

Síndrome de encefalopatia posterior reversível associada à síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus 2 (SARS-COV-2): Uma revisão sistemática da literatura

Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with severe acute respiratory syndrome by coronavirus 2 (SARS-COV-2): A systematic review of the literature

DOI:10.34119/bjhrv4n4-173

Recebimento dos originais: 05/07/2021

Aceitação para publicação: 06/08/2021

Glauca Borges Dantas

Ensino superior incompleto

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Praça Universitária, 1440, PUC-GO Área 4 - Setor Leste Universitário, Goiânia - GO, 74605-010

E-mail: glauciaborgesdantas@outlook.com

Maria Vitória da Silva Paula Cirilo

Ensino superior incompleto

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Rua José Veiga Jardim, quadra 11 lote 15. Setor Cidade Jardim, Goiânia – GO, 74425-340

E-mail: mariavitoriacirilo@gmail.com

Luísa Nunes Souza

Ensino superior incompleto

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Rua das Baronezas, quadra 14 lote 6, Jardins Verona, Goiânia – GO, 74886037

E-mail: luisanunes008@hotmail.com

Kamylla Lohannye Fonseca e Silva

Ensino superior incompleto

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Rua 5, quadra H lote 5, Vila Progresso, Goiânia – GO, 76630-000

E-mail: kamylla.fonsecaesilva@gmail.com

Bárbara de Oliveira Arantes

Ensino superior incompleto

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Avenida T-4, número 550, Setor Bueno, Goiânia – GO, 74230-030

E-mail: barbara.o.arantes@gmail.com

Karolina de Souza Cardoso

Ensino superior incompleto

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Rua dos Eucaliptos, Q-10 lote 18, nº 124 Condomínio Jardins Valência, 74885-805 E-

mail: karolinascardoso5333@gmail.com

Marco Alejandro Menacho Herbas

Ensino superior incompleto
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Praça Universitária, 1440, PUC-GO Área 4 - Setor Leste Universitário, Goiânia - GO,
74605-010
E-mail: marco99alejandro@hotmail.com

Juliana Beatriz Souza de Freitas

Ensino superior incompleto
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Rua 229, nº 86, Edifício Park Avenida, Goiânia – GO, 74605090
E-mail: jbeatrizsf@gmail.com

Anita Abreu de Carvalho

Ensino superior incompleto
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Alameda dos Buritis, 196, Setor Central, Goiânia -GO
E-mail: anita.abreu.carvalho@gmail.com

Cristhiano Chiovato Abdala

Pós-graduação na modalidade residência médica em Psiquiatria e Neurologia
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Rua 135, N°245, Setor Marista, Goiânia – GO, 74180020
E-mail: cristhiano.chiovato@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR) é uma síndrome clínica aguda que pode incluir cefaleia, alteração da consciência, distúrbios visuais, convulsões e tem a neuroimagem como instrumento fundamental para o diagnóstico, evidenciando o edema vasogênico na substância branca de partes posteriores. Com o surgimento do SARS-Cov-2 percebeu-se que este vírus causa uma disfunção no endotélio e pode contribuir para o surgimento de uma complicação por infecção grave, a SEPR. **OBJETIVOS:** Realizar uma revisão da literatura sobre a associação da infecção COVID-19 com a SEPR. **MÉTODOS:** A seleção dos artigos foi realizada através das bases de dados Pubmed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e IBECs (Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde). Selecionaram-se os artigos publicados até a data de 22 de janeiro de 2021. aplicou-se critérios de inclusão e exclusão e por fim, 24 artigos foram revisados. **RESULTADOS:** Alguns autores consideram que o desenvolvimento da SEPR está ligado ao aumento nos níveis pressóricos, insuficiência renal e a atuação do próprio vírus nos receptores da enzima conversora de angiotensina 2, o que poderia enfraquecer a barreira hematoencefálica (BE) e ser um dos responsáveis pelo desenvolvimento da Síndrome. Outros autores dizem que a liberação maciça de citocinas inflamatórias pode danificar a BE e pode ser um mecanismo que explique o desenvolvimento da SEPR. Nos exames de imagens, notou-se edema vasogênico e hemorragias multifocais, sendo a endotelite linfocítica um achado post-mortem. Outros sintomas comuns apresentados foram a tontura, sonolência, visão turva, hipotonia de membros inferiores, pressão arterial variável e, em alguns casos, convulsões tônico-clônicas. Dentre os fatores de riscos para SEPR, notou-se que a infecção por HIV, hipertensão descontrolada e a falência renal cursaram com o desenvolvimento da SEPR. Naqueles pacientes tratados com hidroxicloroquina, os autores relataram que o

medicamento pode estar envolvido na indução da SEPR. **CONCLUSÃO:** A SEPR, uma síndrome clínico-radiológica, caracterizada pelo seu início agudo e subagudo de cefaleias. Relacionou-se o seu desenvolvimento com a cascata de citocinas e a atuação do vírus nos receptores de angiotensina 2 que enfraqueceriam a BE e culminariam na síndrome, principalmente em pacientes graves. As hemorragias e o edema vasogênico foram os principais achados de imagem. Até o momento, os relatórios utilizados priorizam especialmente sintomas respiratórios, subestimando a quantidade de sequelas neurológicas advindas da infecção pelo SARS-CoV-2. Espera-se assim, que mais estudos sejam realizados com a temática em questão para elucidar as relações existentes entre a infecção e a SEPR.

