

## Esclerose múltipla e SARS - COV2 (Trigger ou coincidência?): relato de caso

### Multiple sclerosis and SARS - COV2 (Trigger or coincidence?): case report

DOI:10.34119/bjhrv5n3-126

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

#### **Thassia Cavalcante de Oliveira Moraes Marques**

Médica residente em neurologia

Instituição: Uniderp/MS

E-mail: thassia\_cavalcante@hotmail.com

#### **André Gustavo Fonseca Ferreira**

Médico Neurologista

Hospital de Base do Distrito Federal

E-mail: andreneurohdbf@gmail.com

#### **Ronaldo Maciel Dias**

Médico Neurologista

Hospital de Base do Distrito Federal

E-mail: macieldias78@gmail.com

#### **Pedro Manzke de Carvalho**

Médico Neurologista

Hospital de Base do Distrito Federal

E-mail: pmanzke@gmail.com

### **RESUMO**

**Introdução:** O novo coronavírus, SARS-CoV-2, representa uma forte ameaça global para a saúde pública no século XXI. Mesmo após dois anos desde o primeiro caso registrado, ainda é insuficiente o conhecimento sobre todos os mecanismos de ação do SARS-CoV-2. Entre os sintomas já relatados na literatura, os sintomas neurológicos mais comuns foram encefalopatia, cefaleia, anosmia e disgeusia. É reconhecido que a ocorrência de infecções virais pode agir como triggers para doenças imunológicas, como no caso da Esclerose Múltipla. Por essa razão, vírus latentes e residentes no sistema nervoso central, tais como *Epstein-Baar*, Varicela e Herpes vírus, têm sido implicados na gênese da Esclerose múltipla. **Objetivo:** Relatar um caso de paciente que SARS-COV2 tenha agido como um gatilho para o desencadeamento de eventos imunológicos secundários que culminaram com o diagnóstico da Esclerose Múltipla. **Método:** Trata-se de um estudo descritivo com coleta de dados retrospectiva no prontuário de um paciente idoso, admitido em um Hospital Terciário do Distrito Federal - Brasil, com diagnóstico prévio de infecção por COVID-19. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (IGESDF), sob CAAE número 56465022.4.0000.8153. Sendo respeitando antes, durante e após o desenvolvimento do estudo as normas que tratam do desenvolvimento de pesquisa com seres humanos do Conselho Nacional de Saúde. **Caso Clínico:** Paciente de 74 anos, sexo masculino, pardo, com diagnóstico prévio de infecção por COVID-19 em agosto de 2020, sendo realizado na ocasião o teste RT-PCR que confirmou o diagnóstico. O paciente

também estava previamente com megaesôfago chagásico e gastrite crônica, sem outras comorbidades. Cerca de sete dias após a admissão, paciente evoluiu com confusão mental, declínio progressivo das funções motoras e cognitivas, necessitando de auxílio para realizar atividades básicas de autocuidado. Ao décimo quinto dia de internação o paciente apresentou afasia motora e sonolência intermitente, sendo transferido para um hospital de atenção terciária para investigação do caso, após 47 dias da ocorrência do episódio súbito de hemiparesia a direita. Após discussão clínica, foi optado por pulsoterapia com metilprednisolona por três dias. Após essa terapêutica, paciente evoluiu com melhora cognitiva e motora, corroborando para alta hospitalar com seguimento no ambulatório de neuroimunologia do hospital terciário em questão.

