

Manifestações Neurológicas da COVID-19

COVID-19 Neurological Manifestations

Cátia Carmona^{1*}, Sandra Sousa¹, Miguel Miranda¹

*Autor Correspondente/Corresponding Author:

Cátia Carmona [catia.carmona.castro@hospitaldecascais.pt]
Avenida Brigadeiro Victor Novais Gonçalves, 2755-009 Alcabideche, Portugal

Resumo

A COVID-19 é uma doença provocada por um coronavírus, o SARS-CoV-2, responsável, até ao momento, por mais de cem milhões de infetados em todo o mundo, com uma elevada taxa de mortalidade.

Esta doença caracteriza-se por um quadro gripal que pode evoluir para uma síndrome respiratória aguda (SARS). Desde os primeiros casos de doença em dezembro de 2019, foram descritas várias manifestações neurológicas. O mecanismo pelo qual o vírus atinge o sistema nervoso permanece pouco esclarecido, contudo as manifestações sugerem envolvimento do sistema nervoso central, periférico e muscular.

Os dados publicados são limitados visto resultarem de estudos observacionais e retrospectivos, com amostras de dimensão reduzida. Neste momento, estão em curso vários registos prospetivos que procuram apurar a verdadeira prevalência das manifestações neurológicas nesta doença, bem como desvendar os mecanismos responsáveis pelo neurotropismo do vírus e eventuais opções terapêuticas.

Até à data são desconhecidas as consequências neurológicas a longo prazo desta infeção viral.

O presente trabalho visa apresentar uma revisão narrativa das várias manifestações neurológicas associadas à COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; Manifestações Neurológicas; SARS-CoV-2

Abstract

COVID-19 is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which until now has been responsible for more than one hundred million people infected worldwide, with a considerable mortality reported.

Clinically characterized as a flu-like syndrome, severe cases of the disease can progress to an acute respiratory syndrome (SARS). Since early reports of SARS-CoV-2 infections in December 2019, several neurological manifestations of the disease have been described. Until today, the pathophysiology behind these neurological presentations of COVID-19 remains unclear, however case reports suggest both muscle, peripheral and central nervous systems involvement.

So far, published data is methodologically limited by small-sampled observational and retrospective studies. Several prospective reports are underway, aiming to estimate the real prevalence of neurological COVID-19 manifestations, to describe the mechanisms behind the virus neurotropism and to elucidate about possible therapeutic options.

To date, long-term neurological sequelae of this viral infection are still unknown.

This article aims to provide a descriptive review of the various COVID-19 neurological manifestations so far described.

Keywords: COVID-19; Neurologic Manifestations; SARS-CoV-2

¹. Unidade Funcional de Neurologia, Hospital de Cascais, Cascais, Portugal

Recebido/Received: 14/02/2021 - **Aceite/Accepted:** 18/02/2021 - **Publicado/Published:** 31/03/2021

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Lusíadas Scientific Journal 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and Lusíadas Scientific Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Introdução

Em dezembro de 2019, foram identificados, pela primeira vez, na cidade chinesa de Wuhan, os primeiros casos de uma doença provocada por uma nova variante de coronavírus associada a uma síndrome aguda respiratória. Em fevereiro de 2020, esta doença foi oficialmente designada COVID-19 (*coronavirus disease 2019*).

O número exponencial de doentes com COVID-19 e a sua distribuição geográfica por vários países levou a que a OMS fosse obrigada a declarar uma pandemia a 11 de março de 2020, justificando o confinamento de inúmeras cidades com o objetivo de mitigar a disseminação desta nova doença.

Até ao início de fevereiro de 2021, foram declarados 106 040 016 casos em todo o mundo, com registo de mais de 2 milhões de mortes por COVID-19 a nível mundial. Em Portugal, até essa data, existiam 761 906 casos de infeção e 13 954 mortes reportadas.¹

Clinicamente, a COVID-19 caracteriza-se por uma síndrome gripal associada a pneumonia com características atípicas. Desde o início da pandemia, foram vários os trabalhos que descreveram manifestações neurológicas nestes doentes, admitindo-se um eventual potencial neurotropismo do vírus SARS-CoV-2.

