



AValiação DA OCORRência DA ENCEFALOMIElITE DISSEMInADA AGUDA, APÓS A INFECÇÃO PELO SARS-COV-2: REVISÃO DE LITERATURA

EVALUATION OF THE OCCURRENCE OF ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS AFTER SARS-COV-2 INFECTION: LITERATURE REVIEW

Jesse Leonie Koning¹, Warlison Felipe Silva Saminez², Amanda Silva Santos Aliança³

Submetido em: 02/09/2021

e29720

Aprovado em: 12/10/2021

<https://doi.org/10.47820/recima21.v2i9.720>

RESUMO: A COVID-19 é uma doença respiratória causada pelo SARS-CoV-2, transmitida por inalação de gotículas lançadas através da tosse ou espirro, que ocorre mediante o contato com as mucosas bucais, nasais e oculares contaminadas. As pessoas com Covid-19 podem desenvolver sinais e sintomas, incluindo problemas respiratórios leves e febre persistente, em média de 5 a 6 dias após a infecção. Há possibilidade do vírus infiltrar no Sistema Nervoso Central (SNC), que ocorre através da infecção lítica de oligodendrócitos, danificando a bainha de mielina dos neurônios, podendo iniciar uma doença denominada Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM), que é uma doença autoimune, inflamatória difusa rara do SNC. É uma doença monofásica, caracterizada por um ataque generalizado, em maior relevância a substância branca do cérebro e da medula espinhal, o que danifica a mielina que é uma capa protetora das fibras nervosas, podendo causar graves sequelas neurológicas se não for identificada e tratada precocemente. Os principais sintomas neurológicos encontrados foram alteração do nível mental, variando de confusão a coma, ataxia e déficits motores focais, além dos sintomas da síndrome respiratória aguda grave. Portanto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o aparecimento da ADEM, após a infecção pelo vírus SARS-coV-2. Contudo, foi realizada uma revisão de literatura, com abordagem descritiva acerca da ocorrência da ADEM, o levantamento bibliográfico ocorreu por meio de busca nas bases de dados científicos: GOOGLE ACADÊMICO, SCIENCEDIRECT, SPRINGER, Medical Publisher (PUBMED) e SCIELO, coletando artigos, teses e livros entre os anos de 2016 e 2021, no idioma inglês e português.

PALAVRAS-CHAVE: SARS-CoV-2. COVID-19. ADEM. Doença Desmielinizante

ABSTRACT: Covid-19 is a respiratory disease caused by SARS-CoV-2, transmitted by inhalation of droplets released through coughing or sneezing, which occurs through contact with contaminated oral, nasal and ocular mucous membranes. People contaminated with Coronavirus (HCoV) usually develop signs and symptoms, including mild respiratory problems and persistent fever, an average of 5 to 6 days after infection. The infection occurs through the lytic infection of oligodendrocytes, damaging the myelin sheath of neurons. Demyelination can initiate a disease called Acute Disseminated Encephalomyelitis (hereinafter: ADEM), which is an autoimmune disease, a rare diffuse inflammatory disease of CNS. It is a monophasic disease, characterized by a generalized attack, most notably the white matter of the brain and spinal cord, which damages the myelin, which is a protective layer of nerve fibers, and can cause serious neurological sequelae if not identified and treated early. The main neurological symptoms found were changes in mental level, ranging from confusion to coma, ataxia and focal motor deficits, in addition to symptoms of severe acute respiratory syndrome. In view of these considerations, this study aimed to evaluate the appearance of ADEM after Sars-coV-2 virus infection. For this, a literature review was carried out with a descriptive approach about the occurrence of ADEM, the bibliographic survey was carried out through a search in the scientific databases: GOOGLE ACADEMICS, SCIENCEDIRECT SPRINGER, Medical Publisher (hereinafter: PUBMED),

¹ Universidade CEUMA – São Luis, MA

² Universidade CEUMA – São Luis, MA

³ Universidade CEUMA – São Luis, MA



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DA ENCEFALOMIELEITE DISSEMINADA AGUDA, APÓS A
INFECÇÃO DE PELO SARS-COV-2: REVISÃO DE LITERATURA
Jesse Leonie Koning, Warlison Felipe Silva Saminez, Amanda Silva Santos Aliança

and SCIELO, collecting articles, theses and books between the years 2016 and 2021, in English and Portuguese.

