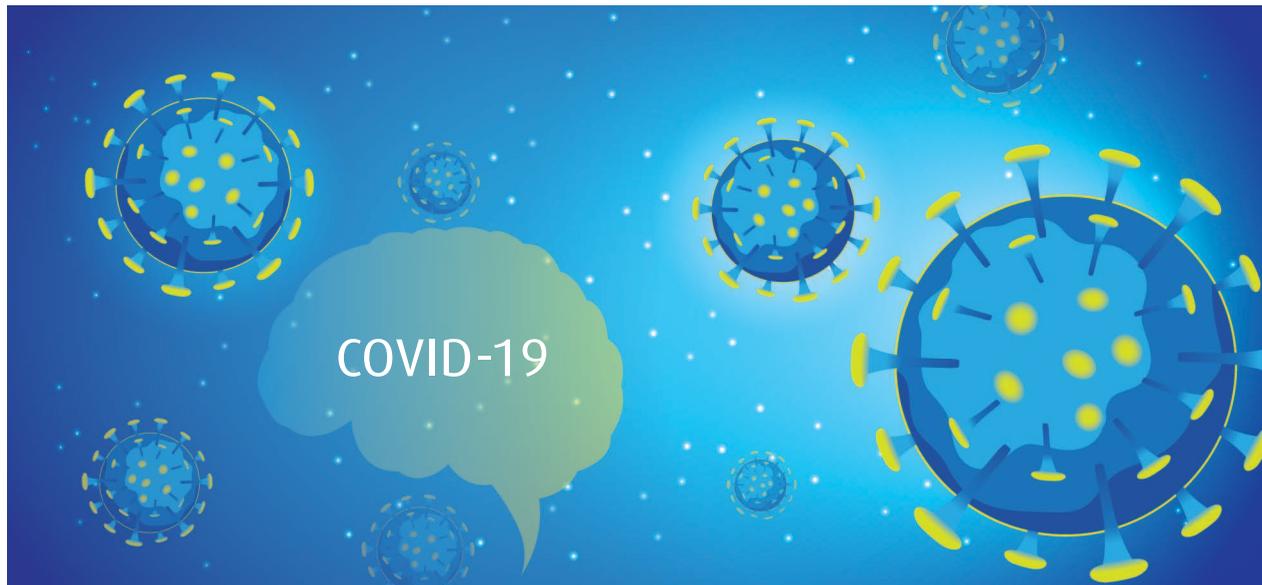


# Sinapse<sup>®</sup>

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia  
Journal of the Portuguese Society of Neurology

ISSN: 1645-281X - E-ISSN: 2184-4240



## **Editorial**

Pandemia COVID-19: Mitigação de uma Injustiça

## **Artigos de Revisão/Review Articles**

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

Defeito Cognitivo e COVID-19

## **Artigos de Perspetiva/Perspective Articles**

Tratamento Farmacológico da COVID-19 e Tratamento da Crise de Enxaqueca

Tratamento Farmacológico da COVID-19 e da Cefaleia em Salvas

Prevenção de Cefaleias e Nevralgias Durante a Pandemia COVID-19

Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina (CGRP) e SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 e Esclerose Múltipla

Doença de Parkinson no Contexto da pandemia COVID-19

SARS-CoV-2, COVID-19 e Epilepsia

COVID-19 e Acidente Vascular Cerebral

## **Recomendações/Recommendations**

Doenças do Espectro da Neuromielite Óptica e COVID-19

## **Orientações Clínicas/Guidelines**

Orientações Clínicas para a Abordagem de Doentes Neuromusculares Durante a Pandemia COVID-19



# Sumário/Table of Contents

## Editorial

- 5 **Pandemia COVID-19: Mitigação de uma Injustiça**  
*COVID-19 Pandemics: Mitigating an Injustice*  
José Barros

## Neurologia Geral

- 9 **Manifestações Neurológicas em Doentes com Infecção por SARS-CoV-2**  
*Neurologic Manifestations in SARS-CoV-2 Infected Patients*  
Bruno Silva, André Jorge, Isabel Luzeiro

## Cognição

- 17 **Defeito Cognitivo e COVID-19**  
*Cognitive Defect and COVID-19*  
José Manuel Araújo, Mariana Branco, Álvaro Machado

## Cefaleias

- 23 **Tratamento Farmacológico da COVID-19 e Tratamento da Crise de Enxaqueca**  
*Pharmacological Treatment of COVID-19 and Treatment of Migraine Crisis*  
Sara Machado
- 26 **Tratamento Farmacológico da COVID-19 e da Cefaleia em Salvas**  
*Pharmacological Treatment of COVID-19 and Cluster Headache*  
Sara Machado
- 28 **Prevenção de Cefaleias e Nevralgias Durante a Pandemia COVID-19**  
*Prevention of Headache and Neuralgia During the COVID-19 Pandemic*  
Liliana Pereira
- 30 **Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina (CGRP) e SARS-CoV-2**  
*Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and SARS-CoV-2*  
Filipe Palavra

## Doenças Desmielinizantes

- 34 **Doenças do Espectro da Neuromielite Óptica e COVID-19**  
*Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and COVID-19*  
Maria José Sá
- 37 **SARS-CoV-2 e Esclerose Múltipla**  
*SARS-CoV-2 and Multiple Sclerosis*  
João Cerqueira

## Doenças do Movimento

- 39 **Doença de Parkinson no Contexto da Pandemia COVID-19**  
*Parkinson Disease in the Context of the COVID-19 Pandemics*  
Rita M Simões, José Vale

## Epilepsia

- 43 **SARS-CoV-2, COVID-19 e Epilepsia**  
*SARS-CoV-2, COVID-19 and Epilepsy*  
Pedro Guimarães, Paulo Coelho

## Doenças Neuromusculares

- 50 **Orientações Clínicas para a Abordagem de Doentes Neuromusculares Durante a Pandemia COVID-19**  
*Guidelines for Management of Patients with Neuromuscular Disorders During COVID-19 Pandemic*  
Isabel Conceição, Catarina Falcão de Campos, Miguel Oliveira Santos, Mamede de Carvalho

## Doença Vascular Cerebral

- 55 **COVID-19 e Acidente Vascular Cerebral**  
*COVID-19 and Stroke*  
José M Ferro

- 56 **Instruções aos Autores e Políticas Editoriais / Instructions for Authors and Editorial Policies**

**Órgão oficial/Affiliations:**

- Sociedade Portuguesa de Neurologia
- Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia
- Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral
- Sociedade Portuguesa de Cefaleias
- Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento
- Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares
- Sociedade Portuguesa de Neuropatologia
- Sociedade Portuguesa de Neuropediatria
- Liga Portuguesa Contra a Epilepsia
- Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências
- Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla
- Associação Portuguesa de Electrofisiologia e Neurofisiologia Clínica
- Conselho Português para o Cérebro

**Director/Director:**

Isabel Luzeiro (Presidente da Sociedade Portuguesa de Neurologia), Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Editor-Chefe/Editor-in-Chief:**

Catarina Resende Oliveira, Centro de Neurociências de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Editores Associados/Associate Editors:**

**Isabel Luzeiro**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Filipe Palavra**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Miguel Rodrigues**, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

**José Vale**, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

**Isabel Pavão Martins**, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Elsa Parreira**, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal

**Cristina Januário**, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Maria José Sá**, Centro Hospitalar e Universitário de S. João, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal

**João Lemos**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Mamede de Carvalho**, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Teresa Coelho**, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

**Manuel Melo Pires**, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

**Patrícia Canhão**, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**António Martins da Silva**, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

**Conselho Editorial/Editorial Board:**

**Dra. Isabel Luzeiro**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Dr. Filipe Palavra**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Dr. José Vale**, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal  
**Prof. Doutor José Barros**, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

**Prof. Doutora Isabel Pavão Martins**, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Prof. Doutor Miguel Viana Baptista**, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental e Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Prof. Doutor Mamede de Carvalho**, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Prof. Doutor António Martins da Silva**, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

**Prof. Doutora Cristina Januário**, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Prof. Doutor José Pereira Monteiro**, i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal

**Prof. Doutora Teresa Coelho**, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

**Prof. Doutora Raquel Gil-Gouveia**, Hospital da Luz e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Prof. Doutor Vítor Oliveira**, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Prof. Doutor José Pimentel**, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Consultora de Estatística/Statistical Consultant:**

**Maria Carolina Silva**, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

**Editor Técnico/Technical Editor:**

**Helena Donato**, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Assistente Editorial/Editorial Assistant:**

Ana Catarina Lopes

**Propriedade, Edição e Administração/**

**Property, Editing and Management:**  
Sociedade Portuguesa de Neurologia

**Open Access:**

A revista SINAPSE® está licenciada com uma Licença Creative Commons - Atribuição-Não Comercial-Sem Derivações 4.0 Internacional.  
 SINAPSE is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International License.

CC BY NC ND

**Periodicidade/Periodicity:**

Trimestral

**Versão electrónica/Electronic version:**

www.sinapse.pt

**Indexação/Indexing-Abstracting:**

EMBASE - Elsevier  
 SCOPUS - Elsevier  
 IndexRMP

**Contactos/Editorial Contacts:**

Sociedade Portuguesa de Neurologia  
 Trav. Álvaro Castelões, nº 79-2º andar-sala 9  
 4450-044 Matosinhos, Portugal

**Tm.:** +351 933 205 202

**Correio electrónico/Email:** sinapse.spn@gmail.com

**Design/Publishing:**

Next Color, Porto

**Imagem de capa:** ilustração COVID-19 elaborada por Next Color, Porto

**Produção gráfica/Graphic production:** Porto

**Registo/Register:** Isenta de registo por não estar à disposição do público em geral (Despacho da ERC em 05/12/2012)

Impressa em papel ecológico e livre de cloro, papel não ácido/Printed in acid-free paper.

**Registo de Marca/Trade Mark:** 358 268 (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)

**ISSN:** 1645-281X

**E-ISSN:** 2184-4240

**Depósito Legal/Legal Deposit:** 172 674/01

**Tiragem/Edition:** 2000 exemplares/2000 units

**Preço unitário/Price per number:** 10€

**Assinatura anual/Annual subscription:** 15€

A SINAPSE® está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) [www.publicationethics.org](http://www.publicationethics.org)  
 This journal subscribes to the principles and guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) [www.publicationethics.org](http://www.publicationethics.org)

**Revista Oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia**  
 (www.spneurologia.com)

**Official Journal of the Portuguese Society of Neurology**  
 (www.spneurologia.com)

# Editorial

José Barros<sup>1,2</sup>

1-Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal.

2-Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

## Pandemia COVID-19: Mitigação de uma Injustiça COVID-19 Pandemics: Mitigating an Injustice

Cismaram que escreveria este editorial, talvez porque dei notícia de angústias e peripécias vividas na pandemia durante as semanas duras da Quaresma.

Os tempos estão bons para golpes de asa, eloquência, inteligência, criatividade, humor, generosidade, opinião, palpite, dúvida, hesitação, contradição, mitificação, mistificação, deselegância, demagogia, boato, preconceito, injustiça, perfídia, ardil e má-fé. As expressões brotam em torrentes, assinadas, anónimas ou apócrifas, viperinas, assertivas ou insossas, em todas as línguas, idiomas e dialetos. Não tem muito mal esta usança antiga, que sempre aflora nas guerras e nas pestes. A liberdade de expressão é o nosso bem.

Nada sabemos sobre o futuro. Escrevemos na água. Escolhi contar-lhes uma injustiça particular.

Na televisão do café *Schurmann* já passaram reclames de verão, um fora-de-jogo milimetricamente revisto pelo VAR, adolescentes tresmalhados em Albufeira e uma mata em chamas. O rodapé dá conta de picos de incidência em países grandes, surtos por todo o lado e miríades de mortos. Na esplanada está um homem moreno, com o cabelo grande, desordenado por uma risca disfarçada, trajando casaco *ped-de-poule* esverdeado, calças de bombazina mostarda e máscara cirúrgica à van Gogh, tudo em descombinação perfeita. Rabisca umas curvas epidemiológicas na contracapa do *Público*, limitadas por um eixo vertical roxo, que vai do *Bartoon* à careca dissimulada do Rui Tavares. O marcador de feltro verde leva a abcissa desde o jornal ao tampo metálico da mesa, trespassando cartesianamente o toalhete acetinado dos cafés Delta. As tintas alastram caprichosamente em pingos de melão e em gotas de álcool-gel, simulando notáveis diagramas de dispersão.

— Já sabe os números da DGS, doutor? — perguntou o senhor Jorge, concessionário do café.

— Dou 11 valores, o que para abóbora nem é mau!... É espanhol e foi mal descongelado. Leva um *Suf-*, e é porque está bom tempo.

— É o melhor melão deste ano! Vale 17 valores. O senhor até desanima a gente...

Estavam neste *déjà vú*, revisitado em cada verão, quando chegou uma senhora de meia-idade, em pezinhos de lã, segredando:

— Preciso muito de falar contigo. A nossa equipa está desenhar um estudo de imunidade...

— Não tenho culpa, nem interessa.

— Está a ficar muito giro, temos imensas colaborações. HLA em doentes recuperados e em controlos sem COVID-19.

— À 10ª aula suspenderam a matrícula aos dignitários da nação. Com quantos mapas, quadros, gráficos e tabelas terão levado?

— Desconversas, mas há de ouvir-me...

— Porque não estudas o HLA do próprio vírus? A inexistência não está provada. Dou-te o título: *O HLA não existe no RNA*. É só passá-lo para inglês...

— Há dias em que não se pode falar contigo.

— Todos.

A senhora de meia-idade partiu com naturalidade, sabendo ambos que voltaria mais tarde.

### Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 2, abril-junho 2020. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) Editorial, published in Sinapse, Volume 20, Number 2, April-June 2020. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.

Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Correspondência:

José Barros  
Departamento de Neurociências  
Hospital de Santo António  
Centro Hospitalar Universitário do Porto  
Largo do Prof. Abel Salazar  
4099-001 PORTO, Portugal  
[jb.neuro@chporto.min-saude.pt](mailto:jb.neuro@chporto.min-saude.pt)

**Publicado / Published:** 2020-07-13

**DOI:** <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/COVID19/Barros/J/2020>

Outros peregrinos foram aparecendo, tentados pelos novos fluxos *fast-track* e pelo *RESEARCH 4 COVID-19* da FCT.  
— É como o bacalhau: dezenas de tachos, milhares de receitas. Outra corrida, outra viagem... Temos COVID-19 à *la carte* nas ciências, tecnologias, artes, armas e letras. Há muita malta em teletrabalho, com *Internet* à borla... Deu nisto.

— O doutor já não quer saber da ciência? – perguntou o Rui, sobrinho do senhor Jorge.

— Já não abro o correio, nem o *Google*, nem a televisão. Tenho o *router* desformatado. Espero que o Dr. Bento venha para o consertar. Se o... diga lá o nome!... Isso! Se o Boris deixar a malta vir de férias.

*Router* à parte, ali todos sabiam que na pasta paralelepipedica de couro preto, modelo *executivo 007* dos anos 80, estavam artigos anotados, papéis com ideias, rascunhos especulativos, cartões com notas pragmáticas, além de renovadas exposições ao município contra o abate de dois plátanos na rua de Gondarém e de uma araucária na rua do Molhe. Aqueles ferrolhos metálicos, que já foram automáticos e dourados, não tardariam a abrir-se.

— Vou juntar outra mesa, para ficarem mais à vontade — disse e fez o senhor Delfim, pai do Rui.

Os peregrinos e o doutor concordaram, discordaram, marralharam e barafustaram. O doutor chegou mesmo a usar raros palavrões, infalivelmente suprimidos por quaisquer presenças femininas. Lá foram partindo, com ideias palpitantes ou as desilusões do costume.

O senhor Jorge resgatava a mesa, num rebate de consciência pelo delito de proximidade, quando apareceu uma jovem inquieta e esbaforida, como se a cidade ardesse.

— Venha comigo ver uma rapariga à UCIP. Ande daí, por favor!

— Fui médico.

— Encefalopatia aguda difusa, ventilada, com tudo normal. Testou positivo para COVID-19.

— Cutâneo-abdominais, sensibilidades do períneo e tónus do esfíncter anal?

— Está a arranjar pretextos. O senhor desespera um santo! A sério... Não acredito nisto!

— Quem está de serviço é o senhor Bastos? Não tenho paciência. Só falo com o nosso amigo... diga lá o nome.

— Dr. Carneiro! O senhor está farto de saber que já nenhum dos dois trabalha cá. Livra!... O caso é da Dr.ª Irene, que também está doente.

— Siga, mas é a última vez! Ponha na conta, senhor Jorge, mas só pago 1 euro pela fatia de cabaça.

Caminharam apressados nas novas rotas de riscos no chão e sinais no teto, seguranças rigorosas e álcool nas mãos, até ao fadário das vestimentas de proteção individual. A doente foi observada e os exames revistos, à parte teatralidades variadas. Não souberam o que dizer, mas isso já lhes tinha acontecido noutros casos.

— Quero o Dr. Romeu a olhar para a ressonância e um novo líquido. Os mensageiros vão registar o *Totobola* e quando chegam ao laboratório as células estão mortas! Leve os tubos em mão à Dr.ª Fernanda, que ela já sabe: amostras para Oxford, ao cuidado da Dr.ª Isabel, para o Zé Manel do INSA e para a minha arca. Líquor e sangue, claro.

— E a revisão terapêutica? A rapariga está com sete fármacos. Os autores dizem que o remdesivir...

— Suspenda tudo! Fica só com a tiamina. E, quais autores? Os da ciência universal?

— Não corto a dexametasona! – resmungou a jovem, que também tinha mau feitio, uma qualidade comum naquela tribo.

— A minha *velha amiga* deixa!... Essa deixe ficar.

No dia seguinte almoçou numa casa de pasto da travessa do Carmo, onde mandava a Guidinha, uma empregada implacável, zeladora da *mesa do senhor doutor*, coisa que não caía bem a ninguém. Eram raros os comensais que podiam lá sentar-se, mesmo em cadeiras subalternas. Alguns clientes assíduos tinham recantos vagamente cativos, mas de um grau menor, sem grandes garantias.

— Senhor Constantim, olhe a sopa do doutor! — gritou a Guidinha.

— Outra vez caldo com unha de porco! Sempre a escaldar o polegar na minha canja... — protestou o doutor.

— Mande-o bugiar, Constantim. É difícil equilibrar um prato de canja quente. Não pode por-lhe a mão por baixo... — disse de lá do fundo o advogado amigo.

— A oponência do polegar é uma marca da espécie, mas os males começam na cadeia alimentar, com o porco à cabeça e com os cabeças de porco — irritou-se o doutor.

O amigo jornalista, impregnado de conhecimento, meteu-se na conversa:

— Inventaste isso na terra do Torga, com a benção do Zé Gil. Uma tal doença *neuro-qualquer-coisa do reino do maravilhoso*. Os estudos até meteram radiografias aos presuntos da paróquia. Constou-me que desembolsaste umas massas para o restauro da capela, por conta dessas cumplicidades.

— Não foi em São Martinho, nem da Anta, nem inventei nada. Aristóteles viu os parasitas nos porcos e a cisticercose já era conhecida no homem do renascimento. Ajudou-me o senhor José João, homem de sete ofícios e matador de porcos. Os *jornaleiros* desta quelha não acertam uma...

— Falaram em José Gil, o filósofo? Presumo que estudaram a dimensão epistemológica da suinofobia. É que na teologia parece-me um tema muito singelo. Moisés proscreeu o porco por não ruminar, apesar de ter o casco fendido. Começo a interessar-me pelo tal parasita — pensou em voz alta um conhecido intelectual generalista.

— Qual filósofo? O senhor era o pároco da capela de Feitais, na freguesia de Souto Maior. Padre Gil, José Gil, irmão do padre António Gil, também de Sabrosa. Apresentou-me às gentes da aldeia durante a missa do meio-dia.

— Bem, eu interessei-me pela obra do filósofo Gil, José Gil, irmão do também filósofo Fernando Gil — demarcou-se o conhecido intelectual generalista.

— E eu pelo Gilberto Gil, pelo Gil Eanes e até pelo Ramalho Eanes! Saia-se a cabeça de pescada, Guidinha! — mandou o doutor.

— Hoje não há cabeça de pescada! A peixeira falhou-nos...

— Peixeira? Todos sabem que o peixe aqui da tasca vem da *Makro!*...

— Tenho ali uma truta que é uma beleza! — atreveu-se o senhor Constantim.

— Pescou-a o meu amigo Calvo no rio Bessa!... De certeza! — ironizou o doutor.

— Essa truta salmonada é dos viveiros Bessa da Noruega ou do Canadá... Ouve cá, tu não eras mais de caça? — picou-o um deputado cínico, em gozo prolongado do fim de semana.

O doutor deixou-se picar e zangou-se a sério com o político:

— Não pescas puto destas matérias. Larguei a caça, porque o guincho de coelho ferido começou a fazer-me mal. Um dia olhei bem para uma ninhada de 13 perdigotos gordos e deixei de mandar chumbo às perdizes. E, todo o peixe que pesco é logo devolvido à água. Quase todo... Agora, vocês andam a estragar as leis da pesca de rio. És rapaz para estar metido nisso. Não estudam, nem perguntam.

Chegou a truta, com o ar certinho do *Corte Inglês*.

— Decapitada e escalada! É assim que estragam o peixe. Esta moda miserável já chegou a Leça e a Matosinhos... Um dia metem lombos de truta no *passé-vite*. Traga-me um prego em pão, sem aditivos!... Pronto, deixe lá ficar a faneca...

O conhecido intelectual generalista ensaiou uma síntese brilhante, com rasgos de erudição:

— A falta da peixeira, o desleixo do deputado e o acriticismo do grelhador de trutas podem encaixar-se na *síndrome da não inscrição*. É um conceito sobre nós, os portugueses, muito desenvolvido pelo José Gil. Sabia disso, Guidinha?

— Os doutores dizem coisas de caixão à cova! Então essa é de escacha-pessegueiro... Não tendes é que fazer, nem coisas sérias em que pensar. Donde veio este andaço é que não descobris. Foram os chineses, mas não quereis dizer... Sois todos contra a América.

— Cadeia alimentar. A resposta tem de ser procurada na cadeia alimentar — setenciou o doutor.

— Parece-me fácil fazer um antibiótico para um bicho que morre com sabão *Clarim* — gracejou um procurador, tentando fundir duas piadas já com barbas.

Não gargalharam, ninguém sorriu e a Guidinha revoltou-se:

— Parece-lhe que o sabão *Clarim* é mau? A minha mãezinha fazia barreiras de cinza fervida, mas agora é tudo fidalgo!

— Coada de cinza de um carvalho-alvarinho com 300 anos vai entrar no ensaio que estamos a montar em Vilar de Perdizes. Noutros braços entram a chã de flor de sabugueiro, o licor de carqueja e o veneno de lacrau. O placebo já foi extraído de uma macedónia de ervas. O meu amigo padre Fontes não aceitou incluir rezas, nem ladainhas. Não quer maçadas com o bispo de Vila Real, nem eu com o Infarmed. Já nos basta a *Quercus*.

— Tu e os padres!... És uma espécie de incréu beato. A diferença é que bebes água, enquanto o clero aprecia o bom vinho — acusou o jornalista.