Palavras-chave: Encefalopatias, Coronavírus, Síndrome Respiratória Aguda Grave.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) is an acute clinical syndrome that can include headaches, altered consciousness, visual disturbances, seizures and has neuroimaging as a fundamental diagnostic tool, evidencing the vasogenic edema in the white matter of the posterior parts. With the emergence of SARS-Cov-2, it was realized that this virus causes dysfunction in the endothelium and may contribute to the emergence of a complication caused by a serious infection, the PRES. **OBJECTIVES:** To perform a review of literature on the association of COVID-19 infection with PRES. **METHODS:** The selection of articles was carried out through the databases Pubmed, BVS (Virtual Health Library) and IBECs (Spanish Bibliographic Index in Health Sciences). Articles published until January 22, 2021 were selected. Inclusion and exclusion criteria were applied and, at the end, 24 articles were reviewed. **RESULTS:** Some authors consider that the development of PRES is linked to an increase in blood pressure levels, renal failure and the action of the virus itself in the receptors of the angiotensin-converting enzyme 2, which could weaken the blood-brain barrier (BBB) and be one of those responsible for the development of the syndrome. Other authors say that the massive release of inflammatory cytokines can damage BBB and may be a mechanism that explains the development of PRES. On imaging studies, vasogenic edema and multifocal hemorrhages were noted, with lymphocytic endothelitis being a post-mortem finding. Other common symptoms presented were dizziness, drowsiness, blurred vision, lower limbs hypotonia, blood pressure variation and, in some cases, tonic-clonic seizures. Among the risk factors for PRES, it was noted that HIV infection, uncontrolled hypertension and kidney failure led to the development of PRES. In those patients treated with hydroxychloroquine, the authors reported that the drug may be involved in the induction of PRES. **CONCLUSION:** PRES it's a clinical-radiological syndrome, characterized by its acute and subacute onset of headaches. Its development was related to the cytokine cascade and the virus's action on angiotensin 2 receptors that would weaken BBB and culminate in the syndrome, especially in critically ill patients. Hemorrhages and vasogenic edema were the main imaging findings. So far, the reports used have prioritized respiratory symptoms, underestimating the amount of neurological sequelae resulting from SARS-CoV-2 infection. Thus, it is expected that more studies will be carried out with the theme in question to elucidate the existing relationship between the infection and the PRES.

Keywords: Brain Diseases, Coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome.

1 INTRODUÇÃO

A recente pandemia de COVID-19 delineou novas perspectivas em relação à extensão de suas manifestações concomitantes a outras doenças. A Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR) é uma síndrome clínica aguda que pode incluir cefaleia, alteração da consciência, distúrbios visuais, convulsões e tem a neuroimagem como instrumento fundamental para o diagnóstico, evidenciando o edema vasogênico na substância branca de partes posteriores. Acredita-se que tal síndrome possa ocorrer a partir de uma alteração na autorregulação cerebrovascular, e que possa estar associada a outros sistemas, levando a ocorrência de hipertensão aguda, insuficiência renal aguda e condições autoimunes e inflamatórias. (LLANSÓ et al., 2020; PARAUDA et al., 2020)

O SARS-CoV-2 atua em receptores da enzima conversora de angiotensina 2, o que pode ocasionar no aumento da pressão sanguínea que associado ao enfraquecimento da camada endotelial pode, posteriormente, levar ao surgimento de uma barreira hematoencefálica lãnguida e, por fim, acarretar uma disfunção da autorregulação da circulação cerebral. Tal disfunção no endotélio pode contribuir para o surgimento de uma complicação por infecção grave, a SEPR. (KISHFY et al., 2020)

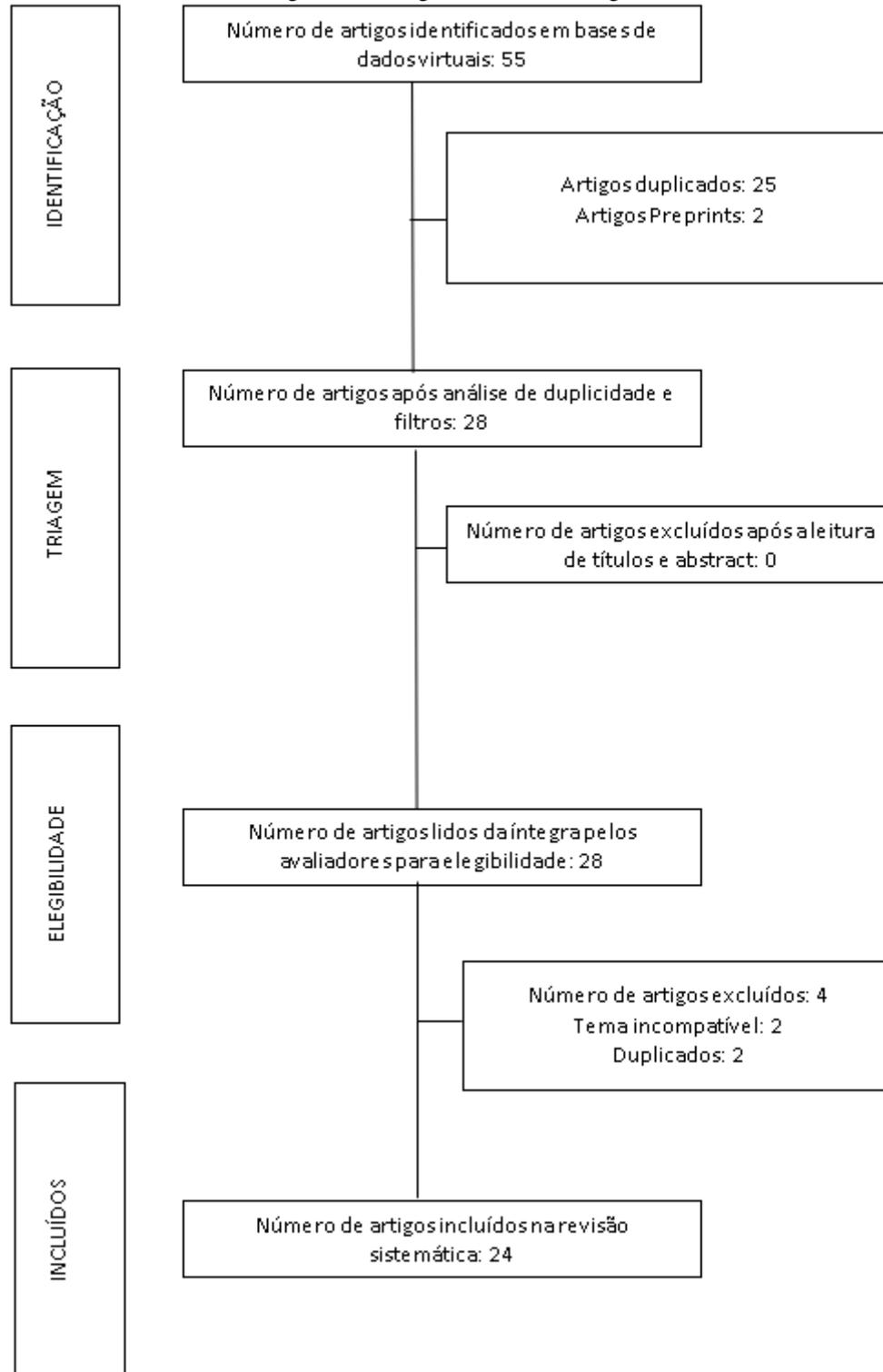
A atual pandemia já conta com mais de 150 milhões de casos e mais de 3,1 milhões de mortes em todo o mundo, sendo o Brasil o terceiro país com maior número de casos, 14,5 milhões e mais de 398 mil mortes (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE). Nesse contexto, as manifestações neurológicas estão se tornando cada vez mais reconhecidas, chegando inclusive a preceder os sintomas respiratórios por vários dias ou sendo os únicos indicadores da doença em pacientes anteriormente considerados assintomáticos (FRANCESCHI et al., 2020). Em MAO et al. (2020) a incidência de sintomas neurológicos foi de 36,4% (78/214) em uma coorte de pacientes graves e não graves com COVID-19. Além disso, dados post-mortem demonstraram parênquima cerebral hiperemiado e edematoso, associado a degeneração neural em pacientes diagnosticados com a infecção (FRANCESCHI et al., 2020).