**Palavras-chave:** sars-cov-2, covid-19, sintomas neurológicos, esclerose múltipla.

## ABSTRACT

**Introduction:** The new coronavirus, SARS-CoV-2, represents a strong global threat to public health in the 21st century. Even after two years since the first recorded case, knowledge about all the mechanisms of action of SARS-CoV-2 is still insufficient. Among the symptoms already reported in the literature, the most common neurological symptoms were encephalopathy, headache, anosmia and dysgeusia. It is recognized that the occurrence of viral infections can act as triggers for immunological diseases, as in the case of Multiple Sclerosis. For this reason, latent and central nervous system resident viruses, such as Epstein-Baar, Varicella and Herpes virus, have been implicated in the genesis of multiple sclerosis. **Objective:** To report a case of a patient who SARS-COV2 acted as a trigger for the triggering of secondary immunological events that culminated in the diagnosis of Multiple Sclerosis. **Method:** This is a descriptive study with retrospective data collection from the medical records of an elderly patient, admitted to a Tertiary Hospital in the Federal District - Brazil, with a previous diagnosis of COVID-19 infection. The present study was approved by the Research Ethics Committee of the Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (IGESDF), under CAAE number 56465022.4.0000.8153. Being respecting before, during and after the development of the study the norms that deal with the development of research with human beings of the National Health Council. **Case Report:** The patient was 74 years old, male, brown, with a previous diagnosis of COVID-19 infection in August 2020, and the RT-PCR test was carried out at the time, which confirmed the diagnosis. The patient also previously had chagasic megaesophagus and chronic gastritis, with no other comorbidities. About seven days after admission, the patient developed mental confusion, progressive decline in motor and cognitive functions, requiring help to perform basic self-care activities. On the fifteenth day of hospitalization, the patient presented motor aphasia and intermittent sleepiness, being transferred to a tertiary care hospital for investigation of the case, 47 days after the sudden episode of right hemiparesis. After clinical discussion, pulse therapy with methylprednisolone was chosen for three days. After this therapy, the patient evolved with cognitive and motor improvement, corroborating hospital discharge with follow-up at the neuroimmunology outpatient clinic of the tertiary hospital in question.

**Keywords:** sars-cov-2. covid-19, neurological symptoms, multiple sclerosis.

## 1 INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, SARS-CoV-2, representa uma forte ameaça global para a saúde pública no século XXI. Faz um pouco mais de dois anos desde o primeiro caso registrado na

província de Wuhan, China. E muitos artigos já foram publicados sobre o tema, contudo, ainda é insuficiente o conhecimento sobre todos os mecanismos de ação do SARS-CoV-2. Atualmente, são mais de 600 mil óbitos somente no Brasil ocasionados pela doença, com taxa de letalidade de 2,3% (BRASIL, 2022). Estima-se que 70% a 80% dos casos se apresentem de forma assintomática. Porém, 20% dos casos podem evoluir para a forma mais graves da doença, necessitando de cuidados hospitalares, e 10% dos casos necessitaram de cuidados intensivos (MEDEIROS, 2020)

Entre os sintomas já relatados na literatura, os sintomas neurológicos mais comuns foram encefalopatia, cefaleia, anosmia e disgeusia (ZANIN, SARACENO, *et al.*, 2020; WHO, 2021). O papel dos agentes virais como desencadeadores de doenças neurológicas inflamatórias e neurodegenerativas são largamente discutidos, existindo diversos relatos e dados que sugerem a ação direta ou imunomediada de alguns vírus na fisiopatologia, de algumas doenças do sistema nervoso central e também periférico (HOUTMAN e FLEMING, 1996; (DESFORGES, LE-COUPANEC, *et al.*, 2014; WHO, 2021).

É reconhecido que a ocorrência de infecções virais pode agir como triggers para doenças imunológicas, como no caso da Esclerose Múltipla (EM). Por essa razão, vírus latentes e residentes no SNC, tais como Epstein-baar (EBV), Varicela e Herpes vírus (HSV), têm sido implicados na gênese da Esclerose múltipla (EM) (WOUK, RECHENCHOSKI, *et al.*, 2021). O coronavírus provavelmente entra no SNC através do bulbo olfatório, o que pode causar inflamação e subsequente dano axonal ou desmielinização (ZOGHI, RAMEZANI, *et al.*, 2020). Contudo, até o presente momento, não se conseguiu estabelecer o verdadeiro papel desses vírus na etiopatogenia da doença, questionando-se aspectos como causalidade, prevalência desses vírus na população geral e a metodologia científica utilizada nos estudos. Ante o exposto, a relação dos agentes virais com doenças neurológicas segue sendo controversa, intrigante e desafiadora. Desta forma, o objetivo do estudo é relatar um caso de paciente que SARS-COV2 tenha agido como um gatilho para o desencadeamento de eventos imunológicos secundários que culminaram com o diagnóstico da Esclerose Múltipla.