KEYWORDS: SARS-CoV-2. COVID-19. ADEM. Demyelinating Disease

1. INTRODUÇÃO

Na China, em Dezembro de 2019, em uma cidade chamada Wuhan, ocorreu um surto de casos de pneumonia atípica ocasionada pelo novo coronavírus, muito parecido como SARS-CoV, que foi então chamado de Coronavírus 2 ou SARS-CoV-2.¹ A COVID-19 é uma doença respiratória, que se propaga por inalação de gotículas liberadas por meio da tosse ou espirro, que se dá através do contato com as mucosas bucais, nasais e oculares contaminadas.²

Devido ao alto grau de contaminação do vírus, a infecção rapidamente obteve uma extensão global, passando até o número de casos e mortes pelo SARS-CoV em 2003. Atualmente, a pandemia do Corona Vírus Disease 2019 (COVID-19) tem sido um grande problema de saúde pública com consequências para todos os continentes do mundo.¹ As manifestações clínicas da COVID-19, podendo variar de um simples resfriado até uma pneumonia grave, ou seja, são muito amplos. Os sintomas iniciais da doença são reconhecidos como uma síndrome gripal. As pessoas infectadas pelo vírus, normalmente apresentam sinais e sintomas em média de 5 a 6 dias depois de serem infectados, que pode causar até problemas respiratórios leves e febre persistente (período médio de incubação de 5 a 6 dias, intervalo de 1 a 14 dias).³

Os principais sinais neurológicos notados foram mudança do nível mental, variando de confusão a coma, ataxia e déficits motores faciais, sem exceção dos sintomas da síndrome respiratória aguda grave. Repara-se que as infecções do Sistema Nervoso Central (SNC) pelo Coronavírus (HCoV) são atípicas, porém graves. O HCoV pode introduzir-se no SNC por meio da infecção lítica de oligodendrócitos, ocasionando sintomas que vão além da encefalopatia, mediante da desmielinização e expressão de moléculas citotóxicas pelas células da glia, provocando uma doença desmielinizante denominada Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM)⁴ que é uma doença rara do SNC. A ADEM, geralmente é monofásica e é reconhecida pelos achados de Ressonância Magnética (RM) do cérebro com a presença de uma desmielinização multifocal e uma encefalopatia aguda com deficiência neurológica.⁵ Diante disso, são necessários questionamentos, como por exemplo, como o SARS-CoV-2 age no Sistema Nervoso Central de tal forma que consegue causar a desmielinização dos Neurônios; qual é o melhor método para o diagnóstico; e como e/ou pode se realizar o tratamento. Nesse contexto, o presente estudo visa avaliar a ocorrência da ADEM após a infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Nesse estudo foi realizada uma revisão de literatura, com a finalidade de uma abordagem descritiva acerca da avaliação da ocorrência de ADEM, após uma infecção pelo COVID-19. O



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DA ENCEFALOMIELEITE DISSEMINADA AGUDA, APÓS A
INFECÇÃO DE PELO SARS-COV-2: REVISÃO DE LITERATURA
Jesse Leonie Koning, Warlison Felipe Silva Saminez, Amanda Silva Santos Aliança

levantamento bibliográfico ocorreu por meio de busca nas bases de dados online: GOOGLE ACADÊMICO, SCIEDIRECT, SPRINGER, Medical Publisher (PUBMED) e SCIELO, coletando artigos, teses ou livros disponíveis em texto completo, no idioma inglês e português entre os anos de 2016 e 2021.