O SARS-CoV-2 é um beta-coronavírus pertencente à família *Coronaviridae*, sendo constituído por uma cadeia única de RNA. O seu reservatório animal parece ser o morcego, mas a infeção terá progredido para a espécie humana via outro animal selvagem intermediário,² embora o modo de transmissão ainda não esteja totalmente esclarecido.

O vírus infeta as células humanas, utilizando o recetor de membrana da enzima conversora da angiotensina-2, bloqueando a sua função. Esta proteína encontra-se expressa nas células das vias brônquicas e parênquima pulmonar, células do endotélio vascular, células gliais, renais e entéricas. Converte a angiotensina-2 em angiotensina, uma substância que tem propriedades vasodilatadoras, anti-proliferativas e antifibróticas. O bloqueio da conversão de angiotensina-2 em angiotensina induz um estado pró-inflamatório com aumento dos níveis de citocinas e de marcadores de inflamação. Esta resposta inflamatória sistémica potencia um estado protrombótico que, associada a disfunção endotelial com endotelite, contribui para um aumento dos eventos trombóticos.³ É responsável, também, pela rotura da barreira hemato-encefálica e consequente microgliose, astrogliose e ativação de linfócitos T no sistema nervoso central.

O mecanismo pelo qual o SARS-CoV-2 atinge o sistema nervoso permanece especulativo, existindo a possibilidade de disseminação por via hematogénica, com consequente desregulação do sistema imunológico, ou por via transsináptica, através da invasão direta dos filamentos da lâmina crivosa e nervo olfativo pelos vírus.⁴

Um estudo neuropatológico com 43 doentes com COVID-19 detetou RNA e outras partículas virais de SARS-Cov-2 em 53% dos doentes *post mortem*. Estes achados não se correlacionam

com a neuroinflamação descrita, que atinge preferencialmente o tronco cerebral e também não se relacionam com a gravidade da doença COVID-19.⁵

Os sintomas neurológicos da COVID-19 são mais frequentes em doentes internados e envolvem o sistema nervoso central, o sistema nervoso periférico e o músculo.⁶ Até à data, são desconhecidas as consequências neurológicas a longo prazo desta infeção viral.

1. Manifestações neurológicas da COVID-19

Artigos científicos publicados recentemente têm vindo a descrever os sintomas neurológicos desta doença em várias séries de doentes. Estes estudos têm-se mostrado limitados quer do ponto de vista metodológico, por serem sobretudo estudos observacionais e retrospectivos, quer pela dificuldade na recolha de dados referentes a sintomas de doentes com formas mais graves da doença.

A prevalência das manifestações neurológicas varia entre estudos, mas é tendencialmente mais significativa nas séries de doentes admitidos em unidade de cuidados intensivos. Na série de Mao e colegas com 214 doentes, 36,8% da amostra revelava manifestações neurológicas.⁶ Por sua vez, num registo espanhol de 841 doentes, este valor chegava aos 57,4%.⁷

As cefaleias, as alterações do olfato e paladar, as mialgias e a encefalopatia são os sintomas mais frequentemente reportados.⁴ No entanto, outras doenças como acidentes vasculares cerebrais, polineuropatias agudas e encefalomiélites também estão associadas à infeção.⁴ A própria insuficiência respiratória, que é comum nos doentes infetados, pode ter etiologia central.