Objetiva-se, portanto, uma ampliação do conhecimento científico acerca da associação entre a SEPR com a Síndrome Respiratória Aguda Grave em pacientes com COVID-19 correlatando às suas manifestações clínicas.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, na qual a seleção dos artigos foi realizada através das bases de dados Pubmed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e IBECs (Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde). Selecionaram-se os artigos publicados até a data de 22 de janeiro de 2021. Foram utilizados os descritores “posterior reversible encephalopathy syndrome AND (covid-19 OR SARS-CoV-2)” e aplicados como critérios de inclusão os artigos que abordassem apenas a Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível na espécie humana causada pelo novo coronavírus humano (SARS/CoV-2), que estivessem escritos em inglês, espanhol e português. Como critérios de exclusão foram excluídos artigos que abordassem encefalopatias causadas por outros vírus que não fossem os da família do coronavírus; que fossem estudos *in vitro* ou em animais e estudos que não abordaram o acometimento do sistema nervoso central. Assim, foram encontrados 30 artigos publicados nos anos de 2020 e 2021. Desses, 2 foram excluídos por se tratar de Preprints, relatos preliminares de pesquisa que não foram certificados pela revisão por pares. Por fim, 28 artigos foram selecionados para leitura integral do texto, dos quais, após a leitura, 4 foram excluídos: 2 por estarem repetidos e 2 por não abordarem a SEPR ou a sua relação com o SARS-CoV-2.

Figura 1. Fluxograma de Metodologia.



3 RESULTADOS

Foram avaliados no total 24 artigos, sendo 4 revisões bibliográficas, 1 revisão iconográfica, 15 relatos de casos, 3 séries de casos e 1 estudo de coorte retrospectivo. Ao

todo, estes artigos avaliaram 1095 pacientes, diagnosticados em algum momento de suas evoluções clínicas com COVID-19. Destes, 57 (5,2%) apresentaram SEPR.

Kishfy et al. (2020) relataram os casos de dois pacientes que desenvolveram SEPR associado à síndrome aguda respiratória grave por infecção pelo SARS-CoV-2, ambos tiveram intubação prolongada, apresentaram aumento nos níveis pressóricos e evoluíram com insuficiência renal aguda durante a internação. Os autores propõem que a disfunção endotelial provocada pelos picos pressóricos - ainda que os pacientes tenham apresentado valores pressóricos da faixa de hipertensão moderada - resultou em dano ao limiar de regulação da circulação cerebral, isso devido à ação direta do SARS-CoV-2 nos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 o que pode ser responsável por aumento pressórico e enfraquecimento da barreira hematoencefálica (BHE). O artigo relata ainda que a média semanal de casos de SEPR desde o platô da curva cumulativa de casos de COVID-19 no hospital é significativamente maior do que nos últimos 5 anos (0.66 para 0.03, que era a média dos últimos 5 anos; $p < 0.005$). Os autores concluem que os casos apresentados demonstram as manifestações de encefalopatia hipertensiva, como SEPR, podem ocorrer em faixas pressóricas mais baixas em pacientes com COVID-19, possivelmente devido à disfunção endotelial causada pelo vírus.

Ainda em relação à disfunção endotelial como causa de SEPR, D'Amore et al. (2020) analisaram os casos de 15 pacientes positivos para SARS-CoV-2 submetidos a tomografia computadorizada (TC) e angiotomografia (ATC) e/ou ressonância magnética (RM) devido a manifestações vasculares cerebrais agudas, com prevalência maior de comprometimento agudo da circulação posterior. Destes, 1 (6,7%) apresentou SEPR e a imagem inicial revelou extenso edema subcortical bilateral com hemorragias multifocais, predominantemente nos lobos occipitais. A imagem de seguimento mostrou reabsorção progressiva de edema e hemorragias. Endotelite linfocítica infecciosa foi encontrada por análise post-mortem. Os autores concluíram que a ruptura endotelial como consequência da endotelite induzida por SARS-CoV-2 pode contribuir para a fisiopatologia de danos cerebrais.

A disfunção endotelial é uma das causas de alteração da BHE, como demonstrado por Cariddi et al. (2020), com o relato do caso de uma senhora de 64 anos admitida no hospital por quadro de febre e dispneia e diagnosticada com COVID-19 por análise de swab nasofaríngeo, que apresentou aos exames laboratoriais linfocitopenia e aumento de transaminases e desidrogenase láctica (DHL), e evoluiu com necessidade de ventilação mecânica. Após o desmame da sedação, ela apresentou alterações neurológicas como

tontura, visão turva, hipotonia em membros inferiores e hiporreflexia simétrica, e foram realizadas TC e ATC de crânio, que diagnosticaram SEPR hemorrágica. Após 21 dias, uma RM de controle mostrou redução do edema bilateral com hemorragia occipital subaguda bilateral, um novo swab nasofaríngeo resultou negativo para SARS-CoV-2, e a paciente apresentou melhora dos sintomas neurológicos. Os autores levantaram a hipótese de que o SARS-CoV-2 pode ter causado uma alteração cerebrovascular que foi responsável tanto pela lesão hemorrágica quanto pela disfunção da BHE com edema vasogênico.

Outra causa de disfunção da BHE encontrada na revisão foi a apresentada por Franceschi et al. (2020), que relataram os casos de dois pacientes hospitalizados com infecção confirmada por COVID-19, nos quais a imagem do cérebro mostrou SEPR hemorrágica e foram diagnosticados com síndrome de liberação de citocina inflamatória, evoluindo com estado mental alterado. Os autores concluíram que a liberação maciça de citocinas pode danificar e resultar na quebra da BHE e é um mecanismo que pode explicar o desenvolvimento da SEPR nos pacientes apresentados. Ademais, o paciente 1, um homem de 48 anos, desenvolveu choque com pressão arterial amplamente variável de 70/30 a 180/90 mmHg durante sua internação na terapia intensiva; e a paciente 2, uma mulher de 67 anos, apresentou aumento de creatinina, hiponatremia leve e variações na pressão arterial. Dessa forma, ambos pacientes apresentavam pressão arterial lábil.

