



Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Instituto Biomédico  
Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular e Celular

**Metanálise das características das crises epilépticas em pacientes infectados  
pelo SARS-CoV-2 durante o primeiro ano da pandemia**

**Bruno Miceli Gonzalez Nogueira**

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Soniza Vieira Alves-Leon

Coorientadora: Dr<sup>a</sup>. Cláudia Cecília da Silva Rêgo

Rio de Janeiro

2022

**Bruno Miceli Gonzalez Nogueira**

**Metanálise das características das crises epilépticas em pacientes infectados  
pelo SARS-CoV-2 durante o primeiro ano da pandemia**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular e Celular da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Genética e Biologia Molecular.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Soniza Vieira Alves-Leon

Coorientadora: Dr<sup>a</sup>. Cláudia Cecília da Silva Rêgo

Rio de Janeiro

2022

## FICHA CATALOGRÁFICA

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

N778

Nogueira, Bruno Miceli Gonzalez  
Metanálise das características das crises  
epilépticas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2  
durante o primeiro ano da pandemia / Bruno Miceli  
Gonzalez Nogueira. -- Rio de Janeiro, 2022.  
244 f.

Orientadora: Soniza Vieira Alves-Leon.  
Coorientadora: Cláudia Cecília da Silva Rêgo.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do  
Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação  
em Biologia Molecular e Celular, 2022.

1. Metanálise. 2. COVID-19. 3. SARS-CoV-2. 4.  
Crises Epilépticas. 5. Epilepsia. I. Alves-Leon,  
Soniza Vieira, orient. II. Rêgo, Cláudia Cecília da  
Silva, coorient. III. Título.

**Bruno Miceli Gonzalez Nogueira**

**Metanálise das características das crises epilépticas em pacientes infectados  
pelo SARS-CoV-2 durante o primeiro ano da pandemia**

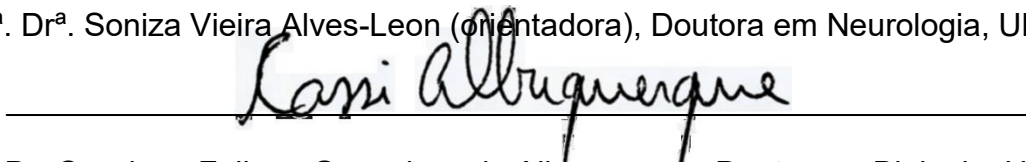
Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular e Celular da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Genética e Biologia Molecular.

Aprovado em: 24/08/2022.

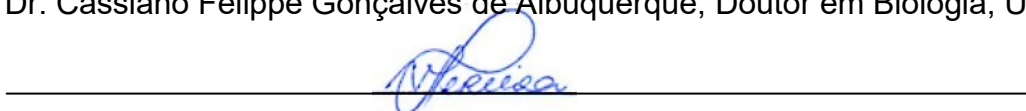
**Banca examinadora:**



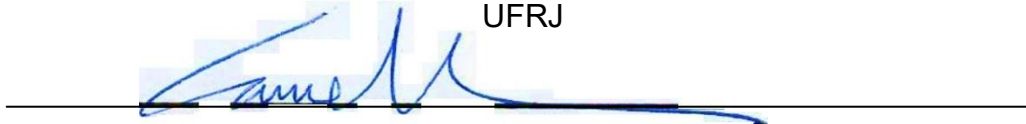
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Soniza Vieira Alves-Leon (orientadora), Doutora em Neurologia, UNIRIO



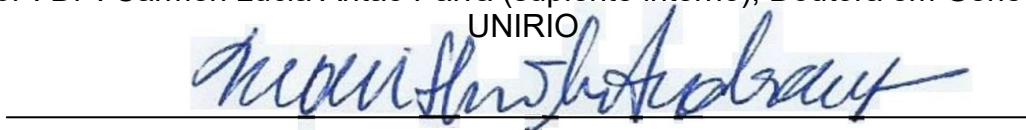
Prof. Dr. Cassiano Felipe Gonçalves de Albuquerque, Doutor em Biologia, UNIRIO



Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Valéria Coelho Santa Rita Pereira, Doutora em Clínica Médica/Neurologia,  
UFRJ



Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carmen Lucia Antão Paiva (suplente interno), Doutora em Genética,  
UNIRIO



Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Emilia Cosenza Andraus (suplente externo), Doutora em Clínica  
Médica/Neurologia, UFRJ

## DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais, Bertoldo e Maria Rebeca que, quaisquer que sejam as circunstâncias, estão sempre presentes em minha vida e muito me apoiaram ao longo de toda a jornada de desenvolvimento deste trabalho.

Dedico também a minha orientadora, a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Soniza Alves-Leon, e a minha coorientadora, a Dr<sup>a</sup>. Cláudia Rêgo, que estão sempre me ensinando a fazer ciência cada vez melhor.

## AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, primeiramente quero agradecer a Deus por estar constantemente me protegendo e me fortalecendo a cada dia, por ter iluminado a minha caminhada ao longo de todo esse curso de pós-graduação e por ter me propiciado todas as condições necessárias para que eu conseguisse desenvolver essa rica pesquisa em meio a tempos tão difíceis de pandemia por COVID-19.

Em seguida, agradeço imensamente aos meus queridos pais, Bertoldo Miceli Nogueira e Maria Rebeca Gonzalez Nogueira, pelo apoio incansável, por estarem sempre me animando, motivando e incentivando a seguir em frente durante todo o meu curso de mestrado.

Aos meus queridos avós, Bertodo, Ophélia, Domingo e Maria Luisa, que não estão mais entre nós, entretanto quando em vida sempre me incentivavam com prazer a prosseguir com todos os meus novos projetos.

A toda a equipe do Laboratório de Neurociências Translacional (LabNet), por toda ajuda, pelas valiosas dicas em prol do enriquecimento da pesquisa e, principalmente, pela preciosa oportunidade de poder representar o time LabNet por meio desta metanálise de tamanha relevância e que tanto contribuirá para a literatura da COVID-19.

Agradeço as minhas orientadoras, à Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Soniza Vieira Alves-Leon e à Dr<sup>a</sup>. Cláudia Cecília da Silva Rêgo, pela disposição de sempre, por toda a atenção, paciência, ajuda e pelas oportunidades constantes de aprendizado em Neurologia e Neurociências, pela genial ideia de desenvolver esse projeto tão importante e, especialmente, por terem me atribuído a responsabilidade por desenvolvê-lo.

Às bibliotecárias do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ) Eliane, Vanessa e Veronica, pelo valioso suporte que me concederam para o desenvolvimento desta dissertação ministrando cursos na modalidade *online* sobre como conduzir uma revisão sistemática.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Soniza, à Dr<sup>a</sup>. Cláudia Rêgo, às técnicas Catarina, Glauce, Jane, Miriam, Eli e Mileyde e às funcionárias Dóris e Renata pela gentileza ao me oferecerem o espaço da sala de Vídeoeletroencefalograma (VEEG) do Centro de Epilepsias do HUCFF e também a sala de reuniões da Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) para que eu pudesse realizar minhas frequentes reuniões presenciais com minhas orientadoras.

Agradeço novamente à Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), por ter oferecido o processo seletivo que me possibilitou dar continuidade a minha carreira acadêmica como discente de mestrado pelo Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular e Celular (PPGBMC).

Ao ex-coordenador do PPGBMC, Prof. Dr. Cassiano Felipe Gonçalves de Albuquerque, e às secretárias do Programa, Daiana Seabra e Ana Paula, por terem me concedido todo o suporte necessário para que eu cumprisse todas as disciplinas obrigatórias e eletivas ao longo do curso de mestrado.

E à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro que possibilitou o desenvolvimento desta presente dissertação que certamente será de grande importância para a comunidade científica e para a evolução do conhecimento relativo à COVID-19.

## EPÍGRAFE

“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para achar as que estão certas.”

(Carl Sagan)



NOGUEIRA, Bruno Miceli Gonzalez. **Metanálise das características das crises epilépticas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 durante o primeiro ano da pandemia.** 2022. 244 f. Dissertação de Mestrado (Biologia Molecular e Celular – Mestrado Acadêmico) – Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular e Celular, Instituto Biomédico, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

## RESUMO

**Introdução:** Crises convulsivas/epilépticas estão sendo descritas na infecção pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Esta infecção e o surgimento dessas crises em indivíduos com e sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva nos motivou a investigar com que frequência esse quadro vem ocorrendo e quais as características desses pacientes. **Objetivo:** Identificar nos estudos de coorte publicados, entre dezembro de 2019 e dezembro de 2020, com pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 a frequência e as características das crises convulsivas/epilépticas. **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura com metanálise. Utilizou-se os descritores “SARS-CoV-2”, “COVID-19” e sinônimos em português e em inglês, os descritores “epilepsia”, “crises epilépticas”, “crises convulsivas” e sinônimos em português e os descritores “epilepsy”, “epileptic seizures”, “seizures” e sinônimos em inglês. As buscas foram feitas em 9 bases, para o período de dezembro de 2019 a dezembro de 2020. **Resultados:** Foram incluídos 122 artigos, onde 328 adultos e 22 pediátricos manifestaram crises convulsivas/epilépticas durante a infecção e/ou após a infecção. Entre os adultos que apresentaram crises, 67 eram do sexo feminino (20,43%) e 114 do masculino (34,76%). Nos pediátricos, 10 eram do sexo feminino (45,45%) e 10 do masculino (45,45%). A etnia foi relatada para 10 adultos (3,05%) e 2 pediátricos (9,09%). A média de idade nos adultos foi de 58,54 anos; nos pediátricos foi de 83,54 meses. Tanto nos adultos como nos pediátricos, a comorbidade mais relatada foi história prévia de epilepsia/crise convulsiva [70 casos (21,34%) e 5 casos (22,73%)]. Entre adultos, a própria infecção pelo SARS-CoV-2 foi a mais identificada como provável causa para a manifestação das crises (72 casos, 21,95%); entre os pediátricos, foi febre (12 casos, 54,55%). Tanto nos adultos como nos pediátricos, o sintoma mais relatado na infecção foi febre [99 casos (30,18%) e 16 casos (72,73%)]. Foram a óbito 42 adultos (12,8%) e 3 pediátricos (13,64%). A crise mioclônica foi o tipo mais registrado entre adultos (47 casos, 14,33%); entre os pediátricos, crise tônico-clônica generalizada (CTCG) (10 casos, 45,45%). Entre adultos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva, registrou-se crises não classificadas em 59 casos (84,29%); e entre os pediátricos, *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes em 3 (60%). Entre adultos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva, registrou-se crises não classificadas em 105 casos (47,3%); e entre os pediátricos, CTCG em 9 (60%). **Conclusão:** A frequência de crises foi de 3,6% em adultos e de 13,58% em pediátricos. Registrou-se crises não classificadas em 84,29% dos adultos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva, e *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes em 60% dos pediátricos. Registrou-se crises não classificadas em 47,3% dos adultos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva, e CTCG em 60% dos pediátricos. Crises ocorreram durante a fase aguda da infecção em 98,48% dos 328 adultos e em 100% dos 22 pediátricos. Febre foi o sintoma mais relatado e história prévia de epilepsia/crise convulsiva a comorbidade mais relatada.