1.1 Cefaleia

Sendo um sintoma inespecífico, é frequente na apresentação da doença com uma prevalência de cerca de 14%.^{6,7} As características da cefaleia não estão descritas nas várias séries de doentes, contudo parecem associar-se com frequência a tonturas e desequilíbrio.^{6,7} Na sua etiopatogénese, poderá estar a ativação do sistema nociceptivo pela cascada inflamatória.⁸

1.2 Alterações do olfato e paladar

A hiposmia com ou sem disgeusia transitórias são sintomas comuns na COVID-19, com prevalências muito díspares, variando nos estudos entre 5,6% e 80%.^{6,9}

Surgem nos primeiros 8 dias de doença e podem preceder os sintomas constitucionais, com recuperação no espaço de 4 semanas. Num estudo multicêntrico europeu com 417 doentes incluídos, 72,6% recuperaram a função em 8 dias.⁹

Estes sintomas habitualmente surgem na ausência de congestão nasal e sintomas constitucionais ligeiros. A sua frequência levou a que se considerasse o bulbo olfativo como a porta de entrada do vírus no sistema nervoso central por via retrógrada e transneuronal, atingindo o córtex olfativo e estruturas do

diencefalo. No entanto, estudos anatomopatológicos e de imagem sugerem que o processo de lesão axonal seja secundário à microangiopatia inflamatória do epitélio nasal.¹⁰

Na abordagem do doente, a presença destes sintomas deve levantar a suspeita diagnóstica.

1.3 Encefalopatia e síndrome confusional

É um sintoma comum nos casos mais graves de COVID-19, podendo afetar até 40% destes doentes. Relaciona-se com a hipoxia no contexto da doença respiratória, idade avançada e comorbilidades associadas e acarreta um pior prognóstico clínico.^{2,7} Uma avaliação anatomopatológica destes doentes descreveu um padrão de alterações semelhante à encefalopatia hipóxico-isquêmica e alterações atribuíveis a eventual doença neurodegenerativa pré-mórbida.

Os doentes internados em UCI (Unidade de Cuidados Intensivos) que sobreviveram à infecção por SARS-CoV-2 apresentam com frequência alterações executivas após a alta clínica, tendo sido demonstrada hipoperfusão do lobo frontal em estudos imagiológicos de perfusão.^{2,11}

De realçar que nos doentes idosos, a encefalopatia e a síndrome confusional pode ser a forma de apresentação da doença, visto serem menos frequentes os sintomas constitucionais neste grupo etário.

1.4 Mialgias

As mialgias são uma queixa frequente em doentes com COVID-19. A sua prevalência é muito variável entre séries de doentes com intervalos entre 3,36% e 64%.¹²

Na série de Wuhan, quando associada a elevação da creatinina quinase (CK), a prevalência de mialgias foi de 11%,⁶ tendo estes doentes mais frequentemente elevação dos marcadores de inflamação e leucopenia associada.

Desconhece-se se o envolvimento muscular se deve à inflamação sistémica ou a efeito direto do vírus.

1.5 Meningites, meningoencefalites, ADEM e encefalopatia necrotizante aguda

Está descrito um amplo espectro de meningoencefalites associado à infecção por SARS-CoV-2. O seu diagnóstico pode constituir um desafio, uma vez que, na maioria dos casos reportados, o vírus não foi detetado no LCR pelo método PCR-RT.¹³ As encefalites associadas ao SARS-CoV-2 apresentam, em termos clínicos e paraclínicos, alterações que são transversais a outras encefalites induzidas por diferentes agentes virais. Em termos clínicos, podem manifestar-se com febre, cefaleia, sinais de irritação meníngea, perturbação da consciência, sinais neurológicos focais e crises epiléticas. Podem, também, apresentar sinais de neuroinflamação no estudo do LCR ou no estudo de ressonância magnética cerebral.