Parauda et al. (2020) e Rogg et al. (2020) também demonstraram a influência das citocinas no desenvolvimento da SEPR. Ao todo, os dois artigos apresentaram os casos de cinco pacientes infectados por SARS-CoV-2 que evoluíram clinicamente para estado crítico e apresentaram SEPR diagnosticada por imagem e sinais de ativação da cascata pró-inflamatória pelo vírus. Os quatro pacientes relatados por Parauda et al. (2020) apresentaram aumento de marcadores inflamatórios e de D-dímero, condizentes com a chamada “tempestade de citocinas” causada pela COVID-19, provável responsável pelo desenvolvimento de SEPR nos pacientes do artigo. Todos apresentaram lesão renal aguda com pressão arterial elevada, precedendo o diagnóstico de SEPR. Além disso, dentre as terapias prescritas para os pacientes, um fez uso de tocilizumabe –medicamento imunomodulatório associado ao desenvolvimento de SEPR –, e hidroxicloroquina foi administrada a todos os pacientes, que é possível indutora de SEPR (PARAUDA et al, 2020).

Llansó, Urra (2020) apresentaram o caso de uma mulher de 66 anos com pneumonia grave por SARS-CoV-2 que desenvolveu uma SEPR com apresentações

clínica e radiológica típicas, após tratamento com anti-interleucina (anakinra e tocilizumabe), seguindo diretrizes locais. No exame, o paciente abriu os olhos aos estímulos dolorosos, não teve resposta verbal e apresentou resposta de retirada à dor (Escala de Coma de Glasgow 7). O caso possivelmente está relacionado a anti-IL-1 ou anti-IL-6, sugerindo que tratamentos anti-interleucina podem causar esta síndrome, pelo menos em pacientes com condições de predisposição como infecções e distúrbios hidroeletrólíticos. A paciente apresentou hiponatremia estável (130 mEq / L) e leucocitose, e a pressão arterial havia aumentado levemente durante as 12 horas anteriores. TC basal mostrou hipodensidade da substância branca temporo-occipital com obliteração simétrica dos sulcos nessa região. Os sintomas melhoraram após controle pressórico e descontinuação do Anakira.

Outros artigos avaliados também apontaram o uso da hidroxicloroquina nos pacientes que desenvolveram SEPR, como no estudo de Ordoñez-Boschetti, Torres-Romero, Ortiz de Leo (2020); na paciente relatada por Cariddi et al. (2020), para a qual foi instituída terapia antiviral com darunavir/cobicistate, associado a hidroxicloroquina. E no relato de caso de López et al (2020), no qual a conduta foi iniciar o tratamento com azitromicina, ceftriaxona, lopinavir, enoxaparina e hidroxicloroquina. A paciente deste artigo foi uma gestante a termo de 24 anos, cujo quadro clínico era febre, tosse, dispneia de três dias de evolução, que apresentou reação em cadeia polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) para COVID-19 positivo. Na enfermaria, foi realizada RM que identificou extensas áreas hipertensas com envolvimento bilateral da substância branca cortical e subcortical, sendo mais extenso no hemisfério direito, além disso, houve também envolvimento da região parassagital e da convexidade frontal superior direita. Tais imagens sugerem SEPR. No terceiro dia de internação, a paciente apresentou hipertensão periparto e foi tratada com enalapril e anlodipina. O ponto principal identificado pelo artigo é o aparecimento característico de SEPR após quadros hipertensivos na gravidez.

Sripadma et al. (2020) também demonstrou complicações do COVID-19 pós parto com o relato de caso de uma paciente primigesta de 25 anos que entrou em trabalho de parto e cerca de doze horas após o parto, apresentou febre alta e tosse, com leucocitose neutrofílica, transaminases elevadas, proteína C reativa (PCR) elevada e D-dímero aumentado. Foi realizado um teste de esfregaço nasofaríngeo para coronavírus e o resultado foi positivo. Um dia depois, a paciente relatou cefaleia e oscilações na pressão arterial com valor máximo de 190/120 mmHg, e, posteriormente, apresentou crises

convulsivas tônicoclônicas generalizadas, sonolência e foi colocada em ventilação mecânica. A TC de crânio sem contraste mostrou hipodensidades parieto-occipitais simétricas, com provável edema vasogênico e pequenas hemorragias sendo observadas bilateralmente. O presente estudo especulou que a infecção periparto com COVID-19 estaria ligada ao surgimento da disfunção autorregulatória da circulação cerebral, acarretando na quebra da BHE e consequente edema vasogênico.

Coolen et al. (2020) analisou, por meio de RM, cérebros de pessoas mortas diagnosticadas com covid-19 e que tinham ausência de lesão focal cerebral. Ao todo, 19 pacientes foram analisados e foram incluídos no estudo. Apenas um (5,3%) paciente apresentou SEPR. A pressão arterial medida 1-3 vezes ao dia em uma enfermaria COVID-19 oscilou entre 90/55 e 140/80 mmHg durante os cinco dias antes da morte desse paciente. Ghosh et al. (2020) apresentaram o relato de caso de uma paciente mulher, 33 anos, que apresentou cefaléia, febre leve, e sintomas visuais (palinopsia alucinatória). Na RM, foi observada hiperintensidade envolvendo predominantemente regiões parieto-occipitais, bilateralmente, e interfaces frontais, parietais e temporais cinza-brancas bilaterais, sugestivas de SEPR. Após 5 dias de terapia com azitromicina 500 mg por dia e dexametasona 24 mg por dia (em doses divididas), todos os sintomas desapareceram.

Djellaoui et al. (2020) relataram o caso de uma mulher de 69 anos que foi internada inicialmente ao apresentar convulsões generalizadas, delirium e mutismo, com astenia há 7 dias. Temperatura de 37°C, pressão arterial: 200/116 mmHg. Na RM, 5 horas após a admissão, observou-se hiperintensidades localizadas principalmente nos lobos occipitais com aumento aparente valores do coeficiente de difusão e realce leptomeníngeo. No exame laboratorial, linfopenia, PCR aumentada e leve hiponatremia; líquido normal. No terceiro dia após tratamento com antiepiléticos e nicardipina intravenosa a paciente evoluiu com melhora da fala, sendo fluente e informativa, mas ainda apresentava dificuldades de atenção discreta, transtorno de memória e simultagnosia. No dia 8, a RM demonstrou resolução das lesões do lobo temporo/occipital, confirmando o diagnóstico de SEPR.