— Já eu sou ao contrário — disse a filha do dono.

— Essa é boa! Conte lá, jovem.

— Acredito em Deus, mas não gosto de padres. Consumo-me muito com estas minhas más ideias. Nunca provei vinho, mas numa noite de São João bebi *Red Bull*. Às vezes, até acho que o vírus é um castigo.

— Traga lá essas cerejas de Resende, encaixotadas em Cáceres, jovem. E, não se inquiete. A verdadeira religião é a bola. A pova quer é futebolis. Copos e futebolis.

Chegou António, o internista, com muita coisa para dizer sobre a lesão alveolar da doença.

— Impinge-lhes a fisiopatogenia toda, Toninho. Desde o escalpe à sola do sapato, sem piedade. Sai sódio, entra

potássio... Para já saio eu, a caminho do Molhe, para ver se o meu *slide* está bem guardado pela polícia marítima.

Constara-lhe que a COVID-19 tinha tornados insolventes alguns comércios por ali. Na rua do Carmo deu pela falta do Bacelar & Irmão, da Casa das Fardas e da Científico-Médica. O que seria agora daquele bairro sem martelos de reflexos, batas brancas e livros de semiologia? De repente deu pelo logro: todas fecharam antes da pandemia!

Estava já a admirar a constância e fidedignidade do cheiro a cavalo emanado pelo quartel da GNR, uma invariância apenas ao alcance da alta perfumaria, quando se ouviu um toque polifónico, em volume crescente. Teria o doutor trocado o velho *Nokia 3310* pelo novo *iPhone*? Não. Era o meu despertador: 7h10 de mais uma manhã de retoma em estado de alerta.

Tem havido injustiças mil nesta pandemia e muitas estarão a caminho. Uma crueldade vil é o doutor Luis Monteiro não estar vivo. Vírus e anticorpos, epidemiologia e saúde pública, evidência e empirismo, política internacional e direitos humanos, dilemas constitucionais e mexericos partidários, birras autárquicas e intrigas domésticas: tudo ao mesmo tempo e ele ausente!

Ter-se-ia empolgado e revoltado, irritando-se e irritando-nos, inquietando-nos e consumindo-se, especulando, ironizando e ridicularizando, inundando-nos de dados, trocando artigos e dando fotocópias anotadas. Esperar-nos-ia nas esquinas, com o sorriso trocista de quem espera dar ou receber novidades. Escorraçaria os internos, para logo os mimar. Mandaria conservar amostras de tudo. Acusar-nos-ia de moleza, de frenesim ou de ambos. Ensaalaria o seu clássico *TOT* (*tip of the tongue*) para os nomes de Trump, Fauci, Adhanom, Ursula von der Leyen, Graça Freitas, Cristina Ferreira e outros figurões: — *Diga lá!.. Aquele artista que se pirou de Turim pra Madeira?... Joga à bola. Você sabe!...*

Cismaria no mistério de ver o *Skype* ultrapassado pelo *Zoom*, pelo *Teams* e até pelo *WebEx*. Emburraria novo léxico com destaque para as expressões *achatar a curva*, *linha da frente*, *trabalho remoto* e *novo normal*. Ficaria saturado de epidemiologistas, matemáticos e virologistas *de renome* e preocupado com as cadeias de contágio, as insolvências, o desemprego, as quarentenas, o isolamento dos pobres e a documentação dos casos clínicos para memória futura. Teria uma galeria de comentadores, ordenada e numerada em função da respetiva pesporrência. Pesporrência é uma palavra bastante feia, que só ele dizia, mas que assenta como uma luva a muitos galifões que plissam na crista da pandemia. Adotei-a.

O doutor Luis Monteiro (sem acento, por lapso do regedor) merecia ressuscitar para viver estes dias. Não parecendo possível, seria injusto deixá-lo completamente à margem.

Dizer que fiz o que pude.

Dizer também que esta moda de principiar as frases no infinitivo impessoal singrou na pandemia, sendo hoje uma praga em alastramento promissor. Crer que isso lhe seria indiferente, preocupado com outros invasores, como a vespa-asiática, o lagostim-vermelho, o peixe-mosquito, a erva-pinheirinha e, principalmente, os diferentes cambiantes de furões. ■

#### Responsabilidades Éticas

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

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa 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: Commissioned; Not externally peer reviewed.

#### Prof. Doutor Luis Monteiro



© JB, 2002

Luis Augusto Santos Meneses Monteiro nasceu em Azóia, Leiria, em março de 1939. Licenciou-se pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), em 1966. Exilou-se na Suíça, em 1967, tendo trabalhado em Lausanne, Montreux, Genebra e novamente Lausanne, onde se especializou em Neurologia. Ingressou como especialista no Hospital Geral de Santo António (Porto), em 1978, na sequência de avaliação curricular e provas práticas, tendo obtido 13 valores. Doutorou-se no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS), em 1995, com a dissertação *Neurocisticercose no Norte de Portugal*, tendo como orientadores o Prof. Doutor Henrique Lecour (FMUP) e Prof. Doutor José Almeida Pinto (ICBAS). Dedicou-se essencialmente a neuroinfeciologia e a neurologia de urgência, mas também a neuroimunologia, a epilepsia e a doenças neuromusculares. Interessaram-lhe as culturas da natureza e as expressões do mundo rural, incluindo a *medicina popular*, mas também a vida mundana. Foi exímio no brídege e no conhecimento da literatura policial. Praticou, ensinou e defendeu uma Medicina rigorosa, baseada no conhecimento e na evidência científica. Aposentou-se aos 69 anos de idade, como chefe de serviço de Neurologia e professor associado convidado do ICBAS. Foi homenageado no *Jantar de Equinócio da Primavera*, em 2009, um encontro elegante de gente variada, reconhecida e feliz. Morreu em janeiro de 2017.

## ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

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

## Neurologic Manifestations in SARS-CoV-2 Infected Patients

Bruno Silva<sup>1, #</sup>, André Jorge<sup>1, #</sup>, Isabel Luzeiro<sup>1, \*</sup>

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

### Resumo

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

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

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

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

### Abstract

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

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

### Informações/Informations:

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

### Palavras-chave:

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

### Keywords:

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

### # Co-primeiros autores / Joint first authors

### \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

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

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

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

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

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

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

## Introdução

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

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

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

Além das manifestações respiratórias mais comuns,

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

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

## O Vírus SARS-CoV-2

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

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

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

A plausibilidade do envolvimento do SNC pelo SARS-CoV-2 é justificável pela evidência prévia de invasão e dano neurológico causado por outros coronavírus humanos<sup>7-10</sup> e pode acontecer por dois mecanismos diferentes: (a) durante a disseminação hematogénea após infeção pulmonar, através de uma barreira hematoencefálica fragilizada pela inflamação sistémica e produção exagerada de citocinas; b) por via transneuronal, através da transmissão direta pelos filamentos do nervo olfativo da lâmina cribiforme ou através de nervos simpáticos e parassimpáticos pulmonares, atingindo preferencialmente o tronco cerebral.<sup>11</sup> O trabalho de Paniz-Mondolfi *et al* reporta a presença de partículas virais, através de microscopia ótica de transmissão, em células endoteliais e corpos celulares de neurónios em secções do lobo frontal em material de autópsia de um doente com forma severa de COVID-19, apoiando a capacidade neuroinvasiva do vírus.<sup>12</sup>

## As Manifestações Neurológicas

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

maioria das manifestações neurológicas parecem ocorrer precocemente na evolução da doença.<sup>13</sup>

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

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

### 1. Encefalopatia e Síndrome Confusional

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

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

### 2. Insuficiência Respiratória Central

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

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

### 3. Cefaleias

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

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

### 4. Mialgias e Astenia

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

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

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

### 5. Hiposmia e Disgeusia

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

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

### 6. Polineuropatia Aguda

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

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

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

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

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

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

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

## 7. Enfarte Cerebral e Hemorragia Cerebral

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

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

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

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

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

## 8. Meningoencefalite

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Conclusão

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

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

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

### Responsabilidades Éticas

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

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

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

### Ethical Disclosures

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

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

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

## Referências

- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-9.
- Assessment RR. Coronavirus disease 2019 ( COVID-19 ) in the EU / EEA and the UK – ninth update. [accessed 23 April 2020] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-ninth-update-23-april-2020.pdf>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
- Frieman M, Baric R. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome pathogenesis and innate immunomodulation. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2008;72:672-85.
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;:552-5.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 (in press). doi: 10.1128/JVI.00127-20.
- Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2005;14: 113-9.
- Hung ECW, Chim SSC, Chan PKS, Tong YK, Ng EKO, Chiu RWK, et al. Detection of SARS Coronavirus RNA in the Cerebrospinal Fluid of a Patient with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clin Chem*. 2003;49: 2108-9.
- Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202:415-24.
- Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH, et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol*. 2017;13:227-33.
- Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020; 26:499-501. doi: 10.1111/cns.13372.
- Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;2:0-3.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 (in press). doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Ezpeleta D, Azorín DG. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Ezpeleta D, Azorín DG, editors. Madrid: Ediciones SEN; 2020.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382:2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004;203:622-30.
- Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, et al. Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus in the Brain: Potential Role of the Chemokine Mig in Pathogenesis. *Clin Infect Dis*. 2005 ;41:1089-96.
- Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, Chen YC, Lin YH, Chang SC, et al. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol*. 2004;61:1669-73.
- Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): A report from China. *J Pathol*. 2003;200:282-9.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodríguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 (in press). doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 (in press). doi: 10.1002/alr.22587.
- Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 (in press). doi: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0.
- Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19:383-4. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
- Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020(in press). doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062.
- Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020 (in press). doi: 10.1212/WNL.00000000000009619.
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 (in press). doi: 10.1056/NEJMc2009191.
- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 (in press). doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031.
- Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. *SSRN Electron J*. 2020 (in press). doi: 10.2139/ssrn.3550025.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020 (in press). doi: 10.1148/radiol.2020201187.

## ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

**Defeito Cognitivo e COVID-19****Cognitive Defect and COVID-19**José Manuel Araújo<sup>1, #</sup>, Mariana Branco<sup>2, #</sup>, Álvaro Machado<sup>1, \*</sup>

1-Serviço de Neurologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

2-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal.

**Resumo**

O potencial neuroinvasor cada vez mais reconhecido do vírus SARS-CoV-2 levanta inúmeras questões relativas às manifestações neurológicas que pode desencadear.

Neste artigo pretendemos compilar de forma analítica a informação existente na literatura médica relativamente às consequências neurológicas da COVID-19 em geral, aos seus efeitos ao nível da cognição, bem como o impacto nos doentes com défice cognitivo prévio.

Ao longo desta revisão são explorados os efeitos cognitivos diretos e indiretos do vírus no sistema nervoso central, o relevo da demência enquanto comorbilidade, fator prognóstico e modulador das tomadas de decisão relacionadas com o investimento terapêutico. São também revistos os efeitos adversos cognitivos dos fármacos utilizados no tratamento da infeção, bem como a interação dos mesmos com a medicação frequentemente usada em doentes com défice cognitivo e alterações do comportamento. Inclui-se ainda uma reflexão sobre o impacto global desta pandemia na prestação de cuidados de saúde aos doentes com demência e no desenrolar dos ensaios clínicos, numa era de grande investimento de recursos materiais e humanos na investigação de novas modalidades terapêuticas para as doenças neurodegenerativas.

A evidência atualmente existente, ainda que pouco robusta, aponta para que a COVID-19 propicie maior compromisso neurológico do que previsto, obrigando a encará-la como uma provável fonte de dano cognitivo, destacando-se o seu papel como potencial agente etiológico de infeção do sistema nervoso central e doença vascular cerebral. Além disso, a inevitável interferência da pandemia na cadeia de cuidados prestados aos doentes com patologia cognitiva obriga os neurologistas a reinventar algumas práticas, de modo a que potenciais efeitos nefastos, no diagnóstico, tratamento ou monitorização, sejam apropriadamente atenuados.

**Abstract**

The increasingly recognized neuroinvasive potential of the SARS-CoV-2 virus raises numerous questions regarding the possibility of neurological manifestations.

In this paper our aim is to compiling, in an analytic way, information in the medical literature regarding the neurological consequences of COVID-19 in general, its effects on cognition in particular, and its impact on patients with prior cognitive impairment. The direct and indirect cognitive effects of the virus on the central

**Informações/Informations:**

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

**Palavras-chave:**

Coronavírus;  
 COVID-19;  
 Doenças Neurodegenerativas;  
 Infecções por Coronavírus;  
 Perturbações Cognitivas;  
 SARS-CoV-2.

**Keywords:**

Cognition Disorders;  
 Coronavirus;  
 Coronavirus Infections;  
 COVID-19;  
 Neurodegenerative Diseases;  
 SARS-CoV-2.

**# Co-primeiros autores / Joint first authors****\* Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Álvaro Machado  
 Serviço de Neurologia  
 Hospital de Braga  
 Sete Fontes – S. Victor  
 4710-243 Braga, Portugal  
[alvmac@gmail.com](mailto:alvmac@gmail.com)

**Recebido / Received:** 2020-04-29**Aceite / Accepted:** 2020-05-04**Publicado / Published:** 2020-07-13

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

nervous system (CNS), the relevance of dementia as a comorbidity and prognostic factor, and its role in therapeutic treatment escalation decision-making are explored. The cognitive adverse effects of drugs used to treat this infection and their interaction with medication often used in patients with cognitive impairment and behavioral changes are also reviewed. A reflection on the overall impact of this pandemic on the provision of health care to patients with dementia and on the conduct of clinical trials, in an era of great investment of material and human resources in research into new therapeutic modalities for neurodegenerative diseases, is also included.

The evidence currently available, although scarce and not very robust, points to the fact that COVID-19 carries a greater risk of neurological compromise than previously thought, forcing it to be seen as a probable source of cognitive damage, highlighting its role as a potential etiological agent of CNS infection and cerebral vascular disease. In addition, the inevitable interference of the pandemic in the chain of care for patients with cognitive disease forces neurologists to reinvent their practice in order to mitigate the potential adverse effects on the diagnosis, treatment and monitoring of these patients.

## Introdução

A pandemia que resultou da infeção pelo vírus SARS-CoV-2, o potencial neuroinvasor deste microrganismo, a predileção da doença por pessoas mais idosas, a vulnerabilidade multifatorial dos doentes com demência para a infeção e o efeito destes dois diagnósticos concomitantes nas decisões terapêuticas, sobretudo nas mais invasivas, levam a que devamos refletir sobre o muito que já veio e o muito mais que estará ainda por vir. Abordaremos alguns tópicos selecionados versando a intersecção entre a COVID-19 e a demência. Sabemos que a intersecção é pouco clara mas esperamos que a discussão levantada não o seja e sirva como base reflexiva futura.

Este texto resulta de uma revisão qualitativa da literatura. Assim, após prévia definição dos temas a abordar, que originaram a secção da revisão por temas, procedemos à revisão da literatura existente, utilizando palavras-chave apropriadas na principal base de dados PubMed, cruzando-as de acordo com o tema definido, tendo os artigos sido revistos e selecionados por relevância, bem como referências bibliográficas dos mesmos, não primariamente identificadas pelo método descrito.

## A infeção e o impacto neurológico

Embora os coronavírus afetem primariamente o trato respiratório, demonstrou-se a sua capacidade neuroinvasora,<sup>1</sup> sendo objetivada a presença do vírus no LCR de doentes tanto na SARS-CoV<sup>2,3</sup> como na SARS-CoV-2.<sup>1</sup> O recetor da enzima conversora da angiotensina tipo 2, pre-

sente em neurónios, células da glia e células musculares,<sup>4</sup> que funciona como recetor funcional para o SARS-CoV-2,<sup>5</sup> pode explicar este fenómeno. Torna-se possível, deste modo, que a invasão do SNC seja relevante na falência respiratória aguda. Um estudo retrospectivo em Wuhan demonstrou que 1/3 de 214 doentes tiveram manifestações neurológicas (doença vascular cerebral aguda, alterações do estado de consciência e miopia),<sup>6</sup> existindo também alguma evidência do papel do vírus como causa de AVC que atinge particularmente a população mais jovem.<sup>7</sup> É ainda de referir que, à semelhança do que já havia ocorrido em infeções por SARS-CoV,<sup>8</sup> existem já casos reportados de encefalite,<sup>9</sup> meningite<sup>10</sup> e encefalopatia necrotizante hemorrágica aguda<sup>11</sup> no contexto da COVID-19.

## A infeção e o impacto cognitivo agudo

Quanto às alterações cognitivas, importa conhecer a verdadeira incidência e severidade dos processos encefalíticos causados pelo vírus, cujos casos começaram recentemente a ser publicados, e as sequelas desses processos a longo prazo. O surgimento de alterações agudas do estado cognitivo (prostração, confusão e *delirium*) mais provavelmente refletirá encefalopatia metabólica secundária, sobretudo em doentes idosos e com compromisso cognitivo de base.<sup>12,13</sup>

## A demência como comorbilidade

Os fatores de risco para infeção severa não estão ainda bem determinados, mas a idade avançada está

bem estabelecida como fator de mau prognóstico.<sup>14</sup> Outros fatores são a presença concomitante de fatores de risco vascular, como diabetes, hipertensão e doença cardiovascular,<sup>15</sup> que são também alguns dos principais fatores de risco para demência vascular e doença de Alzheimer.<sup>16</sup> Desta forma, e apesar de não existirem até à data estudos específicos, é lícito inferir que os doentes com demência são particularmente suscetíveis a infeção grave, não só pela presença destes fatores de risco mas também pela dificuldade em memorizar procedimentos de segurança e regras para evitar o contágio.<sup>17</sup> Também o diagnóstico tende a ser mais tardio, pela maior propensão para quadros atípicos (afebris, sem tosse, sem toracalgie) nas faixas etárias avançadas, pelo que qualquer alteração inexplicada do estado basal do doente deve alertar para a possibilidade de infeção, em todo o curso da pandemia e, em particular, nos doentes institucionalizados.<sup>18</sup> Além disso, a presença de demência pode ter impacto no resultado da ventilação invasiva, podendo condicionar um maior risco de mortalidade (que não é no entanto concordante entre estudos).<sup>19</sup> Por tudo isto, a demência deverá constituir por si só um fator de mau prognóstico - numa amostra de 355 doentes italianos que faleceram devido à infeção, verificou-se que aproximadamente 7% tinham diagnóstico de demência.<sup>20</sup>

### Os antedemenciais, outros psicotrpicos e o tratamento da infeção

Os fármacos até agora utilizados no tratamento da infeção apresentam interações com fármacos usados no tratamento sintomático da demência. O donepezilo, usado em combinação com a cloroquina e a hidroxicloroquina, aumenta o risco de prolongamento do intervalo QT.<sup>21</sup> Os antimaláricos podem interagir com outros psicotrpicos, nomeadamente com a amisulprida e haloperidol (prolongamento do intervalo QT), fenotiazinas (podem aumentar a sua concentração) e inibidores da recaptção da serotonina (risco de hipoglicemia).<sup>22</sup> Já foi também formulada a hipótese de que o uso de medicação psicotrpicica pode aumentar a intensidade e a duração dos sintomas da intoxicação por cloroquina, sendo razoável reduzir o uso destes fármacos ao mínimo possível nestes doentes.<sup>23</sup> O lopinavir e ritonavir interagem com aripiprazol (potencia o efeito tóxico do ritonavir e este aumenta a sua concentração sérica) e com diversos outros fármacos, quer diminuindo (bupropion e olanzapina), quer aumentando

a sua concentração sérica (galantamina, alprazolam, clozapato, buspirona, trazodona, mirtazapina, quetiapina e clozapina).<sup>24</sup> A azitromicina interage com amisulprida e haloperidol, aumentando o intervalo QT.<sup>25</sup> O remdesivir,<sup>26</sup> que recentemente apresentou resultados promissores na análise preliminar de um ensaio clínico em curso,<sup>27</sup> e o tocilizumab<sup>28</sup> não têm interações com fármacos usados no tratamento da demência.

### Efeitos cognitivos dos fármacos utilizados na infeção

É difícil prever o grau de toxicidade neurológica que irá decorrer do uso destes fármacos. São conhecidas manifestações neuropsiquiátricas secundárias ao uso de hidroxicloroquina<sup>29</sup> e num estudo caso-controlo a exposição prolongada a este fármaco foi fator de risco para demência de Alzheimer,<sup>30</sup> conclusão entretanto contrariada.<sup>31</sup> Lopinavir e ritonavir foram associados a alteração cognitiva apenas em modelos animais.<sup>32</sup> Não é conhecido efeito cognitivo prejudicial do remdesivir. Quanto ao tocilizumab, foram descritos casos de neurotoxicidade manifestada através de leucoencefalopatia e encefalopatia.<sup>33-35</sup> O conjunto dos dados existente não permite afirmar de forma robusta a existência de efeitos cognitivos nefastos. Apesar de se prever a sua utilização de modo transitório, o recurso a doses altas e regimes combinados obrigam a precaução e vigilância ativa de neurotoxicidade.

### Acesso a tratamento intensivo

O acesso dos doentes com demência a cuidados de intensivismo, em particular a suporte ventilatório mecânico, é uma questão sensível e com relevância crescente nos últimos anos. A conjectura atual acrescentou-lhe maior complexidade face ao cenário previsível de escassez de recursos e necessidade do seu racionamento. A evidência científica acerca deste tema tem sofrido modificações. Se alguns estudos referem a presença de demência como estando associada a mortalidade no doente crítico,<sup>36,37</sup> outros concluíram que o uso de ventilação mecânica nestes doentes resultou numa taxa de mortalidade menor ou igual que doentes na mesma faixa etária sem demência.<sup>19,38</sup> Embora com limitações metodológicas estes trabalhos realçam que: 1) o diagnóstico de demência não deve limitar o acesso a este tipo de cuidados; 2) a presença de outras comorbilidades médicas (falência orgânica, cancro) acarreta maior risco de

mortalidade; 3) a seleção rigorosa de doentes com demência pode contribuir para um prognóstico favorável.

Apesar da decisão para iniciar tratamento de suporte invasivo ser habitualmente imediata e realizada por equipas de emergência, o neurologista pode ter um papel na seriação destes doentes pela definição prévia do perfil de doente melhor candidato a este tipo de cuidados. Este perfil deve considerar a etiologia (fundamental, por exemplo, na vulnerabilidade respiratória da demência com corpos de Lewy<sup>39</sup>), sobrevida previsível, nível de autonomia prévio e estado fisiológico dos restantes órgãos vitais. Não estando definida uma norma orientadora e de acordo com a evidência atual, o diagnóstico de demência não deve impedir, por si só, o acesso a medidas de suporte intensivo.