Foi utilizado “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “ADEM” e “doença desmielinizante” como descritores da pesquisa. A seleção consistiu primeiro na análise dos títulos e resumos, após leitura completa dos textos, o critério de inclusão deu-se pela relevância temática condizente aos critérios mencionados acima, foi excluído do estudo qualquer material que não se enquadrava nos critérios descritos e não continham disponibilidade de referência.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Coronavírus

Os Coronavírus faz parte da família Coronaviridae, da ordem Nidovirales e são zoonóticos. Em 1937, o Coronaviridae que ocasiona infecções respiratórias, foi isolado pela primeira vez. Em 1965, foi relatado como tal em resultado do seu perfil na microscopia, que lembrava uma coroa.³

A disseminação global do vírus devido ao alto grau de pessoas com COVID-19, fez com que a OMS fosse forçada a anunciar uma pandemia no dia 11 de março de 2020, alegando a quarentena de inúmeras cidades com o objetivo de evitar a disseminação desta nova doença.⁶

A COVID-19, doença responsável por uma das mais amplas pandemias da história, está associada com uma grande complicação de manifestações clínicas. A literatura científica mostra uma grande diversidade de sinais e sintomas apresentados pelos pacientes infectados. No entanto, acredita-se que determinados sinais e sintomas são incomuns e há poucos estudos sobre os seus mecanismos fisiopatológicos.⁷

O SARS-CoV-2 é um vírus que desencadeia essa infecção, causando a COVID-19. Dentre os sintomas que se manifestam no começo da infecção é comum a apresentação de febre, tosse, dispnéia e mialgia. O sintoma mais comum de se apresentar é a febre. Através da ligação entre a proteína spike do vírus e a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2), que se apresenta, principalmente, nos pulmões e no coração, a infecção pelo vírus é introduzida.^{8,9} O conteúdo da partícula viral é colocado no citoplasma da célula, através de um processo de endocitose e fusão de membranas. O SARS-CoV-2, como parte do seu ciclo de replicação, tem a habilidade de causar dano e morte celular dos tecidos infectados.⁷

O vírus, além de atacar outras células do corpo, tem uma afinidade principalmente pelas células epiteliais alveolares, o que pode acabar em sintomas respiratórios mais relevantes em pacientes com histórico de doenças coexistentes, que podem estar relacionados com o aumento da secreção de ECA 2, nessas pessoas em comparação com pessoas sem doenças coexistentes.^{8,9}

Segundo Accorsi *et al.* 2020, esse mecanismo é importante para entender o SNC como alvo do vírus, provocando a quebra da barreira hematoencefálica causada pela infecção viral, podendo causar uma doença inflamatória, chamada de Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM). A



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DA ENCEFALOMIELE DISSEMINADA AGUDA, APÓS A
INFECÇÃO DE PELO SARS-COV-2: REVISÃO DE LITERATURA
Jesse Leonie Koning, Warlison Felipe Silva Saminez, Amanda Silva Santos Aliança

disseminação do vírus por meio dos nervos periféricos, via hematogênica, dano endotelial direto ou resultado de um estado hipercoagulável pode acabar ocasionando manifestações do Sistema Nervoso.⁹

3.2. Encefalomielite Disseminada Aguda

A Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM) se caracteriza como uma doença do Sistema Nervoso Central (SNC)¹⁰ que prejudica principalmente a substância branca do cérebro e da medula espinhal, e que afeta a mielina, que é uma capa protetora das fibras nervosas.⁴ Este estado, muitas vezes, pode ser desencadeado por infecções virais e originar o aparecimento de déficits neurológicos multifocais.⁵

ADEM se caracteriza com uma aparência monofásica ao qual apresenta manifestações clínicas polimorfas, que podem causar alterações no envolvimento motor, cerebelar, cérebro ou mieloradicular. As manifestações clínicas em pacientes com ADEM é de um rápido não específico de Encefalopatia de início, podendo desencadear mudança no comportamento ou na consciência, podendo aparecer ou não sintomas de febre.¹¹

Este progresso pós-infeccioso ou parainfeccioso usualmente afeta com mais frequência crianças ou adolescentes, geralmente com menos de 15 anos de idade, apesar de que tenham relatos de casos em todas as idades.^{11,12} A Adem é menos conhecido em adultos, por causa da ocorrência mínima nessa *faixa etária*, porém, a manifestação da ADEM foi mais agressiva, e os resultados foram piores em adultos do que em crianças. Cerca de 75% das pessoas com essa doença têm história de infecção respiratória superior recente ou vacinação.¹³

