cusick, M., ... Navi, B. B. (2020). Risk of Ischemic Stroke in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients with Influenza. *JAMA Neurology*, *77*(11), 1366–1372. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730>
- Moros, M. J. S., Monge, S., Rodríguez, B. S., Miguel, L. G. S., & Soria, F. S. (2021). COVID-19 in Spain: view from the eye of the storm. *The Lancet Public Health*, *6*(1), e10. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30286-3](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30286-3)
- Muccari, R., Chow, D., & Murphy, J. (2020). *NBC News Coronavirus Timeline*. <https://www.nbcnews.com/health/health-news/coronavirus-timeline-tracking-critical-moments-covid-19-n1154341>
- Muhareb, R., & Giacaman, R. (2020). Tracking COVID-19 responsibly. *The Lancet*, *2019*(20), 30693. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30693-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30693-0)
- Nath, A. (2020). Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*, *94*(19), 809–810. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009455>
- Nathan, N., Prevost, B., & Corvol, H. (2020). Atypical presentation of COVID-19 in young infants. *The Lancet*, *395*(10235), 1481. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30980-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30980-6)
- Noro, F., de Mendonça Cardoso, F., & Marchiori, E. (2021). COVID-19 and Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Neurology: Clinical Practice*, *11*(2), e202–e204. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000904>
- Novi, G., Rossi, T., Pedemonte, E., Saitta, L., Rolla, C., Roccatagliata, L., Inglese, M., & Farinini, D. (2020). Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, *7*(5).

- <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000797>
- Parasher, A. (2021). COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1147), 312–320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>
- Pascual-Goñi, E., Fortea, J., Martínez-Domeño, A., Rabella, N., Tecame, M., Gómez-Oliva, C., Querol, L., & Gómez-Ansón, B. (2020). COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 7(5). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000823>
- Petersen, E., Koopmans, M., Go, U., Hamer, D. H., Petrosillo, N., Castelli, F., Storgaard, M., Al Khalili, S., & Simonsen, L. (2020). Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(9), e238–e244. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30484-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30484-9)
- Pinto, A. A., Carroll, L. S., Nar, V., Varatharaj, A., & Galea, I. (2020). CNS inflammatory vasculopathy with antimyelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in COVID-19. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 7(5). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000813>
- Porfírio, J. (Observador). (2020). Primeiro caso de Covid-19 conhecido há exatamente um ano. As imagens e a cronologia de doze meses de pandemia. *Observador*. <https://observador.pt/2020/11/17/primeiro-caso-de-covid-19-descoberto-ha-exatamente-um-ano-as-imagens-e-a-cronologia-de-um-ano-de-pandemia/>
- Ray, A. (2020). Miller Fisher syndrome and COVID-19: Is there a link. *BMJ Case Reports*, 13(8), 1–4. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236419>
- Rey, R. C. (2020). Neurology in the time of COVID. *Neurologia Argentina*, 12(2), 71–74. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.06.001>
- Romero-Sánchez, C. M., Díaz-Maroto, I., Fernández-Díaz, E., Sánchez-Larsen, Á., Layos-Romero, A., García-García, J., González, E., Redondo-Peñas, I., Perona-Moratalla, A. B., Del Valle-Pérez, J. A., Gracia-Gil, J., Rojas-Bartolomé, L., Feria-Vilar, I., Monteagudo, M., Palao, M., Palazón-García, E., Alcahut-Rodríguez, C., Sopelana-Garay, D., Moreno, Y., ... Segura, T. (2020). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*, 95(8), e1060–e1070. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009937>

- Sartoretti, E., Sartoretti, T., Imoberdorf, R., Dracklé, J., & Sartoretti-Schefer, S. (2020). Long-segment arterial cerebral vessel thrombosis after mild covid-19. *BMJ Case Reports*, *13*(9), 1–2. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236571>
- Scale, G. C. (2020). COVID-19 – associated acute necrotising encephalopathy successfully treated with steroids and polyvalent immunoglobulin with unusual IgG targeting the cerebral fibre network. *91*(9), 1004–1006.
- Schaller, T., Hirschbühl, K., Burkhardt, K., Braun, G., Trepel, M., Märkl, B., & Claus, R. (2020). Postmortem Examination of Patients with COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *323*(24), 2518–2520. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8907>
- Singh, A., Sood, N., Narang, V., & Goyal, A. (2020). Morphology of COVID-19-affected cells in peripheral blood film. *BMJ Case Reports*, *13*(5), 3–4. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236117>
- Singhal, A. B., Gonzalez, R. G., Chwalisz, B. K., & Mukerji, S. S. (2020). Case 26-2020: A 60-Year-Old Woman with Altered Mental Status and Weakness on the Left Side. *New England Journal of Medicine*, *383*(8), 764–773. <https://doi.org/10.1056/nejmcpc2004976>
- Sotoca, J., & Rodríguez-Álvarez, Y. (2020). COVID-19-associated acute necrotizing myelitis. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, *7*(5). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000803>
- Spellberg, B., Nielsen, T. B., & Casadevall, A. (2021). Antibodies, Immunity, and COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, *181*(4), 460–462. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.7986>
- Spina, S., Marrazzo, F., Migliari, M., Stucchi, R., Sforza, A., & Fumagalli, R. (2020). The response of Milan’s Emergency Medical System to the COVID-19 outbreak in Italy. *The Lancet*, *395*(10227), e49–e50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30493-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30493-1)
- Square, Q. (2019). *Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19* | *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 889–891. <https://jnnp.bmj.com/content/91/8/889.long>
- Tan, L., Lin, Z. C., Ray, J., Wesselingh, R., Oxley, T. J., McFadyen, J., Kapoor, M., & Hutton, E. (2020). Neurological implications of COVID-19: a review of the science