## 2 MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo com coleta de dados retrospectiva no prontuário de um paciente idoso, admitido em um Hospital Terciário do Distrito Federal, com diagnóstico prévio de infecção por COVID-19. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (IGESDF), sob CAAE número 56465022.4.0000.8153. Sendo respeitando antes, durante e após o desenvolvimento do estudo

as normas que tratam do desenvolvimento de pesquisa com seres humanos do Conselho Nacional de Saúde.

### 3 CASO CLÍNICO

Paciente de 74 anos, sexo masculino, pardo, com diagnóstico prévio de infecção por COVID-19 em agosto de 2020, sendo realizado na ocasião o teste RT-PCR que confirmou o diagnóstico. O paciente também estava previamente com megaesôfago chagásico e gastrite crônica, sem outras comorbidades. Em 18 de setembro do mesmo ano o paciente apresentou episódio súbito de hemiparesia a direita (FMG 4), com evolução para perda de força em MMII e bexiga neurogênica. Foi atendido em um pronto atendimento médico e avaliado por um neurologista, que estabeleceu como hipótese diagnóstica mielite transversa, tendo iniciado tratamento com prednisona 20mg/dia.

Cerca de sete dias após a admissão, paciente evoluiu com confusão mental, declínio progressivo das funções motoras e cognitivas, necessitando de auxílio para realizar atividades básicas de autocuidado. Ao décimo quinto dia de internação o paciente apresentou afasia motora e sonolência intermitente, sendo transferido para um Hospital de atenção terciária do Distrito Federal para investigação do caso, após 47 dias da ocorrência do episódio súbito de hemiparesia a direita.

Paciente foi admitido em um hospital terciário com sonolência, abertura ocular espontânea, obedecendo a comandos simples, além de discreto apagamento de sulco nasolabial à esquerda; movimentava os quatro membros, porém com movimentação reduzida em dimídio direito. Sem outras alterações no exame neurológico admissional. Iniciada investigação do quadro neurológico com realização de tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste, que evidenciou tênues áreas de hipotenuação parietal direita, frontal esquerda e na substância branca perirolandica bilateral, com pequeno foco nodular hiperatenuante em seu interior, de origem indeterminada. Complementada a investigação com angiotomografia de crânio, que mostrou ateromatose carotídea intracraniana bilateral, artéria vertebral direita não contrastada e esquerda com baixo realce, sugerindo oclusão proximal do vaso. Por fim, o paciente foi submetido a ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio, que constatou lesões tumefativas difusas de substância branca supratentorial com realce anelar incompleto, sugestivas de doença desmielinizante em atividade. A RNM de coluna cervical, torácica e lombossacra mostrou medula espinhal normal. Considerando o quadro de infecção viral e comorbidades, paciente ainda realizou TC de tórax, que apresentou pulmões com opacidades consolidativas e em vidro fosco multifocais e bilaterais, além de esôfago com moderada ectasia

difusa. Eletrocardiograma em ritmo sinusal e bloqueio de ramo esquerdo. Na ocasião também foi coletado RT-PCR para pesquisa de COVID-19, cujo resultado foi negativo.

Durante a internação foi realizada triagem laboratorial de líquido cefalorraquidiano (LCR), que mostrou negatividade para bacterioscopia (incluindo BAAR), VDRL e pesquisa de fungos; a pesquisa de reação em cadeia da polimerase (PCR) para Epstein-baar (EBV), Citomegalovírus (CMV), Adenovírus, Herpes Vírus (HSV) 1 e 2, Varicela, Enterovírus, Parechovírus, Herpes humano tipos 6 e 7, Eritrovírus B19 e SARS-COV2, foram todos não detectáveis; ainda no LCR, encontrava-se glicose de 86 mg/dL, TGO de 35 U/L, Ur de 30 mg/dL, LDH de 70 U/L, proteínas de 33,7 g/dL e ausência de celularidade, hemácias e células neoplásicas na amostra. Pesquisa laboratorial de sangue, com função tireoidiana (TSH de 0,84 UI/mL). E fator reumatoide (4,1 U/ml) normais. Evidência de fator antinúcleo (FAN) reagente. Os marcadores tumorais como PSA livre e total, CA 125 Alfafetoproteína e CEA apresentavam-se dentro dos valores de referência (normais). As sorologias mostravam ausência de infecção ativa para vírus das hepatites A, B e C, HIV, sífilis além de citomegalovírus. Eletroforese de proteínas constatou albumina baixa (2,88 g/dL); alfa-1/2-globulina, alfa-2-globulina, beta-1/2-globulina e gama-globulina normais.