Normalmente, crianças com ADEM, durante o seu crescimento, podem chegar a apresentar sequelas motoras ou cognitivas. Segundo a Adélia et al. (2020), relataram o resultado a longo período de tempo de 102 crianças com ADEM. Conforme este estudo, 17,2% das crianças tinham déficit motor ou motor e sensorial de longo período e 8% tinham potência com valores de 4 prioridade de 3 ou menos em pelo menos um membro. Muitos dos distúrbios neurológicos que ocorrem em pacientes com COVID-19 têm sido relatados, e foi falado que, em alguns casos, o SARS-CoV-2 pode apresentar um comportamento neurotrópico.¹⁰

3.3. Coronavírus e associação com ADEM

A maior parte de distúrbios neurológicos de ADEM frequentemente ocorre em torno de 2-4 semanas. ADEM consiste em um estado inflamatório agudo de desmielinização do SNC repentina, por infecção viral ou mais raramente, vacinação.^{14,15} Relatórios recentes destacam manifestações radiográficas de distúrbios neurológicos associados a COVID-19, entre estes, destaca-se a Encefalomielite Disseminada Aguda.¹⁶

Sabe-se que infecções virais podem vir a causar desmielinizadoras em humanos. A infecção por SARS-CoV-2 prova não ser exceção, causando desmielinização no SNC após infecção.¹⁶ Estudos relatam que a infecção por SARS-CoV-2 possui características que podem provocar



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DA ENCEFALOMIELEITE DISSEMINADA AGUDA, APÓS A
INFECÇÃO DE PELO SARS-COV-2: REVISÃO DE LITERATURA
Jesse Leonie Koning, Warlison Felipe Silva Saminez, Amanda Silva Santos Aliança

alterações neurológicas, atingindo o cérebro por meio da circulação sanguínea ou rota transbriforme através do nervo olfativo. O vírus possui a capacidade de acometer os neurônios por meio dos receptores enzimas-2 convertidos por angiotensina. A angiotensina 2 se encontra no endotélio cerebral e células musculares lisas, o que reforça um mecanismo potencial de lesão.¹⁶

Lesões desmielinizando após infecção viral podem ser provocadas por resposta cruzada entre defesa imune e componentes de células hospedeiras.¹⁷ Acredita-se que o estado pró-inflamatório está ligado a ativação de célula glia, desencadeado pelo aumento de citocinas, o que resulta na desmielinização.^{18,19}

É notório que Mangas perivenulares de desmielinização associadas a infiltrados inflamatórios são os principais aspectos registrados da patologia ADEM.¹⁴ Resultados neuropatológicos encontrados em um paciente COVID-19 pós-morte, mostraram características sugestivas de desmielinização vascular, assim como também, aglomeração de células de defesa associadas a lesão axonal e aspecto similar ao ADEM também foram encontradas em matéria branca subcortical.¹⁶ Como tal, o diagnóstico preciso e o tratamento oportuno da ADEM nesses pacientes é de importância clínica significativa.

3.4. Diagnóstico

Por conta da ausência de biomarcadores específicos ou testes confirmatórios, o diagnóstico de ADEM fundamenta-se em aspectos clínicos e exames de imagem combinados e exclusão de outras possíveis condições semelhantes.^{14,15} A ressonância magnética é considerada em particular a melhor opção de neuroimagem em pacientes com suspeita de ADEM, uma vez que a tomografia da cabeça pode não apresentar características diagnósticas suficientes. Nesses casos, a Ressonância Magnética cerebral geralmente apresenta hiperintensidades T2/FLAIR bilaterais e assimétricas na matéria branca central e subcortical^{15,20} ao qual podem estar presentes também na junção cortical cinza-branco, thalami, gânglio basal, cerebelo e tronco cerebral. Frequentemente podem ser encontrados achados heterogêneos. Alguns pacientes podem apresentar lesões que aumentam o gadolínio, e até um terço pode exibir envolvimento da medula espinhal.¹⁴