- and clinical guidance. *BMJ Neurology Open*, 2(2), e000101.
<https://doi.org/10.1136/bmjno-2020-000101>
- Tarnowski, E. (1998). Looking ahead. *International Air Safety Seminar Proceedings*, 437–445. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000836>
- Tiet, M. Y., & Alshaikh, N. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection: A case from the UK. *BMJ Case Reports*, 13(7), 1–4.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236536>
- Tiwari, L., Shekhar, S., Bansal, A., & Kumar, S. (2021). COVID-19 associated arterial ischaemic stroke and multisystem inflammatory syndrome in children: a case report. *The Lancet Child and Adolescent Health*, 5(1), 88–90.
[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30314-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30314-X)
- Uncini, A., Vallat, J. M., & Jacobs, B. C. (2020). Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: An instant systematic review of the first six months of pandemic. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 91(10), 1105–1110.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324491>
- von Weyhern, C. H., Kaufmann, I., Neff, F., & Kremer, M. (2020). Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *The Lancet*, 395(10241), e109. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31282-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31282-4)
- Wang, T., Du, Z., Zhu, F., Cao, Z., An, Y., Gao, Y., & Jiang, B. (2020). Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *The Lancet*, 395(10228), e52.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30558-4)
- Webb, S., Wallace, V. C. J., Martin-Lopez, D., & Yogarajah, M. (2020). Guillain-Barré syndrome following COVID-19: a newly emerging post-infectious complication. *BMJ Case Reports*, 13(6), 1–4. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236182>
- WHO COVID-19 Situation Reports*. (n.d.).
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Wiese, O., Zemlin, A. E., & Pillay, T. S. (2021). Molecules in pathogenesis: Angiotensin

- converting enzyme 2 (ACE2). *Journal of Clinical Pathology*, 74(5), 285–290.
<https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206954>
- Winkler, A. S., Knauss, S., Schmutzhard, E., Leonardi, M., Padovani, A., Abd-Allah, F., Charway-Felli, A., Emmerich, J. V., Umapathi, T., Satishchandra, P., Hoo, F. K., Dalmau, J., Oreja-Guevara, C., Ferreira, L. B., Pfausler, B., Michael, B., Tagliavini, F., Höglinger, G., Endres, M., ... Solomon, T. (2020). A call for a global COVID-19 Neuro Research Coalition. *The Lancet Neurology*, 19(6), 482–484.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30150-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30150-2)
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239–1242.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xiong, W., Mu, J., Guo, J., Lu, L., Liu, D., Luo, J., Li, N., Liu, J., Yang, D., Gao, H., Zhang, Y., Lin, M., Shen, S., Zhang, H., Chen, L., Wang, G., Luo, F., Li, W., Chen, S., ... Zhou, D. (2020). New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology*, 95(11), e1479–e1487.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010034>
- Xydakis, M. S., Dehgani-Mobaraki, P., Holbrook, E. H., Geisthoff, U. W., Bauer, C., Hautefort, C., Herman, P., Manley, G. T., Lyon, D. M., & Hopkins, C. (2020). Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(9), 1015–1016. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30293-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30293-0)
- Zambreanu, L., Lightbody, S., Bhandari, M., Hoskote, C., Kandil, H., Houlihan, C. F., & Lunn, M. P. (2020). A case of limbic encephalitis associated with asymptomatic COVID-19 infection. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 91(11), 1229–1230. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323839>
- Zhao, H., Shen, D., Zhou, H., Liu, J., & Chen, S. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology*, 19(5), 383–384. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
- Zhou, Y., Li, W., Wang, D., Mao, L., Jin, H., Li, Y., Hong, C., Chen, S., Chang, J., He, Q., Wang, M., & Hu, B. (2020). Clinical time course of COVID-19, its neurological manifestation and some thoughts on its management. *Stroke and Vascular*

Neurology, 5(2), 177–179. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000398>

Zhu, Z., Lian, X., Su, X., Wu, W., Marraro, G. A., & Zeng, Y. (2020). From SARS and MERS to COVID-19: A brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respiratory Research*, 21(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01479-w>

Zubair, A. S., McAlpine, L. S., Gardin, T., Farhadian, S., Kuruvilla, D. E., & Spudich, S. (2020). Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurology*, 77(8), 1018–1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>