O mecanismo fisiopatológico das encefalites associadas a infecção por SAR-CoV-2, é alvo de debate na literatura, tendo

sido propostos dois mecanismos possíveis: 1) envolvimento do sistema nervoso central mediado por citocinas, que ocorre de forma concomitante à infecção SARS-CoV-2, sendo este mecanismo o responsável pela maioria dos casos de encefalite descritos¹⁴; 2) envolvimento do sistema nervoso central por um mecanismo imunomediado - encefalites para-infecciosas pós-COVID-19 - que ocorre de forma diferida após a infecção por SARS-CoV-2, estando associado a casos mais raros de encefalites límbicas, encefalomielites disseminadas agudas (ADEM) e encefalopatia necrotizante aguda.¹⁵

As séries de encefalites relacionadas com o SARS-CoV-2 publicadas reportam ausência de alterações no estudo citoquímico do LCR e RT-PCR SARS-CoV-2 no LCR negativo na maioria dos casos.¹³ Títulos muito baixos de SARS-Cov-2 no LCR têm sido uma das explicações discutidas na literatura.¹⁶ Efetivamente, foi reportado um caso de um doente com infecção SARS-CoV-2, com manifestações neurológicas, em que a presença do vírus foi detetada por RT-PCR do tecido cerebral, em estudo *post-mortem*, tendo sido negativa no estudo do LCR.¹⁷

Os resultados dos estudos de RM cerebral publicados são variáveis, tendo sido descritos casos de encefalites sem alterações, com alterações heterogéneas e inespecíficas (hiperintensidades FLAIR múltiplas ou focais, corticais ou subcorticais, captação leptomeníngea) ou com alterações características de encefalite límbica, ADEM ou encefalopatia necrotizante aguda.¹³ Dada a ausência de deteção do vírus no LCR na maioria dos casos e a inespecificidade dos outros biomarcadores diagnósticos, impõe-se a necessidade de exclusão de outras etiologias.

1.5.1 Encefalites límbicas

Foram descritos casos de encefalites límbicas, que se distinguem dos outros tipos de encefalites associadas ao SARS-CoV-2, por apresentarem: instalação diferida dos sintomas neurológicos após início da doença por SARS-CoV-2; um padrão imagiológico com envolvimento preferencial das estruturas mesiais temporais em ressonância magnética (RM)-cerebral; e associação a casos mais graves de sintomatologia respiratória.¹³ Neste tipo de encefalites, é proposto um mecanismo fisiopatológico distinto mediado por auto-anticorpos, sendo consideradas encefalites autoimunes pós-COVID-19. Até ao momento, foi relatado um caso de encefalite mediada por anticorpos anti-rNDMA num adulto de 23 anos, após infecção SARS-CoV-2.¹⁸ Foram, também, descritos nove casos de encefalite com ataxia cerebelosa aguda e mioclonus com e sem opsoclonus, após infecção por SARS-CoV-2, entre os 44 e 83 anos de idade, portadores de RM cerebral e estudo de LCR normais.¹⁹ A maioria destas encefalites para-infecciosas autoimunes respondeu a terapêutica imunomoduladora com corticoterapia e/ou imunoglobulina endovenosa.

1.5.2 Encefalopatia necrotizante aguda (ENA)

Estão descritos, na literatura, dois casos de encefalopatia necrotizante aguda,^{20,21} correspondendo a doentes do sexo feminino entre os 55 e os 58 anos. A ENA é uma entidade rara que geral-

mente surge em idade pediátrica, relacionada com o vírus influenza e o herpes vírus, e distingue-se pela gravidade e rápida instalação e evolução dos sintomas. Os dois casos relatados na infeção por SARS-CoV-2 apresentavam quadros clínicos graves com depressão do estado de consciência. O estudo citoquímico do LCR foi normal, sendo a ausência de pleocitose um critério de diagnóstico para a ENA. Apenas em um dos casos se isolou o vírus SARS-CoV-2 no LCR através da RT-PCR na terceira amostra de LCR após 3 semanas do início dos sintomas. Ambos os casos apresentavam alterações imagiológicas sugestivas de ENA – lesões bi-talâmicas, lesões bilaterais dos lobos temporais mediais e regiões sub-insulares, assim como lesões no tronco cerebral. Foi administrado tratamento com imunoglobulina endovenosa, com resposta clínica favorável descrita num dos casos.