Anand et al. (2020) apresentaram dois casos clínicos mais revisão da literatura. No primeiro caso, uma mulher de 61 anos, saudável, foi diagnosticada por RT-PCR com COVID-19, tratada com Remdesivir e Anakira, e apresentou piora respiratória que levou à intubação no dia 5 de internação e requisitou ventilação mecânica. Apresentou ainda choque séptico com hipotensão tratada com vasopressores. Apesar da suspensão da sedação, a paciente apresentou rebaixamento da consciência requisitando TC, que revelou

edema cerebral, e, após, RM, que revelou SEPR. No segundo caso, uma mulher de 52 anos, com histórico de HIV controlado, apresentou-se no hospital com febre e dispneia, foi intubada e os exames apresentaram hiperglicemia, ânion gap de 23 mEq/L, alta de creatina e falência renal com oligúria necessitando de hemodiálise contínua. Apresentou choque séptico com hipotensão necessitando de vasopressores e 2 minutos de convulsão tônica clônica generalizada. TC e RM de crânio resultaram compatíveis com SEPR, e no líquido observou-se pleocitose neutrofílica e aumento de proteínas.

Em sua revisão da literatura, Anand et al. (2020) encontraram 13 casos relatados de PRES e COVID-19, nos quais os autores perceberam associação do uso de inibidores de interleucina-6 e Anakira com SEPR e orientaram cautela na aplicação desses medicamentos para tratamento do COVID-19 em pacientes com fatores de risco para SEPR, que seriam: infecção por HIV, hipertensão descontrolada e falência renal. A maioria dos relatos lidos mostraram pacientes com grave comprometimento respiratório antes de apresentarem SEPR. Além disso, pacientes com SEPR e COVID-19 são mais propensos a hemorragias, e, embora hemorragias e edema citotóxico sejam fatores de risco para resolução ruim da SEPR, a maioria dos pacientes relatados tiveram uma boa recuperação clínica e resolução do edema na neuroimagem (ANAND et al., 2020).

A revisão sistemática realizada por Valiuddin et al. (2020) resultou na discussão de 26 artigos sobre as consequências neurológicas, centrais e periféricas, da COVID-19, e encontrou a ocorrência de cegueira cortical transitória como consequência da SEPR, consequência vista no relato de caso de uma gestante espanhola diagnosticada laboratorialmente com SARS-CoV-2, publicado por Garcia Rodriguez et al. (2020). Neste relato, além da cegueira, a paciente apresentou convulsões tônico-clônicas que a levou à cesariana de emergência, sem histórico de alteração da pressão arterial ou pré-eclâmpsia até o episódio. O desfecho dessa paciente foi positivo e os autores concluíram que a infecção viral durante a gestação pode ser considerada fator de risco para SEPR e eclâmpsia/pré-eclâmpsia.

Outra revisão bibliográfica foi realizada por Maurya et al. (2020), que chegou à conclusão de que os sintomas neurológicos envolveram até 73% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 e, destes, 5 (0,86%) apresentavam SEPR. Apesar de tais fatos, não é possível comprovar, ainda, a relação da neuro patogenicidade direta com SARS-CoV-2. Percebendo essas alterações neurológicas surge um estudo de Vogrig et al. (2020) que buscou reunir semelhanças nas ressonâncias magnéticas (RM) realizadas em pacientes com COVID-19 e encefalopatias. Os pacientes que tinham a SEPR

possuíam uma RM caracterizada por restrição à difusão e lesões hemorrágicas, incluindo macro-hemorragias, microblangues e hemorragia subaracnoidea. Ademais, também foi digno de nota a percepção de leucoencefalopatia com vários tipos de lesões hiperintensas T2-FLAIR inespecíficas e numerosas micro hemorragias relatadas em pacientes com COVID-19 em estado crítico, considerados relacionados à hipóxia. Os autores constataram que os achados de imagem de angiopatia trombótica subjacente, dano vascular direto e disfunção de autorregulação vascular encefálica podem coexistir em pacientes com SARS-CoV-2 expressando manifestações neurológicas. O reconhecimento destas manifestações na clínica e nos exames de imagem torna-se uma importante ferramenta para o diagnóstico e futuro tratamento (VOGRIG et al., 2020).

Nesse sentido, outro estudo, realizado por Gulko et al. (2020), com 126 pacientes, mostrou 17 (13,5%) casos de pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 e leucoencefalopatia, sendo descrita como anormalidade de sinal subcortical e da substância branca profunda (3 casos), anormalidade difusa (10 casos), extensa anormalidade de sinal da substância branca frontal e parietal (1 caso), distribuição subcortical com envolvimento caloso (1 caso), difusa e hiperintensidades da substância branca predominante posterior confluenta T2 / FLAIR (1 caso), e regiões confluentes de difusão restrita com subcortical e substância branca hemisférica profunda (1 caso). Outros achados descritos foram anormalidade difusa da substância branca, consistente com leucoencefalopatia, em associação com microhemorragias parenquimatosas. As informações encontradas contribuem com a teoria de que a COVID-19 pode estar associada a uma forma de leucoencefalopatia que se caracteriza principalmente pela presença de microhemorragia. Esta pode ser a consequência direta da infecção do SNC por SARS-CoV-2 ou um efeito secundário de um fenômeno COVID-19 generalizado (como hipercoagulabilidade), completando ainda que a leucoencefalopatia pode ser uma complicação tardia de pacientes criticamente enfermos com COVID-19 (GULKO et al., 2020).

Um estudo de coorte retrospectiva, Lin et al. (2020) analisou 278 pacientes com COVID, os quais realizaram exames de imagem do cérebro. Dentre estes, 58 possuíam alterações neuronais, sendo 1.1% compatível com SEPR. Estes pacientes foram descritos da seguinte forma: dois homens e uma mulher, todos acima de 60 anos, que desenvolveram insuficiência respiratória aguda necessitando de intubação; dois deles tiveram insuficiência renal aguda e hipertensão aguda, e nenhum dos casos de SERP foi atribuído à medicamentos.