Nos resultados da RM dos casos relatados anteriormente, todos os pacientes apresentaram os mesmos achados indicativos de ADEM. A Ressonância Magnética mostrou múltiplas lesões hiperintenciais T2 distribuídas em maior quantidade na matéria branca, que eram bilaterais e assimétricas; pequenas, redondas para ovais com margens um pouco diferentes e vários apresentando difusão restrita.⁵

3.5. Tratamento utilizado atualmente

Os pacientes com diagnóstico de ADEM (89% - 95%) geralmente apresentam recuperação total ou deficiência mínima. O tratamento do ADEM é baseado no uso de imunoterápicos, como metilprednisolona de pulso intravenoso, troca de plasma e IgIV. Uma questão em debate sobre o tratamento de ADEM é sobre o uso de corticoides. É preocupante, pois o uso de esteroides pode vir



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DA ENCEFALOMIELITE DISSEMINADA AGUDA, APÓS A
INFECÇÃO DE PELO SARS-COV-2: REVISÃO DE LITERATURA
Jesse Leonie Koning, Warlison Felipe Silva Saminez, Amanda Silva Santos Aliança

a aumentar a capacidade de replicação viral e também modular a resposta inflamatória, o que pode desencadear uma piora no quadro infeccioso.⁵ No entanto, há uma falta de evidências atualmente para ou contra o uso de esteroides, sendo assim, não podemos desconsiderar o tratamento de COVID-19 associado a ADEM com o uso de corticosteroides, principalmente quando os déficits neurológicos possuem a capacidade de evasão em todos os outros esforços de tratamento.

Com isso, atualmente, o uso de corticosteroides intravenosos de alta dose para o tratamento é aceito como terapia de primeira linha, e foi amplamente relacionado com melhora no estado clínico em adultos em alguns estudos^{14,15} assim como também foi o tratamento de escolha em todos os pacientes dos relatos anteriormente mencionados. São considerados como algumas opções de segunda linha em pacientes que não respondem a corticosteroides, o uso de IgIV e, menos comumente, a troca de plasma.¹⁷

3.6. Casos Clínicos

Estudos demonstraram uma série de 3 pacientes adultos de um centro médico com infecção grave COVID-19, os quais apresentaram insuficiência respiratória aguda exigindo intubação, que desenvolveu complicações neurológicas com alterações de Ressonância Magnética indicativo de ADEM.⁵

Três pacientes adultos desenvolveram ADEM como uma complicação de COVID-19 com grave infecção. Dois eram do sexo masculino e um feminino, com idades entre 38 e 70 anos. Todos os 3 pacientes apresentaram sintomas parecidos como: fadiga, tosse e febre, levando para o desenvolvimento de síndrome de angústia respiratória aguda secundária à infecção COVID-19 que requer suporte ventilatório. Eles foram entubados por 16-32 dias e foram diagnosticados com ADEM durante a terceira semana da doença.⁵ A apresentação neurológica consistiu em encefalopatia pós-extubação com falta de resposta em dois pacientes, com desvio ocular para a esquerda em um. Casos semelhantes de desmielinização cerebral e coluna vertebral também foram relatados. O terceiro paciente havia desenvolvido fraqueza difusa grave com hiperreflexia.⁵

A tomografia de cabeça foi feita em todos os pacientes acima citados, porém, com resultados não notáveis para o diagnóstico de ADEM. A Ressonância Magnética mostrou várias lesões hiperintencionais T2 distribuídas em maior quantidade na matéria branca, que eram bilaterais e assimétricas; pequenas, redondas para ovais, com margens um pouco diferentes e vários apresentando difusão restrita. Os danos foram observados nas profundezas e matéria branca periventricular com envolvimento de corpo caloso e Tronco encefálico. Pouco aprimoramento foi observado em um pequeno número de lesões. Havia inexistência de doença no gânglio basal ou thalami. Os pacientes não apresentaram hemorragia associada.⁵

Todos os três pacientes receberam tratamento plasma para melhorar do COVID-19, e esteroides IV (solumedrol em 2 e dexametasona em 1) e dois receberam IgIV. Após o tratamento com esteroides o paciente 1 melhorou, já nos achados de Ressonância Magnética dos pacientes 2 e