**Palavras-chave:** Metanálise. COVID-19. SARS-CoV-2. Crises Epilépticas. Epilepsia.

NOGUEIRA, Bruno Miceli Gonzalez. **Meta-analysis of the characteristics of epileptic seizures in patients infected with SARS-CoV-2 during the first year of the pandemic.** 2022. 244 f. Dissertação de Mestrado (Biologia Molecular e Celular – Mestrado Acadêmico) – Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular e Celular, Instituto Biomédico, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

## ABSTRACT

**Introduction:** Seizures/epileptic seizures are being described in infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). This infection and the emergence of these seizures/epileptic seizures in individuals with and without a previous history of epilepsy/seizure motivated us to investigate how often this condition has occurred and what are the characteristics of these patients. **Objective:** To identify in cohort studies published between December 2019 and December 2020 with patients infected with SARS-CoV-2 the frequency and characteristics of seizures/epileptic seizures. **Methodology:** Systematic literature review with meta-analysis. The descriptors “SARS-CoV-2”, “COVID-19” and synonyms in Portuguese and English, the descriptors “epilepsia”, “crises epilépticas”, “crises convulsivas” and synonyms in Portuguese and the descriptors “epilepsy”, “epileptic seizures”, “seizures” and synonyms in English were used. The searches were carried out in 9 bases, for the period from December 2019 to December 2020. **Results:** A total of 122 articles were included, where 328 adults and 22 pediatrics had seizures/epileptic seizures during infection and/or after infection. Among the adults who had seizures/epileptic seizures, 67 were female (20.43%) and 114 were male (34.76%). Among pediatrics, 10 were female (45.45%) and 10 were male (45.45%). Ethnicity was reported for 10 adults (3.05%) and 2 pediatrics (9.09%). The mean age of adults was 58.54 years; in pediatrics it was 83.54 months. In both adults and pediatrics, the most reported comorbidity was a previous history of epilepsy/seizure [70 cases (21.34%) and 5 cases (22.73%)]. Among adults, the SARS-CoV-2 infection itself was the most identified as a probable cause for the manifestation of seizures/epileptic seizures (72 cases, 21.95%); among pediatrics, it was fever (12 cases, 54.55%). In both adults and pediatrics, the most reported symptom of infection was fever [99 cases (30.18%) and 16 cases (72.73%)]. Forty-two adults (12.8%) and 3 pediatrics (13.64%) died. Myoclonic seizure was the most reported type among adults (47 cases, 14.33%); among pediatrics, generalized tonic-clonic seizure (GTCS) (10 cases, 45.45%). Among adults with a previous history of epilepsy/seizure, unclassified seizures were recorded in 59 cases (84.29%); and among pediatrics, *Status epilepticus* with prominent motor symptoms in 3 (60%). Among adults with no previous history of epilepsy/seizure, unclassified seizures were recorded in 105 cases (47.3%); and among pediatrics, GTCS in 9 (60%). **Conclusion:** The frequency of seizures/epileptic seizures was 3.6% in adults and 13.58% in pediatrics. Unclassified seizures were recorded in 84.29% of adults with a previous history of epilepsy/seizure, and *Status epilepticus* with prominent motor symptoms in 60% of pediatrics. Unclassified seizures were recorded in 47.3% of adults with no previous history of epilepsy/seizure, and GTCS in 60% of pediatrics. Seizures/epileptic seizures occurred during the acute phase of infection in 98.48% of 328 adults and 100% of 22 pediatrics. Fever was the most reported symptom and previous history of epilepsy/seizure the most reported comorbidity.

**Keywords:** Meta-Analysis. COVID-19. SARS-CoV-2. Epileptic Seizures. Epilepsy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Linha do tempo dos principais eventos marcantes do surto de COVID-19, de dezembro de 2019 a outubro de 2020 .....	24
Figura 2. Estrutura da partícula viral do SARS-CoV-2.....	25
Figura 3. Esquema mostrando a interação da proteína “spike” do SARS-CoV-2 com receptores ACE2 encontrados em múltiplos sítios, a fim de facilitar o dano ao SNC.....	37
Figura 4. Mecanismos que podem levar ao desenvolvimento de crises convulsivas em pacientes com COVID-19.....	46
Figura 5. Fluxograma do estudo para o processo de busca e seleção, de acordo com o PRISMA. Artigos encontrados no período de dezembro de 2019 a 21 de dezembro de 2020 .....	57
Gráfico 1. Números totais de casos de infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes adultos e em pacientes pediátricos em relação à coorte original somando adultos com pediátricos.....	106
Gráfico 2. Quantitativo de pacientes adultos que manifestaram crises durante a fase aguda e/ou após a infecção e quantitativo de pacientes adultos que não manifestaram crises durante ou após a infecção.....	107
Gráfico 3. Quantitativo de pacientes adultos que manifestaram crises durante a fase aguda e/ou no período pós-infeccioso e quantitativo de pacientes adultos que não manifestaram crises durante e/ou após a infecção em conjunto com todos os 162 pacientes pediátricos da coorte original, incluindo os que manifestaram e os que não manifestaram crises durante a fase aguda e/ou no pós-COVID-19. ....	107
Gráfico 4. Quantitativo de pacientes pediátricos que manifestaram crises durante a fase aguda e/ou após a infecção e quantitativo de pacientes pediátricos que não manifestaram crises durante ou após a infecção.....	108

Gráfico 5. Quantitativo de pacientes pediátricos que manifestaram crises durante a fase aguda e/ou no período pós-COVID-19 e quantitativo de pacientes pediátricos que não manifestaram crises durante e/ou após a infecção em conjunto com todos os 9123 pacientes adultos da coorte original, incluindo os que manifestaram e os que não manifestaram crises durante a fase aguda e/ou no período pós-infeccioso ..... 109

Gráfico 6. Quantitativo total de pacientes adultos e pediátricos que apresentaram crises convulsivas ou epiléticas durante a fase aguda e/ou após se recuperarem da infecção e quantitativo de pacientes adultos e pediátricos que não apresentaram crises durante e/ou após a infecção em relação à coorte original de 9285 casos confirmados de infecção pelo SARS-CoV-2..... 110

Gráfico 7. Representação em barras verticais do número de artigos publicados por país relatando casos de pacientes adultos e pediátricos com o diagnóstico de COVID-19 confirmado e que apresentaram crises durante a fase aguda e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo de todo o ano de 2020 ..... 112

Gráfico 8. Frequência em número e porcentagem dos pacientes de sexo masculino, dos de sexo feminino e dos pacientes sem relato do sexo na coorte de 328 pacientes adultos formada..... 114

Gráfico 9. Frequência em número e porcentagem dos pacientes de sexo masculino, dos de sexo feminino e dos pacientes sem relato do sexo na coorte de 22 pacientes pediátricos formada..... 115

Gráfico 10. Distribuição dos números de casos de pacientes adultos e suas respectivas frequências em porcentagem em relação à coorte total para cada condição quanto ao diagnóstico prévio de epilepsia ou ocorrência de crise convulsiva prévia ..... 117

Gráfico 11. Distribuição dos números de casos de pacientes pediátricos e suas respectivas frequências em porcentagem em relação à coorte total para cada condição quanto ao diagnóstico prévio de epilepsia ou ocorrência de crise convulsiva prévia ..... 118

Gráfico 12. Representação das frequências de cada momento de manifestação da crise convulsiva ou epiléptica na coorte de 328 pacientes adultos estudada: durante a fase aguda da COVID-19; após se recuperar da COVID-19; e tanto durante a fase aguda como após se recuperar da infecção.....	119
Gráfico 13. Representação das frequências de pacientes por sexo para cada momento de manifestação da crise convulsiva ou epiléptica na coorte de 328 adultos estudada .....	119
Gráfico 14. Representação das frequências de cada momento de ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica na coorte de 22 pacientes pediátricos estudada: durante a fase aguda da COVID-19; após se recuperar da COVID-19; e tanto durante a fase aguda como na fase pós-COVID-19.....	120
Gráfico 15. Representação das frequências de pacientes por sexo para cada momento de ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica na coorte de 22 pediátricos estudada .....	121
Gráfico 16. Quantitativos de pacientes da coorte total de adultos quanto às condições de presença de comorbidades, ausência de comorbidades e ausência de relato sobre presença ou não destas. ....	122
Gráfico 17. Representação do quantitativo e do percentual de pacientes adultos apresentando cada comorbidade ou cada grupo de comorbidades observado na coorte de 328 casos estudada.....	125
Gráfico 18. Quantitativos de pacientes da coorte total de pediátricos quanto às condições de presença de comorbidades, ausência de comorbidades e ausência de relato sobre presença ou não destas.....	126
Gráfico 19. Representação do quantitativo e do percentual de pacientes pediátricos apresentando cada comorbidade observada na coorte de 22 casos estudada	127
Gráfico 20. Representação da frequência de pacientes adultos para os quais cada condição foi observada como uma provável causa para a apresentação da(s)	

respectiva(s) crise(s) convulsiva(s) ou epiléptica(s) durante a fase aguda e/ou após a infecção.....	130
Gráfico 21. Representação da frequência de pacientes pediátricos para os quais cada condição foi observada como uma provável causa para a manifestação da(s) respectiva(s) crise(s) convulsiva(s) ou epiléptica(s) durante a fase aguda e/ou após a infecção.....	132
Gráfico 22. Representação da frequência de pacientes para cada tipo de desfecho na coorte de adultos estudada.....	134
Gráfico 23. Representação da frequência de pacientes estratificada por sexo para cada tipo de desfecho relatado na coorte de adultos estudada .....	135
Gráfico 24. Representação da frequência de pacientes para cada tipo de desfecho na coorte de pediátricos estudada.....	136
Gráfico 25. Representação da frequência de pacientes estratificada por sexo para cada tipo de desfecho relatado na coorte de pediátricos estudada .....	137
Gráfico 26. Representação da frequência de pacientes para cada tipo de desfecho na coorte total estudada, somando-se o n de pacientes adultos com o n de pediátricos.....	138
Gráfico 27. Representação da frequência de pacientes estratificada por sexo para cada tipo de desfecho relatado na coorte total estudada, somando-se o n de pacientes adultos com o n de pediátricos.....	139
Gráfico 28. Quantitativos de casos de pacientes adultos + pediátricos que tiveram o sexo relatado e de casos que não tiveram o sexo relatado na coorte total formada por 350 pacientes.....	140
Gráfico 29. Representação dos quantitativos de pacientes que apresentaram cada um dos sintomas e complicações mais relatados durante a fase aguda da COVID-19 na coorte de 328 adultos .....	143

Gráfico 30. Representação dos quantitativos de pacientes que manifestaram cada um dos sintomas e complicações mais observados durante a fase aguda da COVID-19 na coorte de 22 pediátricos.....	146
Gráfico 31. Quantitativos de casos fatais por sexo na coorte de 328 pacientes adultos estudada .....	147
Gráfico 32. Quantitativos de casos fatais por sexo na coorte de 22 pacientes pediátricos estudada .....	148
Gráfico 33. Representação visual dos quantitativos de pacientes adultos que apresentaram cada tipo de crise observado na coorte de 328 casos estudada	150
Gráfico 34. Representação visual dos quantitativos de pacientes pediátricos que manifestaram cada tipo de crise observado na coorte de 22 casos estudada	152
Gráfico 35. Representação visual dos quantitativos de pacientes que apresentaram cada tipo de crise observado na coorte de 70 adultos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudada.....	153
Gráfico 36. Representação visual dos quantitativos de pacientes que manifestaram cada tipo de crise observado na coorte de 5 pediátricos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudada.....	154
Gráfico 37. Representação visual dos quantitativos de pacientes que apresentaram cada tipo de crise observado na coorte de 222 adultos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudada.....	156
Gráfico 38. Representação visual dos quantitativos de pacientes que manifestaram cada tipo de crise observado na coorte de 15 pediátricos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudado.....	158

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Quantitativos de artigos obtidos pela pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados, compreendendo o período de dezembro de 2019 a 21 de dezembro de 2020 ..... 55

Tabela 2. Número de artigos encontrados para cada tipo de publicação ou tipo de estudo no total de 217 referências incluídas para a etapa de seleção por leitura do texto completo ..... 58

Tabela 3. Títulos das séries de casos, relatos de casos e estudos de coorte observacionais retrospectivos ou prospectivos de pacientes adultos incluídos na metanálise; a localização geográfica (país) onde o estudo foi conduzido; número de pacientes no estudo que tiveram o diagnóstico da COVID-19 confirmado e que apresentaram crises na fase aguda ou no pós-infecção/número de pacientes total no estudo com COVID-19 confirmada, incluindo os que apresentaram e os que não apresentaram crises durante ou após a infecção; algumas características demográficas (sexo, etnia e idade) referentes aos pacientes no estudo com COVID-19 confirmada e que manifestaram crises na fase aguda ou no pós-COVID-19; o número de pacientes no estudo com histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva cujas crises recrudesceram na vigência da infecção ou no período após a infecção; e o número de pacientes no estudo sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva que apresentaram crises pela primeira vez em vigência da infecção ou no período pós-infecioso ..... 59

Tabela 4. Títulos dos relatos de casos, séries de casos e estudos de coorte observacionais retrospectivos ou prospectivos de pacientes pediátricos incluídos na metanálise; a localização geográfica (país) onde o estudo foi conduzido; número de pacientes no estudo que tiveram o diagnóstico da COVID-19 confirmado e que manifestaram crises na fase aguda ou após a infecção/número de pacientes total no estudo com COVID-19 confirmada, incluindo os que manifestaram e os que não manifestaram crises durante ou após a infecção; algumas características demográficas (sexo, etnia e idade) referentes aos pacientes no estudo com COVID-19 confirmada e que apresentaram crises na fase aguda ou no pós-COVID-19; o



número de pacientes no estudo com histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva cujas crises recrudesceram na vigência da infecção ou no período pós-infeccioso; e o número de pacientes no estudo sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva que apresentaram crises pela primeira vez em vigência da infecção ou na fase após a infecção..... 83

Tabela 5. Registro do momento de início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica nos pacientes adultos dos respectivos artigos incluídos na metanálise..... 87