1.5.3 Encefalomielite disseminada aguda (ADEM)

A encefalomielite disseminada aguda é uma doença pós-infecciosa e autoimune, caracterizada por desmielinização do sistema nervoso central, envolvendo o encéfalo e a medula. Tem uma apresentação aguda e rapidamente progressiva de encefalopatia, crises epiléticas e sintomas neurológicos multifocais. Alguns casos de ADEM têm sido reportados com as manifestações clínicas a iniciarem-se dias a semanas após o início da infeção por SARS-CoV-2.^{13,15} Algumas séries sugerem que esta síndrome ocorre preferencialmente em casos com sintomas respiratórios mais graves.¹³ Os casos de ADEM pós-COVID-19 com alterações hemorrágicas na RM cerebral estão associados a pior *outcome* funcional e a uma maior taxa de mortalidade, apesar do tratamento imunomodulador.¹⁵ A maioria dos casos descritos de envolvimento medular em doentes com infeção SARS-CoV-2 surgem no contexto da ADEM, existindo apenas dois casos relatados de mielite isolada, sendo que um não apresentava alterações na RM e o outro não realizou RM.^{15,22} Os autores sugerem que estes casos são complicações para-infecciosas da COVID-19, tendo sido tratados com corticoterapia e imunoglobulina endovenosa.²²

1.6 Acidente vascular cerebral (AVC)

A incidência de AVC isquémico nos doentes com COVID-19 encontra-se aumentada, estando descritas incidências entre 1% e 6%. A ocorrência simultânea de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar é frequente.²³ Foram também descritos AVCs hemorrágicos e trombose venosa cerebral em associação com a infeção pelo SARS-CoV-2.

Vários são os mecanismos através dos quais a COVID-19 pode contribuir para o aumento desta incidência: resposta inflamatória sistémica à infeção com produção exagerada de citocinas, resposta imuno-mediada pós-infecciosa ou efeito direto do vírus no sistema arterial, induzindo aneurisma,²³ contribuindo para a trombogénese e promovendo a instabilidade de placas ateromatosas existentes. A própria doença respiratória grave com hipoxia associada contribui para este aumento quer através do menor aporte de oxigénio a nível cerebral quer potenciando o aparecimento de cardiopatias embolígenas.

Os acidentes vasculares cerebrais (AVC) isquémicos associados à COVID-19 tendem a ser clinicamente mais graves e mais incapacitantes e associam-se a uma maior mortalidade.^{24,25} É comum a sua instalação durante o internamento, e o tempo médio desde a infeção até ao diagnóstico de AVC é de 10 dias. Associam-se a aumento dos D-dímeros séricos, fibrinogénio e anticorpos anti-fosfolipídicos.^{4,23} A sua incidência é maior nos doentes mais velhos, com doença respiratória mais grave e naqueles que apresentam fatores de risco vascular conhecidos. No entanto, em doentes jovens e sem fatores de risco vascular é frequente a oclusão de grandes vasos intra ou extracraniana, envolvimento de múltiplos territórios vasculares e associação a hemorragia cerebral, quer por transformação hemorrágica do enfarte quer ocorrendo à distância.²³

Os sintomas neurológicos dependem da localização da lesão, mas é frequente a encefalopatia ser a sua forma de apresentação.²³

Quanto à etiologia, a maioria dos AVCs foram classificados como criptogénicos, seguidos pela etiologia cardioembólica.²⁶ Para este facto contribui um grande número de AVCs com investigação incompleta pela dificuldade na realização dos exames complementares de diagnóstico inerente à pandemia.²⁶ O aumento da prevalência de oclusão de grande vaso habitualmente visto em AVCs mais extensos, pode também ser um efeito da menor procura dos serviços de emergência médica por doentes com AVC *minor*.²³