O estudo de El Beltagi et al. (2021) relatou 50 pacientes no Qatar com COVID-19 e alterações neurológicas em exames de imagem, destes 3 (6%) apresentaram SEPR, sendo um apenas SEPR e dois de SEPR hemorrágica, sendo estes com pressão arterial instável. Concluiu-se que os sintomas neurológicos foram mais prevalentes em pacientes com doença respiratória mais grave e, em sua amostra, a minoria apresentou a SEPR. Outro relato foi realizado por Dias et al. (2020), o qual discute dois pacientes infectados pelo vírus que sofreram uma alteração súbita do estado mental confirmado pelos exames de imagem que revelaram hipodensidade cortico-subcortical parieto-occipital com focos de hemorragia aguda associada na TC de crânio. Um dos pacientes foi submetido ao exame de RM do cérebro, que confirmou áreas de edema vasogênico e hemorragia. Dessa forma, os achados encontrados nos exames são compatíveis com a SEPR atípica, complicada por hemorragia.

Outro relato de caso, feito por Conte et al. (2020), mostrou uma paciente de 63 anos, hipertensa, a qual no trigésimo dia de internação apresentou convulsões tonicoclônicas à esquerda e desvio de cabeça e pescoço para a esquerda. Realizaram RT-PCR no líquido para SARS-CoV-2, o qual foi negativo. A RM mostrou edema cortical e difusividade restrita nas regiões posterior do hemisfério direito (foco epilético). Foram observadas lesões tumefativas múltiplas, parcialmente confluentes, dos hemisférios da substância branca sub e supratentorial, com predomínio nas regiões do hemisfério posterior, que apareceram como aumento da intensidade do sinal nas imagens ponderadas em T2, compatível com edema cerebral. A sequência de sangue preto ponderada em T1 com contraste mostrou um realce perivascular de gadolínio miliariforme na substância branca supra e subtentorial. No dia 49 ela foi extubada e recebeu alta para enfermaria dois dias depois com hemiparesia esquerda leve residual e hemianopsia lateral esquerda. Recebeu alta no dia 61 e no seguimento de 180 dias, ela estava em casa, sem déficits motores, mas com perda parcial da visão no olho esquerdo, recebeu o diagnóstico de encefalopatia semelhante à SEPR, com achado de RM peculiares.

Outros relatos com pessoas mais jovens também foram descritos na literatura, entre eles o artigo de Ordoñez-Boschetti, Torres-Romero, Ortiz de Leo (2020), que relata o caso de um homem de 46 anos com diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR, internado com saturação de oxigênio de 85%. Iniciaram tratamento com hidroxicloroquina, azitromicina e cefuroxima, após 3 dias internado é admitido na UTI sendo intubado. Após extubação apresentou desorientação, agitação psicomotora e desconexão com meio-ambiente. Uma RM com contraste mostrou alterações compatíveis com SEPR. Foi então

reintubado por mais 7 dias e após extubação apresentou ainda desorientação e quadriparesia com predomínio no membro inferior. Os sintomas melhoraram e o paciente teve alta hospitalar no 34º dia de internação. Ademais, no relato de Agarwal et al. (2020), uma mulher de 27 anos é diagnosticada com COVID-19 por teste RT-PCR apresentando como sintomas: tonturas e vertigens há uma semana, porém TC de crânio foi normal. Ao ser internada na UTI sofreu piora e tornou-se encefalopata e desenvolveu insuficiência hepática aguda. A RM subsequente revelou alterações no sinal da substância branca subcortical, características da SEPR. A etiologia subjacente para isso foi assumida como sendo a “tempestade de citocinas” observada no COVID ou secundária ao desarranjo metabólico observado na insuficiência hepática aguda. A paciente faleceu após 2 semanas devido à parada cardiorrespiratória em quadro de insuficiência hepática fulminante e choque.

4 DISCUSSÃO

Os artigos avaliados nesta revisão demonstraram muitas possibilidades para a fisiopatologia do surgimento de SEPR em pacientes com COVID-19, além de fatores de risco relacionados a essa complicação na infecção pelo SARS-CoV-2. Dentre as principais causas para a SEPR está a disfunção da BHE, levando à desregulação da circulação cerebral com manifestações de isquemia, edema e/ou hemorragias. Em relação aos fatores responsáveis pela alteração da BHE, os artigos apontaram o aumento dos níveis pressóricos, devido a ação direta do vírus nos receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) (KISHFY, L. et al.; D'AMORE, F. et al.; FRANCESCHI, A. M. et al.; PARAUDA, S. C. et al.; LLANSÓ L.; URRÁ X.; COOLEN, T. et al.; RODRIGUEZ, A. G. et al.; ORDOÑEZ-BOSCHETTI, L.; TORRES-ROMERO, C. M.; ORTIZ DE LEO, M. J., 2020), que levariam a disfunção endotelial, ainda que o aumento dos valores pressóricos seja moderado, como visto por Kishfy et al. (2020). Apontaram ainda o efeito endotelial de medicações imunomoduladoras (PARAUDA, S. C. et al.; LLANSÓ L.; URRÁ X., 2020), e o efeito da tempestade de citocinas resultante da COVID-19, que pode danificar e romper a BHE (PARAUDA, S. C. et al.; FRANCESCHI, A. M. et al.; ROGG, J. et al.; RODRIGUEZ, A. G. et al.; AGARWAL, A. et al.; DIAS, D. A. et al., 2020; EL BELTAGI, A. H. et al., 2021).

Estudos apontam que os sintomas neurológicos foram mais prevalentes em pacientes com doença respiratória mais grave e que isso está associado ao neurotropismo do coronavírus, atribuído a sua afinidade pelo receptor ECA2, que é um receptor

funcional comum de células endoteliais vasculares e dos neurônios do sistema nervoso (DESFORGES, M. et al., 2014; BAIG, A.M. et al., 2020). Em relação à ação inflamatória sistêmica na COVID-19, já havia sido demonstrado que a liberação massiva de citocinas na corrente sanguínea com o intuito de combater a infecção resulta, paradoxalmente, em diversas manifestações clínicas, gerando a chamada síndrome de liberação de citocinas (MCGONAGLE, D. et al., 2020; QIN, C. et al., 2020).