Tabela 6. Registro do momento de início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica nos pacientes pediátricos dos respectivos artigos incluídos na metanálise..... 98

Tabela 7. Relação de artigos com casos de pacientes adultos sem histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva, com diagnóstico de COVID-19 confirmado, e que manifestaram crises convulsivas em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção, e de adultos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva, com diagnóstico de COVID-19 confirmado, e que apresentaram recrudescimento das crises na vigência da infecção ou no período pós-infeccioso. São mostrados nesta tabela os autores, o mês e ano de publicação *online*, o desenho de cada estudo e o número (N) de casos pertinentes de cada estudo. Todos os artigos foram publicados na literatura durante o período de dezembro de 2019 até dezembro de 2020 100

Tabela 8. Relação de artigos com casos de pacientes pediátricos sem histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva, com diagnóstico de COVID-19 confirmado, e que manifestaram crises convulsivas em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção, e de pediátricos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva, com diagnóstico de COVID-19 confirmado, e que apresentaram recrudescimento das crises na vigência da infecção ou no período pós-infeccioso. São mostrados nesta tabela os autores, o mês e ano de publicação *online*, o desenho de cada estudo e o número (N) de casos pertinentes de cada estudo. Todos os artigos foram publicados na literatura durante o período de dezembro de 2019 até dezembro de 2020 104

Tabela 9. Frequência em número e porcentagem de artigos relatando casos de pacientes adultos e pediátricos com COVID-19 confirmada que manifestaram crises epilépticas durante a fase aguda e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2 publicados por país. ....	111
Tabela 10. Frequência em número e porcentagem de casos de pacientes adultos, de casos de pacientes pediátricos e do total de casos (pacientes adultos e pediátricos) relatados no total de artigos publicados por cada país. ....	113
Tabela 11. Comparação entre as coortes de pacientes adultos e pediátricos quanto a variáveis quantitativas, como número de pacientes em cada uma (n), média das idades e seu desvio-padrão amostral, idade mínima e idade máxima em anos para adultos e em meses para pediátricos, mediana das idades e número de pacientes que receberam alta ou foram a óbito por sexo .....	116
Tabela 12. Quantitativo de pacientes adultos apresentando cada comorbidade observada na coorte de 328 casos estudada.....	123
Tabela 13. Quantitativo de pacientes pediátricos apresentando cada comorbidade observada na coorte de 22 casos estudada.....	127
Tabela 14. Quantitativos de casos de pacientes adultos para os quais cada condição foi identificada como uma provável causa para a manifestação da(s) respectiva(s) crise(s) convulsiva(s) ou epiléptica(s) durante a fase aguda e/ou após a infecção	128
Tabela 15. Quantitativos de casos de pacientes pediátricos para os quais cada condição foi identificada como uma provável causa para a apresentação da(s) respectiva(s) crise(s) convulsiva(s) ou epiléptica(s) durante a fase aguda e/ou após a infecção.....	131
Tabela 16. Os quantitativos de pacientes por sexo para cada tipo de desfecho na coorte dos adultos .....	133
Tabela 17. Os quantitativos de pacientes por sexo para cada tipo de desfecho na coorte dos pediátricos. ....	136

Tabela 18. Os quantitativos de pacientes por sexo para cada tipo de desfecho na coorte total, somando-se os números de pacientes adultos com os números de pediátricos.....	138
Tabela 19. Quantitativo de pacientes adultos apresentando cada sintoma e complicação não neurológica e neurológica durante a fase aguda da COVID-19 observada na coorte de 328 casos estudada.....	141
Tabela 20. Quantitativo de pacientes pediátricos apresentando cada sintoma e complicação não neurológica e neurológica durante a fase aguda da COVID-19 observada na coorte de 22 casos estudada.....	144
Tabela 21. Quantitativos de pacientes adultos apresentando cada tipo de crise observado na coorte de 328 casos estudada.....	149
Tabela 22. Quantitativo de pacientes pediátricos manifestando cada tipo de crise observado na coorte de 22 casos estudada.....	151
Tabela 23. Quantitativo de pacientes apresentando cada tipo de crise epiléptica observado na coorte de 70 adultos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudada .....	153
Tabela 24. Quantitativo de pacientes manifestando cada tipo de crise epiléptica observado na coorte de 5 pediátricos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudado .....	154
Tabela 25. Quantitativo de pacientes apresentando cada tipo de crise convulsiva observado na coorte de 222 adultos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudada .....	155
Tabela 26. Quantitativo de pacientes manifestando cada tipo de crise convulsiva observado na coorte de 15 pediátricos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudado.....	157

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACE2 – *Angiotensin-Converting Enzyme 2*;
- ADEM – *Acute Disseminated Encephalomyelitis*;
- AE – Alterações epileptiformes;
- AVE – Acidente Vascular Encefálico;
- BVS – Biblioteca Virtual em Saúde;
- COVID-19 – *Coronavirus Disease-19*;
- CTCG – Crise(s) Tônico-Clônica(s) Generalizada(s);
- DPLs – Descargas Periódicas Lateralizadas;
- DRC – Doença Renal Crônica;
- EEG – Eletroencefalograma;
- ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*;
- EUA – Estados Unidos da América;
- FLAIR – *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*;
- HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica;
- HIV – *Human Immunodeficiency Virus*;
- IgA – Imunoglobulina A;
- IgG – Imunoglobulina G;
- IgM – Imunoglobulina M;
- ILAE – *International League Against Epilepsy*;
- LCR – Líquido Cefalorraquidiano;
- MERS-CoV – *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*;
- MID – Membro Inferior Direito;
- MIE – Membro Inferior Esquerdo;
- MMII – Membros Inferiores;
- MMSS – Membros Superiores;
- MSD – Membro Superior Direito;
- MSE – Membro Superior Esquerdo;
- NE – Não especificado(a);
- OMS – Organização Mundial da Saúde;
- PCR – *Polymerase Chain Reaction*;
- PRES – *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*;

- PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*;
- RMC – Ressonância Magnética do Crânio;
- RNA – Ácido Ribonucléico;
- RT-PCR – *Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*;
- SARA – Síndrome da Angústia Respiratória Aguda;
- SARS-CoV – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*;
- SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*;
- SIMC-SARS-CoV-2 – Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças associada à infecção pelo SARS-CoV-2;
- SNC – Sistema Nervoso Central;
- SNP – Sistema Nervoso Periférico;
- TC – Tomografia Computadorizada;
- TDAH – Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade;
- TIOUP – Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia;
- TMPRSS2 - *Transmembrane Protease Serine 2*;
- TSVC – Trombose do Seio Venoso Cerebral;
- UR – Unidade de Reabilitação;
- UTI – Unidade de Terapia Intensiva.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.</b>	<b>23</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.</b>	<b>31</b>
2.1	O Quadro Sintomatológico da COVID-19	31
2.2	Diagnosticando a COVID-19	33
2.3	Aspectos Imunológicos na COVID-19	34
2.4	O Acometimento Neurológico na COVID-19	36
2.5	Epilepsia e Crises Epiléticas na COVID-19	39
2.6	Objetivos	49
<b>2.6.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	<b>49</b>
<b>2.6.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>49</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.</b>	<b>50</b>
3.1	Mapeamento dos descritores	50
3.2	Elaboração das estratégias de busca para as pesquisas bibliográficas	50
3.3	Exportação para gerenciadores <i>online</i> e triagem das referências	51
3.4	Crítérios de inclusão	52
3.5	Crítérios de exclusão	53
3.6	Extração dos dados	53
3.7	Análise estatística para a elaboração da metanálise	54
3.8	Registro da revisão sistemática com metanálise	54
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>55</b>
4.1	Etapas da pesquisa bibliográfica	55
4.2	Dados extraídos dos estudos incluídos para a metanálise	58
4.3	Coortes formadas e suas frequências em relação à coorte original	105
4.4	Dados epidemiológicos	110
4.5	Características demográficas	114
4.6	Comorbidades	121
4.7	As prováveis causas para a manifestação das crises	128
4.8	Desfecho dos casos	133
4.9	Sintomatologia e complicações na admissão e durante a internação	140
4.10	Número de casos fatais	147
4.11	Os tipos de crises apresentados	148
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.</b>	<b>160</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.</b>	<b>171</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>173</b>
	<b>APÊNDICE A – Títulos dos estudos com pacientes adultos incluídos na metanálise, comorbidades e prováveis causas para a manifestação das crises e o desfecho de cada paciente</b>	<b>190</b>
	<b>APÊNDICE B – Títulos dos estudos com pacientes pediátricos incluídos na metanálise, comorbidades e prováveis causas para a manifestação das crises e o desfecho de cada paciente</b>	<b>206</b>
	<b>APÊNDICE C – Os títulos dos mesmos estudos com pacientes adultos incluídos na metanálise e outras características pertinentes aos pacientes, que incluem os sintomas apresentados durante a fase aguda da infecção, o número de casos fatais e os tipos de crises convulsivas ou epiléticas apresentados na vigência da infecção e/ou no período pós-infeccioso</b>	<b>209</b>
	<b>APÊNDICE D – Os títulos dos mesmos estudos com pacientes pediátricos incluídos na metanálise e outras características pertinentes aos pacientes, que incluem os sintomas apresentados durante a fase aguda da</b>	

infecção, o número de casos fatais e os tipos de crises convulsivas ou epiléticas apresentados na vigência da infecção e/ou no período pós-infeccioso.....	240
<b>APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO A – XXIX Congresso Brasileiro de Neurologia.....</b>	<b>243</b>
<b>APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO B – XXX Congresso Brasileiro de Neurologia.....</b>	<b>244</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os coronavírus são conhecidos desde meados da década de 1960, pertencem à subfamília taxonômica Orthocoronavirinae da família *Coronaviridae*, da ordem Nidovirales (DE GROOT *et al.*, 2011). Atualmente já se tem conhecimento de que possuem como material genético o RNA fita simples sentido positivo (AHMED; QUADEER; MCKAY, 2020). São divididos em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. De todos esses gêneros, seis espécies são causadoras de infecção em seres humanos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Duas espécies de coronavírus humanos, o HCoV-229E e o HCoV-NL63, pertencem ao gênero *Alphacoronavirus*, e são causadoras de infecções leves a moderadas. Neste mesmo gênero também está inserido o coronavírus canino (*Canine Coronavirus*, CCoV), agente causador de gastroenterite em cães, vírus que pode ser prevenido com vacina (GUIRAO *et al.*, 2013). Outras quatro espécies de coronavírus humanos estão inseridas no gênero *Betacoronavirus*, são elas: HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) e MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*), sendo este último o agente etiológico da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

O alvo da infecção pela grande maioria desses vírus são animais, incluindo aves e mamíferos. De uma forma geral, as infecções que esses vírus causam em humanos são respiratórias leves, tais como as que normalmente se observa no resfriado comum (AHMED; QUADEER; MCKAY, 2020).

Em dezembro de 2019, foram reportados, na cidade de Wuhan, na província de Hubei, na China, grupos de pacientes acometidos por uma pneumonia de causa desconhecida, como mostrado na FIG. 1. Através do processo de sequenciamento de RNA metagenômico e isolamento viral de amostras de fluido de lavado broncoalveolar desses pacientes, identificou-se que um betacoronavírus nunca visto antes era o agente etiológico dessa “doença” emergente (HU *et al.*, 2020). O Grupo de Estudo em *Coronaviridae* (*Coronaviridae Study Group*), do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (*International Committee on Taxonomy of Viruses*) decidiu denominar este



coronavírus até então desconhecido como *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (GORBALENYA *et al.*, 2020) (FIG. 1).

**Figura 1** – Linha do tempo dos principais eventos marcantes do surto de COVID-19, de dezembro de 2019 a outubro de 2020.



Fonte: Adaptado de: Hu *et al.*, 2020.