### Efeitos a longo prazo

Estes são ainda largamente desconhecidos. Alguma evidência resulta da análise das complicações ocorridas após outras pandemias provocadas por vírus respiratórios. Existem na literatura trabalhos relativos à morbilidade psiquiátrica em doentes que sofreram falência respiratória durante a epidemia por SARS, destacando a prevalência significativa de perturbação de stress pós-traumático.<sup>40,41</sup> Um estudo recente que incluiu doentes infetados por COVID-19 e sintomatologia ligeira revelou a presença de quadro psiquiátrico semelhante em 96% dos doentes,<sup>42</sup> podendo inferir-se que a presença de morbilidade psiquiátrica depende de outros fatores além da gravidade clínica da doença, incluindo aqueles causados pelo seu impacto social e medidas de confinamento. Coloca-se ainda a possibilidade, de à semelhança do SARS, poder vir a ocorrer um quadro caracterizado por fadiga crónica, dor, fraqueza, depressão e alteração do sono.<sup>43</sup>

### O risco de quebra na cadeia de cuidados

A mobilização de recursos para o tratamento de doentes infetados por COVID-19 e a suspensão da atividade assistencial eletiva e não urgente, compromete seriamente a prestação de cuidados aos doentes com defeito cognitivo dada a sua habitual natureza degenerativa e decorrente necessidade de cuidados específicos. Nas várias etapas do acompanhamento destes doentes, identificam-se possíveis pontos de vulnerabilidade<sup>44</sup>: 1) poderá ocorrer uma redução na referenciação destes através dos cuidados de saúde primários e constricção

no acesso a meios complementares de diagnóstico; 2) no tratamento farmacológico, além da possibilidade de falhas no suprimento da medicação, podem aumentar os riscos na prescrição de fármacos utilizados nestas doenças, como inibidores da acetilcolinesterase, antidepressivos e antipsicóticos, pela incapacidade de monitorização correta de potenciais efeitos adversos graves (bradicardia e outros eventos cardiovasculares, sintomas gastrointestinais e quedas); 3) as medidas terapêuticas não farmacológicas como o exercício, atividades sociais, terapia cognitiva e comportamental tornam-se impraticáveis pela necessidade de confinamento e distanciamento interpessoal; 4) a redução do número de consultas e a eventual alteração do seu formato tradicional recorrendo a telemedicina poderá colocar, neste momento, alguns obstáculos na avaliação longitudinal destes doentes, quer no uso de ferramentas convencionais como o exame neurológico, testes e escalas cognitivas, como na manutenção da confiança e dinâmicas que a relação médico-doente-cuidador exige.

### Impacto nos ensaios clínicos e projetos de investigação

O impacto da pandemia por COVID-19 nos ensaios clínicos de fármacos para tratamento das doenças neurodegenerativas deve ser motivo de preocupação. Sendo estudos longos e de grande complexidade, muitos deles podem não ser refinanciados ou reiniciados. A incapacidade de realizar consultas e exames dentro dos tempos previstos irá conduzir a desvios aos protocolos. Neste sentido, será importante preservar a sua viabilidade durante o maior tempo possível, tendo como prioridade a segurança dos intervenientes. Poderão ser criados planos de contingência e usadas vias de comunicação alternativas, como consultas remotas através de telemedicina ou administração domiciliária de medicação. A relação próxima entre os elementos das equipas de pesquisa e os doentes pode ser utilizada como meio de educação, promoção e vigilância da saúde dos participantes.<sup>45</sup>

### Conclusão

A pandemia atual surge num momento de fulgor e esperança do conhecimento científico relativo às doenças neurodegenerativas. O impacto inicial deste acontecimento, embora temeroso, não pode esmorecer o trabalho até agora realizado. As respostas a este desafio

terão que necessariamente ser múltiplas na sua natureza, articuladas e pragmáticas, para abranger a diversidade patológica, clínica e socio-económica dos doentes com defeito cognitivo. O fortalecimento e ramificação dos canais de comunicação entre os vários níveis de assistência médica e as instituições que, através das suas diferentes valências, prestam serviço de apoio às comunidades numa posição privilegiada de proximidade, afigura-se basilar para que a rede de cuidados se mantenha coesa e inclusiva. Após o amortecimento dos impactos imediatos numa primeira fase, do esforço adaptativo ao contexto de pandemia poderá resultar um efeito catalisador para o desenvolvimento e implantação de novas abordagens e soluções. Desta forma, tornar-se-á emergente o potencial já conhecido de determinadas ferramentas tecnológicas, em particular a utilização de telemedicina no rastreio e acompanhamento de alterações cognitivas<sup>46</sup> e o uso de aplicações digitais portáteis para monitorização remota de parâmetros biométricos de interesse.<sup>47</sup>

No final desta reflexão e de algumas sugestões lançadas, perante a incerteza que nos cerca, sentimos que independentemente da estratégia seguida esta não deverá ser circunstancial, antes sustentada num conhecimento sempre em evolução, de base essencialmente prospectiva e tão arrojada quanto necessário, para que, no mínimo, aos futuros doentes e aos atuais doentes no futuro, possamos providenciar um nível de cuidados que percebemos como exequível e, se apropriadamente desenvolvido, ultimamente desejável. ■

#### Responsabilidades Éticas

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

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

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

#### Ethical Disclosures

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

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

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

#### Referências

- Sun T, Guan J. Novel coronavirus and central nervous system. *Eur J Neurol*. 2020 (in press). doi: 10.1111/ene.14227.
- Hung EC, Chim SS, Chan PK, Tong YK, Ng EK, Chiu RW, et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem*. 2003;49:2108-9. doi: 10.1373/clinchem.2003.025437
- Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:342-4. doi:10.3201/eid1002.030638
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631-7. doi: 10.1002/path.1570
- Wu C, Zheng S, Chen Y, Zheng M. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV, in the nasal tissue. *MedRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.02.11.20022228
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 (in press) doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *New Eng J Med*. 2020 (in press) doi:10.1056/NEJMc2009787.
- Bohmwald K, Gálvez N, Ríos M, Kalergis A. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386.
- Liu K, Pan M, Xiao Z, Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019-2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2020 (in press). doi: 10.1136/jnnp-2020-323177.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020 (in press). doi: 10.1148/radiol.2020201187.
- Mayne S, Bowden A, Sundvall PD, Gunnarsson R. The scientific evidence for a potential link between confusion and urinary tract infection in the elderly is still confusing - a systematic literature review. *BMC Geriatr*. 2019;19:32. doi: 10.1186/s12877-019-1049-7.
- Hemphill J. Disorders of Consciousness in Systemic Diseases. In: Aminoff J, Josephson S, editors. *Aminoff's Neurology and General Medicine*. Amsterdam: Elsevier; 2014. p.1243-61.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009;72:368-74. doi: 10.1212/01.wnl.0000341271.90478.8e.
- Wang H, Li T, Barbarino P, Gauthier S, Brodaty H, Molinuevo JL, et al. Dementia care during COVID-19. *Lancet*. 2020 (in press). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30755-8.
- D'Adamo H, Yoshikawa T, Ouslander JG. Coronavirus Disease 2019 in Geriatrics and Long-term Care: The ABCDs of COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020 (in press). doi:10.1111/jgs.16445.
- Lagu T, Zilberberg MD, Tjia J, Shieh MS, Stefan M, Pekow PS et al. Dementia and Outcomes of Mechanical Ventilation. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:e63-e66. doi: 10.1111/jgs.14344.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 (in press). doi: 10.1001/jama.2020.4683.
- Donepezil: Drug information. In: Post TW, editor. *Uptodate*. Waltham, MA.2020. [Accessed April 30, 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
- Chloroquine: Drug information. In: Post TW, editor. *Uptodate*. Waltham, MA.2020. [Accessed April 30, 2020]. Avail-

- able from: <https://www.uptodate.com/>
23. Maxwell NM, Nevin RL, Stahl S, Block J, Shugarts S, Wu AH, et al. Prolonged neuropsychiatric effects following management of chloroquine intoxication with psychotropic polypharmacy. *Clin Case Rep.* 2015;3:379-87. doi: 10.1002/ccr3.238.
  24. Lopinavir and ritonavir: Drug information. In: Post TW, editor. *Uptodate.* Waltham, MA.2020. [Accessed April 30, 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
  25. Azithromycine: Drug Information. In: Post TW, editor. *Uptodate.* Waltham, MA.2020. [Accessed April 30, 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
  26. Remdesivir: Drug information. In: Post TW, editor. *Uptodate.* Waltham, MA.2020. [Accessed April 30, 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
  27. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. News&Events. [Accessed April 30, 2020]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
  28. Tocilizumab: Drug information. In: Post TW, ed. *Uptodate.* Waltham, MA.2020. [Accessed April 30, 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
  29. Mascolo A, Berrino PM, Gareri P, Castagna A, Capuano A, Manzo C et al. Neuropsychiatric clinical manifestations in elderly patients treated with hydroxychloroquine: a review article. *Inflammopharmacology.* 2018;26:1141-9. doi: 10.1007/s10787-018-0498-5.
  30. Chou MH, Wang JY, Lin CL, Chung WS. DMARD use is associated with a higher risk of dementia in patients with rheumatoid arthritis: a propensity score- matched case control study. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;334:217–22. doi: 10.1016/j.taap.2017.09.014.
  31. Fardet L, Nazareth I, Petersen I. Chronic hydroxychloroquine/chloroquine exposure for connective tissue diseases and risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:279- 82. doi: 10.1136/annrheumdis-2018 214016.
  32. Gupta S, Knight AG, Losso BY, Ingram DK, Keller JN, Bruce-Keller AJ. Brain injury caused by HIV protease inhibitors: role of lipodystrophy and insulin resistance. *Antiviral Res.* 2012;95:19– 29. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.04.010.
  33. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, Usui T, Ihara M, Kawamata J, et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Intern Med.* 2009;48:1307-9. doi: 10.2169/internalmedicine.48.1926
  34. Yamaguchi Y, Furukawa K, Yamamoto T, Takahashi Y, Tanaka K, Takahashi M. Multifocal encephalopathy and autoimmune-mediated limbic encephalitis following tocilizumab therapy. *Intern Med* 2014;5:879–82.doi: 10.2169/internalmedicine.53.0615
  35. Jewell P, Ansoorge O, Kuker W, Irani SR, Zamboni G. Tocilizumab-associated multifocal cerebral thrombotic microangiopathy. *Neurol Clin Pract.* 2016; 6:e24-e26. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000220
  36. Pisani MA, Redlich CA, McNicoll L, Ely EW, Friedkin RJ, Inouye SK. Short- term outcomes in older intensive care unit patients with dementia. *Crit Care Med.* 2005;33:1371-6. doi: 10.1097/01.ccm.0000165558.83676.48
  37. Milbrandt EB. Dementia: A justification for limiting intensive care? *Crit Care Med.* 2005;33:1457-8. doi: 10.1097/01.ccm.0000166705.61231.b5
  38. Bouza C, Martínez-Alés G, López-Cuadrado T. Effect of dementia on the incidence, short-term outcomes, and resource utilization of invasive mechanical ventilation in the elderly: A nationwide population-based study. *Crit Care.* 2019;23:291. doi: 10.1186/s13054-019-2580-9.
  39. Presti MF, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE, Benarroch EE. Degeneration of brainstem respiratory neurons in dementia with Lewy bodies. *Sleep.* 2014;37:373-8. doi: 10.5665/sleep.3418.
  40. Wu KK, Chan SK, Ma TM. Posttraumatic stress after SARS. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1297–300. doi: 10.3201/eid1108.041083
  41. Mak IW, Chu CM, Pan PC, Yiu MG, Chan VL. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31:318-26. doi:10.1016/j.genhosppsy.2009.03.001.
  42. Bo HX, Li W, Yang Y, Wang Y, Zhang Q, Cheung T et al. Post-traumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychol Med.* 2020 (in press). doi: 10.1017/S0033291720000999.
  43. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011;11:37. doi: 10.1186/1471-2377-11-37.
  44. Brown EE, Kumar S, Rajji TK, Pollock BG, Mulsant BH. Anticipating and Mitigating the Impact of the COVID-19 Pandemic on Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020 (in press). doi: 10.1016/j.jagp.2020.04.010.
  45. (2020), Alzheimer's Disease Research Enterprise in the Era of COVID-19/SARS-CoV-2. *Alzheimer's Dement.* 2020 (in press). doi: 10.1002/alz.12093.
  46. Castanho TC, Amorim L, Zihl J, Palha JA, Sousa N, Santos NC. Telephone-based screening tools for mild cognitive impairment and dementia in aging studies: a review of validated instruments. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:16. doi:10.3389/fnagi.2014.00016.
  47. Bloem BR, Dorsey ER, Okun MS. The Coronavirus Disease 2019 Crisis as Catalyst for Telemedicine for Chronic Neurological Disorders. *JAMA Neurol.* 2020 (in press). doi:10.1001/jamaneurol.2020.1452.

ARTIGO DE PERSPETIVA/PERSPECTIVE ARTICLE

# Tratamento Farmacológico da COVID-19 e Tratamento da Crise de Enxaqueca

## Pharmacological Treatment of COVID-19 and Treatment of Migraine Crisis

Sara Machado<sup>1,\*</sup>

1-Assistente Hospitalar de Neurologia no Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal. Membro da Sociedade Portuguesa de Cefaleias.

### Resumo

O presente texto destina-se a partilhar a perspectiva da Sociedade Portuguesa de Cefaleias relativamente à utilização concomitante de terapêutica farmacológica da crise de enxaqueca e terapêutica experimental da COVID-19. Para a sua elaboração foi utilizada uma ferramenta de interações farmacológicas *Medscape Drug Interaction Checker* e o resultado foi apresentado sob a forma de tabela-resumo.

### Abstract

The present article pretends to share the Portuguese Headache Society' perspective regarding the concomitant use of acute treatment in migraine and the experimental therapeutics of COVID-19. It was elaborated by using the *Medscape Drug Interaction Checker* and the obtained result was presented in a table.

### Informações/Informations:

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

### Palavras-chave:

COVID-19;  
Enxaqueca/tratamento farmacológico;  
Infecções por Coronavírus.

### Keywords:

Coronavirus Infections;  
COVID-19;  
Migraine Disorders/drug therapy.

### \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Sara Machado  
Serviço de Neurologia  
Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca  
IC19  
2720-276 Amadora, Portugal  
[sara\\_machado@hotmail.com](mailto:sara_machado@hotmail.com)

**Recebido / Received:** 2020-04-28

**Aceite / Accepted:** 2020-05-03

**Publicado / Published:** 2020-07-13

**DOI:** <https://doi.org/10.46531/sinapse/AP/COVID19/MachadoS2/2020>

Do tratamento da crise de enxaqueca fazem parte os analgésicos simples, os anti-inflamatórios não esteróides e os triptanos. Como estratégia complementar temos a utilização de anti-eméticos e de forma menos frequente, nos casos refractários, utilizamos fármacos como o valproato de sódio, os neurolépticos ou os anestésicos locais e os corticoesteróides nos bloqueios anestésicos.

Todas estas abordagens farmacológicas na crise são

em teoria, e desejavelmente, de curta duração. Este facto é de certa forma tranquilizador no que respeita às possíveis interacções medicamentosas com fármacos utilizados para outros fins, nomeadamente no tratamento da COVID-19.

A tabela abaixo indicada (**Tabela 1**) pretende reflectir as interacções entre fármacos utilizados na crise de enxaqueca e aqueles utilizados no tratamento experi-

**Tabela 1.** Interações farmacológicas entre tratamento agudo da crise de enxaqueca e terapêutica experimental da COVID-19.

	Cloroquina / Hidroxicloroquina	IFN alfa, IFN beta e Ribavirina	Lopinavir/Ritonavir	Remdesivir
Paracetamol	0	0	0	Não encontrado
AAS	0	0	0	Não encontrado
Cetorolac	0	0	0	Não encontrado
Diclofenac	0	0	0	Não encontrado
Ibuprofeno	0	0	0	Não encontrado
Naproxeno	0	0	0	Não encontrado
Almotriptano	0	0	O ritonavir aumenta o efeito do almotriptano através do CYP3A4	Não encontrado
Eletriptano	0	0	O ritonavir aumenta o efeito do eletriptano através do CYP3A4 Recomendado um intervalo de tomas > 72 horas	Não encontrado
Frovatriptano	0	0	0	Não encontrado
Naratriptano	0	0	0	Não encontrado
Sumatriptano	0	0	0	Não encontrado
Zolmitriptano	0	0	0	Não encontrado
Domperidona	Não encontrado	Não encontrado	Não encontrado	Não encontrado
Metoclopramida	0	0	0	Não encontrado
Ondansetrom	Aumento do QT	0	Aumento do QT	Não encontrado
Proclorperazina	0	0	O ritonavir aumenta o efeito da proclorperazina através do CYP2D6	Não encontrado
Clorpromazina	Aumento do QT	0	O ritonavir aumenta o efeito da clorpromazina através do CYP2D6	Não encontrado
Haloperidol	Aumento do QT	0	Aumento do QT O ritonavir aumenta o efeito do haloperidol através do CYP2D6	Não encontrado
Valproato de sódio	0	0	0	Não encontrado
Sulfato de magnésio	0	0	0	Não encontrado
Corticóides	0	0	O ritonavir e o lopinavir aumentam o efeito da prednisolona através do CYP3A4 O ropinavir também aumenta o efeito da prednisolona através do transportador glicoproteína-P (MDR1) A prednisolona diminui o efeito do ritonavir através do CYP3A4	Não encontrado
Bloqueios anestésicos (lidocaína)	0	0	0	Não encontrado

mental da COVID-19.<sup>1,2</sup> Esta pesquisa teve por base a utilização da ferramenta *Medscape Drug Interaction Checker*.<sup>3</sup> É de referir que “0” significa a ausência de interacções farmacológicas reportadas e “não encontrado” surge quando determinado fármaco não consta do formulário da ferramenta utilizada.

É importante fazer uma nota relativamente à utilização de ibuprofeno e corticoesteróides. Relativamente ao ibuprofeno, não existem interacções conhecidas com os fármacos utilizados no tratamento experimental da COVID-19. No entanto, tem surgido na opinião pública a ideia que a sua utilização pode agravar o curso da doença mediada por este coronavírus. Citando o INFARMED, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) divulgou um comunicado a referir que, presentemente, não existe evidência científica que permita estabelecer uma relação entre a administração de ibuprofeno e o agravamento dessa infecção. No que respeita aos corticoesteróides, a sua utilização não está recomendada na COVID-19 e por esse motivo, esta utilização deve ser evitada nos doentes infectados. ■

#### **Responsabilidades Éticas**

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

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

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

#### **Ethical Disclosures**

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

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

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

#### **Referências**

1. INFARMED: Terapêuticas Experimentais no tratamento de COVID-19 –infecção pelo SARS-CoV-2. Documento elaborado pelo INFARMED a 25-03-2020. [acedido 20/04/2020] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/covid-19>
2. Direção Geral da Saúde. Abordagem do Doente com Suspeita ou Infecção por SARS-CoV-2. DGS. NOC 004/2020. [acedido 20/04/2020] Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042020-de-23032020.aspx>
3. Medscape. Medscape Drug Interaction Checker. [acedido 20/04/2020] Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

ARTIGO DE PERSPETIVA/PERSPECTIVE ARTICLE

# Tratamento Farmacológico da COVID-19 e da Cefaleia em Salvas

## Pharmacological Treatment of COVID-19 and Cluster Headache

Sara Machado<sup>1,\*</sup>

1-Assistente Hospitalar de Neurologia no Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal. Membro da Sociedade Portuguesa de Cefaleias.

### Informações/Informations:

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

### Palavras-chave:

Cefaleia em Salvas/tratamento farmacológico;  
COVID-19;  
Infecções por Coronavírus/tratamento farmacológico;  
Interações Medicamentosas.

### Keywords:

Coronavirus Infections/drug therapy;  
COVID-19;  
Cluster Headache/drug therapy;  
Drug Interactions.

### \*Autor Correspondente /

#### Corresponding Author:

Sara Machado  
Serviço de Neurologia  
Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca  
IC19  
2720-276 Amadora, Portugal  
[sara\\_machado@hotmail.com](mailto:sara_machado@hotmail.com)

**Recebido / Received:** 2020-04-28

**Aceite / Accepted:** 2020-05-03

**Publicado / Published:** 2020-07-13

**DOI:** <https://doi.org/10.46531/sinapse/AP/COVID19/MachadoS1/2020>

### Resumo

O presente artigo destina-se a partilhar a perspectiva da Sociedade Portuguesa de Cefaleias relativamente à utilização concomitante de terapêutica farmacológica da cefaleia em salvas e terapêutica experimental da COVID-19. Para a sua elaboração foi utilizada uma ferramenta de interações farmacológicas *Medscape Drug Interaction Checker* a o resultado foi apresentado sob a forma de tabela-resumo.

### Abstract

The present article pretends to share the Portuguese Headache Society' perspective regarding the concomitant use of treatment in cluster headache and the experimental therapeutics of COVID-19. It was elaborated by using the *Medscape Drug Interaction Checker* and the obtained result was presented in a chart.

Do tratamento da crise de cefaleia em salvas fazem parte a utilização de oxigénio em alto débito e os triptanos. Como estratégia “de ponte” temos a utilização de corticoesteróides e de forma profiláctica utiliza-se o verapamilo ou o lítio. De forma menos frequente, nos casos refractários, utilizamos por exemplo os anestésicos locais e os corticoesteróides nos bloqueios anestésicos.

A tabela abaixo indicada (**Tabela 1**) pretende reflectir as interações entre fármacos utilizados no tratamento da cefaleia em salvas e aqueles utilizados no tratamento experimental da COVID-19.<sup>1,2</sup> Esta pesquisa teve por base a utilização da ferramenta *Medscape Drug*

*Interaction Checker*.<sup>3</sup> É de referir que “0” significa a ausência de interações farmacológicas reportadas e “não encontrado” surge quando determinado fármaco não consta do formulário da ferramenta utilizada.

É de salientar que na fase aguda, não existe qualquer contra-indicação para a utilização de oxigénio. Aliás, este faz parte do tratamento de doentes com COVID-19 e insuficiência respiratória. Relativamente à utilização de corticoesteróides, a sua utilização não está recomendada na COVID-19 e por esse motivo, esta utilização deve ser evitada nos doentes infectados. ■

**Tabela 1.** Interações farmacológicas entre tratamento agudo da crise de enxaqueca e terapêutica experimental da COVID-19.

	Cloroquina / Hidroxicloroquina	IFN alfa, IFN beta e Ribavirina	Lopinavir/Ritonavir	Remdesivir
Almotriptano	0	0	O ritonavir aumenta o efeito do almotriptano através do CYP3A4	Não encontrado
Eletriptano	0	0	O ritonavir aumenta o efeito do eletriptano através do CYP3A4 Recomendado um Intervalo de tomas > 72 horas	Não encontrado
Frovatriptano	0	0	0	Não encontrado
Naratriptano	0	0	0	Não encontrado
Sumatriptano	0	0	0	Não encontrado
Zolmitriptano	0	0	0	Não encontrado
Corticóides	0	0	O ritonavir e o lopinavir aumentam o efeito da prednisolona através do CYP3A4 O ropinavir também aumenta o efeito da prednisolona através do transportador glicoproteína-P (MDR1) A prednisolona diminui o efeito do ritonavir através do CYP3A4	Não encontrado
Bloqueios anestésicos (lidocaína)	0	0	0	Não encontrado
Verapamilo	0	0	O ritonavir e o lopinavir aumentam o efeito do verapamilo através do CYP3A4	Não encontrado
Lítio	0	0	0	Não encontrado

#### Responsabilidades Éticas

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

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

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

#### Ethical Disclosures

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

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

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

#### Referências

1. INFARMED. Terapêuticas Experimentais no tratamento de COVID-19 – infeção pelo SARS-CoV-2. Documento elaborado pelo INFARMED a 25-03-2020. [acedido 20/04/2020] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/covid-19>
2. Direção Geral da Saúde. Abordagem do Doente com Suspeita ou Infeção por SARS-CoV-2. DGS. NOC 004/2020. [acedido 20/04/2020] Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042020-de-23032020.aspx>
3. Medscape. Medscape Drug Interaction Checker. [acedido 20/04/2020] Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

## ARTIGO DE PERSPETIVA/PERSPECTIVE ARTICLE

# Prevenção de Cefaleias e Nevralgias Durante a Pandemia COVID-19

## Prevention of Headache and Neuralgia During the COVID-19 Pandemic

Liliana Pereira<sup>1,\*</sup>

1-Serviço de Neurologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal.