Além da alteração de pressão arterial, também foram identificados nos artigos que a hipóxia (KISHFY, L. et al.; CARIDDI, L. P. et al.; ANAND, P. et al.; LIN, E. et al.; ORDOÑEZ-BOSCHETTI, L.; TORRES-ROMERO, C. M.; ORTIZ DE LEO, M. J., 2020; VOGRIG, A. et al., 2021), lesão renal aguda (KISHFY, L. et al.; PARAUDA, S. C. et al.; ANAND, P. et al.; LIN, E. et al., 2020), distúrbios eletrolíticos (LLANSÓ L.; URRÁ X.; FRANCESCHI, A. M. et al.; DJELLAOU, A. et al., 2020) e a hipercoagulabilidade (DIAS, D. A. et al., 2020) causados pelo quadro da COVID-19 podem influenciar na evolução para SEPR.

Em relação a tais fatores etiológicos, Radmanesh et al. (2020) postula que a SEPR pode ser a consequência direta da infecção do SNC por SARS-CoV-2 ou um efeito secundário de um fenômeno COVID-19 generalizado (como hipercoagulabilidade). Além disso, pode ser uma complicação tardia de pacientes criticamente enfermos com COVID-19 secundária à hipóxia e possivelmente uma manifestação de leucoencefalopatia pós-hipóxia tardia (RADMANESH, A. et al., 2020). Os artigos estudados encontraram situações concordantes para o desenvolvimento de SEPR em pacientes graves com COVID-19.

Ademais, foi avaliado o aparecimento da SEPR em gestantes acometidas por COVID-19 periparto. Com isso, evidências apontaram que a infecção viral associada ao aumento dos níveis pressóricos é uma condição para o desenvolvimento da síndrome tanto típica como atípica (LÓPEZ V. et al.; RODRIGUEZ, G. et al.; SRIPADMA, P. V., et al., 2020). Eclâmpsia, SEPR e COVID-19 compartilham mecanismos fisiopatológicos que afetam o tecido endotelial, podendo comprometer a BHE (MAYAMA, M. et al., 2016; BREWER, J. et al., 2013).

A SEPR atípica é caracterizada por presença de hemorragia, restrição de difusão e realce de contraste com edema vasogênico predominante posterior simétrico ou assimétrico (STEVENS, C. J.; HERAN, M. K., 2012). Embora haja vários relatos de SEPR com COVID-19, a variante atípica é foi raramente relatada e é conhecidamente

incomum no SEPR pós-parto (ARACKI-TRENKIĆ, A.; STOJANOV, D.; TRENKIĆ, M., 2016; ANAND, P. et al., 2020), forma encontrada por Sripadma et al. (2020).

Quanto às imagens radiológicas, foram descritas como lesões hiperintensas T2-FLAIR inespecíficas e numerosas, com micro hemorragias. Também foram descritos anormalidade de sinal subcortical e da substância branca profunda, anormalidade difusa, extensa, anormalidade de sinal da substância branca frontal e parietal, distribuição subcortical com envolvimento caloso, difusa e hiperintensidades da substância branca predominante posterior confluyente T2/FLAIR, e regiões confluentes de difusão restrita com subcortical e substância branca hemisférica profunda (GARCIA RODRIGUEZ, A. et al.; VALIUDDIN, H. M et al.; MAURYA, A. et al.; GULKO, E. et al.; AGARWAL, A. et al., 2020; VOGRIG, A. et al., 2021).

Além das medicações imunomoduladoras, outro fármaco relacionado à etiologia da SEPR, e utilizado nos pacientes de vários dos artigos estudados (PARAUDA, S. C. et al; ORDOÑEZ-BOSCHETTI, L.; TORRES-ROMERO, C. M.; ORTIZ DE LEO, M. J.; CARIDDI, L. P. et al.; LÓPEZ V. et al., 2020) foi a hidroxicloroquina. Este medicamento tem sido implicado no desenvolvimento de SEPR em pacientes com COVID-19, contudo não está claro se é um fator de risco independente ou simplesmente uma consequência de ser comumente usados para doenças relacionadas à SEPR, como a COVID-19 e o lúpus - que foi descrito como importante diagnóstico diferencial em pacientes que desenvolvem SEPR por Gatla et al (2013) - (FUGATE, J. E.; RABINSTEIN, A. A., 2015; BERLIN, D. A.; GULICK, R. M.; MARTINEZ, F. J., 2020; GATLA, N. et al., 2013).

A capacidade de neuroinvasão do SARS-CoV-2 foi demonstrada pela primeira vez em janeiro de 2020 em um paciente de 56 anos de Wuhan, a qual apresentou rebaixamento de nível de consciência e ATC normal, com o diagnóstico de encefalite sendo confirmado pela análise do líquido (CAROD ARTAL, F. J., 2020). Desde então observou-se que a COVID-19 pode acarretar uma ampla gama de quadros neurológicos, embora sua etiopatogenia exata ainda seja pouco conhecida (EL BELTAGI, A. H. et al., 2021). Dentre eles, a SEPR é uma ocorrência menos comum, porém demonstrou-se que está associada a casos mais graves da infecção e possivelmente a fatores de pior prognóstico, como o descontrole pressórico e períodos longos de intubação orotraqueal.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SEPR, uma síndrome clínico-radiológica, caracteriza-se pelo início agudo e subagudo de cefaleias, alterações do estado de consciência, alterações visuais, convulsões

e sinais neurológicos focais (JAVED et al., 2005). Sabe-se que as causas mais frequentes associadas a essa neuropatologia são: hipertensão arterial, eclâmpsia, fármacos, síndrome hemolítica-urêmica e púrpura trombocitopenica trombótica. (ARROYO; GAÑEZ; FEJERMAN, 2003)

Perante o cenário da pandemia pelo vírus SARS-CoV-2 percebeu-se, por meio da literatura estudada, um aumento perceptível da média semanal dessa síndrome concomitante ao platô da curva cumulativa de casos de COVID-19. Tais estudos demonstram uma ação direta do vírus nas enzimas conversoras de angiotensina 2. Esse aumento enzimático resulta em elevações dos níveis pressóricos e enfraquecimento da barreira hematoencefálica culminando na síndrome.

Todavia, não é possível comprovar essa relação neuropatogênica direta com SARS-CoV-2, o vírus em questão possui uma ampla forma de manifestação neurológica e inúmeras vias patogênicas como: a via pós-infecciosa, encefalopatias sépticas associadas, coagulopatias ou endomielite. Além disso, alguns estudos utilizados demonstraram que pacientes graves de COVID-19 estão mais suscetíveis a desenvolver complicações neurológicas. Outra ressalva que se torna importante no presente estudo é o fato de que até o momento os relatórios utilizados priorizam especialmente os sintomas respiratórios, subestimando a quantidade de sequelas neurológicas possíveis. Espera-se, assim, que mais estudos sejam realizados sobre a temática em questão, para elucidar cientificamente as relações existentes entre ambas. Além de possibilitar uma melhor identificação do espectro neuro-sintomatológico, manifestações e complicações do SARS-CoV-2 e os mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, A. et al. Neurological emergencies associated with COVID-19: stroke and beyond. *Emergency Radiology*, v. 27, n. 6, p. 747–754, 2020.