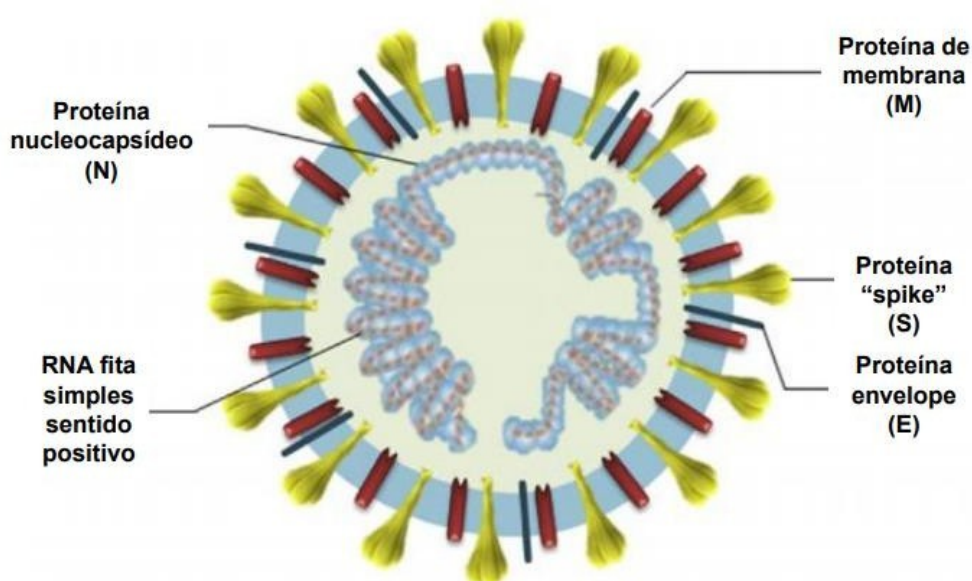
O sequenciamento do material genético completo e a análise de filogenia deste coronavírus demonstram ser este um betacoronavírus do mesmo subgênero do coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Severa ou Grave (GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2020). Assim, o SARS-CoV-2 está classificado no gênero *Betacoronavirus*, da mesma forma que o SARS-CoV e o MERS-CoV, e o seu sequenciamento e isolamento se deu em janeiro de 2020 (AHMED; QUADEER; MCKAY, 2020; WALLS *et al.*, 2020). Em termos de semelhança de genoma, dois coronavírus de morcego possuem sequência de RNA mais próxima à do SARS-CoV-2, e parece provável que os morcegos sejam a fonte primária; se a transmissão deste vírus se dá diretamente de morcegos ou por algum outro mecanismo (por exemplo, através de um hospedeiro intermediário) é algo desconhecido (GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2020).

No dia 11 de fevereiro de 2020, a doença causada pelo SARS-CoV-2 foi nomeada oficialmente como *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19) pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (HU *et al.*, 2020) (vide FIG. 1). O vírus rapidamente se espalhou pelo mundo, atingindo mais de 225 países e 43 milhões de pessoas (CRESCENZO *et al.*, 2020). No dia 11 de março de 2020, a COVID-19 foi

declarada como estado de pandemia pela OMS (FIG. 1). Essa é a terceira zoonose relacionada a coronavírus a afetar a espécie humana nos últimos 20 anos (MECALALLANA *et al.*, 2020). Atualmente, no Brasil, há mais de 34,6 milhões de pessoas infectadas, e o número total de óbitos já ultrapassou a marca de 685 mil (dados de 23 de setembro de 2022) (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY AND MEDICINE CORONAVIRUS RESOURCE CENTER, 2022).

No que tange à estrutura da partícula viral, o SARS-CoV-2 contém quatro tipos de proteínas, que consistem nas proteínas “spike” (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N), conforme a FIG. 2. Para que consigam entrar na célula hospedeira, os CoVs são dependentes de suas “spikes”. A ligação da proteína S ao receptor do hospedeiro se dá através do domínio de ligação ao receptor (*Receptor-Binding Domain*, RBD) na subunidade S1, e em seguida a subunidade S2 se funde com a membrana celular (NAQVI *et al.*, 2020). O receptor do hospedeiro que é utilizado pelo SARS-CoV-2 para adentrar a célula é o da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*, ACE2), o mesmo receptor utilizado pelo SARS-CoV (MANSOOR *et al.*, 2020). Segundo Naqvi *et al.* (2020), a Protease Transmembrana Serina 2 (*Transmembrane Protease Serine 2*, TMPRSS2) também contribui de forma importante para que o SARS-CoV-2 entre na célula (NAQVI *et al.*, 2020).

**Figura 2** – Estrutura da partícula viral do SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptado de: Astuti; Ysrafil, 2020.

O início da pandemia pelo SARS-CoV-2 vem sendo associado à doença de múltiplos órgãos e sistemas funcionais, caracterizando-se como doença multisistêmica com diferentes níveis de gravidade (ZHOU *et al.*, 2020).

Estão sendo amplamente descritas na literatura manifestações do sistema nervoso (SN) pela COVID-19, com frequência de cerca de 40 %, e este acometimento neurológico está associado à severidade da doença (MUNHOZ *et al.*, 2020). Aliás, em alguns pacientes com COVID-19, o surgimento de sintomas neurológicos pode ocorrer como as apresentações iniciais da doença (NIAZKAR *et al.*, 2020). Em uma série de casos observacional retrospectiva publicada por Mao; Jin; Wang *et al.* (2020), de uma coorte de 214 pacientes com COVID-19 cuja média de idade era de 52,7 anos, sendo 87 pacientes do sexo masculino, 126 pacientes (58,9 %) foram infectados de forma não grave e 88 pacientes (41,1 %) foram infectados de forma grave conforme o comprometimento respiratório. No geral, manifestações neurológicas foram apresentadas por 78 pacientes (36,4 %). Em comparação com pacientes infectados de forma não grave, os pacientes infectados de forma grave eram mais idosos, apresentavam mais comorbidades subjacentes, como hipertensão, principalmente, e manifestavam menos sintomas comuns da COVID-19, como febre, tosse, anorexia, diarreia e dor de garganta. No total, 27 pacientes (30,7 %) com COVID-19 na forma grave apresentaram manifestações neurológicas relacionadas ao Sistema Nervoso Central (SNC). As apresentadas por esse grupo de pacientes, da mais frequente para a menos frequente, foram tontura (17 pacientes [19,3 %]), cefaleia (15 [17,0 %]), comprometimento do nível de consciência (13 [14,8 %]), doença cerebrovascular aguda (5 [5,7 %]), ataxia (1 [1,1 %]) e crise convulsiva (1 [1,1 %]). E um total de apenas 7 pacientes (8,0 %) com a forma grave da infecção apresentaram manifestações neurológicas relacionadas ao Sistema Nervoso Periférico (SNP). As apresentadas em ordem de maior frequência para menor frequência com comprometimento do SNP, foram lesão músculo-esquelética (17 pacientes [19,3 %]), neuralgias (4 [4,5 %]), mudança do paladar (3 [3,4 %]) e do olfato (3 [3,4 %]), e comprometimento visual (2 [2,3 %]) (MAO; JIN; WANG *et al.*, 2020). Ainda segundo MAO; JIN; WANG *et al.* (2020), de todas as manifestações neurológicas observadas, a crise convulsiva só foi apresentada por um paciente (1 [1,1 %]), conforme descrito acima, e esse paciente tinha a forma grave da COVID-19. Nenhum dos pacientes com a forma não grave apresentou crise convulsiva (MAO; JIN; WANG *et al.*, 2020; MUNHOZ *et al.*, 2020).

As crises convulsivas ou epiléticas são manifestações frequentes no curso das infecções que acometem o SNC e passaram a ser descritas nas coortes publicadas de pacientes com COVID-19 (CANHAM *et al.*, 2020; CHOUGAR *et al.*, 2020b; MAO; JIN; WANG *et al.*, 2020). O primeiro caso de encefalite associado à COVID-19 mostrou uma ressonância magnética do crânio (RMC) com área de hipersinal no hipocampo, corroborando o tropismo dos quadros virais pela estrutura do lobo temporal, e que, com frequência, evoluem de forma imediata ou tardia com crises epiléticas secundárias (MORIGUCHI *et al.*, 2020; MUNHOZ *et al.*, 2020).

A epilepsia é uma condição cerebral crônica que possui como característica a recorrência de crises não provocadas (BEGHI; GIUSSANI; SANDER, 2015). Ela é definida como uma doença cerebral caracterizada pela predisposição de gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição (FISHER *et al.*, 2005; FISHER, 2014). A epilepsia acomete aproximadamente 0,8 % (entre 0,5 % e 1,0 %) da população mundial e é a mais comum entre as doenças neurológicas crônicas adquiridas, mas a sua incidência e prevalência em diferentes regiões não são totalmente conhecidas, variando em diferentes populações, conforme idade, sexo, etnia, tipo de síndrome epilética e fatores socioeconômicos (COSTA; BRANDÃO; MARINHO SEGUNDO, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; VEZZANI *et al.*, 2015; PITKÄNEN; SUTULA, 2002). Estima-se que a incidência de epilepsia na população ocidental seja de 1 caso/2.000 indivíduos por ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Estudos brasileiros mostram sua taxa de incidência variando entre 11 e 131/100.000 habitantes, com prevalência distinta em diferentes classes sócio-econômicas submetidas a tratamento (MARINO *et al.*, 1986; FERNANDES *et al.*, 1992; ENGEL JR.; PEDLEY, 1997). A partir do primeiro diagnóstico de crises epiléticas não provocadas tem-se essas taxas variando de 26 a 70/100.000 indivíduos/ano (ENGEL JR.; PEDLEY, 1997). No Brasil, estima-se que 340 mil novos casos de epilepsia sejam diagnosticados por ano. Além disso, há cerca de 1,8 milhões de pessoas com epilepsia ativa, e pelo menos 9 milhões de brasileiros já manifestaram crise convulsiva em algum momento na vida (COSTA; BRANDÃO; MARINHO SEGUNDO, 2020). No que tange à idade, a incidência de epilepsia é maior no primeiro ano de vida, isto é, na infância precoce, e volta a crescer após os 60 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). A probabilidade geral de uma pessoa ser afetada por epilepsia no decorrer da vida é de aproximadamente 3 % (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Uma crise epiléptica é definida como “a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas secundários a atividade neuronal cerebral anormal excessiva ou síncrona” (FISHER *et al.*, 2005; THURMAN *et al.*, 2011). Nestes sinais ou sintomas estão inclusos fenômenos anormais súbitos e transitórios, como alterações da consciência, por exemplo, ou eventos sensitivos/sensoriais, motores, autonômicos ou psíquicos involuntários que são percebidos pelo paciente ou por algum observador (THURMAN *et al.*, 2011).

As crises epilépticas são resultantes de padrões anormais específicos de excitabilidade e sincronia entre neurônios de determinadas áreas cerebrais, geralmente, contudo não necessariamente, envolvendo o córtex (ENGEL JR, 2006). Em 2010, a Liga Internacional Contra a Epilepsia (*International League Against Epilepsy*, ILAE) definiu como crise focal aquela que se origina em redes neuronais limitadas a somente um hemisfério cerebral. Esta crise pode ser muito localizada ou se distribuir mais amplamente. As crises focais podem ser originadas em estruturas subcorticais. A definição dada pela ILAE para as crises generalizadas é de que estas se originam em algum ponto e rapidamente envolvem redes neuronais bilaterais, podem incluir estruturas corticais e subcorticais, mas não necessariamente envolvem todo o córtex cerebral (FISHER *et al.*, 2017).

Crises sintomáticas agudas são eventos que ocorrem em relação temporal estreita com insulto agudo ao SNC, que pode ser metabólico, tóxico, estrutural, infeccioso, ou devido a inflamação. O intervalo entre o insulto e a crise pode variar devido a condição clínica subjacente. Crises sintomáticas agudas também são chamadas de crises reativas, provocadas ou relacionadas a circunstâncias (BEGHI *et al.*, 2010).

De acordo com a classificação da ILAE (FISHER *et al.*, 2014), para se definir que uma pessoa tem epilepsia é necessária uma das seguintes condições:

1. Ter pelo menos duas crises não-provocadas (ou reflexas) ocorrendo em um intervalo maior do que 24 horas;
2. Ter uma crise não-provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de crises subsequentes semelhante ao risco geral de recorrência (pelo menos de 60 %) após duas crises não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos;
3. Ter diagnóstico de uma síndrome epiléptica.

A Epilepsia é considerada resolvida para indivíduos que tiveram uma síndrome epiléptica idade-dependente, mas agora ultrapassaram a idade vulnerável, ou aqueles que permaneceram livres de crises por pelo menos 10 anos, sem medicações antiepiléticas pelos últimos 5 anos (FISHER *et al.*, 2014).

As crises reflexas, são aquelas cuja ocorrência está claramente relacionada a um estímulo aferente específico (estímulo externo do ambiente) ou a uma atividade realizada pelo paciente. O estímulo aferente pode ser simples, elementar, como a fotoestimulação, um sobressalto; ou elaborado, como ouvir música. A atividade pode ser simples, elementar, como realizar uma tarefa com as mãos, um movimento, por exemplo; ou pode ser elaborada, requerendo atividade cognitiva associada, como jogar xadrez, ler; ou ambos, como ler em voz alta (BLUME *et al.*, 2002).