Com menor frequência, foram descritos casos de hemorragia cerebral. O mecanismo fisiopatológico permanece desconhecido, mas a elevada afinidade do SARS-Cov-2 para os recetores da enzima conversora da angiotensina-2 pode contribuir, em conjunto com a resposta inflamatória, para o aumento dos valores de tensão arterial e rotura da parede arterial.²⁶ A trombocitopenia presente em doentes mais graves pode também ter um papel etiológico.²⁷

A trombose venosa cerebral é uma complicação rara com uma frequência de 0,08%.²⁸ Manifesta-se por sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, podendo apresentar-se clinicamente na forma de crises convulsivas, encefalopatia e/ou sinais neurológicos focais. Ocorre desde o início da sintomatologia sistémica até às 8 semanas depois da infeção. O diagnóstico assenta num elevado grau de suspeição e em exames angiográficos com aquisição do tempo venoso por tomografia computadorizada ou ressonância magnética.²⁹ Numa meta-análise recentemente publicada, os doentes com COVID-19 e trombose venosa cerebral têm frequentemente envolvimento do sistema venoso profundo e de múltiplos seios venosos.²⁸

1.7 Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

A SGB é uma doença monofásica e heterogénea que se apresenta de forma aguda, com fraqueza muscular progressiva e hiporreflexia, sintomas sensitivos, envolvimento de pares cranianos, podendo evoluir com falência respiratória em cerca de 20% dos casos.³⁰

Resulta de uma resposta imune a uma infeção prévia que, através de mimetismo molecular, se dirige contra componentes do nervo periférico – mielina ou axónio – condicionando as formas de apresentação desmielizantes e axonais da SGB.³⁰ A identificação de uma infeção prévia ocorre na maioria dos casos, sendo a infeção pelo *Campylobacter jejuni* a mais frequentemente associada, seguida pelo vírus *Epstein-Barr*, citomegalovírus, vírus *Influenza A*, *Haemophilus influenza* e vírus *Zika*.³⁰

Vários estudos sugerem que a infeção por SARS-CoV-2 pode desencadear a SGB, na fase aguda ou semanas após a resolução da COVID-19. A sua prevalência permanece desconhecida e pensa-se que poderá ser subdiagnosticada, uma vez que os sintomas podem ser erradamente atribuídos a uma miopatia da doença crítica nos doentes internados em unidade de cuidados intensivos ou à doença sistémica.

Na literatura, estão descritos mais de 40 casos de SGB em associação à infeção COVID-19. A maioria dos casos iniciou manifestações neurológicas cerca de 11 dias (3-28 dias) após a infeção por SARS-CoV-2.³¹ Os casos de SGB que surgiram mais cedo, na fase de doença ativa por SARS-CoV-2, geralmente apresentaram febre associada e existem dois casos descritos em que o SGB fez parte do quadro de apresentação clínica da infeção por SARS-CoV-2.^{31,32}

A maioria dos casos surgiram em doentes do sexo masculino (65%) e naqueles com mais de 50 anos de idade (> 90%).^{33,34} Em termos clínicos, estes doentes apresentaram disestesias nas extremidades, fraqueza muscular ascendente, evoluindo com paraparésia ou tetraparésia, arreflexia osteotendinosa, ataxia, envolvimento de pares cranianos (diplegia facial, disfagia, oftalmoplegia externa) e falência respiratória com necessidade de ventilação num terço dos casos.³¹⁻³³

A polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda foi a forma mais comum de apresentação do SGB, seguindo-se pela neuropatia axonal sensitivo-motora aguda, a síndrome de Miller Fisher e a neuropatia axonal motora aguda.³¹

Os dados demográficos e a apresentação clínica da SGB-COVID-19 difere, em determinados aspetos, dos casos de SGB descritos na era pré-pandémica: a) atinge indivíduos de faixa etárias superiores (57-60 anos *versus* 40 anos)³⁴; b) a frequência de envolvimento de pares cranianos é significativamente mais alta (47% *versus* 5%)³⁵; c) a necessidade de ventilação por falência respiratória é superior, para a qual contribuirá, também, a presença de uma pneumonia concomitante.³³