ANAND, P. et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. Elsevier. January, 2020.

ARACKI-TRENKIĆ, A. et al. Atypical presentation of posterior reversible encephalopathy syndrome: Clinical and radiological characteristics in eclamptic patients. *Bosnian journal of basic medical sciences*, v. 16, n. 3, p. 180–186, ago. 2016.

ARROYO, H A; GAÑEZ, L A; FEJERMAN, N. [Posterior reversible encephalopathy in infancy]. *Revista de neurologia*, v. 37, n. 6, p. 506–510, 2003.

BAIG, A. M. et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS chemical neuroscience*, v. 11, n. 7, p. 995–998, abr. 2020.

BERLIN, D. A.; GULICK, R. M.; MARTINEZ, F. J. Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 25, p. 2451–2460, 15 maio 2020.

BREWER, J. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 208, n. 6, p. 468.e1–6, jun. 2013.

CAROD-ARTAL, F. J. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Revista de neurologia*, v. 70, n. 9, p. 311–322, maio 2020.

CONTE, G. et al. COVID-19 – Associated PRES – like Encephalopathy with. *AJNR. American journal of neuroradiology*, p. 1–3, 2020.

COOLEN, T. et al. Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors. *Neurology*, v. 95, n. 14, p. e2016–e2027, out. 2020.

D'AMORE, F. et al. Pressing Issues in COVID-19: Probable Cause to Seize SARS-CoV-2 for Its Preferential Involvement of Posterior Circulation Manifesting as Severe Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Posterior Strokes. *AJNR. American journal of neuroradiology*, v. 41, n. 10, p. 1800–1803, out. 2020.

DESFORGES, M. et al. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus research*, v. 194, p. 145–158, dez. 2014.

DIAS, D. A. et al. Hemorrhagic PRES: an unusual neurologic manifestation in two COVID-19 patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 78, n. 11, p. 739–740, nov. 2020.

DJELLAOUI, A. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* England, jul. 2020.

EL BELTAGI, A. H. et al. Spectrum of neuroimaging findings in COVID-19. *The British journal of radiology*, v. 94, n. 1117, p. 20200812, jan. 2021.

FRANCESCHI, A. et al. Hemorrhagic posterior reversible encephalopathy syndrome as a manifestation of COVID-19 infection. *Am J Neuroradiol.*, v. 41, n. 7, p. 1173-1176, 2020.

FUGATE, J. E.; RABINSTEIN, A. A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *The Lancet. Neurology*, v. 14, n. 9, p. 914–925, set. 2015.

GARCIA RODRIGUEZ, A. et al. SARS-COV-2 infection during pregnancy, a risk factor for eclampsia or neurological manifestations of COVID-19? Case report. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 20, n. 1, p. 2–4, 2020.

GATLA, N. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, v. 19, n. 6, p. 334–340, set. 2013.

GHOSH, R. et al. Hallucinatory Palinopsia in COVID-19-Induced Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, v. 40, n. 4, p. 523–526, dez. 2020.

GULKO, E. et al. MRI brain findings in 126 patients with COVID-19: Initial observations from a descriptive literature review. *American Journal of Neuroradiology*, v. 41, n. 12, p. 2199–2203, 2020.

JAVED, M. A. et al. Etiology of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *Pakistan Journal of Medical Sciences*, v. 21, n. 2, p. 149–154, 2005

KISHFY, L. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) as a neurological association in severe Covid-19. *Journal of the neurological sciences*, v. 414, n., p. 1-4, 2020.

LIN, E. et al. Brain imaging of patients with COVID-19: Findings at an academic institution during the height of the Outbreak in New York City. *American Journal of Neuroradiology*, v. 41, n. 11, p. 2001–2008, 2020.

LLANSÓ, L. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in COVID-19 disease : a case-report. *SN Compr Clin Med.*, v. 1 , n. 2, p. 1900-1902, 2020.

LÓPEZ V. et al. Postpartum consciousness disturbance: can covid-19 cause posterior reversible encephalopathy syndrome? *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, v. 67, n. 9, p.511-515, nov. 2020.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, v. 77, n. 6, p. 683–690, jun. 2020.

MAURY, A. et al. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Revue neurologique*, v. 177, n. 1–2, p. 51–64, 2021.

MAYAMA, M. et al. Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 215, n. 2, p. 239.e1–5, ago. 2016.

MCGONAGLE, D. et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity reviews*, v. 19, n. 6, p. 102537, jun. 2020.

ORDOÑEZ-BOSCHETTI, L.; TORRES-ROMERO, C. M.; ORTIZ DE LEO, M. J. Associated posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) to SARS-CoV-2. Case report. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, v. 35, n. 9, p. 696–698, nov. 2020.

PARAUDA, S. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19. *Journal of the neurological sciences*, v. 416, n., p. 1-4, 2020.

PRINCIOTTA CARIDDI, L. et al. Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in a COVID-19 patient. *Journal of Neurology*, v. 267, n. 11, p. 3157–3160, 2020.

QIN, C. et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 71, n. 15, p. 762–768, jul. 2020.

RADMANESH, A. et al. COVID-19-associated Diffuse Leukoencephalopathy and Microhemorrhages. *Radiology*, v. 297, n. 1, p. E223–E227, out. 2020.

ROGG J. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): Another imaging manifestation of COVID-19. *Interdiscip Neurosurg*, v. 67, n. 4, p. 239-254, jun. 2020.

SRIPADMA, P. V; RAI, A.; WADHWA, C. Postpartum Atypical Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a COVID-19 Patient À An Obstetric Emergency. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* v. 29, n. 1, p. 1–3, 2020.

STEVENS, C. J.; HERAN, M. K. S. The many faces of posterior reversible encephalopathy syndrome. *The British journal of radiology*, v. 85, n. 1020, p. 1566–1575, dez. 2012.

VALIUDDIN, H. M. et al. Update on Neurological Manifestations of SARS-CoV-2. *The western journal of emergency medicine*, v. 21, n. 6, p. 45–51, out. 2020.

VOGRIG, A. et al. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neuroscience letters*, v. 743, p. 135564, jan. 2021.