Quando o paciente tem uma síndrome epiléptica, presume-se que a epilepsia esteja presente, mesmo que o risco de crises epiléticas subsequentes seja baixo. Este é o caso da epilepsia benigna com pontas centro-temporais. Podem existir casos síndromicos excepcionais, nos quais crises epiléticas comportamentais óbvias podem não ocorrer, como pode ser o caso de descargas de ponta-onda contínuas durante o sono e a Síndrome de Landau-Kleffner (FISHER *et al.*, 2014).

A crise convulsiva é caracterizada pela ocorrência de abalo motor, tônico-clônico bilateral, com perda da consciência (SOUZA, 2021). O indivíduo pode cair ao chão, morder a língua, salivar intensamente, apresentar contrações musculares em todo o corpo, respirar de forma ofegante e ter liberação esfínteriana (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EPILEPSIA, 2017). Se houver recorrência dessas crises, isto poderá indicar a existência de epilepsia na dependência clínica e temporal do surgimento das crises (DE MELO, 2021). A convulsão, termo principalmente leigo, consiste em episódios de contrações musculares anormais, excessivas, geralmente bilaterais, que podem ser sustentadas ou interrompidas (BLUME *et al.*, 2002).

As crises convulsivas ou epiléticas podem ser sintomas de uma outra doença de base, e neste contexto as infecções representam um papel importante no gatilho para estas crises na fase aguda das infecções do SNC ou nas fases tardias, por mecanismos que incluem fenômenos inflamatórios, disfunção na sinalização inibitória e excitatória, sinaptopatia por alteração nos circuitos e moléculas que participam da excitabilidade neuronal (ALVES-LEON *et al.*, 2009; DINIZ *et al.*, 2012; DINIZ *et al.*, 2014), como nosso grupo tem mostrado nos modelos animais e em cultura de astrócitos humanos.

A infecção pelo SARS-CoV-2 e o surgimento de crises convulsivas ou epiléticas em indivíduos com e sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva nos motiva a investigar com que frequência esse quadro vem ocorrendo e quais as características desses pacientes. No presente estudo pretendemos identificar os fatores epidemiológicos, como idade, sexo, etnia, que foram associados aos relatos das crises convulsivas ou epiléticas em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2, ou de crises no período pós-infeccioso; identificar a frequência e tipos de crises epiléticas em pacientes com história prévia de epilepsia que recrudesceram das crises na vigência da infecção ou no período pós-infeccioso; identificar a frequência e tipos de crises convulsivas em pacientes sem história prévia de epilepsia que apresentaram crises na vigência da infecção ou no período pós-infeccioso; identificar o momento do início da manifestação da crise convulsiva ou epilética nos pacientes, se foi durante a fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção; e identificar a sintomatologia e as comorbidades associadas às crises convulsivas ou epiléticas relatadas.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Nas seções abaixo, são abordados os principais pontos relacionados à sintomatologia da COVID-19, os métodos de diagnósticos existentes e os aspectos imunológicos envolvidos na doença. Em seguida, uma síntese sobre as manifestações neurológicas associadas à COVID-19 e, na última seção, uma abordagem relacionando epilepsia e crises epiléticas a esta doença.

### 2.1 O Quadro Sintomatológico da COVID-19

Em geral, o período de incubação para COVID-19 é de 14 dias após a exposição, sendo que na maioria dos casos ocorre em cerca de quatro a cinco dias (PLUCINSKI *et al.*, 2020). Adam *et al.* (2020), em seu estudo, estimaram o período de incubação usando dados de 1.084 pacientes que viajaram ou residiram em Wuhan e receberam subsequentemente o diagnóstico de COVID-19 após deixarem Wuhan (ADAM *et al.*, 2020). Sugeriram um período de incubação médio mais longo, de 7,8 dias, com 5-10 % dos indivíduos manifestando sintomas depois de 14 dias ou mais de exposição.

No que diz respeito aos sintomas, pneumonia parece ser a manifestação grave de infecção mais frequente, caracterizada principalmente por tosse, febre, dispneia e infiltrados bilaterais nas imagens do tórax. Entretanto, outras características, incluindo sintomas do trato respiratório superior, diarreia, mialgias, anosmia (perda do olfato) ou ageusia/disgeusia (perda/alteração do paladar) também são comuns (CHEN *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020). Em casos graves, ocorre progressão para a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (BENAMEUR *et al.*, 2020).

Em alguns trabalhos, anosmia e ageusia foram mais frequentemente relatados (TARTOF *et al.*, 2020; VAN DER MADE *et al.*, 2020). Em uma metanálise de estudos observacionais, as estimativas de prevalência combinadas para alterações de cheiro ou paladar foram de 52 e 44 %, respectivamente (embora tenha ocorrido uma variação de 5 a 98 % nas taxas entre os estudos) (PAN *et al.*, 2020). Em uma pesquisa com 202 pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve na Itália, 64 % relataram anosmia e ageusia, e 24 % desses 64 % relataram alterações muito graves; mudanças no cheiro ou no paladar foram relatadas como o único sintoma em 3 % do total e como os sintomas iniciais em outros 12 % (GOYAL *et al.*, 2020). A maioria dos distúrbios



subjetivos do olfato e paladar associados à infecção pelo SARS-CoV-2 não parecem ser permanentes; no estudo de acompanhamento dos 202 pacientes da Itália com COVID-19, 89 % deles relataram resolução ou melhora da perda de olfato e paladar dentro de quatro semanas (GOYAL *et al.*, 2020; LECHIEN *et al.*, 2020a).

A queixa inicial, em alguns pacientes, pode consistir nas manifestações gastrointestinais, tais como diarreia e náuseas (MAGNO *et al.*, 2020; PLUCINSKI *et al.*, 2020). Em uma revisão sistemática da literatura de estudos relatando manifestações gastrointestinais em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, confirmou-se a prevalência combinada de 18 % no geral, com relatos de 13, 10 e 9 % para diarreia, náusea/vômito ou dor abdominal respectivamente (TONG *et al.*, 2020).

Um sintoma que também já foi descrito na doença é a conjuntivite (ETEMADIFAR *et al.*, 2020; FASANO *et al.*, 2020). Em adultos mais idosos, em particular aqueles acima de 80 anos e aqueles com deficiências neurocognitivas que não se manifestam claramente, foram descritos sinais e sintomas inespecíficos, como declínio geral da saúde, delírio e quedas (LECHIEN *et al.*, 2020b).

A infecção sintomática possui um espectro variável, ela pode se apresentar na forma leve até a forma crítica; a maior parte dessas infecções não é grave (TARTOF *et al.*, 2020; VAN DER MADE *et al.*, 2020). Em um relatório realizado pelo Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças (*Chinese Center for Disease Control and Prevention*) incluiu-se cerca de 44.500 infecções confirmadas e realizou-se uma estimativa para a gravidade da doença: doença leve, consistindo em nenhuma pneumonia ou pneumonia leve, foi descrita em 81 %; doença grave (por exemplo, com hipóxia, dispneia ou mais de 50 % de envolvimento pulmonar na imagem em 24 a 48 horas) foi relatada em 14 %; doença crítica (apresentando, por exemplo, insuficiência respiratória, choque ou distúrbio da função de múltiplos órgãos) foi descrita em 5 %. Quanto à letalidade, a taxa geral foi de 2,3 %; nenhum óbito foi relatado entre os pacientes que não apresentaram doença crítica (CHINESE CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020).

Indivíduos saudáveis de qualquer idade podem manifestar a doença em sua forma grave, entretanto adultos com idade avançada, do sexo masculino e/ou com comorbidades médicas manifestam a forma grave da doença de forma predominante. Nessas comorbidades médicas, estão inclusos: o *Diabetes mellitus*, a doença cardiovascular, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a hipertensão arterial sistêmica (HAS), neoplasias (particularmente câncer de pulmão, doença metastática

e malignidades hematológicas), obesidade, tabagismo e doença renal crônica (DRC) (GOYAL *et al.*, 2020).

Quanto a pacientes pediátricos, segundo Cai *et al.* (2020), a maioria deles desenvolve a doença de forma assintomática, ou podem até manifestar sintomas leves. A morbidade de crianças na COVID-19 em geral é baixa, da mesma forma que nas infecções anteriores causadas pelo SARS-CoV e pelo MERS-CoV. A apresentação de sintomas respiratórios como manifestação de abertura em algumas crianças com infecção confirmada pelo SARS-CoV-2 não é clara. Nesses casos, os sinais nítidos de pneumonia viral só costumam ser visualizados após a realização de um exame de tomografia computadorizada (TC) do tórax para outras doenças, e o diagnóstico da COVID-19 sendo em seguida confirmado pela técnica RT-PCR (*Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*) (CAI *et al.*, 2020).

## 2.2 Diagnosticando a COVID-19

Dois métodos diferentes podem ser utilizados para se diagnosticar a infecção pelo SARS-CoV-2. A técnica RT-PCR com amostra de swab de oro- e nasofaringe é a padrão ouro para confirmação laboratorial indicada nos protocolos do Ministério da Saúde, para os casos de pacientes que apresentam quadro agudo com suspeita de COVID-19. Também podem ser utilizadas como amostras lavado bronco-alveolar, lavado traqueal, aspirado de nasofaringe e, eventualmente, escarro (MAGNO *et al.*, 2020). Inclusive swabs fecais também podem ser utilizados para a detecção do ácido nucleico do vírus (TAN, Y.-p.; TAN, B.-y.; PAN, J. *et al.*, 2020). Ainda segundo Magno *et al.* (2020), a coleta de amostras deve ser realizada em até sete dias do início dos sintomas, mas preferencialmente em até três dias, a fim de se evitar que ocorram resultados falso negativos. O método da RT-PCR também pode ser utilizado para monitorar a evolução do quadro clínico de um paciente, tendo em vista que um resultado negativo com resolução dos sintomas indica que não há mais replicação viral e que o isolamento possivelmente pode ser encerrado por não oferecer mais risco de transmitir a doença (MAGNO *et al.*, 2020).

Os testes sorológicos consistem no outro método possível para realização do diagnóstico, esses testes pesquisam anticorpos produzidos pelo corpo para combater o vírus. Os testes buscam detectar IgA, IgM e IgG pela metodologia do ensaio imunoenzimático (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA). Os testes para

Anticorpos Totais e para IgA vêm demonstrando sensibilidade discretamente superior no diagnóstico do quadro agudo, iniciando positividade em torno do sétimo dia após o aparecimento dos sintomas; o IgM, por outro lado, pode aparecer no mesmo dia do início dos sintomas ou geralmente no dia seguinte, e em algumas situações pode nem ser detectado. Os anticorpos IgG estão tendendo a aparecer mais tardiamente, podendo ser em torno de duas semanas após o surgimento dos sintomas e em algumas situações até depois de mais de um mês (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020).

O rastreamento da exposição anterior ao SARS-CoV-2 em pessoas que não manifestaram nenhum quadro sintomatológico típico, ou naquelas que manifestaram sintomas, entretanto não tiveram o diagnóstico laboratorial confirmado no momento da fase aguda, pode ser aplicado para a avaliação epidemiológica populacional da exposição, e para avaliar o estado imunológico do indivíduo. Embora essa hipótese ainda não seja cientificamente comprovada, acredita-se que os anticorpos de memória, quando presentes, podem promover proteção evitando que ocorra reinfeção ou recidiva (MAGNO *et al.*, 2020).

### 2.3 Aspectos Imunológicos na COVID-19

Dados sobre a imunidade protetora após COVID-19 ainda estão surgindo (STRINGHINI *et al.*, 2020; TO, 2020; ZOU *et al.*, 2020). Uma série de casos avaliando plasma convalescente para tratamento de COVID-19 identificou atividade neutralizante no plasma de pacientes recuperados que parecia ser transferida para receptores após infusão de plasma (STRINGHINI *et al.*, 2020). Da mesma maneira, em outra pesquisa com 23 pacientes que se recuperaram da infecção pelo SARS-CoV-2, os anticorpos para o domínio de ligação ao receptor da proteína S e da proteína N foram detectados por ELISA na maioria dos pacientes em 14 dias após o aparecimento dos sintomas. Houve correlação dos títulos de anticorpos ELISA com a atividade neutralizante (ZOU *et al.*, 2020).

Contudo, alguns dados sugerem que a magnitude da resposta do anticorpo pode estar associada à gravidade da doença e que os pacientes com COVID-19 leve podem não montar anticorpos neutralizantes detectáveis (LONG *et al.*, 2020; ROBBIANI *et al.*, 2020). Além disso, ainda há uma incerteza quanto à durabilidade da atividade neutralizante após a infecção, pois ocorre uma diminuição nos níveis dos

anticorpos neutralizantes no decorrer de vários meses após a infecção (GRIFONI *et al.*, 2020).