**Informações/Informations:**

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

**Palavras-chave:**

Cefaleias/prevenção e controlo;  
 Coronavírus;  
 COVID-19;  
 Infecções por Coronavírus;  
 Neuralgia/prevenção e controlo;  
 Pandemia.

**Keywords:**

COVID-19;  
 Coronavírus;  
 Coronavirus Infections;  
 Headache/prevention & control;  
 Neuralgia/prevention & control;  
 Pandemics.

**\*Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Liliana Pereira  
 Serviço de Neurologia  
 Hospital Garcia de Orta  
 Av. Torrado da Silva  
 2801-951 Almada, Portugal  
[lipereira@yahoo.com](mailto:lipereira@yahoo.com)

**Recebido / Received:** 2020-05-06**Aceite / Accepted:** 2020-05-07**Publicado / Published:** 2020-07-13

**DOI:** <https://doi.org/10.46531/sinapse/AP/COVID19/PereiraL/2020>

A dimensão da pandemia COVID-19 afetou de forma generalizada todos os setores da sociedade. As adaptações necessárias à continuidade da prestação segura dos cuidados de saúde e o medo de contágio afastaram alguns doentes do contacto regular com os seus médicos. O isolamento social promoveu a divulgação de informação relacionada com a saúde através das redes sociais e outros meios de comunicação não presencial, nem sempre verificada cientificamente ou revista por profissionais da área da saúde. Este conjunto de fatores propicia a incerteza quanto ao início ou manutenção do uso de fármacos profiláticos de cefaleias e nevralgias, por se desconhecer o seu efeito em caso de infeção viral ou necessidade de exposição a fármacos adicionais, utilizados para o tratamento da infeção.

Não há, no entanto, evidência que indique risco acrescido com a introdução e continuação destas terapêuticas, sendo que algumas pertencentes ao grupo dos anti-hipertensores foram alvo de um comunicado emitido pela Sociedade Europeia de Cardiologia, recomendando a sua manutenção.<sup>1</sup> As recomendações para tratamento de cefaleias mantêm-se. Elaborou-se, assim, uma tabela-resumo das interações farmacológicas conhecidas entre os principais fármacos utilizados no tratamento de cefaleias primárias e nevralgias e os fármacos em utilização corrente nos doentes com COVID-19, com o objetivo de orientar o manejo da cefaleia, caso seja necessária a utilização concomitante destes fármacos. ■

**Tabela 1.** Interações medicamentosas entre fármacos utilizados no tratamento da COVID-19 e preventivos frequentemente utilizados em Cefaleias<sup>2</sup>

		Profílatia de Cefaleias Primárias													Profílatia de Nevralgias			
		Propranolol	Metoprolol	Topiramato	Ácido valproico	Flunarizina	Amitriptilina	Vanlafaxina	Frovatriptano	Naproxeno	Atenolol	Verapamilo	Lisinopril	Candesartan	Magnésio	Carbamazepina	Oxcarbazepina	Lamotrigina
Fármacos utilizados no tratamento da COVID-19	Remdesivir																	
	Cloroquina	a)	a)				b)				c)	d)			e)			
	Hidroxicloroquina	a)	a)									d)						
	Tocilizumab										f)				f)			
	Anakinra																	
	Favipiravir																	
	Lopinavir-ritonavir				g)		h)				i)				j)		k)	
	Interferão beta																	
	Azitromicina						b)					l)						
	Corticóides sistêmicos									m)		c)			e)			

■ Vigílatia ■ Monitorizaçãõ da terapêutica ■ Considerar modificaçãõ da terapêutica

- a) Antimaláricos diminuem o metabolismo dos beta bloqueantes, aumentando os seus efeitos  
b) Vigílatia por ECG do intervalo QT  
c) Inibiçãõ do CYP3A4 pode aumentar os efeitos do fármaco utilizado no tratamento da COVID-19  
d) Vigílatia de hipoglicémia  
e) Induçãõ do CYP3A4 reduz os efeitos do fármaco utilizado no tratamento da COVID-19  
f) Tocilizumab pode diminuir as concentrações séricas dos substratos do CYP3A4  
g) Inibidores da protease podem diminuir a concentraçãõ sérica de valproato  
h) Inibidores da protease podem aumentar a concentraçãõ sérica de antidepressivos tricíclicos  
i) Inibidores da protease sãõ fortes inibidores do CYP3A4 diminuindo o metabolismo do verapamilo, aumento o risco de bloqueio AV  
j) Carbamazepina reduz a concentraçãõ sérica de lopinavir  
k) Lopinavir pode diminuir a concentraçãõ sérica de lamotrigina  
l) Azitromicina pode aumentar a concentraçãõ sérica de verapamilo  
m) Aumento do risco de hemorragia gastrointestinal

### Responsabilidades Éticas

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

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

Proveniência e Revisãõ por Pares: Nãõ comissionado; revisãõ externa por pares.

### Ethical Disclosures

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

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

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

### Referências

1. Council on Hypertension of the European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [Accessed May 5, 2020] Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
2. Lexicomp® Drug Interactions [Accessed April 2, 2020] Available from: [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist)

## ARTIGO DE PERSPETIVA/PERSPECTIVE ARTICLE

# Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina (CGRP) e SARS-CoV-2

## Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and SARS-CoV-2

Filipe Palavra<sup>1,2,3,\*</sup>

1-Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Universidade de Coimbra, Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Faculdade de Medicina, Coimbra, Portugal.

3-Centro Clínico Académico de Coimbra, Coimbra, Portugal.

### Informações/Informations:

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

### Palavras-chave:

COVID-19;  
 Infecções por Coronavírus;  
 Péptido Relacionado com Gene de Calcitonina

### Keywords:

Coronavirus Infections;  
 COVID-19;  
 Calcitonin Gene-Related Peptide

### \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Filipe Palavra  
 Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria  
 Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
 Avenida Afonso Romão  
 3000-602 Coimbra, Portugal  
[fpalavra@fmed.uc.pt](mailto:fpalavra@fmed.uc.pt)

Recebido / Received: 2020-05-02

Aceite / Accepted: 2020-06-02

Publicado / Published: 2020-07-13

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

A pandemia provocada pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2) é, em termos clínicos, eminentemente caracterizada por uma doença respiratória aguda grave (conhecida genericamente como COVID-19), podendo haver, no decurso dessa mesma infecção, envolvimento de outros órgãos e sistemas, numa dimensão que carece ainda de conhecimento detalhado.<sup>1</sup> A transmissão é feita principalmente por pequenas gotículas respiratórias, sendo este um dos aspectos do comportamento do vírus que mais tem contribuído para a dimensão que toda esta situação está a alcançar, a nível mundial.<sup>1</sup>

O péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) é um pequeno neuropéptido de 37 aminoácidos que pode ser encontrado em células neuroendócrinas, em fibras sensitivas de tipo C, em células endoteliais e no tecido linfóide do pulmão normal, exercendo um reconhecido efeito vasodilatador.<sup>2</sup> A sua expressão sistémica é de muito maior amplitude, sendo esse mesmo efeito vasodilatador de extrema importância na fisiologia da regulação cardiovascular, na nociceção (e daí a sua relevância na terapêutica da enxaqueca), na regeneração cutânea e na remodelação articular (não somente relacionada com o envelhecimento).<sup>3</sup> Perante uma agressão como a decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2, é teoricamente expectável que um dos mediadores químicos que pode estar implicado em algumas das cascatas fisiopatológicas da COVID-19 possa ser, de facto, o CGRP. A distribuição ubíqua do péptido permite esta conjectura teórica, que carece, naturalmente, de demonstração prática.

Por isso, é legítima a dúvida sobre se a utilização de anticorpos monoclonais dirigidos contra o receptor do CGRP (erenumab) ou contra o próprio CGRP (fremanezumab, galcanezumab e eptinezumab), nem todos ainda disponíveis no mercado nacional, poderá ter alguma implicação no risco de infecção a SARS-CoV-2. E ainda que a dúvida seja legítima, a resposta é óbvia: não existe qualquer evidência que permita fazer esta ligação fisiopatológica.

De qualquer modo, se revisitarmos os resultados obtidos nos ensaios clínicos para cada um dos fármacos citados, particularmente no tocante aos dados de segurança, encontramos respostas tranquilizadoras.

### Erenumab

Num estudo randomizado e controlado com placebo, de fase 2, em doentes com enxaqueca crónica,<sup>4</sup> referiram sintomas respiratórios (tosse e dispneia) menos de 1% dos indivíduos expostos a placebo, enquanto que os submetidos a tratamento com erenumab 70 e 140 mg não referiram, de todo, esses sintomas (0%).<sup>4</sup> No mesmo estudo, 6% dos indivíduos do braço placebo reportaram a ocorrência de nasofaringite, enquanto o mesmo aconteceu em 3% e 2% dos indivíduos tratados com erenumab 70 e 140 mg, respectivamente.<sup>4</sup> Ainda assim, reportaram o diagnóstico de

uma infecção respiratória alta 3% dos indivíduos tratados com qualquer uma das doses do anticorpo monoclonal, o que apenas aconteceu em 1% dos indivíduos submetidos a placebo.<sup>4</sup>

No estudo STRIVE, um estudo de fase 3 com doentes portadores de enxaqueca episódica, os dados de segurança são sobreponíveis, não havendo qualquer diferença estatisticamente significativa entre os diagnósticos de nasofaringite ou infecção respiratória alta nos indivíduos submetidos a placebo e nos que foram expostos a erenumab 70 ou 140 mg.<sup>5</sup> Mais ainda, 1,9% dos sujeitos expostos a placebo reportou sintomas sugestivos de gripe (categorizados como “influenza”), enquanto apenas 1,3% dos tratados com 70 mg de erenumab o fizeram também, assim como 2,5% dos que ascenderam aos 140 mg de anticorpo monoclonal.<sup>5</sup>

No estudo ARISE, conduzido em indivíduos com diagnóstico de enxaqueca episódica e comparando placebo com 70 mg de erenumab, o mesmo perfil de segurança volta a ser identificado.<sup>6</sup> A nasofaringite foi reportada em 5,9% dos indivíduos submetidos a placebo (*versus* 5,3% dos tratados com erenumab 70 mg); o diagnóstico de síndrome gripal foi considerado em 3,5% dos sujeitos incluídos no braço placebo (*versus* 3,9% dos submetidos a erenumab 70 mg); e 4,8% dos indivíduos submetidos a placebo reportaram uma infecção respiratória alta (*versus* 6,4% dos submetidos aos 70 mg do anticorpo monoclonal).<sup>6</sup>

### Fremanezumab

Os dados obtidos nos estudos subjacentes à aprovação do fremanezumab para tratamento da enxaqueca são semelhantes, no que diz respeito a eventuais queixas respiratórias desenvolvidas pelos indivíduos incluídos, como efeitos adversos.

Num estudo de fase 2b, em que se compararam duas doses diferentes de fremanezumab (225 e 675 mg) com placebo, 2% dos indivíduos submetidos a tratamento activo (em qualquer uma das doses), assim como 2% dos submetidos a placebo referiram nasofaringite como efeito adverso.<sup>7</sup> Síndrome gripal foi reportada em menos de 1% dos indivíduos submetidos a placebo, em 1% dos tratados com a dose mais alta de fremanezumab e em 2% dos submetidos a 225 mg do anticorpo monoclonal.<sup>7</sup> Foi ainda reportada a ocorrência de infecção respiratória alta em 4% dos indivíduos pertencentes ao braço placebo, em 4% dos submetidos a 225 mg de

fremanezumab e em apenas 2% dos que foram tratados com a dose mais alta do anticorpo.<sup>7</sup> Neste estudo, foram reportados casos de bronquite apenas na população de indivíduos submetidos a fremanezumab: 4% dos submetidos à dose mais baixa e 1% dos tratados com 675 mg do anticorpo.<sup>7</sup>

Foram conduzidos dois estudos de fase 3 (programa HALO) utilizando o fremanezumab e comparando-o com placebo (tanto para a enxaqueca crónica como para a episódica), sendo que o perfil de efeitos adversos (em particular de natureza respiratória) foi sobreponível ao já citado, não havendo diferenças significativas entre a população de indivíduos submetida a tratamento activo e aquela sujeita a placebo.<sup>8,9</sup>

### Galcanezumab

Dois estudos de fase 2 permitiram demonstrar que o galcanezumab é eficaz e seguro no tratamento profiláctico da enxaqueca. No primeiro dos estudos,<sup>10</sup> foi comparada a dose de 150 mg de anticorpo monoclonal com placebo e não se verificaram, em termos de segurança, quaisquer efeitos adversos preocupantes. Relativamente aos eventos que implicaram o aparelho respiratório, 7% dos indivíduos incluídos no braço placebo referiram nasofaringite, enquanto o mesmo aconteceu em apenas 4% da população de indivíduos submetidos a tratamento activo.<sup>10</sup> Ainda assim, infecção do trato respiratório superior foi referida em 17% dos tratados com galcanezumab, o que aconteceu em apenas 9% dos indivíduos submetidos a placebo.<sup>10</sup> Num outro estudo,<sup>11</sup> em que se avaliaram quatro doses diferentes de galcanezumab (5, 50, 120 e 300 mg), comparando-as com placebo, o perfil de efeitos adversos reportados foi semelhante: 8,8% dos indivíduos incluídos no braço placebo apresentaram infecção respiratória alta como efeito adverso, enquanto o mesmo aconteceu para 10,3%, 11,8%, 11,4% e 6,0% dos indivíduos expostos a 5, 50, 120 e 300 mg de galcanezumab, respectivamente; relativamente à nasofaringite, apenas se concretizou uma diferença estatisticamente significativa entre os 11,8% dos indivíduos que a referiram, tendo sido tratados com 5 mg de galcanezumab e os 2,2% que reportaram esse mesmo efeito adverso, no braço placebo (para todas as outras doses não houve qualquer diferença significativa).<sup>11</sup>

Os estudos EVOLVE-1<sup>12</sup> e EVOLVE-2<sup>13</sup> avaliaram a eficácia e segurança do galcanezumab no tratamento profiláctico da enxaqueca episódica. No EVOLVE-1 fo-

ram comparadas duas doses de galcanezumab (120 e 240 mg) com placebo, não se tendo identificado qualquer efeito adverso de novo (particularmente respiratório), que, quando comparado com o braço placebo, tivesse gerado qualquer diferença estatisticamente significativa (e foram reportados os seguintes eventos: nasofaringite, bronquite, tosse, gripe e congestão nasal).<sup>12</sup> Os dados de segurança do estudo EVOLVE-2 foram genericamente semelhantes,<sup>13</sup> mas foi recentemente publicada uma análise integrada de todos os ensaios envolvendo o galcanezumab, quando utilizado no tratamento profilático da enxaqueca,<sup>14</sup> que evidenciou alguns números interessantes: 1) nos estudos controlados com placebo, a dose de 240 mg de galcanezumab associou-se a nasofaringite em 4,3% dos expostos, *versus* 6,5% no braço placebo ( $p < 0,05$ ); 2) quando considerados os dados de todos os doentes expostos ao anticorpo monoclonal, independentemente do desenho do estudo, não se identificou qualquer diferença estatisticamente significativa *versus* placebo em relação aos eventos adversos infecção respiratória alta, tosse, bronquite e síndrome gripal.<sup>14</sup>

## Eptinezumab

Num estudo de fase 2b publicado em 2019,<sup>15</sup> em que se compararam quatro doses de eptinezumab (10, 30, 100 e 300 mg) com placebo, a infecção do tracto respiratório superior foi o efeito adverso de natureza respiratória mais reportado, particularmente nos indivíduos submetidos à dose mais elevada do anticorpo (10,7%, *versus* 5,0% no braço placebo e 6,9%, 5,7% e 6,6% para os tratados com 10, 30 e 100 mg do medicamento activo, respectivamente).<sup>15</sup> (Note-se que já o estudo de prova-de-conceito publicado em 2014 o tinha referido – 9% nos tratados com 1000 mg de ALD403 *versus* 7% nos submetidos a placebo<sup>16</sup>). Bronquite foi reportada em 7,4% dos indivíduos randomizados para o braço placebo e todos os que receberam eptinezumab referiram esse efeito adverso em percentagens inferiores. Do mesmo modo, os doentes tratados com 10 e 30 mg do anticorpo referiram menos nasofaringites que os indivíduos a receber placebo (5,0%).<sup>15</sup>

Este perfil de efeitos adversos respiratórios foi corroborado nos estudos de fase 3 (PROMISE-1<sup>17</sup>, em que se compararam as doses de 30, 100 e 300 mg de eptinezumab com placebo, no tratamento da enxaqueca episódica e PROMISE-2,<sup>18</sup> em que as doses de 100 e 300 mg foram comparadas com placebo, mas já em in-

divíduos com enxaqueca crónica). Neste último caso, a infecção respiratória alta aconteceu em 5,5% dos indivíduos submetidos a placebo, o que se revelou superior aos 4,2% referidos pelos tratados com a dose mais baixa do anticorpo e aos 5,4% dos que receberam a dose mais elevada.<sup>18</sup>

Em suma, toda a evidência recolhida nos múltiplos ensaios clínicos supracitados não permite afirmar que exista qualquer relação entre a utilização de anticorpos monoclonais anti-receptor ou anti-CGRP e maior risco de intercorrências respiratórias. No caso concreto da infecção a SARS-CoV-2, não existe mesmo qualquer informação publicada, que possa implicar os anticorpos monoclonais em apreço. ■

### Responsabilidades Éticas

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

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

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

### Ethical Disclosures

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

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

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

### Referências

1. European Centre for Disease Prevention and Control. [consultado 2020-04-01] Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china/questions-answers>.
2. Komatsu T, Yamamoto M, Shimokata K, Nagura H. Distribution of substance P-immunoreactive and calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves in normal lungs. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1991;95:23-8. doi: 10.1159/000235449.
3. Russel FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin Gene-Related Peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014;94:1099-1142. doi: 10.1152/physrev.00034.2013
4. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:425-434. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2.
5. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med.* 2017;377:2123-2132. doi: 10.1056/NEJMoa1705848.
6. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia.* 2018;38:1026-1037. doi: 10.1177/0333102418759786.
7. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-

- controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015;14:1081-1090. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00249-5.
8. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med.* 2017;377:2113-2122. doi: 10.1056/NEJMoa1709038.
  9. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:1999-2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853.
  10. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2014;13:885-892. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70128-0.
  11. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs. placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75:187-193. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3859.
  12. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75:1080-1088. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1212.
  13. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2018;38:1442-54. doi: 10.1177/0333102418779543.
  14. Bangs ME, Kudrow D, Wang S, Oakes TM, Terwindt GM, Magis D, et al. Safety and tolerability of monthly galcanezumab injections in patients with migraine: integrated results from migraine clinical studies. *BMC Neurol.* 2020;20:25. doi: 10.1186/s12883-020-1609-7.
  15. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: a randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia.* 2019;39: 1075-85. doi: 10.1177/0333102419858355.
  16. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13: 1100-7. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70209-1.
  17. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia.* 2020;40:241-254. doi: 10.1177/0333102420905132.
  18. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology.* 2020;94:e1365-e1377. doi: 10.1212/WNL.0000000000009169.

## RECOMENDAÇÕES/RECOMMENDATIONS

# Doenças do Espectro da Neuromielite Óptica e COVID-19

## Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and COVID-19

Maria José Sá<sup>1,2,3,\*</sup>

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de São João, Porto, Portugal.

2-Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal.

3-Membro do Consórcio Internacional da Guthy-Jackson Charitable Foundation, Los Angeles, USA.

### Informações/Informations:

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

### Palavras-chave:

Coronavírus;  
COVID-19;  
Infecções por Coronavírus;  
Neuromielite Óptica.

### Keywords:

COVID-19;  
Coronavirus;  
Coronavirus Infections;  
Neuromyelitis Optica.

### \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Maria José Sá  
Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto  
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa  
Orcid: 0000-0003-0825-2977  
[mjsa@med.up.pt](mailto:mjsa@med.up.pt)

Recebido / Received: 2020-05-05

Aceite / Accepted: 2020-05-07

Publicado / Published: 2020-07-13

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

### Introdução

As doenças do espectro da neuromielite óptica (NMOSD) são um grupo de patologias inflamatórias autoimunes do sistema nervoso central, distintas da esclerose múltipla, que se manifestam predominantemente com surtos de nevrite óptica e de mielite transversa longitudinalmente extensa, muitas vezes graves e incapacitantes.<sup>1,2</sup> A NMOSD é mais prevalente no género feminino (9:1), e está associada a uma idade de início média de 39 anos.<sup>3</sup> No seu conjunto é uma doença rara, com uma prevalência estimada de 0,3-4,4/100 000 habitantes.<sup>2</sup> No registo Português encontrou-se uma prevalência de 1,41/100 000 considerando apenas os doentes seropositivos para os anticorpos anti-aquaporina-4 (AQP4) ou os anti-MOG.<sup>4</sup>

A maioria dos doentes com NMOSD evolui por surtos, de que resulta uma incapacidade cumulativa que pode ser rápida e importante. Por isso, além da terapêutica da fase aguda, é absolutamente fundamental nestes doentes prevenir novos surtos com imunossuppressores, na fase crónica.

Os doentes com NMOSD pertencem aos grupos de risco para a COVID-19, sendo útil divulgar recomendações para os médicos e para os doentes.

### Métodos

As recomendações aqui apresentadas baseiam-se no documento “Association of British Neurologists Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers” de 22-03-2020 e na página “NMOSD and the COVID-19 Disease Pandemic” da Fundação Guthy-Jackson (<https://guthy-jacksonfoundation.org>) de 30-03-2020.

A Fundação Guthy-Jackson (Guthy-Jackson Charitable Foundation, GJCF, USA) foi criada em 2008 pelos pais de uma doente diagnosticada com NMO para promover e financiar a investigação básica e clínica, alertar a comunidade científica sobre esta doença “orfã” e descobrir uma eventual cura. Foi estabelecida uma comunidade internacional que envolve doentes, cuidadores, médicos, instituições públicas e privadas, universidades e indústria farmacêutica, destacando-se o apoio aos ensaios clínicos dos anticorpos monoclonais eculizumab, inebilizumab e satralizumab, o primeiro dos quais recentemente aprovado. Por solicitação da GJCF traduziu-se para Português a página web com as 10 perguntas mais frequentes sobre a NMOSD e a COVID-19, e assumiu-se o compromisso de divulgar esta informação aos doentes.

Ambas as fontes destinam-se quer a médicos quer a doentes com NMOSD, e têm uma forte componente didática na gestão da doença na fase de pandemia da COVID-19.