Em nenhum dos casos testados se isolou o vírus no LCR através da RT-PCR, contudo a maioria (> 70%) apresentava dissociação albumino-citológica do LCR.³¹ A deteção de anticorpos antigangliosídeos foi baixa, existindo apenas 3 casos relatados: num doente com síndrome de Miller Fisher e anticorpos anti-GD1b³⁶; um doente com polineuropatia craniana, arreflexia sem ataxia e anticorpos anti-GD1b³⁶ e um doente com síndrome de Miller Fisher e anticorpos anti-GM1.³⁷

A imunoglobulina endovenosa (IgIV) foi a terapêutica escolhida para maioria dos casos descritos, poucos relatos existem de tratamento com plasmafereze ou terapêutica combinada.^{32,33} Uma das preocupações inerentes ao uso de IgIV relaciona-se com o seu risco pró-trombótico, que não pode ser negligenciado particularmente na COVID-19 que já está por si só associada a estados de hipercoagulabilidade. Contudo, até ao momento, não foram descritas complicações associadas à IgIV nos doentes infetados por SARS-CoV-2, sendo preferida à plasmafereze dado o risco de instabilidade hemodinâmica desta última. Poucos dados existem sobre a recuperação dos doentes com SGB-COVID-19, contudo algumas publicações apontam para graus variáveis de melhoria em cerca de 70% dos casos até às 8 semanas após o tratamento.³³

Conclusão

O espectro de manifestações e principais doenças neurológicas associadas à COVID-19 é vasto, como descrito ao longo deste artigo. Contudo, ainda estão por conhecer as implicações neurológicas da infeção a longo prazo.

Todos os clínicos em geral e, em particular, os neurologistas devem estar sensibilizados e atentos às eventuais manifestações neurológicas da doença de forma a que seja possível um diagnóstico atempado com instituição precoce de terapêutica dirigida.

Dada as limitações dos estudos publicados, os dados obtidos não permitem, com facilidade, distinguir as complicações neurológicas inespecíficas causadas pela doença sistémica grave, daquelas causadas diretamente pelo vírus ou indiretamente por um mecanismo autoimune para-infeccioso. Para responder a estas questões, encontram-se em curso vários registos internacionais e estudos prospetivos que têm como objetivo conhecer a incidência e fisiopatologia das manifestações e doenças do foro neurológico associada à COVID-19.

Responsabilidades Éticas

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

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

Proveniência e Revisão por Pares: Comissionado; sem revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