Em uma pesquisa com 37 indivíduos com COVID-19 apresentando sintomas, em oito semanas após terem recebido a alta hospitalar, a atividade neutralizante sofreu uma redução em cerca de 12 % em 62 % dos pacientes (ZHU *et al.*, 2020). Entretanto, em seis pacientes, foram identificados linfócitos B específicos de domínio de ligação ao receptor. E também foram identificados anticorpos neutralizantes potentes, independentemente do título de neutralização do soro, sugerindo que se pode projetar vacinas altamente protetoras com o objetivo de estimular produção de tais anticorpos (ZHU *et al.*, 2020).

Estudos também identificaram respostas de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> específicos para SARS-CoV-2 em indivíduos que se recuperaram de COVID-19 e em outros que receberam uma vacina contra o SARS-CoV-2 experimental, o que sugere o potencial para uma resposta imunológica durável de linfócitos T (BRAUN *et al.*, 2020; MATEUS *et al.*, 2020). Também foram identificados linfócitos T CD4<sup>+</sup> reativos ao SARS-CoV-2 em alguns indivíduos sem exposição conhecida a este coronavírus, e alguns desses linfócitos T CD4<sup>+</sup> parecem ter reatividade cruzada com antígenos de coronavírus do resfriado comum (CHANDRASHEKAR *et al.*, 2020; MATEUS *et al.*, 2020). Ainda não é conhecido se essas respostas imunológicas preexistentes causam impacto no risco ou na gravidade da COVID-19 e se irão influenciar as respostas da vacina contra o SARS-CoV-2.

De Farias; Justino; de Mello (2020) descreveram o caso interessante de um bebê de sete meses que desenvolveu Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças associada à infecção pelo SARS-CoV-2 (SIMC-SARS-CoV-2), em um hospital de referência em Belém, Pará, Brasil, na Amazônia brasileira. Com história de parto/nascimento prematuro com baixo peso ao nascer, após 26 semanas e dois dias de tempo gestacional, o bebê contraiu o vírus em ambiente hospitalar, apresentou inicialmente febre alta, entre 38 e 38,5 °C, irritabilidade e períodos de letargia alternados, tosse seca, redução da saturação de oxigênio durante as crises de tosse e episódios de diarreia aquosa. Esse quadro progrediu repentinamente para uma crise hipóxica associada à letargia, apneia, crise convulsiva tônico-clônica e sinais de choque vasoplégico, progredindo também para miocardite e síndrome inflamatória aguda, revelados por altos níveis de troponina I, proteína C-reativa, ferritina, D-dímero e hipoalbuminemia. Mesmo recebendo todo o suporte de terapia intensiva disponível

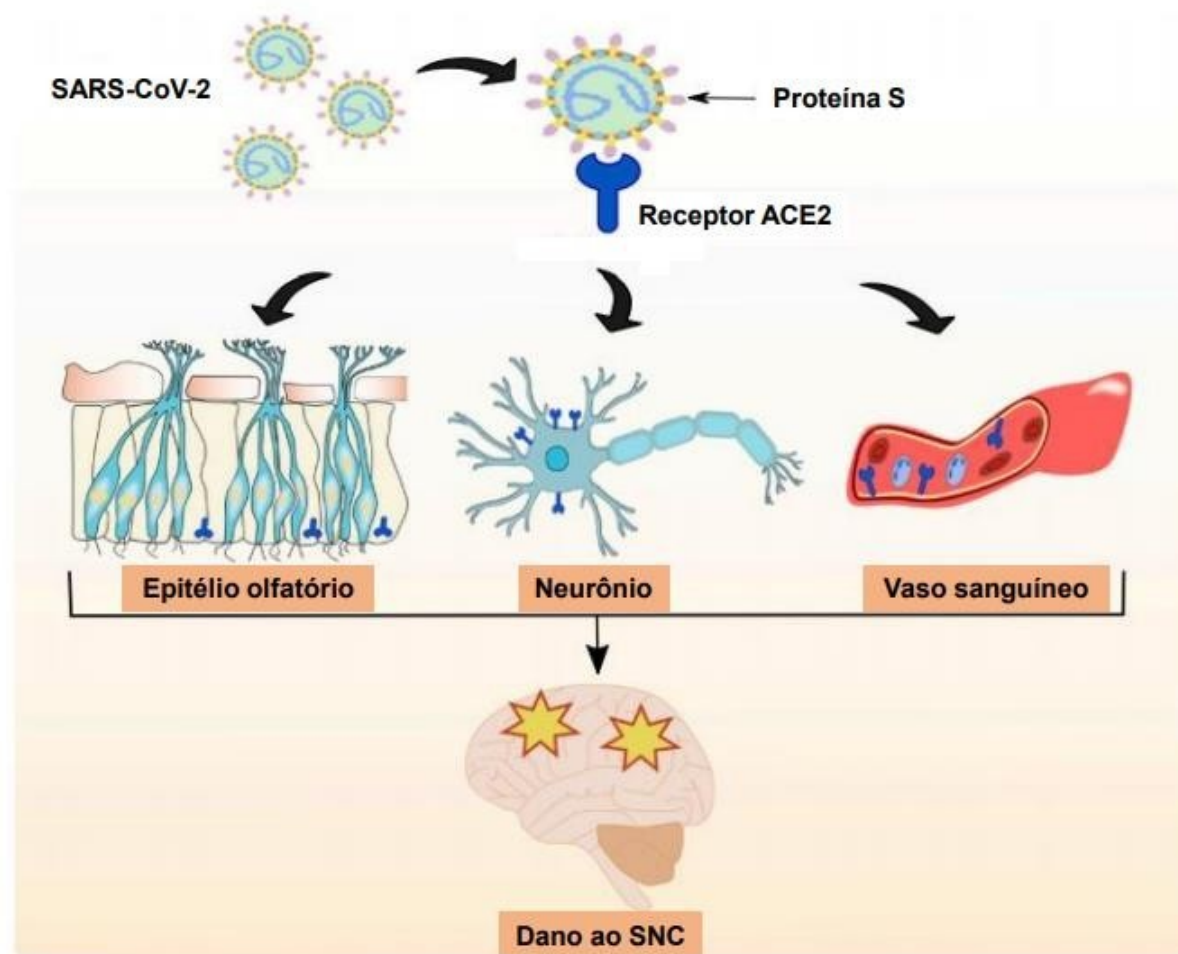
no serviço, a criança evoluiu para disfunção múltipla de órgãos e foi a óbito. A publicação deste relato de caso foi importante no sentido de reforçar as recomendações de que todos os pacientes apresentando a forma grave e/ou crítica da COVID-19 passem por um rastreamento quanto à presença de hiperinflamação, através do uso de biomarcadores laboratoriais, como D-dímero, proteína C-reativa, dosagem de ferritina, taxa de sedimentação de sangue, lactato desidrogenase, entre outros, e por meio da identificação do subgrupo de pacientes para os quais a terapia imunossupressora pode aumentar a probabilidade de mortalidade (DE FARIAS; JUSTINO; DE MELLO, 2020).

#### 2.4 O Acometimento Neurológico na COVID-19

O primeiro caso relatado de encefalite associada à infecção por SARS-CoV-2 foi diagnosticado por RT-PCR através do LCR, e a evolução deste caso foi favorável (MORIGUCHI *et al.*, 2020). Estudos vêm sendo realizados sobre o neurotropismo da COVID-19 (LI *et al.*, 2020b), e um desafio que deve ser investigado é a fisiopatologia das manifestações neurológicas, sobre a qual ainda se possui pouco conhecimento. O mecanismo neurofisiopatológico subjacente parece ter uma característica multimodal (BESNARD *et al.*, 2020).

Nas complicações neurológicas estão inclusos ainda quadros de meningoencefalites (MORIGUCHI *et al.*, 2020), Síndrome de Guillain-Barré (ZHAO *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020b) e encefalopatia aguda necrotizante, e estas manifestações estão sempre associadas a formas mais graves da COVID-19 (ZHOU *et al.*, 2020; PHUA *et al.*, 2020; COOK; MARSHALL; FOWLER, 2020). A insuficiência respiratória e os graves desfechos de determinados pacientes podem ser atribuídos a uma potencial ação neuroinvasiva da COVID-19 (LI *et al.*, 2020b). Diante da evidência atual de que o SARS-CoV-2 poderia infectar o SNC levando a sua diversidade de manifestações, segundo Satarker; Nampoothiri (2020), várias são as possíveis rotas através das quais o vírus pode adentrar o SNC, e são as seguintes: entrada via LCR; entrada pela rota olfatória; pela via do nervo trigêmeo; pela rota hematogena; entrada por disseminação neuronal; e entrada via inervação do trato gastrointestinal. E conforme esquematizado na FIG. 3, a proteína S deste coronavírus pode se ligar a receptores ACE2 em múltiplos sítios onde o mesmo é coexpresso com TMPRSS2, a fim de promover neuroinvasão (SATARKER; NAMPOOTHIRI, 2020).

**Figura 3** – Esquema mostrando a interação da proteína “spike” do SARS-CoV-2 com receptores ACE2 encontrados em múltiplos sítios, a fim de facilitar o dano ao SNC.



Fonte: Adaptado de: Satarker; Nampoothiri, 2020.

A maioria dos casos com manifestações neurológicas apresenta evolução grave. Uma recente correspondência emitida por Helms *et al.* (2020), a qual relata as características neurológicas em uma coorte de 58 de 64 pacientes consecutivos admitidos no hospital por SARS devida à COVID-19, mostrou que 8 (14 %) dos 58 pacientes apresentaram manifestações neurológicas na admissão à UTI, isto é, antes de qualquer tratamento instituído, e 39 pacientes (67 %) apresentaram estas manifestações na suspensão da sedação e de um bloqueador neuromuscular. Observou-se a presença de agitação psicomotora em 40 pacientes (69 %), com o interrompimento do bloqueio neuromuscular, e episódios de desorientação vêm sendo descritos quando esses pacientes saem do respirador. Um total de 26 de 40 pacientes (65 %) apresentou confusão mental (pontuados na Escala de Agitação e Sedação de Richmond). Sinais de comprometimento do trato corticoespinal com hiperreflexia, clônus distal de membros inferiores (MMII) e sinal de Babinski bilateral estavam

presentes em 39 pacientes (67 %). Dos pacientes que receberam alta, 15 de 45 (33 %) apresentavam uma síndrome disexecutiva, isto é, um comprometimento da capacidade executiva caracterizado por desatenção, desorientação ou movimentos mal organizados em resposta ao comando. Os quadros de encefalopatia e síndrome piramidal foram investigados por RMC. Em 8 pacientes, as imagens mostraram realce nos espaços leptomeníngeos e, em todos os 11 pacientes submetidos a imagem de perfusão, mostraram hipoperfusão frontotemporal bilateral. Dois casos de pequeno acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico agudo e 1 caso de AVE isquêmico subagudo foram identificados nas imagens de perfusão da RMC. O exame de EEG foi realizado somente em 8 casos. Para os 8 pacientes, detectou-se apenas mudanças não-específicas. Em 1 dos 8, o EEG mostrou lentificação difusa bifrontal compatível com encefalopatia. Amostras de LCR foram coletadas de 7 casos, e o exame de todas essas amostras mostrou ausência de células. Constatou-se, no líquido de 2 pacientes, a presença de bandas oligoclonais com um padrão eletroforético idêntico no soro, e no líquido de 1 paciente, níveis elevados de proteína e anticorpo IgG. Não foi especificado contra qual patógeno seria esse anticorpo. Em todos os 7 pacientes nos quais se realizou punção lombar, os ensaios de RT-PCR das amostras do LCR foram negativos para SARS-CoV-2, o que pode sugerir uma ação mais imunomediada sob o SN do que diretamente provocada pelo vírus (HELMS *et al.*, 2020). Recentemente um estudo retrospectivo do surto de Wuhan mostrou que a incidência de AVE entre pacientes com COVID-19 hospitalizados foi de cerca de 5 % (LI *et al.*, 2020a). E quadros graves de AVE por trombose de grandes vasos parecem estar associados aos efeitos pró-trombóticos da COVID-19 (OXLEY *et al.*, 2020). A coagulopatia e a disfunção endotelial vascular, atribuídas aos mecanismos pró-inflamatórios mediados por citocinas em cascata imunológica e efeito pró-trombótico, têm sido os mecanismos propostos para as complicações da COVID-19 em associação com AVE (OXLEY *et al.*, 2020).