## Recomendações sobre a imunossupressão dos doentes com NMOSD da Associação dos Neurologistas britânicos:

### I. Doentes sem sintomas de infeção COVID-19:

Os doentes com NMOSD não têm um risco significativamente maior para a infeção COVID-19, a menos que apresentem disfagia ou dificuldade respiratória. A medicação imunossupressora pode aumentar esse risco, incluindo a prednisolona oral numa dose  $\geq 20$  mg/dia. Mesmo assim não se recomenda a paragem dos imunossupressores porque os riscos de surto são geralmente maiores do que o risco de infeção. Em termos práticos:

- I.1. Os doentes com NMOSD não devem parar ou alterar a sua medicação sem discussão prévia com o seu médico, pelo risco de surto.
- I.2. Os doentes que tomam azatioprina, micofenolato de mofetil ou metotrexato devem continuar a tomar estes medicamentos.
- I.3. Os doentes que tomam um dos medicamentos acima em associação com prednisolona oral numa dose  $\geq 20$  mg/dia são considerados de alto risco, recomendando-se o auto-isolamento.
- I.4. O rituximab aumenta moderadamente o risco de infeções víricas, mas na maioria dos casos de NMOSD este risco é compensado pela sua eficácia na supressão dos surtos, pelo que o tratamento pode prosseguir normalmente, ou, em alguns casos, a periodicidade do re-tratamento pode ser revista ou mudar-se para outras opções alternativas (e.g. doentes com fatores de risco adicionais ou seronegativos para os anticorpos AQP4).

### 2. Doentes sem infeção COVID-19:

- 2.1. Por favor informe o seu médico se tiver contraído COVID-19.
- 2.2. Em casos ligeiros não se recomenda a paragem do tratamento.
- 2.3. Em caso de infeção grave pode ser necessário descontinuar temporariamente o imunossupressor, e/ou administrar prednisolona em dose alta, dependendo do *status* de anticorpos séricos.
- 2.4. Esta recomendação pode variar de caso para caso, assim como a decisão sobre o momento ótimo para recomeço da imunossupressão.

## Perguntas frequentes sobre NMOSD e a pandemia de COVID-19 da GJCF

### 1. Qual é a diferença entre SARS-CoV-2 e COVID-19?

SARS-CoV-2 é o nome da estirpe específica de coronavírus que causa a pandemia atual. COVID-19 é o nome da doença causada por esse vírus. A sigla COVID-19 deriva de: CO= corona +VI= vírus +D= doença +19= surgida em 2019.

### 2. Ter NMOSD aumenta o risco de infeção por SARS-CoV-2?

Atualmente não há evidências que sugiram que a NMOSD aumente o risco de ser infetado pelo próprio vírus. Mas é fundamental evitar a exposição.

### 3. A COVID-19 pode aumentar o risco de ter um surto de NMOSD?

Embora não haja comprovação de que a infeção cause surtos de NMOSD, alguns dados sugerem que eventos inflamatórios, como infeções, possam aumentar o risco de surto. Para minimizar esse risco, observe as práticas recomendadas para evitar a infeção.

### 4. A COVID-19 pode aumentar os riscos de infeção secundária?

Em algumas infeções víricas, como a gripe, até 65% dos indivíduos experimentam infeções secundárias causadas por bactérias ou fungos. Esses riscos podem ser maiores em doentes sob terapia de imunossupressão.

### 5. Devo continuar a terapia para a NMOSD durante a pandemia de COVID-19?

Os Centros dos EUA para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) deram orientações sobre esse ponto. Essas organizações incentivam os doentes a decidir com os seus médicos sobre o melhor plano de tratamento, avaliando todos os fatores. Geralmente, o CDC e o ACR sugerem que não há evidência de que os doentes devam alterar os seus regimes e horários normais de tratamento. A interrupção do tratamento pode aumentar os riscos de surto e requerer cuidados clínicos em locais que podem aumentar os riscos de exposição ao vírus SARS-CoV-2 ou outros microrganismos. Note que as orientações do CDC ou ACR podem estar sujeitas a alterações. Consulte o seu neurologista sobre preocupações especiais em relação à NMOSD.

### 6. O que devo fazer se tiver sintomas de uma infeção?

Se tiver febre persistente, tosse, dor de garganta, escorrência nasal, gânglios linfáticos inchados, vermelhidão nos olhos ou qualquer outro sintoma de infeção respiratória ou outra infeção, entre em contato com seu neurologista imediatamente e ligue para o SNS 24 (808

24 24 24). Em qualquer infecção, a detecção e o tratamento precoces proporcionam melhores resultados.

**7. O que devo fazer se tiver sintomas de surto?** Se sentir novos sinais ou sintomas iniciais de um surto da NMOSD (por exemplo, alteração da visão, dormência ou fraqueza nos membros, disfunção intestinal ou da bexiga, etc.), entre em contacto com o neurologista imediatamente. O diagnóstico precoce e preciso de surtos permite definir a orientação e melhorar os cuidados.

**8. O que posso fazer para ajudar a manter-me saudável e lidar com a COVID-19?**

**Estilo de vida saudável:** Pratique medidas de higiene, distanciamento social e outras medidas preconizadas pela Direção-Geral da Saúde para minimizar o risco de infecção.

**Dieta saudável:** Faça uma dieta nutritiva, lave frutas e legumes e evite carnes cruas ou ovos.

**Sono repousante:** O sono restaurador ocorre tarde durante o ciclo do sono, que dura pelo menos 6 horas.

**Pare de fumar:** As infeções respiratórias têm como alvo doenças pulmonares. Pare de fumar para sua saúde e de outras pessoas.

**Seja resiliente:** A mudança tornou-se parte da vida quotidiana na COVID-19. A adaptação é uma necessidade.

**Mantenha-se positivo:** A pandemia da COVID-19 passará com o tempo. Até então, otimismo e paciência.

**9. Posso aprender mais sobre NMOSD e melhorar a qualidade de vida?** O site da GJCF oferece muitos recursos para doentes, cuidadores, famílias e profissionais de saúde a considerar na escolha de como melhorar a qualidade de vida.

**10. A GJCF tem alguma recomendação de saúde?** A Fundação não oferece recomendações clínicas ou de

saúde. Esperamos que esta folha de perguntas frequentes o ajude e ao seu médico a decidir as melhores práticas de saúde para si. ■

#### Responsabilidades Éticas

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

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

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

#### Ethical Disclosures

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

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

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

#### Referências

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6:805–15.
2. Tan CT, Mao Z, Qiu W, Hu X, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. International Consensus Diagnostic Criteria for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurology.* 2015;85:177-89.
3. Papadopoulos MC, Verkman A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2012;11:535-44.
4. Santos E, Guimarães J, Martins Silva A, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders associated with aquaporin-4 antibodies and MOG antibodies: a nationwide Portuguese registry. *Eur J Neurol.* 2020;27(Suppl. 1):209.
5. Association of British Neurologists. Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Association of British Neurologists. [consultado 2020-03-22]. Disponível em: [https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDB-A684-116E03BFE634/ABN\\_Neurology\\_COVID-19\\_Guidance\\_22.3.20.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDB-A684-116E03BFE634/ABN_Neurology_COVID-19_Guidance_22.3.20.pdf)
6. Guthy-Jackson Charitable Foundation. NMOSD and the COVID-19 Disease Pandemic. [consultado 2020-03-22]. Disponível em: <https://guthyjacksonfoundation.org>

## ARTIGO DE PERSPETIVA/PERSPECTIVE ARTICLE

**SARS-CoV-2 e Esclerose Múltipla****SARS-CoV-2 and Multiple Sclerosis**João Cerqueira<sup>1,2,\*</sup>

1-Escola de Medicina da Universidade do Minho, Braga, Portugal.

2-Serviço de Neurologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

**Introdução**

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune do sistema nervoso central, tratada com bastante sucesso com fármacos imunomoduladores/imunossuppressores. Por este motivo, em situações de risco infeccioso, como os associados à atual pandemia por SARS-CoV-2, há um conjunto de interrogações e ansiedades que naturalmente se colocam e que é muito relevante discutir. A infeção pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19) ainda é pouco conhecida, inclusivamente quanto à sua fisiopatologia e manifestações clínicas. Contudo, com base no conhecimento que entretanto foi produzido, já é possível tirar algumas conclusões e recomendações relativas à gestão dos doentes com esta patologia.

**Risco do doente com EM ser infetado com SARS-CoV-2**

O risco de contrair uma doença infecciosa depende das características do contacto com o agente (parâmetros de exposição), mas também de características do hospedeiro, incluindo da sua capacidade de eliminar precocemente os agentes, antes de se estabelecer uma infeção ativa. É sabido que o tratamento com a generalidade dos fármacos modificadores da doença aumenta o risco de infeção, incluindo por vírus respiratórios comuns,<sup>1</sup> pelo que é provável que o mesmo suceda com o SARS-CoV-2, embora até ao momento não haja dados nesse sentido. Felizmente, como discutido a seguir, as consequências para o doente com esclerose múltipla não parecem mais graves do que para a população em geral. Por este motivo, devemos promover junto dos doentes de EM a adoção das medidas de proteção individual recomendadas pelas autoridades de saúde, incluindo o distanciamento social e a higiene frequente das mãos, mas sem cair em exageros que não sejam sustentáveis a longo prazo. Neste domínio, tem melhores resultados um conjunto de pequenas alterações na rotina diária (cumprir distância social, usar máscara sempre que tal não seja possível ou em locais fechados, lavar frequentes vezes as mãos) do que uma revolução completa no dia-a-dia que gera fadiga comportamental e, a médio prazo, um rejeição até mesmo das recomendações essenciais.

**Risco da infeção por SARS-CoV-2 para a EM**

Apesar da evidência do neurotropismo do SARS-CoV-2<sup>2</sup> e do envolvimento neurológico em alguns casos de COVID-19,<sup>3</sup> esta não parece estar associada a um desencadear de surtos, pelo menos não houve esse sinal nos dados preliminares de uma série italiana de 232 casos (embora tal não fosse um dos objetivos do estudo) recentemente publicada.<sup>4</sup> Contudo, a associação de agravamentos transitórios da doença (conhecidos como pseudo-surtos) com episódios infecciosos é bem conhecido, pelo que é de esperar que também possam acontecer com este vírus. Por este motivo, deveremos continuar a excluir evidência de infeção (avaliando temperatura, marcadores inflamatórios sanguíneos e urina) em todos os casos de agravamento neurológico pouco claro ou que recapitulem défices prévios, nestes doentes. Pelo contrário, não parece necessário, à luz da evidência atual e neste contexto, despistar especificamente infeção por SARS-CoV-2.

**Informações/Informations:**

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

**Palavras-chave:**

COVID-19;  
 Esclerose Múltipla;  
 Infecções por Coronavírus;  
 SARS-CoV-2.

**Keywords:**

Coronavirus Infections;  
 COVID-19;  
 Multiple Sclerosis;  
 SARS-CoV-2.

**\*Autor Correspondente / Corresponding Author:**

João Cerqueira  
 Escola de Medicina da Universidade do Minho  
 Campus de Gualtar  
 4710-057 Braga, Portugal  
[jcerqueira@med.uminho.pt](mailto:jcerqueira@med.uminho.pt)

**Recebido / Received:** 2020-05-22

**Aceite / Accepted:** 2020-06-15

**Publicado / Published:** 2020-07-13

**DOI:** <https://doi.org/10.46531/sinapse/AP/COVID19/CerqueiraJ/2020>

## Risco da EM para a infeção por SARS-CoV-2

A EM, tal como outras doenças autoimunes, não parece estar associada, só por si, a um aumento do risco de complicações graves ou desfechos desfavoráveis da infeção por SARS-CoV-2: na série italiana a que já fizemos referência, a taxa de casos graves/críticos é de 4,3%,<sup>4</sup> em linha com taxas reportadas na população em geral.<sup>5</sup> Contudo, sendo a COVID-19 uma doença com um importante atingimento respiratório (e cardiovascular),<sup>5</sup> é provável que doentes com elevado grau de dependência e mobilidade reduzida ou fraqueza de músculos cervicais ou bulbares, tenham maior dificuldade em lidar com as consequências da doença a nível pulmonar. De facto, na série de 233 casos italiana já referida,<sup>4</sup> as cinco mortes ocorreram todas em doentes com muita incapacidade (EDSS mediano 6,5, mínimo 6, máximo 7,5) e formas progressivas de doença. Pensamos, por isso, que deverá haver um cuidado maior na proteção destes doentes, que, independentemente da idade e das suas co-morbilidades, deverão ser considerados de alto risco e resguardados de possíveis fontes de contágio.

## Risco dos tratamentos da EM para a infeção por SARS-CoV-2

Algumas infeções têm cursos mais graves e resultados mais desfavoráveis em doentes tratados com imunomoduladores/imunossuppressores,<sup>1</sup> pelo que, sendo estes fármacos frequentemente utilizados no tratamento da EM, é altamente relevante discutir aqui a sua utilização também no contexto desta infeção. Ao contrário do que seria de esperar, na série italiana já referida, na qual Portugal também está a participar (em Portugal o estudo MUSC-19 está a ser promovido pelo Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla, sob coordenação do autor. Para mais informações, incluindo acesso ao *dossier* para submissão às autoridades de cada hospital, por favor contacte: jcerqueira@med.uminho.pt), o tratamento com fármacos imunossuppressores não está associado a um risco maior de desfechos desfavoráveis.<sup>4</sup> De facto, dos 232 doentes registados, 21 não estavam a fazer medicação, mas dos cinco doentes com desfecho desfavorável, três não estavam a ser tratados (60%). Ao invés, o efeito imunossupressor de alguns fármacos parece até ser protetor em relação a algumas complicações desfavoráveis do vírus.<sup>6</sup>

Por este motivo, a recomendação geral é a de que os tratamentos para a esclerose múltipla devam ser mantidos como habitualmente, não devendo ser suspensos ou alterados apenas por receios associados à COVID-19. Do mesmo modo, na ponderação de um início ou troca de medicação deverão ser tidos primariamente em conta os fatores associados à EM, ao doente e ao fármaco, sem que a decisão seja

demasiado afetada pelo receio de infeção por SARS-CoV-2. À luz da evidência atual, as consequências da doença “menos bem” tratada, nomeadamente nas formas mais agressivas, parecem ser muito maiores do que um eventual risco infeccioso associado à COVID-19, devendo continuar a optar-se, como habitualmente, pelo medicamento que, para cada doente, é capaz de assegurar um melhor controlo da doença, expondo-o ao menor risco (infeccioso e não só) possível.

## Conclusão

Este pequeno documento procurou resumir a evidência disponível sob a questão em apreço e trazê-la para a prática clínica habitual, de um modo claro e ponderado. Em tempos difíceis, perante ameaças pouco conhecidas, o melhor modo para lidar com os desafios que enfrentamos é o conhecimento, de base sólida e a calma. Os doentes com EM poderão continuar a contar com os seus neurologistas e restante equipa multidisciplinar, para os ajudar a atravessar estes tempos difíceis, com as informações mais corretas e a ponderação adequada, em cada tomada de decisão. Vamos ficar todos bem! ■

### 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 ou bolsa.

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

### Ethical Disclosures

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

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

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

### Referências

1. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:217-33.
2. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11:995-8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
3. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020(in press). doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
4. Sormani MP; Italian Study Group on COVID-19 infection in multiple sclerosis. An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2020;19:481-2. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30147-2.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
6. Novi G, Mikulska M, Briano F, Toscanini F, Tazza F, Uccelli A, et al. COVID 19 in a MS patient treated with ocrelizumab: does immunosuppression have a protective role? *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102120. doi: 10.1016/j.msard.2020.102120.

## ARTIGO DE PERSPETIVA/PERSPECTIVE ARTICLE

**Doença de Parkinson no Contexto da Pandemia COVID-19****Parkinson Disease in the Context of the COVID-19 Pandemics**Rita M Simões<sup>1,2</sup>, José Vale<sup>1,3,\*</sup>

1-Serviço de Neurologia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal.

2-Campus Neurológico Sénior, Torres Vedras, Portugal.

3-Hospital dos Lusíadas, Lisboa, Portugal.

**Introdução**

Embora a infeção pelo coronavírus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), também conhecida por COVID-19, seja essencialmente uma doença respiratória, a sua expressão pandémica e a gravidade das suas manifestações têm implicações importantes em muitos doentes com patologia neurológica. Têm também sido descritos casos de envolvimento neurológico pela própria doença.

No que respeita à doença de Parkinson (DP) existe ainda pouca informação, quer sobre o risco de infeção por SARS-CoV-2, quer sobre o comportamento da DP nos doentes infetados. Relativamente ao tratamento e a potenciais interações medicamentosas com fármacos de ação antiviral, os dados disponíveis são escassos e em grande parte especulativos.

Em seguida resumem-se os conhecimentos e hipóteses discutidas até à data sobre a interação bidirecional entre a DP (como protótipo das restantes doenças do movimento) e a infeção COVID-19.

**Risco de infeção pelo coronavírus SARS-CoV-2 nos doentes com DP****Vulnerabilidade dos DP para contrair a infeção e desenvolver doença mais grave**

É consensual que a DP, por si só, não confere um risco acrescido para contrair a infeção. Todavia, importa ter em conta que o risco de doença grave e a mortalidade aumentam significativamente a partir dos 65-70 anos e quando existem outras comorbilidades médicas (hipertensão arterial, doença cardiovascular, diabetes *mellitus* e doença renal).<sup>1</sup> Para além disso, é compreensível que a existência de dificuldades ventilatórias relacionadas com a DP coloquem estes doentes numa situação de maior vulnerabilidade para doença severa.

É admitido que alguns medicamentos usados na DP, nomeadamente a amantadina, a memantina, e eventualmente a safinamida, possam conferir um efeito protetor contra a infeção e as suas consequências.<sup>2</sup> Esta hipótese pressupõe que a inibição da atividade dos recetores NMDA do glutamato pode diminuir a excitotoxicidade neuronal e os efeitos nefastos da inflamação. Por outro lado, a amantadina e a memantina são ambos derivados do adamantano, que tem propriedades antivirais. A amantadina tem atividade antiviral demonstrada em modelos animais contra o vírus *influenza A*.<sup>3</sup> Um derivado do adamantano – bananina – inibe a helicase do SARS-CoV impedindo a replicação viral,<sup>3</sup> efeito esse que pode ser também hipoteticamente atribuído à amantadina e memantina.

**Vulnerabilidade da DP para outras complicações durante a infeção COVID-19**

A medicação dopaminérgica usada na DP, nomeadamente levodopa, inibidores da monoaminoxidase B, inibidores da catecol-O-metiltransferase, agonistas dopaminérgicos e amantadina, são seguros a este nível e não é expectável a ocorrência de interações medicamentosas com os fármacos que têm vindo a ser usados no tratamento da COVID-19. Esta medicação deve ser mantida duran-

**Informações/Informations:**

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

**Palavras-chave:**

Doença de Parkinson;  
 SARS-CoV-2;  
 COVID-19.

**Keywords:**

Parkinson Disease;  
 SARS-CoV-2;  
 COVID-19.

**\*Autor Correspondente / Corresponding Author:**

José Vale  
 Serviço de Neurologia,  
 Hospital Beatriz Ângelo  
 Av. Carlos Teixeira, nº 3  
 2674-514 Loures, Portugal  
[josevale.neuro@gmail.com](mailto:josevale.neuro@gmail.com)

**Recebido / Received:** 2020-05-03

**Aceite / Accepted:** 2020-06-28

**Publicado / Published:** 2020-07-13

**DOI:** <https://doi.org/10.46531/sinapse/AP/COVID19/ValeJ/2020>

te a infeção e, se for o caso, durante o internamento, de forma a reduzir o risco de complicações hospitalares.

Por outro lado, alguns medicamentos com benefício demonstrado na minimização das formas severas da COVID-19, incluem fármacos que prolongam o intervalo QT, podendo causar complicações cardíacas graves (cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina). Este facto assume maior relevância nos doentes com DP que estejam medicados por sintomas não motores com fármacos que podem também prolongar o intervalo QT, como a domperidona, os antidepressivos e os neurolépticos. De resto, nas fases mais avançadas da DP é mais frequente a presença de intervalos QT prolongados, achado que se tem atribuído à disfunção autonómica.<sup>4</sup>

## Papel da infeção pelo coronavírus SARS-CoV-2 no desenvolvimento e na evolução da DP

### Efeitos diretos do SARS-CoV-2

Desde o seu aparecimento tem vindo a ser discutido o potencial neurotropismo do SARS-CoV-2 e as suas eventuais implicações clínicas, quer no contexto da infeção aguda quer a longo prazo. Têm sido descritas alterações neurológicas em cerca de um terço dos doentes infetados, durante a fase aguda, sobretudo nos que têm doença mais grave, e que incluem cefaleia, depressão do estado de consciência e parestesias.<sup>5</sup> Desconhece-se contudo, se estas manifestações traduzem uma ação direta do vírus no sistema nervoso central (SNC) ou se são secundárias aos efeitos locais ou sistémicos da doença. No entanto, outros coronavírus humanos, como o SARS-CoV e o MERS-CoV, têm capacidade demonstrada de invadir o SNC, tendo a experimentação em ratinhos indicado que esta invasão pode ocorrer através dos nervos olfativos.<sup>6</sup> Curiosamente, a hiposmia é descrita como uma manifestação frequente na infeção pelo SARS-CoV-2, em muitos casos a manifestação inicial ou isolada da doença, o que sugere que o nervo olfativo pode ser uma via de acesso ao SNC por este novo coronavírus.

Não há qualquer evidência da implicação direta da infeção viral na evolução da DP ou de outras doenças do movimento, mas a questão da hiposmia associada ao COVID-19 tem suscitado hipóteses interessantes.

A hiposmia é um sintoma precoce em várias doenças neurodegenerativas, nomeadamente na DP. Uma das teorias patogénicas na DP sugere que a  $\alpha$ -sinucleína mutada se propaga através do bulbo olfativo por um

mecanismo ‘priónico’, até atingir o tronco cerebral, justificando o aparecimento de hiposmia muitos anos antes dos primeiros sintomas motores.<sup>7</sup>

Outros vírus, com os quais os coronavírus têm alguma homologia, também conseguem invadir o SNC através da transmissão sináptica por nervos periféricos, nomeadamente através do nervo vago, até ao núcleo ambíguo e ao núcleo do trato solitário, no tronco cerebral,<sup>8</sup> mais uma vez simulando o trajeto da  $\alpha$ -sinucleína anormal desde o intestino até ao tronco cerebral, segundo o eixo microbiota-intestino/cérebro descrito na DP.