Após discussão clínica, foi optado por pulsoterapia com metilprednisolona por três dias. Após essa terapêutica, paciente evoluiu com melhora cognitiva e motora, corroborando para alta hospitalar com seguimento no ambulatório de neuroimunologia do hospital terciário em questão.

Já no ambiente ambulatorial, paciente realizou nova RNM de crânio, que evidenciou melhora das lesões tumefativas e ainda obtivemos o resultado na pesquisa no LCR (coletado quando paciente ainda estava internado) da presença de bandas oligoclonais. Pelos critérios de McDonald fechamos diagnóstico de Esclerose Múltipla, sendo optado por início de natalizumab. Após instituído esse tratamento, realizou-se novo exame de RNM de crânio com manutenção da melhora progressiva das lesões. Paciente segue com manutenção da estabilização do quadro neurológico.

#### 4 DISCUSSÃO

No caso exposto, o paciente iniciou quadro agudo de tetraparesia, alteração do estado de consciência e bexiga neurogênica pouco mais de um mês após resolução clínica da COVID-19, podendo postular que o SARS-COV2 tenha agido como um gatilho para o desencadeamento de eventos imunológicos secundários que culminaram com o diagnóstico da Esclerose Múltipla, principalmente diante de alguns aspectos relacionados ao curto tempo entre a COVID-19 e o

início da encefalomielite; ao intervalo decorrente entre o término da doença e o início da síndrome desmielinizada que é semelhante ao visto em outras doenças imunomediadas sabidamente deflagradas após exposição prévia a antígenos infecciosos; ao fato do paciente apresentar fatores epidemiológicos incomuns em pessoas com esclerose múltipla altamente ativa; e, por fim, considerando o estado de imunossenescência, não há de se esperar manifestações inflamatórias com tamanha agressividade, portanto, devemos considerar atípica a ocorrência de doença com tamanha atividade nesta faixa etária entre os 70 a 79 anos.

O conjunto dos sinais e sintomas foram considerados sugestivos de encefalomielite aguda, tendo sido realizado estudo liquorico, que revelou achados de bandas oligoclonais (BOC) presentes, sem outras alterações. Tais achados sugeriram ruptura da barreira hematoencefálica com possível imunoprodução intratecal e conseqüente processo inflamatório. Foram afastadas as possibilidades de outros agentes infecciosos e condições que pudessem, de alguma forma, explicar os sintomas e achados identificados. Realizou-se estudo de neuroimagem do SNC, que evidenciou lesões tumefativas supratentoriais, com realce anelar incompleto, sendo o aspecto e a localização tipicamente desmielinizantes. A identificação dessas lesões, aliadas ao achado de lesões GD+ e lesões crônicas, além da coexistência de síndrome tipicamente desmielinizante, permitiram preencher satisfatoriamente os critérios diagnósticos de McDonald 2017 para Esclerose Múltipla

O SARS-Cov 2, assim como outros vírus da mesma família, apresenta indícios de potencial neuroinvasivo. É evidenciado que esse vírus é neurotrópico e contribui para complicações neurológicas pós-infecciosas (WOUK, RECHENCHOSKI, *et al.*, 2021). Desforges, *et al.* (2020), destacam que o novo coronavírus pode atravessar a barreira hematoencefálica e causar desmielinização aguda ou tardia do SNC ou dano axonal. Apesar do SNC parecer ser difícil para os vírus penetrarem, os patógenos que são capazes de fazê-lo podem se disseminar e se replicar muito ativamente e possivelmente induzirão uma resposta imune inata exagerada, que pode ser devastadora. Essa situação pode levar a casos de Acidente Vascular Encefálico, Trombose Venosa Cerebral, Síndrome de Guillain Barré, Encefalite, Meningoencefalite, Meningite e Epilepsia (DESFORGES, COUPANEC, *et al.*, 2019).