Bolaji *et al.* (2020) descreveram o caso de um paciente com COVID-19 que desenvolveu trombose do seio venoso cerebral (TSVC) extensa como complicação potencial da doença. A TSVC é uma condição rara, incomum, cuja incidência anual em estudos é baixíssima, e o paciente em questão apresentou TSVC extensa durante a infecção pelo SARS-CoV-2 sem nunca ter fumado e nunca ter consumido bebida alcoólica. Além disso, este paciente não possuía nenhuma história prévia de tromboembolismo venoso, AVE ou doença cardíaca, nenhuma história sugestiva de

malignidade e nenhum histórico familiar significativo de AVE ou tromboembolismo venoso. Entretanto, ele possuía uma história médica de asma e diabetes bem controlado (BOLAJI *et al.*, 2020).

Apesar de tudo o que foi mencionado, o acometimento do SN, por outro lado, pode não apresentar gravidade. Aplica-se a este caso a disfunção do olfato e do paladar. Em um estudo conduzido por Moein *et al.* (2020), cinquenta e nove (98 %) de 60 pacientes com COVID-19 exibiram alguma disfunção olfativa quando submetidos ao Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (TIOUP). Trinta e cinco dos 60 pacientes (35/60; 58 %) apresentaram alterações graves no olfato, sendo 15 (25 %) anosmia e 20 (33 %) hiposmia grave; 16 pacientes (16/60; 27 %) apresentaram hiposmia moderada e 8 (8/60; 13 %) hiposmia leve; 1 paciente (1/60; 2 %) não apresentou alteração no seu olfato. Os déficits sensoriais foram evidentes para todos os 40 odorantes do TIOUP. Não foram encontradas relações significativas entre as pontuações do teste e sexo, gravidade da doença ou comorbidades, mas os autores concluíram que o teste quantitativo do olfato demonstra que a diminuição da função olfativa, mas nem sempre anosmia, é um marcador importante da infecção por SARS-CoV-2, e sugerem a possibilidade de que o teste olfativo possa ajudar, em alguns casos, a identificar pacientes com COVID-19 que necessitam de tratamento precoce ou quarentena (MOEIN *et al.*, 2020).

Sabe-se atualmente que neurônios e células da glia expressam o receptor do SARS-CoV-2, a ACE2, e que o bulbo olfatório de camundongos pode ser inoculado pelo coronavírus responsável pelo surto de síndrome respiratória aguda grave de 2003, o SARS-CoV. Se o SARS-CoV-2 é capaz de adentrar o SNC de forma direta ou via disseminação hematogênica, mudanças encontradas no líquido, como a identificação do RNA viral, níveis aumentados de IgM ou de citocinas, podem respaldar a infecção do SNC como uma etiologia para as manifestações neurológicas (BENAMEUR *et al.*, 2020).

## 2.5 Epilepsia e Crises Epilépticas na COVID-19

De acordo com Ch'ang; Claassen (2017), várias circunstâncias podem resultar no surgimento de crises convulsivas, como no caso de patologia neurológica primária, doença sistêmica aguda ou efeito adverso de medicamento em paciente em estado crítico, por exemplo, e a forma de apresentação da crise pode se dar em um amplo



espectro de manifestações, que variam desde atividade convulsiva generalizada, a espasmo sutil, até letargia. Além disso, em paciente em estado grave, quando estas crises ocorrem isoladamente e não são devidamente tratadas, podem em pouco tempo evoluir para *Status epilepticus* convulsivo generalizado ou mais frequentemente *Status epilepticus* não-convulsivo, o que está associado a uma maior morbidade e mortalidade (CH'ANG; CLAASSEN, 2017).

Recentemente, Narula *et al.* (2020) publicaram um estudo com uma revisão da literatura em crises convulsivas associadas à COVID-19, cuja pesquisa bibliográfica foi realizada pela última vez no dia 30 de junho de 2020. Neste mesmo estudo, propõem ainda mecanismos de crises convulsivas pelo SARS-CoV-2. Da mesma forma, Nikbakht; Mohammadkhanizadeh; Mohammadi (2020) publicaram uma revisão discutindo os potenciais mecanismos de como a COVID-19 causa crise convulsiva e epilepsia em pacientes. Em ambos os estudos, são propostos dois caminhos teorizados para o SARS-CoV-2 entrar diretamente e infectar o SNC: 1) um desses caminhos é dependente do receptor de ACE2, que está localizado em diversas células por todo o corpo humano, incluindo as células endoteliais do cérebro. O SARS-CoV-2, estando na corrente sanguínea, pode se deslocar no sentido de infectar as células endoteliais da barreira hematoencefálica e então se acumular em uma variedade de regiões carregadas de receptores de ACE2, causando infecção direta e resultando em sequelas neurológicas; 2) o outro caminho, independente de receptor de ACE2, consiste na possibilidade de o coronavírus chegar ao LCR e ao cérebro, viajando pelo nervo olfatório através da cavidade nasal, e causar inflamação e reações desmielinizantes, podendo resultar em potenciais crises convulsivas. As crises convulsivas podem ocorrer de forma indireta como consequência de variados eventos causados pela COVID-19, como: 1) a regulação negativa da expressão do receptor de ACE2; 2) o papel da tempestade de citocinas pró-inflamatórias; 3) dano a múltiplos órgãos com possível progressão à falência de múltiplos órgãos; 4) febre/hipertermia; 5) hipóxia; 6) encefalopatia hipóxica potencializada por hipóxia; 7) hiper ou hipoperfusão tecidual cerebral decorrente de AVE isquêmico; 8) depósitos de hemossiderina causados por AVE hemorrágico; 9) estresse oxidativo aumentado e 10) disfunção mitocondrial, a qual possui um papel importante no desenvolvimento da epilepsia; 11) distúrbios metabólicos, como 11.1) hipo- e hiperglicemia; e 12) distúrbios hidroeletrolíticos, que incluem 12.1) hiponatremia, 12.2) hipocalcemia, 12.3)

hipocalcemia e 12.4) hipomagnesemia (NARULA *et al.*, 2020; NIKBAKHT; MOHAMMADKHANIZADEH; MOHAMMADI, 2020).

Hung *et al.* (2003) relataram o primeiro caso de infecção por SARS-CoV e complicações neurológicas, em uma mulher de 59 anos, com nefropatia por IgA, que deu entrada no Hospital Prince of Wales, em Hong Kong, com febre, tosse e diarreia, evoluindo com dispneia e grande piora do quadro respiratório, necessitando de suporte ventilatório e posteriormente cuidados de terapia intensiva, pela piora do seu quadro clínico, respiratório e neurológico, quando apresentou crises convulsivas, as quais não cederam com uso de fentóina e ácido valpróico endovenoso, evoluindo para *Status epilepticus*, tendo que ser feito propofol endovenoso para cessarem as crises convulsivas. Foi realizada punção lombar a fim de investigação diagnóstica e dentre os exames solicitados, foi analisado o RNA do LCR e de amostras de soro da paciente por ensaio quantitativo de RT-PCR, e os resultados mostraram que o RNA do SARS-CoV estava presente tanto no LCR quanto no soro. Esses resultados positivos representam a primeira demonstração da entrada do SARS-CoV no LCR e este também é o primeiro caso relatado de *Status epilepticus* associado ao SARS (HUNG *et al.*, 2003).

Li *et al.* (2016) descrevem, em seu estudo entre 183 crianças hospitalizadas com suspeita clínica de encefalite aguda, que foram detectados anticorpos anti-CoV IgM em 22 (12 %) desse total de crianças, o que indicou que estes pacientes estavam infectados por coronavírus, cujo tipo não foi especificado. E crises convulsivas ocorreram em 5 (23 %) dessas 22 crianças. Após uma análise do LCR de todos esses pacientes com encefalite associada à infecção por coronavírus, verificou-se a ocorrência de pleocitose do LCR em 10 pacientes (45,5 %). O exame de EEG foi realizado em 3 (13,6 %) das 22 crianças com encefalite associada a coronavírus, e todos os três resultados não revelaram nenhuma anormalidade (LI *et al.*, 2016).

Em um estudo retrospectivo, Saad *et al.* (2014) descreveram sua experiência clínica com todos os pacientes que foram diagnosticados com infecção pelo MERS-CoV em um centro médico terciário na Arábia Saudita no período de 01 de outubro de 2012 a 31 de maio de 2014. Investigaram os aspectos clínicos e os desfechos de 70 pacientes infectados pelo MERS-CoV. Neste estudo, verificou-se que 8,6 % (6 pacientes) apresentaram crises convulsivas, dentre todas as complicações que se observou relacionadas à infecção e, de todos os sintomas clínicos observados nos 70

pacientes, 18 pacientes (25,7 %) apresentaram confusão mental durante a infecção (SAAD *et al.*, 2014).

Existem ainda relatos de ocorrência de crises convulsivas associadas com outros tipos de infecção por coronavírus já conhecidos (DOMINGUEZ; ROBINSON; HOLMES, 2009). Em um estudo realizado no Colorado, Estados Unidos, 1.683 espécimes respiratórios pediátricos que foram negativos para sete vírus respiratórios por métodos convencionais, foram submetidos a um laboratório de diagnóstico de virologia ao longo de um período de 1 ano para serem testados para o RNA de quatro coronavírus humanos, utilizando-se ensaios de RT-PCR sensíveis. Detectou-se RNAs de coronavírus em 84 espécimes (5,0 %), sendo o RNA do HCoV-NL63 em 37 espécimes, o do HCoV-OC43 em 34, o do HCoV-229E em 11 e o do HCoV-HKU1 em 2. Cinco (7,8 %) dos 64 pacientes positivos para coronavírus apresentaram meningoencefalite ou crises convulsivas (DOMINGUEZ; ROBINSON; HOLMES, 2009). Carman *et al.* (2019), em seu estudo multicêntrico prospectivo realizado de março de 2016 a abril de 2017 avaliou a porcentagem de vírus respiratórios responsáveis por crises convulsivas febris em 174 crianças, admitidas em oito unidades hospitalares de diferentes cidades da Turquia, através do estudo do swab nasal coletado e concluíram que o HCoV-OC43, um coronavírus humano, era o agente etiológico mais comum em pacientes com menos de 12 meses de idade (CARMAN *et al.*, 2019). E em outro estudo prospectivo sobre a epidemiologia de infecções do trato respiratório associadas a coronavírus e o papel dos testes de diagnóstico rápido, observou-se que a infecção por diferente coronavírus humano também está associada com crises convulsivas febris em crianças jovens, a infecção pelo HCoV-HKU1 (WOO; YUEN; LAU, 2012).

Muitas evidências têm mostrado que uma característica comum entre os tipos de coronavírus é o neurotropismo (BOHMWALD *et al.*, 2018; LI; BAI; HASHIKAWA, 2020). Há vários estudos de relatos de caso e séries de caso na literatura mostrando a ocorrência de crises epiléticas *de novo* na infecção pelo SARS-CoV-2 (DELORME *et al.*, 2020; DIXON *et al.*, 2020; ANAND *et al.*, 2020c; SOMANI *et al.*, 2020). Em um estudo de série de casos retrospectivo conduzido em Wuhan, na China, no qual se investigou especificamente as manifestações neurológicas de pacientes com COVID-19, documentou-se diferentes manifestações do SNC em 25 % dos pacientes hospitalizados. Crises convulsivas corresponderam a 0,5 % (MAO; JIN; WANG *et al.*, 2020). Vollono *et al.* (2020) descreveram o caso de uma paciente infectada pelo

SARS-CoV-2 que apresentou *Status epilepticus* focal como manifestação primária (VOLLONO *et al.*, 2020). Moriguchi *et al.* (2020) relataram um caso de COVID-19, no qual o resultado da RT-PCR foi positivo para o SARS-CoV-2 no LCR, e o paciente manifestou meningite/encefalite associada ao vírus acompanhada por crises convulsivas (MORIGUCHI *et al.*, 2020). No Kuwait, um paciente desenvolveu *Status epilepticus* tônico-clônico generalizado como uma possível manifestação inicial da COVID-19. O paciente testou positivo para SARS-CoV-2 em amostra de swab da nasofaringe, não apresentou nenhum sintoma da doença e não tinha nenhuma história médica passada de comorbidades e uso de medicamentos (ABDULSALAM; ABDULSALAM; SHEHAB, 2020).