O paralelismo entre estes sintomas e vias de invasão do SNC e o facto de se ter demonstrado que a  $\alpha$ -sinucleína participa na resposta imunitária inata às infeções virais, tem gerado alguma preocupação, receando-se que a infeção pelo SARS-CoV-2 possa constituir um *trigger* para as alterações conformacionais da  $\alpha$ -sinucleína e dar início à formação de agregados proteicos.<sup>7</sup>

### Efeitos Indiretos do SARS-CoV-2

Não são de forma alguma desprezíveis os efeitos do confinamento imposto às classes etárias mais avançadas como medida de mitigação da pandemia. A incapacidade dos doentes com DP manterem exercício físico e/ou reabilitação física regulares acarreta um agravamento dos sintomas motores. A diminuição da atividade física, o medo, o isolamento social e o distanciamento da família associados a uma menor capacidade adaptativa bem conhecida na DP, potenciam e perpetuam quadros de ansiedade, que como se sabe agravam os sintomas motores (como tremor, *freezing*, discinesias) e reduzem a eficácia da medicação dopaminérgica.<sup>9</sup>

O facto de todo o sistema de saúde, no cumprimento das regras do estado de emergência, ter reduzido substancialmente a atividade assistencial de ambulatório, veio gerar ainda mais dificuldades aos doentes com doenças como a DP. A esta situação juntam-se o receio de haver irregularidade na distribuição e no acesso a medicamentos e, para alguns, os potenciais efeitos nefastos da interrupção dos ensaios clínicos.<sup>10</sup>

## Conselhos e medidas preventivas para os doentes com DP no contexto de pandemia COVID-19

Neste cenário, a prioridade deve centrar-se na proteção dos doentes. Sugerem-se orientações simples (**Tabela 1**), que pretendem dar resposta a questões colocadas pelos doentes/cuidadores e que podem ser de-

**Tabela 1.** Conselhos e medidas preventivas para os doentes com DP em contexto da pandemia COVID-19.

<p><b>1.</b> Tentar garantir o cumprimento estrito das regras vigentes sobre isolamento/distanciamento social (do doente e dos cuidadores).</p>
<p><b>2.</b> Prestar informação sobre o COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– É importante limitar a informação a fontes credíveis e pouco tempo por dia. O excesso de informação é muitas vezes confundidor e uma fonte de ansiedade.</li> <li>– Adaptar as medidas preventivas às necessidades regionais, permitindo um alívio das medidas de isolamento em regiões com atividade residual da doença.</li> </ul>
<p><b>3.</b> Ajudar a desenvolver estratégias para mitigar o isolamento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Manter as rotinas diárias: despertar, hábitos de higiene, vestir, horas das refeições, horários da medicação e hora de ir para a cama.</li> <li>– Manter contacto regular não presencial com familiares, amigos e vizinhos</li> <li>– Participar em fóruns <i>online</i> de doentes/cuidadores que vivam o mesmo tipo de dificuldades</li> <li>– Garantir apoio para as atividades essenciais: higiene, alimentação e tarefas domésticas</li> <li>– Recorrer, se necessário, a linhas telefónicas de apoio psicológico.</li> </ul>
<p><b>4.</b> Implementar programas para preservação do bem-estar físico e mental.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Realizar caminhadas no espaço exterior, quando possível (mantendo as regras do distanciamento social, nomeadamente uso de máscara e/ou viseira).</li> <li>– Manter atividade física com exercícios simples ou preferencialmente com programa orientado por fisiatra/fisioterapeuta – por telefone ou seguindo programas disponíveis na <i>Internet</i>.</li> <li>– Integrar no dia-a-dia atividades de carácter lúdico (ex. leitura, pintura, escrita, ver filmes, palavras cruzadas, <i>sudoku</i>, trabalhos manuais).</li> <li>– Estabelecer um programa de atividades para a semana.</li> <li>– Sugerir outras técnicas de relaxamento (ex. <i>yoga</i>, <i>mindfulness</i>).</li> <li>– Retomar atividades de fisioterapia, exercício em ginásio logo que possível, uma vez garantidas as medidas de segurança.</li> </ul>
<p><b>5.</b> Manter acompanhamento médico com o neurologista assistente recorrendo, se necessário, a telemedicina (vídeo-consulta, teleconsulta).</p>
<p><b>6.</b> Se houver necessidade de assistência hospitalar, preparar informação sobre a doença, incluindo todas a medicação anti-parkinsoniana em curso.</p>

terminantes para evitar o risco de infeção e para manter o bem-estar físico e mental. Estas orientações estão de acordo com as recomendações da International Parkinson and Movement Disorder Society.

As medidas mais restritivas espelhavam as necessidades em estado de emergência. Após o estado de emergência e durante as fases sucessivas de desconfinamento, as restrições sugeridas tendem a ser atenuadas, tornando-se mais fácil o acesso aos serviços de saúde. A atenuação das medidas poderá ter que ser regionalmente adaptada, dependendo da localização geográfica dos focos mais ativos da doença. ■

#### 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 ou bolsa.

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

#### Ethical Disclosures

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

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

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

#### Referências

- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019 : retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
- Tipton PW, Wszolek ZK. What can Parkinson's disease teach us about COVID-19? *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54:204–6. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0039.
- Brisson E, Jacomy H, Desforges M, Talbot PJ. Novel treatment with neuroprotective and antiviral properties against a neuroinvasive human respiratory virus. *J Virol*. 2014;88:1548–63. doi: 10.1128/JVI.02972-13.
- Cunnington A, Hood K, White L. Parkinsonism and Related Disorders Outcomes of screening Parkinson's patients for QTc prolongation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:1000–3. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.07.001.
- Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA*

- Neurol. 2020 ;77:1-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
6. Li YC, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID 19 patients. J Med Virol. 2020;92:552–5. doi: 10.1002/jmv.25728.
7. Rey NL, Wesson DW, Brundin P. The olfactory bulb as the entry site for prion-like propagation in neurodegenerative diseases. Neurobiol Dis. 2018;109:226–48. doi: 10.1016/j.nbd.2016.12.013.
8. Matsuda K, Park C, Sunden Y, Kimura T, Ochiai K, Kida H, et al. The vagus nerve is one route of transneural invasion for intranasally inoculated influenza a virus in mice. Vet Pathol. 2004;41:101–7. doi: 10.1354/vp.41-2-101.
9. Helmich RC, Bloem BR. The impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson’s disease: hidden sorrows and emerging opportunities. J Parkinsons Dis. 2020;10:351–4. doi: 10.3233/JPD-202038.
10. Papa SM, Brundin P, Fung VSC, Kang UJ. Impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson ’s disease and movement disorders. Mov Disord. 2020 ;35:711-5. doi: 10.1002/mds.28067.

## ARTIGO DE PERSPETIVA/PERSPECTIVE ARTICLE

**SARS-CoV-2, COVID-19 e Epilepsia****SARS-CoV-2, COVID-19 and Epilepsy**Pedro Guimarães<sup>1,\*</sup>, Paulo Coelho<sup>2</sup>

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

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

**Resumo**

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

**Abstract**

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

**Informações/Informations:**

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

**Palavras-chave:**

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

**Keywords:**

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

**\*Autor Correspondente / Corresponding Author:**

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

**Recebido / Received:** 2020-05-16

**Aceite / Accepted:** 2020-06-02

**Publicado / Published:** 2020-07-13

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

## Introdução

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

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

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

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

## Metodologia

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

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

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

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

## COVID-19 e crises sintomáticas agudas

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

## COVID-19 e encefalite

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

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

## COVID-19 e síndrome de Dravet

(baseado nas recomendações da *Dravet syndrome UK*)<sup>21</sup>

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

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

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

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

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

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

Os planos terapêuticos na síndrome de Dravet e CO-

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

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

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

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

### Abordagem do paciente de risco<sup>22</sup>

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

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

medicamentos e respetiva receita médica, durante a vigência do estado de emergência em Portugal, motivado pela pandemia a COVID-19. Este regime diz, no seu Artigo 2º, que as receitas médicas das prescrições eletrónicas de medicamentos, com validade de seis meses, cujo prazo de vigência termine após a data de entrada em vigor da presente portaria, consideram-se automaticamente renovadas por igual período, nos termos do artigo 116.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua redação atual<sup>23</sup>;

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

### **Realização de EEGs ou outros exames neurofisiológicos relevantes<sup>24,25</sup>**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Realização de RM/TC encefálica<sup>26</sup>**

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

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

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

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

### **Outras especialidade médicas afins, implicadas no tratamento de pessoas com epilepsia**<sup>27-29</sup>

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

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

### **Antiepilépticos e COVID-19**

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

tabela original, que continuará a ser actualizada.<sup>30</sup>

### **Interação canabidiol (CBD) / cloroquina**<sup>31</sup>

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

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

### **Interação stiripentol / cloroquina**<sup>31</sup>

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

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

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

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

Legenda:

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

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

Adaptação da tabela publicada pelo Liverpool Drug Interactions Group - [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org)

### Considerações finais

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

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

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

#### Responsabilidades Éticas

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

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

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

#### Ethical Disclosures

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

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

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

#### Referências

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382: 727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO;2020. [accessed May 2020] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69:635-64.
- Arbour N, Cote G, Lachance C, Tardieu M, Cashman NR, Talbot PJ. Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. *J Virol*. 1999; 73: 3338-50.
- Arbour N, Ekande S, Cote G, Lachance C, Chagnon F, Tardieu M, et al. Persistent infection of human oligodendrocytic and neuroglial cell lines by human coronavirus 229E. *J Virol*. 1999; 73: 3326-7
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: A functional receptor for SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450-4. doi: 10.1038/nature02145.
- Gallagher PE, Chappell MC, Ferrario CM, Tallant EA. Distinct roles for ANG II and ANG-(1-7) in the regulation of angiotensin-converting enzyme 2 in rat astrocytes. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2006;290:420-6.
- Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2005; 14: 113-9.
- Hung EC, Chim SS, Chan PK, Tong YK, Ng EK, Chiu RW, et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem*. 2003; 49: 2108-9.
- Lai SL, Hsu MT, Chen SS. The impact of SARS on epilepsy: the experience of drug withdrawal in epileptic patients. *Seizure*. 2005;14:557-61. doi:10.1016/j.seizure.2005.08.010
- Karimi N, Sharifi Razavi A, Rouhani N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J*. 2020; 22:e102828. doi: 10.5812/ircmj.102828
- Libbey JE, Fujinami RS. Neurotropic viral infections leading to epilepsy: Focus on Theiler's murine encephalomyelitis virus. *Future Virol*. 2011;6:1339-50. doi: 10.2217/fvl.11.107
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53:600-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03928.x.
- Libbey JE, Kennett NJ, Wilcox KS, White HS, Fujinami RS. Interleukin6, produced by resident cells of the central nervous system and infiltrating cells, contributes to the development of seizures following viral infection. *J Virol*. 2011;85:6913-22. doi: 10.1128/JVI.00458-11.
- Libbey JE, Kirkman NJ, Smith MC, Tanaka T, Wilcox KS, White HS, et al. Seizures following picornavirus infection. *Epilepsia*. 2008;49:1066-74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01535.x.
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19 associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020 (in press). doi: 10.1148/radiol.2020201187.
- Rossi A. Imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008;18:149-61; ix. doi: 10.1016/j.nic.2007.12.007.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 (in press)doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Wong AM, Simon EM, Zimmerman RA, Wang HS, Toh CH, Ng SH. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome. *AJNR*. 2006;27:1919-23.
- Latest Coronavirus Guidance for Children and Adults with Dravet Syndrome (30th March) [Accessed April 3, 2020] Available from: <https://www.dravet.org.uk/news/coronavirus-advice/>
- Concerns About COVID-19 (Coronavirus) and Epilepsy [Accessed April 3, 2020] Available from: <https://www.epilepsy.com/article/2020/3/concerns-about-covid-19-coronavirus-and-epilepsy>
- Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30 [Accessed April 3, 2020] Available from: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/540387/details/normal?i=1>
- Recomendações sobre a restrição de atividades nas instituições de saúde e proteção individual em Neurologia [Accessed April 15, 2020] <https://ordemdosmedicos.pt/recomendacoes-sobre-a-restricao-de-atividades-nas-instituicoes-de-saude-e-protecao-individual-em-neurologia/>
- COVID-19 Resources for Clinical Neurophysiology [Accessed April 15, 2020] Available from: <https://www.acns.org/practice/covid-19-resources>
- Recomendações sobre a restrição de atividades nas instituições de saúde e proteção individual em Neuroradiologia [Accessed April 15, 2020] Available from: <https://ordemdosmedicos.pt/recomendacoes-sobre-a-restricao-em-neuroradiologia/>
- Recomendação colégios de especialidade [Accessed April 15, 2020] Available from: <https://ordemdosmedicos.pt/category/colegios/>
- Prevenção e Controlo de Infeção por SARS-CoV-2 (COVID-19): Equipamentos de Proteção Individual (EPI) [Accessed April 15, 2020] Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0072020-de-29032020-pdf.aspx>
- Neuropsychological Assessments for Epilepsy Surgery during COVID-19 Restrictions [Accessed April 15, 2020] Available from: <https://www.ilae.org/files/dmfile/Neuropsychological-Assessments-for-Epilepsy-Surgery-.pdf>
- COVID-19 drug interactions [Accessed April 15, 2020] Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
- Cyprus Institute of Neurology & Genetics (CING) [Accessed April 3, 2020] Available from: <http://www.cing.ac.cy/images/media/redirectfile/NC/Interaction-CBD-Chloroquine-stiripentol-fenfluramine.pdf+&cd=1&hl=pt-PT&ct=clnk&gl=pt>

## ORIENTAÇÕES CLÍNICAS / GUIDELINES

# Orientações Clínicas para a Abordagem de Doentes Neuromusculares Durante a Pandemia COVID-19

## Guidelines for Management of Patients with Neuromuscular Disorders During COVID-19 Pandemic

Isabel Conceição<sup>1,2,\*</sup>, Catarina Falcão de Campos<sup>1,2,3</sup>, Miguel Oliveira Santos<sup>1,2,3</sup>, Mamede de Carvalho<sup>1,2,3</sup>

1-Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

2-Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

3-Instituto de Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

### Informações/Informations:

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

### Palavras-chave:

COVID-19;  
Doenças Neuromusculares.

### Keywords:

COVID-19;  
Neuromuscular Diseases.

### \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Isabel Conceição  
CHULN,  
Hospital de Santa Maria  
Avenida Professor Egas Moniz  
1649-035 Lisboa, Portugal  
[imsconceicao@gmail.com](mailto:imsconceicao@gmail.com)

Recebido / Received: 2020-05-02

Aceite / Accepted: 2020-05-28

Publicado / Published: 2020-07-13

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

### Resumo

A atual pandemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) levou à necessidade de uma reestruturação dos cuidados de saúde com inevitável impacto na abordagem e tratamento dos doentes neuromusculares. Este grupo de doentes constitui um grupo de maior risco para desenvolver formas graves de COVID-19, quer por características relacionadas com a doença neuromuscular subjacente, quer pelo tratamento imunossupressor, frequentemente administrado neste grupo de patologias, quer ainda pelas co-morbilidades associadas. Assim, a decisão de iniciar, manter ou alterar um tratamento deve pesar o risco para o doente, e para a sociedade, contudo sem negar o seu melhor tratamento possível.

Neste artigo, são apresentadas recomendações, baseada em opiniões de peritos na área, de forma a fornecer orientação para profissionais de saúde no tratamento de doentes neuromusculares.

### Abstract

The coronavirus-19 disease (COVID-19) pandemic has resulted in reorganization of healthcare settings with potential impact in the delivery of clinical care to patients with neuromuscular disorders. These patients may harbour an increased risk of severe complications related to COVID-19. Several risk factors are identified such as respiratory weakness, cardiac involvement, immunosuppression and presence of co-morbidities, among others. Therapeutic decisions must be considered in the best interest of the patients, and the society, with no denial of the best treatment possible.

Clinical recommendations, based on expertise opinion, are presented for clinical care of patients with neuromuscular disorders.

## Introdução

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19), atualmente classificada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é uma doença sem terapêutica ou vacinação eficaz, de momento.

Com um quadro clínico caracterizado por síndrome respiratória aguda com graus de gravidade variáveis, a sua manifestação mais grave é a síndrome respiratória aguda grave (SARS), com uma mortalidade associada de aproximadamente 3%-7%.<sup>1</sup>

São atualmente reconhecidos os indivíduos com maior risco de desenvolver quadros clínicos mais graves associados a maior mortalidade, em particular, as faixas etárias acima dos 70 anos, doentes com comorbilidades como a diabetes, doença cardíaca, tabagismo e doença respiratória, e doentes imunossuprimidos.<sup>2,3</sup>

À data de hoje, não existem dados sobre risco acrescido de doentes com patologia neuromuscular em pessoas com doenças neuromusculares, com ou sem terapêuticas imunossupressoras.

Doentes com patologia neuromuscular podem estar significativamente em maior risco de desenvolver formas graves de COVID-19, independentemente do diagnóstico subjacente, em particular em doentes com uma ou mais das seguintes características:

1. Relevante fraqueza muscular respiratória (inspiratória ou expiratória), em particular em doentes com capacidade vital inferior a 60% do predito (CV <60%);
2. Doentes sobre ventilação não-invasiva (NIV), ventilação invasiva, ou com equipamentos auxiliares da tosse
3. Fraqueza muscular bulbar
4. Imunossupressão
5. Atingimento cardíaco
6. Presença de cifoscoliose marcada condicionando alteração da mecânica ventilatória
7. Presença de outras comorbilidades, como doença pulmonar crónica, hipertensão pulmonar, patologia cardíaca, diabetes, neutropenia, linfopenia, doença hepática crónica, gravidez, e idade avançada.

Dentro das doenças neuromusculares, os doentes sob terapêutica imunossupressora têm um risco adicional de apresentar manifestações mais graves de COVID-19.

Este documento, baseado em opiniões de peritos na área pretende fornecer orientação para os profissionais de saúde.

## I. Imunossupressão e doenças neuromusculares em indivíduos sem sintomas de COVID-19

Não se recomenda que nos doentes com doença ativa sob tratamento, este seja interrompido ou modificado, pois o risco de agravamento/descompensação da sua doença excede o eventual risco acrescido resultante da toma do medicamento. A decisão de alterar ou interromper uma terapêutica imunossupressora deve ser da responsabilidade do médico assistente.

Recomenda-se o distanciamento social com auto-isolamento, assim como o uso de máscara e medidas estritas de higienização (em particular nas saídas obrigatórias do domicílio), para os indivíduos com risco mais elevado decorrente da medicação.<sup>4</sup>

### i. Imunoglobulinas e Plasmaferese

Atualmente, não há evidência que indique risco acrescido para os doentes sob tratamento com imunoglobulina intravenosa ou subcutânea (IVIG, SCIG), assim como plasmaferese.

Relativamente aos doentes sob tratamento crónico com IVIG, a necessidade da sua administração regular, sem interrupção transitória, deve ser considerada pelo médico assistente, tendo em conta a incidência regional de COVID-19 e no risco / benefício da terapêutica para o doente (caso a caso). A eventual conveniência da modificação para tratamento com SCIG deverá ser escrutinada. Nos casos de exacerbação aguda, o julgamento clínico julgará da oportunidade do tratamento tendo em conta os elementos acima.

### ii. Corticosteróides

Admite-se que doses de prednisolona superior a 20 mg diários (ou equivalente) possa constituir um adicional fator de risco para gravidade no caso de COVID-19, em particular quando em associação com outros imunossupressores.

No entanto, reitera-se que nos doentes sob terapêutica com corticosteróides, esta não deve ser suspensa ou modificada, em particular de forma súbita, a menos que especificamente discutido e aprovado pelo médico assistente.

### iii. Azatioprina, Micofenelato de Mofetil e Metotrexato

Doentes medicados com qualquer um destes fármacos (associados ou não aos corticosteróides) devem manter a sua terapêutica habitual, a menos que indicado

de outro modo pelo médico assistente.

Admite-se que estes medicamentos possam constituir um adicional fator de risco para gravidade no caso de COVID-19. No entanto, em geral, esse risco é superado pelos benefícios da medicação para a doença para o qual está medicado.

#### 4. Rituximab

É reconhecido que fármacos depletors celulares, como o rituximab, aumentam moderadamente o risco de infecções virais, estando assim os doentes mais propensos a COVID-19 e suas complicações.

Em muitos doentes, esse risco é superado pelos benefícios do fármaco no tratamento da sua doença, pelo qual deve manter a medicação. No entanto, se considerado seguro para o doente, os tratamentos agendados devem ser julgados quando à oportunidade do adiamento ou da modificação do esquema terapêutico.

Recomenda-se o distanciamento social com auto-isolamento, assim como o uso de máscara e medidas estritas de higienização (em particular nas saídas obrigatórias do domicílio), para os indivíduos com risco mais elevado decorrente da medicação.

## 2. O que considerar ao iniciar uma terapêutica imunológica em doentes com NM ativa no momento atual?

As recomendações internacionais para o tratamento de uma doença neuromuscular imunomediada devem manter-se de acordo com as melhores práticas clínicas.

Pode ser aconselhável adiar o início das terapêuticas que depletoras celulares (rituximab), até que o pico do surto termine, em cada região. No entanto, o risco de não iniciar a terapêutica de depleção celular em doentes com situações clínicas mais graves pode superar o risco de infecção grave por COVID-19.

### I. Imunossupressão e doenças neuromusculares em indivíduos com o diagnóstico de COVID-19

A maioria dos doentes que desenvolvem COVID-19 têm doença leve e devem continuar com o tratamento indicado para a sua doença.

Em caso de sintomas acentuados, as eventuais alterações terapêuticas resultarão do melhor julgamento clínico no momento.

## RECOMENDAÇÕES EM DOENÇAS NEUROMUSCULARES ESPECÍFICAS

### I. MIASTENIA GRAVIS (MG)

A maioria dos doentes com MG está sob terapêutica imunossupressora e/ou imunomoduladora, podendo coexistir fraqueza muscular respiratória, fatores que potenciam o risco de manifestações mais graves de COVID-19. Doses reduzidas de corticóides (equivalente a <20 mg/prednisolon/dia) não estão associadas a risco acrescido de complicações em caso de COVID-19. Não há evidência científica que sugira que terapêuticas sintomáticas, como a piridostigmina, aumentem o risco de infecção ou suas complicações. Relativamente à toma de medicamentos imunossupressores, **ver I.iii acima**.

Sugerimos que as decisões terapêuticas devam ser individualizadas e tomadas de acordo com o médico assistente. Os doentes com MG devem seguir as diretrizes nacionais emanadas pelas autoridades de saúde.

Doentes de MG sob tratamento médico são aconselhados a não interromper nenhum medicamento, a menos que especificamente discutido e aprovado pelo seu médico.

Nos casos de miastenia generalizada sintomática, recomenda-se o distanciamento social com auto-isolamento, assim como o uso de máscara e medidas estritas de higienização (em particular nas saídas obrigatórias do domicílio).<sup>5</sup>

### II. GLICOGENOSES

Doentes com doença de Pompe apresentam risco elevado de infecção grave COVID-19 se associado a insuficiência respiratória (VC<60%); VNI; tosse fraca e cardiomiopatia. Nestes casos, recomenda-se o distanciamento social com auto-isolamento, assim como o uso de máscara e medidas estritas de higienização (em particular nas saídas obrigatórias do domicílio).

A terapêutica de manutenção com alglucosidade, realizada em meio hospitalar implica deslocação a estas unidades, tornando-se incompatível com o distanciamento social requerido, devendo a decisão de adiar o tratamento ser baseada na incidência regional de COVID-19 e no risco / benefício da terapêutica para o doente (caso a caso).