Historicamente, o SARS-COV-1 e o MERS-CoV têm sido associados à desmielinização central e neurodegeneração, relatados na literatura com associação a Doença de Parkinson, Esclerose Lateral amiotrófica e Esclerose Múltipla, como conseqüência de uma resposta inflamatória induzida pelo vírus no SNC (desmielinização por neuroinflamação) (LI, BAI e HASHIKAWA, 2020). Em 1992, Murray, *et al.* Relatou a presença de CoV humano no tecido

cerebral de pacientes com EM, bem como seu RNA. Algo observado nesses pacientes é que a ativação de células T específicas da mielina, pode acelerar o desenvolvimento de desmielinização precoce ou tardia, e posterior estimulação da micróglia (MURRAY , BROWN , *et al.*, 1992; PALAO, FERNÁNDEZ-DÍAZ, *et al.*, 2020; SAVARIN e BERGMANN, 2017).

Os fatores imunológicos que desencadeiam a EM estão relacionados às células T e aos anticorpos, que são autorreativos nesses pacientes. As moléculas inibidoras, que geralmente regulam a ativação do sistema adaptativo, são prejudicadas e não são capazes de suprimir as respostas imunológicas descontroladas em pacientes com EM. Embora a etiologia da EM ainda seja incerta, já está bem documentado na literatura que uma pessoa geneticamente suscetível a um potencial gatilho viral do ambiente pode ativar uma cascata de respostas autoimunes que levam à desmielinização e ao desenvolvimento de EM (ZOGHI, RAMEZANI, *et al.*, 2020).

Os mecanismos imunopatológicos para desmielinização incluem autoimunidade, citotoxicidade imune direta e dano indireto (HOUTMAN e FLEMING , 1996). Desforges, *et al.* (2014), observaram que um mecanismo pelo qual esses vírus acessam o SNC é por disseminação hematogênica ou via neurogênica. Além disso, foi postulado que o vírus pode se espalhar localmente através da placa cribiforme do osso etmóide, onde acredita-se que cause os sintomas olfativos (MATÍAS-GUIU, GOMEZ-PINEDO, *et al.*, 2020). Matías-Guiu, *et al.* (2020), observaram também que a presença de síntese intratecal de anticorpos anti-CoV humanos no LCR obtido de pacientes com EM (MATÍAS-GUIU, GOMEZ-PINEDO, *et al.*, 2020).

O *Toll-like* (TLR) desempenha um papel significativo na patogênese da EM. Este é um dos principais receptores de reconhecimento de padrões expressos pelas células do SNC e acredita-se que este também possua um papel significativo na patogênese da COVID-19, principalmente por meio do reconhecimento de partículas virais, ativação do sistema imunológico inato e secreção de citocinas pró-inflamatórias (ANGELA , SALUK-BIJAK, *et al.*, 2021).

A SARS-CoV-2 e várias citocinas pró-inflamatórias (incluindo IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) podem cruzar a barreira hematoencefálica, afetando macrófagos, microglia e astrócitos, que são as principais células que medeiam a imunidade inata no SNC (PAN, GAO, *et al.*, 2021). Amruta, *et al.* (2021), observam que a hiperestimulação do sistema imune pelo SARS-COV2 pode ocorrer devido ao aumento na concentração de citocinas pró-inflamatórias no soro que ocorre na forma leve a grave da doença, particularmente interleucina (IL) 6, IL-1 $\beta$ , IL-10 , IL-17, TNF, GM-CSF, também referido como “tempestade de citocinas”. Estudos também mostram que pacientes com COVID-19 não sobreviventes em comparação

com sobreviventes têm níveis mais elevados de ferritina (hiperferritinemia) e citocinas pró-inflamatórias (AMRUTA, CHASTAIN, *et al.*, 2021). Corroborando assim para que uma das teorias fisiopatológicas na Esclerose Múltipla é que essa advém da ocorrência de linforreatividade periférica, que ao penetrar o SNC é capaz de iniciar um processo inflamatório crônico e latente, perpetuando assim o que viemos a chamar de Esclerose Múltipla. A teoria de um agente viral relacionado a essa linforreatividade já está bem documentada na literatura nos vírus EBV e varicela (WOUK, RECHENCHOSKI, *et al.*, 2021).