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

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

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

ORCID iD: Cátia Carmona <https://orcid.org/0000-0002-3904-5842>

Referências

- COVID-19 Map [Internet]. John Hopkins Coronavirus Resource Center; 2019 [cited 2020 Feb 12]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/>.
- Román G, Spencer S, Reis J, Buguet A, Faris M, Katrak S, et al. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci.* 2020;414:116884. doi: 10.1016/j.jns.2020.116884.
- Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2 - the story so far. *Nat Rev Neurol.* 2021;1-2. doi: 10.1038/s41582-020-00453-w.
- Ellul M, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael B, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19:767-83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
- Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Spherhake J, Schroder A, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020;19:919-29. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Romero-Sánchez C, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sanchez-Larsen A, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology.* 2020;95:e1060-e1070. doi: 10.1212/WNL.00000000000009937.
- Costa A, Silva-Pinto A. Neurological Manifestations and COVID-19. *Acta Med Port.* 2020;33:787-8. doi: 10.20344/amp.14773.
- Lechien J, Chiesa-Estomba C, De Siati D, Horoi M, Le Bon S, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277:2251-61. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- Kirschenbaum D, Imbach L, Ulrich S, Rushing E, Keller E, Reimann R, et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet.* 2020;396:166. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31525-7.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenk M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;382:2268-70. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- Harapan B, Yoo H. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol.* 2021(in press). doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10406-y>.
- Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, Zotto E, Magni E, Giuli V, et al. The clinical spectrum of encephalitis in COVID-19 disease: the ENCOVID multicentre study. *J Infect Dis.* 2021;223:28-37. doi: 10.1093/infdis/jiaa609.
- Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J, et al. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Paterson R, Brown R, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and a laboratory findings. *Brain.* 2020;143:3140. doi: [org/10.1093/brain/awaa240](https://doi.org/10.1093/brain/awaa240).
- Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020;88:945-6. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017.
- Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon R, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-Cov2). *J Med Virol.* 2020;92:699. doi: 10.1002/jmv.25915.
- Panariello A, Bassetti R, Radice A, Rossotti R, Puoti M, Corradin M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report. *Brains Behav Immun.* 2020; 87:179. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.054.
- Foucard C, San-Galli A, Tarrano C, Chaumont H, Lannuzel A, Roze E. Acute cerebellar ataxia and myoclonus with or without opsoclonus: a parainfectious syndrome associated with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2021. doi: 10.1111/ene.14726.
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* 2020. 296:E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
- Virhammar J, Kumlien E, Fallmar D, Frithiof R, Jackmann S, Skold M, et al. Acute necrotizing encephalopathy with SARS-CoV-2 RNA confirmed in cerebrospinal fluid. *Neurology.* 2020;95:445-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000010250.
- Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv* 2020.03.16.20035105. doi: 10.1101/2020.03.16.20035105.
- Katz J, Libman R, Wang J, Sanelli P, Filippi C, Gribko M, et al. Cerebrovascular Complications of COVID-19. *Stroke.* 2020;51:e227-e231. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031265.
- Tan Y, Goh C, Leow A, Tambyah P, Ang A, Yap E, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;1-9. doi: 10.1007/s11239-020-02228-y.
- Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, Guo Y, Li W, Xiong J, et al. Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke* 2020;51:e254-e258. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031208.
- Spence J, de Freitas G, Pettigrew L, Ay H, Liebeskind D, Kase C, et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49:451-8. doi: 10.1159/000509581.
- Wang Z, Yang Y, Liang X, Gao B, Liu M, Li W, et al. COVID-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management. *Front Neurol.* 2020;11:571996. doi: 10.3389/fneur.2020.571996.
- Baldini T, Asioli G, Romoli M, Dias M, Schulte E, Hauer L, et al. Venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021. doi: [doi: 10.1111/ene.14727](https://doi.org/10.1111/ene.14727).
- Harapan B, Yoo H. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol* 2021;1-13. doi: 10.1007/s00415-021-10406-y.
- Leonhard S, Mandarakas M, Gondim F, Bateman K, Ferreira M, Cornblath D, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:671-683. doi: 10.1038/s41582-019-0250-9.
- Rahimi K. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: an overview of the reports. *Neurol Sci.* 2020;41:3149-56. doi: 10.1007/s10072-020-04693-y.
- Gittermann L, Valenzuela S, Giacoman A. Relación entre COVID-19 y síndrome de Guillain-Barré en adultos. Revisión sistemática. *Neurología.* 2020. doi: 10.1016/j.nrl.2020.07.004.
- Cares J, Castoro R, Simmons Z, Scelsa S, Lewis R, Ahlawat A, et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve.* 2020;62:485-91. doi: 10.1002/mus.27024.
- Baig A. Updates on What ACS Reported: Emerging Evidences of COVID-19 with Nervous System Involvement. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:1204-5. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00181.
- Assini A, Benedetti L, Di Maio S, Schirinz E, Del Sette M. New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barré syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases. *Neurol Sci.* 2020;41:1657-8. doi: 10.1007/s10072-020-04484-5.
- Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Manas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020;95:e601-e605. doi: 10.1007/s10072-020-04484-5.
- Lantos J, Strauss S, Lin E. COVID-19-Associated Miller Fisher Syndrome: MRI Findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41:1184-6. doi: doi.org/10.3174/ajnr.A6609.