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DA ENCEFALOMIELEITE DISSEMINADA AGUDA, APÓS A
INFECÇÃO DE PELO SARS-COV-2: REVISÃO DE LITERATURA
Jesse Leonie Koning, Warlison Felipe Silva Saminez, Amanda Silva Santos Aliança

3, demonstraram leve melhora, apesar de que houve uma mudança neurológica mínima. Posteriormente ambos receberam a dose do IgIV a 0,4g/kg durante 3 dias sem nenhuma melhora.⁵

4. CONCLUSÃO

Mediante o exposto, observa-se que a COVID-19 é sim capaz de danificar a mielina, que consiste em uma capa protetora das fibras nervosas, podendo causar a Encefalomielite Disseminada Aguda. É de suma importância que os neurologistas estejam cientes de que complicações neurológicas que podem ocorrer após a infecção pelo SARS-CoV, e que assim, devem ser identificadas e tratadas precocemente, e possivelmente minimizando a possibilidade de desenvolvimento de sequelas neurológicas da infecção por COVID-19. Neste contexto, é notório que os achados de ressonância magnética são características e úteis para o diagnóstico da doença e que o tratamento com uso de corticosteroides deve ser considerado nesses pacientes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Brito WGF, Da Silva JPDO. Impactos neuropatológicos do COVID-19. Brazilian Journal of Health Review. 2020;3(3):4227-4235.
2. Alencar DC et al. Busca de informações sobre o novo coronavírus no Brasil: uma análise da tendência considerando as buscas online. Acta Paulista de Enfermagem. 2020;33.
3. Lima CMAO. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). Radiol Bras. 2020;53(2):V–VI.
4. ABCMED. Encefalomielite disseminada aguda (ADEM) - entenda essa doença desmielinizante; 2021 [Acesso em 2021 ago 24]. Disponível em: <https://www.abc.med.br/p/sinais-sintomas-e-doencas/1390055/encefalomielite-disseminada-aguda-adem-entenda-essa-doenca-desmielinizante.htm>
5. Mccuddy M et al. Acute Demyelinating Encephalomyelitis (ADEM) in COVID-19 Infection: A Case Series. MedRxiv. 2020.
6. Carmona C, Sousa S, Miranda M. Manifestações Neurológicas da COVID-19. Lusiadas Scientific Journal. 2021;2(1):23-28.
7. Accorsi DX et al. COVID-19 e o Sistema Nervoso Central. Ulakes Journal of Medicine. 2020;1(E):81-87.
8. Zhang T, Rodricks MB, Hirsh E. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis: a case report. MedRxiv. 2020.
9. De Souza Gomes A, De Medeiros Filho OB, De Sousa MNA. Associação entre o COVID-19 e manifestações neurológicas. Brazilian Journal of Development. 2020;6(11):8950-88961.
10. Novi G et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation. 2020;7(5).
11. Neppala S et al. COVID-19-Associated Familial Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM); A Case report. IDCases. 2021;26:e01264.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DA ENCEFALOMIELITE DISSEMINADA AGUDA, APÓS A
INFECÇÃO DE PELO SARS-COV-2: REVISÃO DE LITERATURA
Jesse Leonie Koning, Warlison Felipe Silva Saminez, Amanda Silva Santos Aliança

12. Mao L et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*. 2020;77(6):683-690.
13. Utukuri PS et al. Possible acute disseminated encephalomyelitis related to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *American Journal of Neuroradiology*. 2020.
14. Pohl D et al. Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology*. 2016;87(9 S2):S38-S45.
15. Cole J et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: an updated review based on current diagnostic criteria. *Pediatric neurology*. 2019;100:26-34.
16. Reichard RR et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta neuropathologica*. 2020;140(1):1-6.
17. LOPES CCB et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis in COVID-19: presentation of two cases and review of the literature. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2020.
18. Mehta P et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. 2020; 95(10229):1033-1034.
19. Caso F et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects?. *Autoimmunity reviews*. 2020;19(5):102524.
20. Panciani PP et al. SARS-CoV-2: "Three-steps" infection model and CSF diagnostic implication. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;87:128.