### III. AMILOIDOSE HEREDITÁRIA

Doentes com neuropatia ou cardiomiopatia heredi-

tária associada a amiloidose TTR (paramiloidose) apresentam um risco elevado para infeção grave relacionada com COVID-19, nas seguintes condições:

1. Estádios mais avançados de doença (estádio III)
2. Sob terapêutica imunossupressora (doentes transplantados)
3. Coexistência de cardiomiopatia com insuficiência cardíaca associada
4. Mau estado nutricional
5. Envolvimento renal com necessidade de hemodiálise.

Aos doentes transplantados/imunossuprimidos aplica-se o descrito acima em **I.iii**.

Os doentes com envolvimento cardíaco não devem suspender qualquer medicação crónica utilizada para o controle do envolvimento cardíaco.

Doentes sob terapêuticas modificadoras de doença, nomeadamente estabilizadores da TTR (tafamidis) devem manter a sua terapêutica habitual, não sendo reconhecido qualquer risco adicional associado à toma do medicamento.

Doentes sob terapêutica com inotersen (subcutâneo) devem manter a terapêutica, salientando-se a necessidade de manter o controlo analítico quinzenal (hemograma). Sendo este um requisito de segurança requerido para a manutenção da terapêutica, este procedimento deve ser mantido em laboratórios perto da área de residência do doente, ou preferencialmente através de colheitas domiciliárias, e enviado ao médico assistente pelo meio mais conveniente.

Doentes sob terapêutica com patisiran (ev cada 3 semanas), realizada em meio hospitalar implica deslocação a estas unidades, tornando-se incompatível com o distanciamento social requerido, devendo a decisão de adiar o tratamento ser baseada na incidência regional de COVID-19 e no risco / benefício da terapêutica para o doente (caso a caso).

#### IV. ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

Doentes com SMA TIPO III apresentam um risco elevado de infeção grave COVID-19 se associado se associado a Insuficiência respiratória (VC < 60%); VNI; ou tosse fraca.

A terapêutica de manutenção com nusinersen, realizada em meio hospitalar implica deslocação a estas unidades, tornando-se incompatível com o distanciamento social requerido, devendo a decisão de adiar o trata-

mento ser baseada na incidência regional de COVID-19 e no risco / benefício da terapêutica para o doente (caso a caso), não sendo reconhecido qualquer risco adicional associado à toma do medicamento.<sup>6</sup>

#### V. NEUROPATIAS IMUNOMEDIADAS

Não se recomenda que nos doentes com doença ativa sob tratamento, a terapêutica seja interrompida ou modificada, pois o risco de agravamento/descompensação da sua doença excede o risco da manutenção do tratamento.

Ao alterar ou interromper uma terapêutica imunossupressora existente que possua um potencial risco para o aumento da atividade e / ou exacerbação da doença de base, devem ser considerados pelo médico assistente os riscos específicos (por exemplo, idade, comorbilidades, localização geográfica (incidência COVID-19) e benefícios.<sup>7</sup>

Nos casos de introdução de terapêutica imunomoduladora, por exemplo em doentes com diagnóstico inaugural, a IGIV deve ser considerada como primeira linha seguida da plasmaferese como terapêutica de segunda linha, quando disponível. A corticoterapia passa a terapêutica de terceira linha, tendo em conta o maior risco de complicações associadas a COVID-19.<sup>7</sup>

#### VI. ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Nos doentes com ELA e compromisso respiratório (fraqueza dos músculos inspiratórios e/ou expiratórios), em particular naqueles que necessitam de VNI e de equipamentos de suporte da tosse, qualquer infecção respiratória tem maior risco de complicações médicas, como no caso do COVID-19. Nesta fase deve ser favorecido as consultas por telefone com o médico assistente.

Recomenda-se o distanciamento social com autoisolamento, assim como o uso de máscara cirúrgica e medidas estritas de higienização (em particular nas saídas obrigatórias do domicílio).

É aconselhado a redução ao mínimo do número de cuidadores e evitar visitas. O uso de NIV ou de equipamentos de tosse assistida favorece a aerossolização, pelo que recomenda-se o uso de máscara pelo cuidador para a sua própria proteção. O apoio destes equipamentos é efectuado por técnicos credenciados que conhecem as medidas adequadas.

Em caso de sintomas de infecção devem ser cumpridas as normas emanadas pela autoridade de Saúde. Deve ser ponderada o uso de filtro nas máscaras do

equipamento de NIV em caso de o doente ter sinais de infecção respiratória.

## Conclusão

Todos os doentes com doenças neuromusculares considerados com risco elevado de infeção grave no contexto de COVID-19 devem praticar distanciamento social estrito, preferencialmente confinamento ao domicílio e apenas quando estritamente necessário deslocar-se a locais públicos (farmácia, supermercado, hospital) devendo manter a distância de outras pessoas de pelo menos 1 metro, utilizar máscara cirúrgica e higienizar frequentemente as mãos (lavagem ou solução alcoólica). Os cuidados médicos devem ser sempre que possível, através de contacto telefónico com o seu médico assistente, se clinicamente apropriado.<sup>8</sup> ■

### Responsabilidades Éticas

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

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

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

### Ethical Disclosures

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

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

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

## Referências

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 69. [Accessed March 29, 2020]. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200329-sitrep-69-covid-19.pdf?sfvrsn=8d6620fa\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200329-sitrep-69-covid-19.pdf?sfvrsn=8d6620fa_4)
2. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 (in press). doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). People who are at higher risk for severe illness. [Accessed April 27, 2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>
4. Guidon A, Amato A. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology.* 2020 (in press). doi:10.1212/WNL.0000000000009566
5. Guidance for the management of Myasthenia Gravis (MG) and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) during the COVID19 pandemic 23 March 2020 International MG/COVID Working Group. *J Neurol Sci.* 2020 (in press). doi: 10.1016/j.jns.2020.116803.
6. Veerapandiyar A, Connolly AM, Finkel RS, Arya K, Mathews KD, Smith EC et al. Spinal muscular atrophy care in the COVID-19 pandemic era. *Muscle Nerve* 2020 (in press). doi: 10.1002/mus.26903
7. Rajabally YA, Goedee HS, Attarian S, Hartung HP. Management challenges for chronic dysimmune neuropathies during the COVID-19 pandemic. *Muscle Nerve.* 2020 (in press). doi: 10.1002/mus.26896.
8. Direção Geral da Saúde. Norma DGS nº 007/2020 de 29/03/2020. Lisboa: DGS; 2020.

## ARTIGO DE PERSPETIVA/PERSPECTIVE ARTICLE

## COVID-19 e Acidente Vascular Cerebral

## COVID-19 and Stroke

José M Ferro<sup>1,2,\*</sup>

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal.

2-Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

A pandemia COVID-19 coloca a todos um enorme desafio de resiliência, adaptação e principalmente solidariedade. Infelizmente, a emergência desta temível infeção não fez reduzir ou despa-recer as outras doenças, nomeadamente as situações agudas, também potencialmente fatais, mas sobretudo incapacitantes, de que são exemplo os acidentes vasculares cerebrais (AVC).

Não há qualquer prova que o novo coronavírus cause AVC, ou que os sobreviventes de um AVC tenham maior risco de infeção, exceto se estiverem muito debilitados ou tiverem outras doenças que afetem a imunidade.

Importante é não interromper a medicação habitual, em particular a destinada a controlar a hipertensão arterial. Não se recomenda a paragem de anti-hipertensores das classes IECA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina) ou ARA (antagonistas de receptores da angiotensina), sob o pretexto de que poderiam aumentar o risco de infeção ou a sua gravidade, pois não só não há confirmação dessa hipótese, como existem até alguns trabalhos científicos sugerindo o contrário.

No caso de AVC agudo ou suspeita dele, deve ser contactado o Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM) através do número 112, como está preconizado, pois as Vias Verdes e a trombectomia continuam a funcionar regularmente. Poderá vir a ser necessário redesenhar as redes de referência para reduzir as transferências entre hospitais, concentrar as trombectomias em hospitais “sem COVID”, se tal ainda for possível e recorrer menos à anestesia geral para efetuar este tratamento.

Para as pessoas sobreviventes de um AVC que faziam reabilitação regular ou apenas marcha diária, será necessário adaptarem-se às circunstâncias presentes. A reabilitação à distância com transmissão de imagem via telemóvel ou computador, ou simplesmente através de instruções fornecidas via telefone pelo terapeuta são boas alternativas. Podem-se e devem-se fazer exercícios em casa sem necessidade de sair à rua, tais como subir escadas, fazer movimentos dos braços imitando o boxe ou exercícios de reforço muscular, principalmente dos membros inferiores.

Se o aumento do número de casos graves necessitando de cuidados intensivos vier a superar as disponibilidades existentes, vão-se colocar complexos e terríveis problemas éticos. O rateio de recursos em situação de escassez deverá considerar os resultados em saúde expectáveis devidos à intervenção intensiva, não só a curto prazo, mas principalmente a longo prazo e ainda a expectativa que todos temos de poder percorrer as diferentes fases da vida, o que alguns de nós já fizemos e outros ainda não.

Mais uma vez a Humanidade, a Europa e Portugal irão sobreviver. ■

**Responsabilidades Éticas**

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

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

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

**Ethical Disclosures**

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

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

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

**Informações/Informations:**

Artigo de perspetiva, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 2, abril-junho 2020. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

Perspective article, published in Sinapse, Volume 20, Number 2, april-june 2020. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**Palavras-chave:**

Acidente Vascular Cerebral; COVID-19.

**Keywords:**

COVID-19; Stroke.

**\*Autor Correspondente / Corresponding Author:**

José M Ferro  
Serviço de Neurologia  
Centro Hospitalar e  
Universitário de Lisboa Norte –  
Hospital de Santa Maria  
Avenida Prof. Egas Moniz  
1649-028 Lisboa, Portugal  
[jmferro@medicina.ulisboa.pt](mailto:jmferro@medicina.ulisboa.pt)

**Recebido / Received:** 2020-05-20

**Aceite / Accepted:** 2020-06-02

**Publicado / Published:** 2020-07-13

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

# Instruções aos Autores e Políticas Editoriais

## Instruções aos Autores

### Língua

O título, resumo e palavras-chave, devem ser apresentados em inglês e português.

Os manuscritos submetidos à SINAPSE devem ser claramente escritos em português (de Portugal) e/ou inglês de nível razoável.

### Copyright

Todos os artigos nesta revista são de Acesso Aberto e atendem aos requisitos das agências de financiamento ou instituições académicas. Relativamente à utilização por terceiros a SINAPSE rege-se pelos termos da licença Creative Commons 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (cc-by-nc-nd)'.

É da responsabilidade do autor obter permissão para reproduzir ilustrações, tabelas, etc. de outras publicações.

Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher um "Publishing Agreement". Será enviado um e-mail ao autor correspondente, confirmando a recepção do manuscrito juntamente com um formulário de *Publishing Agreement* ou um link para a versão online desse contrato.

### Auto-Arquivo

Os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados e de acordo com a licença Creative Commons.

### Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

### Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

Os autores devem assegurar que o estudo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia revistas em 2013 da Associação Médica Mundial (<http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki>), do *International Committee of Medical Journal Editors* ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) e do *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Nos casos adequados, os autores devem demonstrar que a investigação foi aprovada pela comissão de ética das instituições envolvidas e que as recomendações foram seguidas. Esta informação deve constar no texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada. Não se devem apresentar imagens, nomes, números de processos clínicos ou outros elementos que permitam a identificação dos participantes no estudo. Os estudos que envolvam experiências em animais devem ser conduzidos em conformidade com as *guidelines* definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" dos National Institutes of Health. Todos os estudos em animais deverão igualmente obedecer às *guidelines* ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Os autores deverão ainda consultar a legislação vigente a nível nacional que regula este tipo de estudos (Decreto Lei n.º 113/2013 de 7/08/2013, e eventuais actualizações posteriores). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as normas acima referidas foram seguidas.

### Privacidade e Consentimento Informado

Estudos em doentes ou voluntários requerem aprovação da comissão de ética e consentimento informado escrito, o que deve ser documentado no artigo. Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam cientificamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes (ou, quando aplicável, do tutor ou representante legalmente definido).

### Permissões

Todo o material previamente publicado e protegido por direitos autorais, incluindo ilustrações, figuras e tabelas, deve ser acompanhado de permissão escrita para reprodução dos detentores dos direitos autorais.

### Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

Existe um conflito de interesses quando o julgamento profissional sobre um interesse primário (como o bem-estar dos doentes ou a validade da investigação) pode ser influenciado por um interesse secundário (como ganho financeiro).

As relações financeiras são os conflitos de interesse mais facilmente identificáveis e têm maior probabilidade de prejudicar a credibilidade da revista, dos autores e da própria ciência. No entanto, os conflitos podem ocorrer por outros motivos, como relacionamentos pessoais ou rivalidades, competição académica e crenças intelectuais.

Todos os participantes do processo de revisão por pares e publicação - não apenas autores, mas também revisores, editores e membros do conselho editorial da SINAPSE - devem considerar os seus conflitos de interesse ao cumprir as suas funções no processo de revisão e publicação do artigo e devem divulgar todos os relacionamentos que possam ser vistos como potenciais conflitos de interesse.

Os autores devem referir todas as fontes de financiamento ao estudo descrito e a sua influência na concepção do manuscrito ou na decisão de submissão para publicação. O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho. Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse. Todos os autores devem completar e submeter o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (*ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest*), disponível em <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>. Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for aceite. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto.

### Resultados de ensaios clínicos

A SINAPSE apoia iniciativas que contribuam para uma melhor divulgação de resultados ensaios clínicos. Estas incluem o registo prospectivo de ensaios clínicos em bases de dados públicas adequadas. De acordo com as recomendações do ICMJE, a SINAPSE exige o registo de todos os ensaios clínicos cujos dados sejam incluídos em trabalhos submetidos para publicação nesta revista.

O ICMJE adopta a definição da Organização Mundial de Saúde de ensaio clínico, que é "qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde". Esta definição inclui ensaios das fases I a IV. O ICMJE define intervenções relacionadas com a saúde como "qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde" e resultados relacionados com a saúde como "qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes".

### Registo de ensaios clínicos

O registo numa base de dados pública de ensaios clínicos é condição necessária para a publicação de dados de ensaios clínicos na SINAPSE, de acordo com as recomendações do ICMJE (<http://www.icmje.org>). Os ensaios devem ser registados anteriormente ou no início do período de recrutamento de doentes. Os estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição de uma intervenção médica não é do critério do investigador) não exigem registo.

O número de registo do ensaio clínico (TRN) bem como a data desse registo devem ser referidos no final do resumo do artigo.

## Disponibilização dos dados

A SINAPSE sugere que todos os dados nos quais se baseiam as conclusões de um artigo de investigação original sejam disponibilizados para os leitores. Sugere-se assim aos autores que assegurem que os seus dados ficam disponíveis em repositórios públicos (sempre que estes estejam disponíveis e sejam adequados), que sejam apresentados no manuscrito principal ou em arquivos adicionais, sempre que possível em formato tratável (por exemplo, em folha de cálculo e não em pdf).

A SINAPSE exige uma declaração de disponibilização dos dados, presente no final de cada manuscrito. Para ensaios de fármacos ou dispositivos médicos, a declaração deve referir, pelo menos, que os dados relevantes de cada doente, devidamente anonimizados, estão disponíveis mediante pedido justificado aos autores.

Sugere-se formulações para a referida declaração:

“Disponibilização dos dados: os dados individuais dos doentes [e/ou] o conjunto completo de dados [e/ou] o anexo técnico [e/ou] as especificações da análise estatística, estão disponíveis em [//doi] [com acesso livre/ com as restrições] [do autor correspondente em]. Os participantes deram o seu consentimento informado para disponibilização de dados [ou... não foi obtido consentimento dos participantes, mas os dados apresentados estão anonimizados e o risco de identificação é reduzido... ou não foi obtido consentimento dos participantes, mas os benefícios potenciais da disponibilização destes dados justificam os prejuízos potenciais, uma vez que ...]”

Se os dados não estiverem disponíveis, deve ser referido o seguinte: “Disponibilização dos dados: não estão disponíveis dados adicionais.”

Esta opção não se aplica a ensaios clínicos de fármacos ou dispositivos médicos.

Pode ser solicitado aos autores que disponibilizem os dados brutos em que basearam o seu artigo durante o processo de revisão e até 10 anos após a publicação.

## Submissão dos Trabalhos

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não tenha sido publicado previamente (excepto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de uma tese académica), e que não está sendo considerado para publicação noutra revista, que o manuscrito foi aprovado por todos os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades competentes onde o trabalho foi realizado e que, se for aceite para publicação, não será publicada em outro lugar na mesma forma, em inglês ou em qualquer outra língua, incluindo electronicamente.

Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Deve ser dada garantia na carta de apresentação de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar seus potenciais conflitos de interesse e fornecer uma declaração sobre a autoria.

Para verificar a originalidade, o artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade.

As submissões que não estejam em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e reenvio.

## Submissão do Manuscrito

Os manuscritos são submetidos através do site da SINAPSE em <http://www.SINAPSE.pt>

## Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte: [sinapse.spn@gmail.com](mailto:sinapse.spn@gmail.com)

## Preparação do Manuscrito

### Uso de programa de processamento de texto

É importante que o arquivo seja guardado no formato nativo do processador de texto usado. O texto deve estar no formato de coluna única. Mantenha o *layout* do texto o mais simples possível.

Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções “verificação ortográfica” e “verificação gramatical” do seu processador de texto.

## Tipologia dos Artigos

A SINAPSE aceita artigos das seguintes tipologias:

- Artigos Originais reportando investigação clínica ou básica (ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos de caso-controlo, outros estudos observacionais);
- Artigos de Revisão
- Revisões Sistemáticas com ou sem Meta-Análise;

d) Estudos de Caso/Casos Clínicos;

e) Imagens em Neurologia;

f) Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;

g) Cartas ao Editor, que consistem em opiniões concisas sobre artigos recentemente publicados na SINAPSE;

h) Perspectivas;

i) *Guidelines*;

Na secção de submissão:

### I. Título

Título em português e inglês, conciso, específico e informativo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços).

### II. Autores e afiliações

Na secção da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respectivas afiliações (serviço, instituição, cidade, país) e grau académico mais elevado.

### III. Financiamento

Todos as fontes de financiamento, no domínio público ou privado, incluindo bolsas, que contribuíram para a realização do trabalho.

### IV. Autor Correspondente

Indicar claramente quem vai lidar com a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, também pós-publicação. Indicar endereço postal e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

### V. Resumo e Keywords

Um resumo conciso e factual é requerido, capaz de representar isoladamente o conteúdo do artigo, escrito em português e inglês. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. O resumo não pode remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 *keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no *Medical Subject Headings* (MeSH), <https://meshb.nlm.nih.gov/search>

### VI. Resumo Estruturado

Um resumo estruturado, com as etiquetas de secção apropriadas (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusão), deve fornecer o contexto e objectivo do estudo, procedimentos básicos (selecção dos sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos observacionais e analíticos), principais resultados (significância estatística, se possível) e principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações.

**VII. Os autores também deverão anexar a declaração de “Protecção de pessoas e animais”, Confidencialidade dos dados e consentimento informado e Conflitos de interesse.**

## Prémios e Apresentações prévias

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo, prévias à submissão do manuscrito.

## Texto

### Artigos Originais

Os artigos originais devem incluir as seguintes secções: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os artigos originais não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 60 referências. Um resumo estruturado com o máximo de 350 palavras.

Seguir as *guidelines* EQUATOR

Article structure

### Introduction

*State the objectives of the work and provide an adequate background, avoid a detailed literature survey or a summary of the results.*

### Material and methods

*Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.*

### Results

*Results should be clear and concise.*

**Discussion**

*This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.*

**Conclusion**

*The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.*

**Artigos de Revisão Narrativa**

Os artigos de revisão são artigos abrangentes que sintetizam ideias pré-existentes e sugerem novas. Abrangem áreas amplas.

O foco deve ser uma actualização sobre a compreensão actual da etiologia ou fisiopatologia das doenças, considerações diagnósticas e terapêutica.

Essas revisões devem abordar uma questão ou questão específica relevante para a prática clínica. Embora geralmente por convite do Editor-Chefe, a SINAPSE aceita ocasionalmente artigos de revisão não solicitados sobre assuntos importantes ou sobre avanços recentes. Antes de submeter uma revisão, pedimos que envie ao Editor-Chefe um breve esboço (não mais de 500 palavras) indicando a importância do assunto, e por que está qualificado para escrevê-lo. Um convite para submissão não garante aceitação.

Os artigos de revisão não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Um resumo não estruturado com o máximo de 350 palavras.

**Revisões Sistemáticas e Meta-Análises**

As revisões sistemáticas podem ou não utilizar métodos estatísticos (meta-análises) para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos.

As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. O assunto deve ser claramente definido. O objectivo de uma revisão sistemática deve ser produzir uma conclusão baseada em evidências. Nos Métodos deve ser fornecida uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extracção de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>) e realizado o registo do protocolo na PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero>).

O texto não deverá exceder 4000 palavras, excluindo um resumo estruturado (máximo de 350 palavras). Não poderá incluir mais de 100 referências, e até 6 tabelas ou figuras.

**Caso Clínico**

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes seções: Introdução, Caso Clínico e Discussão.

O texto não poderá exceder 2000 palavras, e não poderá exceder as 25 referências bibliográficas. Deve incluir um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras.

Deve ser seguida a normativa CARE (<http://www.care-statement.org/>).

Tendo em conta a sua natureza, os relatos de casos clínicos devem ter um número parcimonioso de autores - excepcionalmente mais de 5. No caso de serem mais de 5 co-autores a carta de submissão deve indicar clara e detalhadamente qual o papel de cada um no manuscrito, de modo a justificar a sua inclusão na linha de autoria à luz dos critérios do ICMJE (<http://www.icmje.org/>). A permissão do doente (parente mais próximo, tutor legal) pode ser necessária.

Se o doente(s) descrito nestes manuscritos é identificável, o formulário de consentimento do doente deve ser preenchido e assinado pelo doente(s) (ou tutor/representante legal) e submetido com o manuscrito. Dificultar a identificação do doente através da omissão de dados cientificamente irrelevantes é aceitável, mas a alteração desses dados não o é.

**Editoriais**

Os Editoriais são da responsabilidade do grupo editorial, solicitados por convite do Editor-Chefe, e constituirão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. Não devem exceder as 1200 palavras, com um máximo de 20 referências bibliográficas e podem conter uma tabela e uma figura. Não têm resumo.

**Cartas ao Editor**

As cartas ao Editor consistem em comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico. As Cartas ao Editor não devem exceder 600 palavras e 10

referências bibliográficas e podem conter uma figura ou tabela. Não têm resumo.

**Imagens em Neurologia**

Esta secção destina-se à publicação de imagens clínicas, radiológicas, histológicas e cirúrgicas.

Uma imagem visual de uma observação neurológica interessante e única, com uma breve descrição do problema clínico e dos achados neurológicos do paciente.

O título não deve ter mais de oito palavras. Os autores devem ser no máximo quatro. As imagens devem ser de alta qualidade e valor educativo. São permitidas até 4 figuras. As legendas devem ser breves e informativas. Setas ou outros símbolos devem ser incluídos conforme necessário para facilitar a compreensão das imagens. O texto não deve exceder 500 palavras, até cinco referências bibliográficas, e deve incluir uma breve história clínica e dados relevantes do exame físico, testes laboratoriais e progressão clínica, conforme apropriado. Não têm resumo. A permissão do doente (parente mais próximo, tutor legal) pode ser necessária.