Assim sendo, é razoável considerar que o SARS-CoV2 pode ser um potencial agente desencadeador da Esclerose Múltipla. Principalmente por conta do período de pandemia, no qual proporciona o aumento do risco de viés de interpretação, tratando-se apenas de um caso isolado. Sendo necessário maiores investigações em pacientes que tiveram COVID-19 com menos de 60 dias e iniciaram sintomas de encefalomielite ou outros sintomas correlatos a doenças neurológicas. Como observado por Zoghi, *et al.* (2020), no qual os autores salientam que durante a pandemia de COVID-19, é importante considerar a infecção por SARS-CoV-2 ao atender pacientes com manifestações neurológicas, principalmente aqueles que necessitam de terapia imunomoduladora, pois as recomendações estabelecidas são insuficientes no momento.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O coronavírus tem sido considerado um dos vírus mais invasivos da história, com manifestações neurológicas graves. Assim como outros vírus que causam gatilho para EM, o SARS-CoV-2, devido à tempestade de citocinas, pode interferir na interação das células gliais para o desenvolvimento da EM. É importante destacar a necessidade de realização de uma investigação minuciosa em pacientes que tiveram COVID-19 recente e iniciaram sintomas correlatos a doenças neurológicas, como observado no presente estudo. Não obstante, esse relato de caso e revisão de literatura visa alertar aos médicos para um possível aumento na incidência dessa patologia em pessoas com epidemiologia e características clínico-radiológicas distintas do habitualmente encontrado, sendo necessário considerar o diagnóstico da Esclerose Múltipla em cenários absolutamente improváveis quando houver uma relação temporal factível entre a COVID-19 e o início da Esclerose Múltipla.



## REFERÊNCIAS

- AMRUTA, et al. SARS-CoV-2 mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.*, v. 58, n. 1, p. 1–15, 2021.
- ANGELA , D. et al. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on the Development of Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.*, v. 22, n. 4, p. 1-26, 2021.
- BRASIL. Coronavírus Brasil. DATASUS, Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: janeiro 2022.
- DEFORGES , M. et al. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.*, v. 194, n. 1, p. 145–158, 2014.
- DEFORGES, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*, v. 12, n. 1, p. 11-14, 2019.
- HOUTMAN , J.; FLEMING , J. Pathogenesis of mouse hepatitis virus-induced demyelination. *J. Neurovirol*, v. 2, n. 1, p. 361–376, 1996.
- LI, Y.-C.; BAI, W.-Z.; HASHIKAWA,. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.*, v. 1, n. 1, p. 1-4, 2020.
- MATÍAS-GUIU, et al. ¿Es que haya cuad esperaros espera por la pandemia por SARS-CoV-2? *Neurologia*, v. 35, n. 3, p. 170–175, 2020.
- MEDEIROS, E. A. S. A luta dos profissionais de saúde no enfrentamento da COVID19. *Acta paul enferm*, v. 33, n. 1, p. 1-4, 2020.
- MURRAY , R. et al. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Ann. Neurol.*, v. 31, n. 1, p. 525–533, 1992.
- PALAO, et al. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult Scler Relat Disord*, v. 45, n. 1, 2020.
- PAN, et al. Role of the SphK-S1P-S1PRs pathway in invasion of the nervous system by SARS-CoV-2 infection. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* , v. 1, n. 1, p. 1-14, 2021.
- SAVARIN, ; BERGMANN, C. C. Viral-induced suppression of self-reactive T cells: Lessons from neurotropic coronavirus-induced demyelination. *J Neuroimmunol.*, v. 15, n. 308, p. 12–16, 2017.
- WHO. Neurology and COVID-19: scientific brief, 29 September 2021. World Health Organization, 2021. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/345574>>. Acesso em: fevereiro 2022.
- WOUK, et al. Viral infections and their relationship to neurological disorders. *Arch Virol.*, v. 166, n. 3, p. 733-753, 2021.

ZANIN, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)*, v. 162, n. 7, p. 1491–1494, 2020.

ZOGHI, et al. A case of possible atypical demyelinating event of the central nervous system following COVID-19. *Mult Scler Relat Disord*, v. 44, n. 1, p. 1-5, 2020.