Nesta secção também serão aceites artigos versando tópicos neurológicos abordados em obras de cariz artístico (incluindo pintura, escultura, teatro e cinema) ou relacionados com os artistas que as criaram.

**Perspectiva**

Este tipo de manuscrito é submetido a convite do Conselho Editorial, sendo no entanto também sujeitas a consideração editorial as candidaturas espontâneas para publicação. Pode abranger uma ampla diversidade de tópicos importantes em biomedicina, saúde pública, investigação, descoberta, prevenção, ética, política de saúde ou lei de saúde. Um Autor que deseje propor um manuscrito nesta secção deverá enviar um resumo ao Editor-Chefe, incluindo o título e a lista de autores para avaliação. O texto não deve exceder 1200 palavras, até 10 referências, e até 2 tabelas e 2 figuras. Não têm resumo.

**Guidelines**

As recomendações para a prática clínica não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Resumo até 350 palavras. Este tipo de artigo pode ser submetido por grupos de trabalho organizados no âmbito de encontros ou associações científicas, ou grupos de autores com trabalho especializado realizado no tópico em causa.

**Referências****1. Citação no texto**

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto.

As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. As comunicações pessoais devem estar devidamente autorizadas pelo emissor das comunicações, assumindo os autores a responsabilidade pela autorização. A citação de uma referência como "in press" implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline.

As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores (num máximo de 6, a partir daí deve ser utilizado *et al.*), o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas, e DOI.

Certifique-se que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros. A lista de referências deve ser adicionada na secção designada para tal, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

Article type	Abstract	Keywords	Main text structure	Max. words	Tables/figures	References
<i>Original Article</i>	Max. 350 words; structured (Introduction and Objectives, Methods, Results and Conclusion) Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion; Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 60
<i>Review Article</i>	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion; Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100
<i>Systematic Review</i>	Max. 350 words; structured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	PRISMA	4000	Total up to 6	Up to 100
<i>Case Report</i>	Max. 150 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Case report; Discussion; Conclusion (optional); References; and figure legends, if any	2000	Total up to 4	Up to 25
<i>Images in Neurology</i>	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	500	Total up to 4	Up to 5
<i>Editorial</i>	None	None	Unstructured	1500	Total up to 2	Up to 20
<i>Letter to the Editor</i>	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	600	Total up to 1	Up to 10
<i>Current Perspectives</i>	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	1200	Total up to 2	Up to 10
<i>Guidelines</i>	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100

## II. Formato

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada na "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Liste todos os autores se houver seis ou menos. *Et al* deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

## III. Estilo de referência

**Texto:** Indicar as referências no texto por número (s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número de referência deve ser sempre dado.

**Lista:** Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto

**Exemplos:**

Referência de artigo:

1.

- Com menos de 6 autores

Charvin D, Medori R, Hauser RA, Rascol O. Therapeutic strategies for Parkinson disease: beyond dopaminergic drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:804-22. doi: 10.1038/nrd.2018.136.

- Com mais de 6 autores

Zesiewicz T, Salemi JL, Perlman S, Sullivan KL, Shaw JD, Huang Y, et al. Double-blind, randomized and controlled trial of EPI-743 in Friedreich's ataxia. *Neurodegener Dis Manag*. 2018;233-242. doi: 10.2217/nmt-2018-0013.

Referência de livro:

2. Battler A. *Stem Cell and Gene-Based Therapy: Frontiers in Regenerative Medicine*. Berlin: Springer; 2006.

Referência de capítulo de livro:

3. Pagel JF, Pegram GV. The role for the primary care physician in sleep medicine. In: Pagel JF, Pandi-Perumal SR, editors. *Primary care sleep medicine*. 2nd ed. New York: Springer; 2014.

**Referências Web:**

No mínimo, o URL completo deve ser dado e a data em que o documento foi consultado. Qualquer outra informação, se conhecida (nomes de autor, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser dada.

Centers for Medicare & Medicaid Services. CMS proposals to implement certain disclosure provisions of the Affordable Care Act. [Accessed January 30, 2018] Available from: <http://www.cms.gov/apps/media/press/factsheet.asp?Counter=4221>.

## Notas de Rodapé

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numerados consecutivamente e aparecer no final do texto.

## Agradecimentos (facultativo)

Tem como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais.

## Abreviaturas

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo e limite o seu uso no texto. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. A menos que a sigla seja uma unidade padrão de medição. Uso excessivo e desnecessário de acrónimos e abreviaturas deve ser evitado.

## Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades Sistema Internacional de Unidades. As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos

decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mmHg), e a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

#### Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pela denominação comum internacional (DCI). Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome DCI, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®). O mesmo princípio é aplicável aos dispositivos médicos.

#### Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

Aos genes e estruturas relacionadas devem ser atribuídos os nomes e símbolos oficiais fornecidos pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) ou o *HUGO Gene Nomenclature Committee*. Antes da submissão de um manuscrito relatando grandes conjuntos de dados genômicos (por exemplo, sequências de proteínas ou DNA), os conjuntos de dados devem ser depositados em um banco de dados disponível publicamente, como o *GenBank* do NCBI, e um número de acesso completo (e número da versão, se apropriado) deve ser fornecido na seção Métodos.

#### Tabelas e Figuras

As Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação.

Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: “Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2)” ; “Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1)”.

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Cada Tabela e Figura deve ser acompanhada da respectiva legenda, sucinta e clara. As Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto).

Em relação aos gráficos deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n).

As fotografias deverão incluir identificadores de aspectos cientificamente relevantes (setas e asteriscos). Poderão ser publicadas fotografias a cores, desde que consideradas essenciais.

Cada Tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

Para as notas explicativas nas Tabelas devem ser utilizados os seguintes símbolos e sequência: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡.

Se fotografias de doentes forem usadas, estes não devem ser identificáveis ou as fotografias devem ser acompanhadas de autorização por escrito para usá-las.

As ilustrações coloridas são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.

- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Dimensione as ilustrações próximas das dimensões desejadas da versão publicada.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de copyright (autor ou editor).

A submissão deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.

Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800 dpi mínimo para gráficos e 300 dpi mínimo para fotografias.

A publicação de ilustrações a cores é gratuita, reservando-se a SINAPSE de publicar uma versão a preto e branco na versão impressa da revista.

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

JPEG (.jpg)  
Portable Document Format (. Pdf)  
PowerPoint (.ppt)\*  
TIFF (. Tif)  
Excel\*

\* O material gráfico submetido em formato Powerpoint (.ppt) ou Excel (.xls) deve ser também submetido em formato Portable Document Format (.pdf) dada a possível desformatação quando abertos em computadores e programas sob diferentes definições.

**Permissão para publicação:** No caso de publicação de tabelas de livros ou revistas os autores são responsáveis por obter permissão, junto dos autores dos trabalhos de onde forem reproduzidos, para a referida publicação, e terão de a apresentar na submissão.

#### Ficheiros Multimédia

Os ficheiros multimédia devem ser enviados em ficheiro separado com o manuscrito. O material multimédia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

#### Anexos/ Apêndices

Quando necessário, os anexos devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens. Devem ser colocados, se necessário, com legendas. Anexos longos, tais como algoritmos, pesquisas e protocolos, serão publicados apenas *online*; o URL será fornecido no artigo impresso onde o anexo é citado.

Se houver mais de um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc. ; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

#### Estilo

SINAPSE segue AMA Manual Style, 10ª edição (<http://www.amamanualofstyle.com>) e ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<http://icmje.org/recommendations>)

Última revisão | 1 Junho 2019

## Políticas Editoriais

### Objetivo e Âmbito

A SINAPSE é uma revista médica, propriedade da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN), publicada em edição clássica e em suporte electrónico.

A SINAPSE é órgão oficial das seguintes organizações científicas:

- Sociedade Portuguesa de Neurologia
- Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia
- Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral
- Sociedade Portuguesa de Cefaleias
- Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento
- Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares
- Sociedade Portuguesa de Neuropatologia
- Sociedade Portuguesa de Neuropediatria
- Liga Portuguesa Contra a Epilepsia
- Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências
- Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla
- Associação Portuguesa de Electrofisiologia e Neurofisiologia Clínica
- Conselho Português para o Cérebro

A SINAPSE é uma revista internacional com revisão por pares, para médicos que tratam pessoas com doenças neurológicas e para outros profissionais de saúde interessados na estrutura e função do sistema nervoso normal e doente. O público-alvo da revista inclui médicos, enfermeiros, nutricionistas, farmacêuticos, psicólogos, fisioterapeutas, epidemiologistas, investigadores clínicos, outros especialistas envolvidos nos cuidados de saúde (incluindo a área da gestão e administração) e cientistas das áreas básicas e de translação.

A SINAPSE publica artigos em português e/ou inglês. A SINAPSE é publicada continuamente desde 2005.

É uma revista com arbitragem científica (*peer review*) que publica em acesso aberto, com especial ênfase na área das Neurociências, mas não só.

### Liberdade Editorial

A SINAPSE adopta a definição de liberdade editorial do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) descrita pela *World Association of Medical Editors*, que afirma que o Editor-Chefe assume completa autoridade sobre o conteúdo editorial da revista. A Sociedade Portuguesa de Neurologia, enquanto proprietária da SINAPSE, não interfere no processo de avaliação, selecção, programação ou edição de qualquer manuscrito, tendo o Editor-Chefe total independência editorial.

### Visão Geral

A SINAPSE rege-se de acordo com as normas de edição biomédicas elaboradas pelo ICMJE, disponíveis em <http://www.icmje.org/>, e do *Committee on Publication Ethics* (COPE), disponíveis em <https://publicationethics.org/>.

A política editorial da SINAPSE incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Council of Science Editors, disponíveis em <https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/white-paper-on-publication-ethics/>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica.

Estas normas estão em conformidade com as *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (ICMJE *Recommendations*), disponíveis em: <http://www.icmje.org/recommendations/>

### Orientação para Apresentação de Estudos

Os textos devem ser preparados de acordo com as orientações do ICMJE *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* disponíveis em <http://www.icmje.org/recommendations/>

A SINAPSE recomenda as linhas orientadoras para publicação da EQUATOR network (<http://www.equator-network.org/>). As listas de verificação estão disponíveis para vários desenhos de estudo, incluindo:

- *Randomized controlled trials* (CONSORT - <http://www.consort-statement.org/downloads>)
- *Systematic reviews and meta-analyses\** (PRISMA - <http://www.prisma-statement.org/>) and protocols (PRISMA-P - <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma-protocols/>)

- *Observational studies* (STROBE - <http://www.strobe-statement.org/>)
- *Case reports* (CARE - <http://www.care-statement.org/>)
- *Qualitative research* (COREQ - <http://intqhc.oxfordjournals.org/content/19/6/349.long>)
- *Diagnostic/prognostic studies* (STARD - <http://www.stard-statement.org/>)
- *Economic evaluations* (CHEERS - <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/80>)
- *Pre-clinical animal studies* (ARRIVE - <http://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>)

\* Os autores de revisões sistemáticas também devem fornecer um link para um ficheiro adicional da secção 'métodos', que reproduz todos os detalhes da estratégia de pesquisa.

Os critérios de aceitação para todos os trabalhos são a qualidade e originalidade da investigação e seu significado para os leitores da SINAPSE. Excepto onde indicado de outra forma, os manuscritos são submetidos a *peer review* cego por dois revisores anónimos, pelo menos. A aceitação ou rejeição final cabe ao Editor-Chefe, que se reserva o direito de recusar qualquer material para publicação.

Os manuscritos devem ser escritos em estilo claro, conciso, directo, de modo que sejam inteligíveis para o leitor. Quando as contribuições são consideradas adequadas para publicação com base em conteúdo científico, o Editor-Chefe reserva-se o direito de modificar os textos para eliminar a ambiguidade e a repetição, e melhorar a comunicação entre o autor e o leitor. Se forem necessárias alterações extensivas, o manuscrito será devolvido ao autor para revisão.

Os manuscritos que não cumpram as instruções para autores podem ser devolvidos para modificação antes de serem revistos.

### Critérios de Autoria e Formulário de Autoria

Como referido nos *Requirements* do ICMJE, a autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo necessário especificar, em carta de apresentação, o contributo de cada autor para o trabalho.

### Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor

Todos aqueles designados como autores devem cumprir os quatro critérios para autoria, em baixo indicados e todos aqueles que cumprem os quatro critérios devem ser identificados como autores. Os colaboradores que não cumpram os quatro critérios para autoria mas que tenham contribuído para o estudo ou manuscrito, deverão ser reconhecidos na secção de Agradecimentos, especificando o seu contributo.

Cada manuscrito deve ter um "autor correspondente" convenientemente identificado desde a fase inicial de submissão do artigo. Porém, todos os autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

O autor correspondente deverá obter permissão por escrito de todos aqueles que forem mencionados nos agradecimentos.

### Autores são aqueles que:

- 1) Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo,
- 2) Participam na análise e interpretação dos dados;
- 3) Participam na redacção do manuscrito, revisão de versões e revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final;
- 4) Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho.

Além de ser responsável pelas partes do trabalho que tenha feito, um autor deve ser capaz de identificar quais dos co-autores foram responsáveis pelas outras partes específicas do trabalho.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam a autoria, mas justificam a inclusão na secção "Agradecimentos".

Qualquer alteração na autoria após a submissão deve ser aprovada por escrito por todos os autores.

Não serão consentidas alterações à autoria ou à ordem dos autores após aceitação do manuscrito para publicação.

Se um *medical writer* esteve envolvido na redacção do manuscrito, é ne-

cessária uma declaração assinada pelo autor correspondente com indicação do nome e se houve o financiamento dessa pessoa. Esta informação deve ser acrescentada na secção “Agradecimentos”. A revista SINAPSE exige uma declaração assinada pelo *medical writer* indicando em que este dá permissão para ser nomeado na secção “Agradecimentos”.

#### **Papel do Autor Correspondente**

O autor correspondente funcionará em nome de todos os co-autores como o correspondente preferencial com a equipa editorial durante o processo de submissão e revisão.

O autor correspondente é responsável, em nome de todos os co-autores, pela comunicação com a SINAPSE durante a submissão, fase de *peer review* e processo de publicação. Também é responsável por assegurar todos os requisitos administrativos da SINAPSE (fornecimento de detalhes de autoria; aprovação da comissão de ética; formulários de conflitos de interesse; consentimento informado).

#### **Consentimento dos Doentes**

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas ou em exames imagiológicos, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam a identificação inequívoca dos participantes na investigação/artigo ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes.

Os estudos envolvendo doentes ou voluntários precisam de aprovação da comissão de ética e consentimento informado dos participantes. Estes devem ser documentados no artigo.

As barras “blackout” ou dispositivos similares não anonimizam doentes em imagens clínicas: é necessário o apropriado consentimento.

#### **Submissão e Publicação Duplicadas**

A SINAPSE não aceita material previamente publicado em forma impressa ou eletrónica, ou manuscritos em consideração simultânea noutra revista.

A SINAPSE endossa as políticas do ICMJE em relação à duplicação de publicações: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/overlapping-publications.html>.

#### **Política de Plágio**

Seja intencional ou não, o plágio é uma violação grave. Definimos plágio como reprodução de outro trabalho com pelo menos 25% de similaridade e sem citação. Se for encontrada evidência de plágio antes ou depois da aceitação do artigo ou após a sua publicação, será dada ao autor uma oportunidade de refutação. Se os argumentos não forem considerados satisfatórios, o manuscrito será retratado e o autor sancionado pela publicação de trabalhos por um período a ser determinado pelo Editor-Chefe. O Editor-Chefe poderá ainda decidir informar as instituições de afiliação profissional dos autores acerca do sucedido.

#### **Publicação Fast-Track**

Um sistema *fast-track* está disponível para manuscritos urgentes e importantes que atendam aos requisitos da SINAPSE para revisão rápida e publicação.

Os autores podem solicitar a publicação rápida através do processo de submissão de manuscritos, indicando claramente a razão por que o seu manuscrito deve ser considerado para revisão acelerada e publicação. O Editor-Chefe, com apoio dos Editores Associados ou Conselho Editorial, decidirá se o manuscrito é adequado para publicação rápida e comunicará a sua decisão dentro de 48 horas ao autor correspondente. Se o Editor-Chefe achar o manuscrito inadequado para publicação rápida, o manuscrito pode ser proposto para o processo normal de revisão, ou os autores podem retirar a sua submissão. A decisão editorial sobre manuscritos aceites para revisão rápida será feita dentro de cinco dias úteis.

Se o manuscrito for aceite para publicação, a SINAPSE terá como objectivo publicá-lo electronicamente em 16 dias.

#### **Revisão por Pares**

Todos os artigos de investigação, e a maioria das outras tipologias de artigos, publicadas na SINAPSE passam por uma revisão por pares. Os revisores são obrigados a respeitar a confidencialidade do processo de revisão pelos pares e não revelar detalhes de um manuscrito ou sua revisão, durante ou após o processo de revisão por pares. Se os revisores desejam envolver um colega no processo de revisão, devem primeiro obter permissão do Editor.

Os critérios de aceitação para todos os trabalhos são a qualidade, clareza e originalidade da investigação e seu significado para nossos leitores. Os manuscritos devem ser escritos num estilo claro, conciso, directo. O manuscrito não pode ter sido publicado, no todo ou em parte, nem submetido para publicação noutra lugar.

Todos os manuscritos enviados são inicialmente avaliados pelo Editor-Chefe e podem ser rejeitados nesta fase, sem serem enviados para revisão por pares. A decisão de aceitação ou rejeição final recai sobre o Editor-Chefe, que se reserva o direito de recusar qualquer material para publicação.

A SINAPSE segue uma rigorosa revisão cega por pares. A SINAPSE enviará os manuscritos para revisores externos seleccionados de uma base de dados pré-existente, ou convidará novos revisores para o efeito.

Todos os manuscritos que não cumpram as instruções aos autores podem ser rejeitados antes de serem revistos. A aceitação final é da responsabilidade do Editor-Chefe.

As cartas ao Editor ou os Editoriais serão avaliadas pelo Conselho Editorial, mas também poderão ser solicitadas revisões externas.

Na avaliação, os manuscritos podem ser:

- A) Aceite sem alterações
- B) Aceite, mas dependendo de pequenas revisões
- C) Reavaliar após grandes alterações
- D) Rejeitado

Após a receção do manuscrito, se estiver de acordo com as instruções aos autores e cumprir a política editorial, o Editor-Chefe ou Editor Associado por este incumbido de fazer a gestão do processo de revisão enviam o manuscrito para pelo menos dois revisores.

Dentro de 15 dias, o revisor deve responder ao Editor-Chefe ou Editor Associado, indicando os seus comentários sobre o manuscrito sujeito a revisão e sugestão de aceitação, revisão ou rejeição do trabalho. Dentro de 10 dias, o Editor-Chefe tomará uma decisão que poderá ser: aceitar o manuscrito sem modificações; enviar os comentários dos revisores aos autores de acordo com o estabelecido, para que estes possam rever o artigo; rejeição.

Quando são propostas alterações ao texto inicial os autores têm 15 dias (período que pode ser estendido a pedido dos autores) para apresentar uma nova versão revista do manuscrito, incorporando os comentários editoriais e dos revisores. Têm de responder a todas as perguntas e enviar também uma versão revista do manuscrito, com as emendas inseridas destacadas com uma cor diferente.

O Editor-Chefe tem 10 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar a nova versão, ou encaminhá-la para uma nova apreciação por um ou mais revisores.

Qualquer decisão do Editor-Chefe será sempre comunicada ao Autor Correspondente.

Apesar de os editores e revisores desenvolverem esforços para assegurarem a qualidade técnica e científica dos manuscritos, a responsabilidade final do conteúdo (nomeadamente o rigor e a precisão das observações, assim como as opiniões expressas) é da exclusiva responsabilidade dos autores.

#### **Custos de Publicação**

Não haverá custos de publicação (não tem taxas de submissão nem de publicação das imagens a cores, que poderão ser publicadas a preto e branco na versão impressa da revista e a cores na versão eletrónica).

#### **Provas Tipográficas**

As provas tipográficas serão enviadas aos autores, contendo a indicação do prazo de revisão em função das necessidades de publicação da SINAPSE. A revisão deve ser aprovada pelo autor correspondente. Os autores dispõem de 48 horas para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções tipográficas e/ou ortográficas de pequenos erros.

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a SINAPSE de aceitar

a revisão pelos autores, podendo a revisão ser efectuada exclusivamente pelos serviços da SINAPSE.

#### **Erratas**

A SINAPSE publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado, se, após a publicação, forem identificados erros ou omissões que influenciem a interpretação de dados ou informação. Quaisquer alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

#### **Retratações**

Os Revisores e Editores assumem que os autores relatam trabalho com base em observações honestas. No entanto, se houver dúvidas substanciais sobre a honestidade ou integridade do trabalho, submetido ou publicado, o editor informará os autores da sua preocupação, procurará esclarecimento junto da instituição patrocinadora do autor e/ou instituição empregadora. Consequentemente, se estes considerarem o artigo publicado como fraudulento, a SINAPSE procederá à retratação. Se este método de investigação não obtiver uma conclusão satisfatória, o Editor-Chefe pode optar por conduzir a sua própria investigação, e pode optar por publicar uma nota de preocupação sobre a conduta ou integridade do trabalho. O Editor-Chefe

poderá decidir relatar a situação à instituição dos autores, de acordo com os procedimentos recomendados pelo *Committee on Publication Ethics* (<https://publicationethics.org/>).

#### **Patrocínios**

A SINAPSE é propriedade da Sociedade Portuguesa de Neurologia, que suporta todos os custos de operação da revista. Sem prejuízo deste facto, a SINAPSE poderá angariar patrocinadores, como por exemplo empresas da indústria farmacêutica ou outras, que geram receitas através da publicidade. A publicidade não poderá pôr em causa a independência científica da revista nem influenciar as decisões editoriais e terá de estar de acordo com a legislação geral, bem como das disposições legais específicas da área da saúde e do medicamento.

**Nota final:** aconselha-se a todos os autores a leitura das *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*, emitidas pelo *International Committee of Medical Journal Editors*, disponíveis em <http://www.icmje.org/>

Última revisão: Junho 2019





**Órgão oficial de:**

Sociedade Portuguesa de Neurologia  
Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia  
Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral  
Sociedade Portuguesa de Cefaleias  
Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento  
Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares  
Sociedade Portuguesa de Neuropatologia  
Sociedade Portuguesa de Neuropediatria  
Liga Portuguesa Contra a Epilepsia  
Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências  
Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla  
Associação Portuguesa de Electrofisiologia e Neurofisiologia Clínica  
Conselho Português para o Cérebro

Versão electrónica: [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

**Âmbito e Objetivos / Normas de Publicação**

**Aims and Scope / Editorial Policy**  
em [www.sinapse.pt/normas-de-publicacao](http://www.sinapse.pt/normas-de-publicacao)

Indexada nas bases bibliográficas:

**EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier)**  
**EMBASE.com (Elsevier)**  
**SCOPUS (Elsevier)**  
**[www.indexrmp.com](http://www.indexrmp.com)**