Carroll *et al.* (2020) apresentaram o caso intrigante de uma paciente que desenvolveu *Status epilepticus* refratário focal após se recuperar de infecção aguda pelo SARS-CoV-2, manifestação que provavelmente ocorreu secundariamente a uma resposta inflamatória pós-infecciosa. A paciente era uma mulher afro-americana de 69 anos de idade, que havia sido inicialmente admitida no centro médico com confusão, diarreia e tosse. Ela era diabética com uma hemoglobina A1c de 9,4 %, quadro que havia sido complicado por nefropatia necessitando de um transplante renal. Embora não tivesse história de crises convulsivas, ela tinha um EEG de rotina e uma RMC realizados 3 meses antes. O EEG realizado em vigília e sonolência mostrou atividade lenta difusa e a RMC atrofia dos hipocampos, sendo o direito com maior atrofia em relação ao esquerdo. Na admissão, o teste de RT-PCR com swab de sua nasofaringe resultou positivo para SARS-CoV-2 e ela foi intubada por hipóxia. No 2º dia de sua internação hospitalar, ela apresentou um episódio de 2 minutos de movimentos tônicos, simétricos e espontâneos dos membros superiores (MMSS) e desvio do olhar para a esquerda sem relato de ter virado a cabeça. No 39º dia, um novo teste de RT-PCR de swab da nasofaringe resultou negativo para SARS-CoV-2, e a paciente recebeu alta hospitalar para a Unidade de Reabilitação (UR). Após 9 dias na UR, a paciente apresentou letargia e foi transferida para um hospital local. Encontrava-se hipoglicêmica, mas o seu nível de glicemia e o estado mental melhoraram após tratamento com glucagon. No 4º dia desta segunda internação hospitalar, ela desenvolveu tremores no membro superior esquerdo (MSE) intermitentes e não-supressíveis. O nível de glicose estava normal durante esses episódios, e ela era capaz de responder aos questionamentos. Iniciou-se tratamento com levetiracetam e, no 6º dia da segunda internação, ela desenvolveu tremor

contínuo no MSE, o que levou à adição de clonazepam e lacosamida, entretanto o tremor persistiu. Um exame de EEG de rotina revelou descargas periódicas lateralizadas (DPLs) contínuas de 1 Hz no hemisfério direito. Apesar do tremor contínuo, a paciente inicialmente estava alerta, mas foi gradualmente se tornando mais letárgica e sonolenta, sendo transferida de volta para o hospital de sua primeira internação. Na chegada, sob administração de propofol, ela esboçou fácies de dor ao ser testada algicamente nos membros, com retirada rápida do MSE e do membro inferior esquerdo (MIE) e retirada débil do membro superior direito (MSD) e do membro inferior direito (MID). Foi iniciado norepinefrina para hipotensão e realizada nova RMC, que mostrou piora em relação ao exame anterior, com perda difusa do volume do parênquima cerebral e aumento da atrofia do hipocampo direito comparativamente ao esquerdo. No 8º dia da segunda internação, o teste de RT-PCR por meio de swab da nasofaringe resultou negativo duas vezes para SARS-CoV-2. Estudos para investigação de quadros infecciosos foram negativos no LCR, e também não foi detectado o RNA do SARS-CoV-2. Além disso, anticorpo IgG contra o SARS-CoV-2 também foi negativo no Líquor, apesar de ter sido positivo no soro. No 13º dia, a paciente permanecia em coma. No 15º dia desenvolveu sepse e o teste de RT-PCR por meio de swab da nasofaringe foi repetido para SARS-CoV-2. O resultado foi positivo. No 29º dia, nova RMC mostrava importante atrofia bilateral dos hipocampos, o EEG continuou mostrando abundantes DPLs no quadrante posterior direito. No 30º dia, iniciou-se um tratamento de pulsoterapia com esteroides por 5 dias e posteriormente com imunoglobulina endovenosa, mas este traçado, que já estava presente ao longo de 25 dias no exame de EEG, persistiu. No 37º dia, a paciente ainda permanecia em coma e novamente foi transferida para UR sob altas dosagens de clobazam, levetiracetam, lacosamida e fenitoína. Após 10 dias de permanência na UR, ela foi readmitida por choque séptico secundário à osteomielite e ainda estava comatosa. O EEG contínuo mostrou abundantes DPLs no quadrante posterior direito (menos frequentes do que no EEG anterior) com lentificação moderada a severa do traçado de fundo. A paciente desmamou do clobazam, e a dosagem do levetiracetam foi reduzida, mas não houve alteração no traçado do EEG. No 26º dia dessa terceira internação, ela mais uma vez recebeu alta para a UR com marcante melhora no seu nível de proteína C-reativa e no seu exame neurológico. Passou a abrir os olhos ao ser chamada, obedecia a comandos verbais e articulava palavras no intuito de responder a questionamentos (CARROLL *et al.*, 2020). Este artigo relatou o caso de

uma paciente diabética, nefropata, com comprometimento da cognição e atrofia dos hipocampos, que são possíveis gatilhos para crises convulsivas, mas que antes da infecção pelo SARS-CoV-2 nunca havia tido crises convulsivas, o que nos leva a considerar o tropismo do SARS-CoV-2 pelo SNC, e essa invasão viral provocaria uma tempestade de citocinas e inflamação local, tornando-se o estopim para o surgimento das crises convulsivas e do estado de mal epilético, como aqui descrito.

Outros estudos ainda vêm relatando também a ocorrência de mioclonias *de novo* em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (ANAND *et al.*, 2020a; BORRONI *et al.*, 2020). A mioclonia consiste em um movimento involuntário caracterizado por contrações musculares repentinas, breves e às vezes repetitivas, e este movimento é comum entre pacientes criticamente enfermos (ANAND *et al.*, 2020a; SUTTER *et al.*, 2015). Essas contrações musculares que caracterizam a mioclonia podem variavelmente envolver as extremidades, a face e o tronco, e podem estar associadas com desordens neurológicas específicas ou podem ser uma manifestação secundária a uma série de gatilhos metabólicos ou tóxicos, nos quais estão incluídos medicações sedativas e tanto o dano cerebral hipóxico leve como o grave (ANAND *et al.*, 2020a; SUTTER *et al.*, 2015).

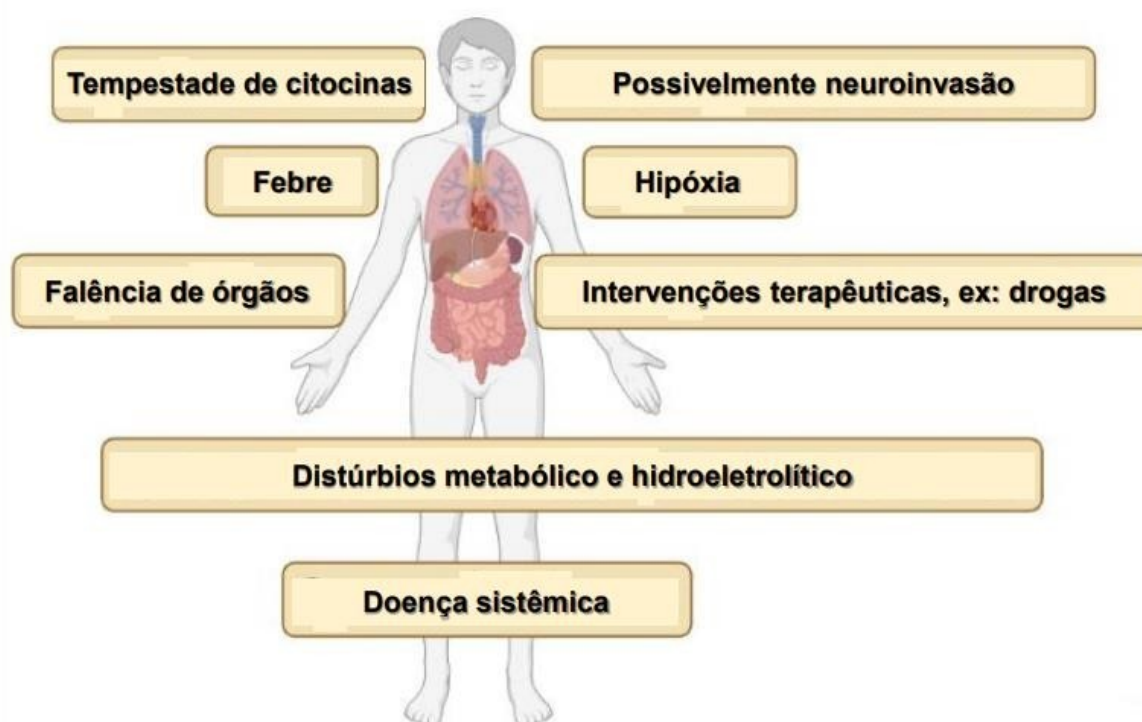
Borroni *et al.* (2020) descreveram os casos interessantes de dois pacientes italianos que foram diagnosticados com mioclonia diafragmática durante e após a infecção pelo SARS-CoV-2. A mioclonia diafragmática é uma manifestação que vem ocorrendo em associação com vários acometimentos periféricos e centrais, que incluem, mas não de forma limitada, AVE, encefalite, desmielinização osmótica, trauma, distúrbios metabólicos e irritação do nervo frênico. Esse tipo de mioclonia consiste em uma condição rara (BORRONI *et al.*, 2020).

Também já foi descrito na literatura o reaparecimento de crises epiléticas em pacientes com COVID-19 que possuíam um histórico prévio de epilepsia (ANAND *et al.*, 2020c). Em um estudo retrospectivo de série de casos, 7 pacientes (0,7 %) foram incluídos de uma coorte inicial de 1043 pacientes admitidos com o diagnóstico confirmado de COVID-19. Esses 7 pacientes apresentaram crises convulsivas ou epiléticas, sendo que 3 (42,86 %) desses 7 possuíam história prévia de epilepsia e, durante a infecção, 2 (66,67 %) desses 3 manifestaram um episódio de crise tônico-clônica generalizada (CTCG) cada um, e 1 (33,33 %) desses 3 manifestou três episódios de crises focais caracterizados por desvio do olhar para a direita, versão da

cabeça para a direita e contração muscular rítmica do MSE e do MIE (ANAND *et al.*, 2020c).

Assim, como mostrado na FIG. 4, é esperado que muitas sejam as causas para o desenvolvimento de crises convulsivas em alguns pacientes com COVID-19, dentre elas estão: falência de órgãos, distúrbios metabólicos, hipóxia ou até mesmo danos cerebrais que podem ocorrer em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (ASADI-POOYA, 2020).

**Figura 4** – Mecanismos que podem levar ao desenvolvimento de crises convulsivas em pacientes com COVID-19.



Fonte: Elaborado pelo autor adaptado de: Asadi-Pooya, 2020.

Mais recentemente, foi descrito por Bhagat *et al.* (2021) um caso de aparecimento de crise convulsiva *de novo* provavelmente secundária a possível encefalite límbica em um paciente na fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2. O paciente era um homem afro-americano de 54 anos de idade, cuja história médica de comorbidades incluía fibrilação atrial paroxística, hepatoesteatose, hipertensão e deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase. Não possuía nenhuma história passada ou familiar de crises convulsivas e nenhum fator de risco para estas manifestações. Enquanto trabalhava em seu estado de saúde normal, apresentou um episódio de 5 minutos de perda de consciência sem convulsão precedido pelo início

repentino de uma cefaleia holocraniana do tipo pressão não irradiando concomitantemente com sudorese intensa, palpitações e náuseas. Ele conseguiu retomar a consciência, sem confusão pós-ictal. Entretanto, passados 15 minutos, manifestou uma convulsão generalizada com duração de 1 minuto acompanhada por confusão pós-ictal que durou 15 minutos. Não conseguia se lembrar de nenhum fato antecedendo a crise. Em nenhum dos eventos o paciente mordeu a língua ou apresentou incontinência dos esfíncteres. Durante o seu exame neurológico inicial, no hospital, ele apresentou sonolência, mas estava orientado no tempo e no espaço, reconhecia as pessoas, verbalizava normalmente, nervos cranianos e funções motoras, sensoriais e cerebelares normais, não apresentava rigidez de nuca. No setor de emergência, o paciente recebeu tratamento com 2 mg de lorazepam e 1 g de levetiracetam, ambos por via intravenosa. Foi realizado no paciente um exame de RT-PCR através de swab da nasofaringe, e o resultado foi positivo para COVID-19. O exame de radiografia do tórax não apresentou anormalidades. O exame de sangue revelou níveis praticamente normais de proteína C-reativa e D-dímero. Enzima conversora de angiotensina sérica, troponinas cardíacas, teste de função da tireóide, toxicologia da urina e análise também se apresentaram todos normais. A RMC mostrou sinal aumentado na imagem ponderada por difusão sem correlação do coeficiente de difusão aparente no aspecto posterior do lobo temporal medial direito e giro para-hipocampal com hiperintensidade de sinal na Recuperação de Inversão Atenuada por Fluidos (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery, FLAIR*) e na sequência ponderada em T2 associada. Dois dias depois foi realizada uma nova RMC, e a imagem mostrou achados persistentes com aumento de contraste associado. Outros exames realizados foram TC do crânio e pescoço e ecocardiograma transtorácico, ambos apresentaram resultados normais. Foi coletada amostra de LCR, e a análise revelou ausência de leucócitos e hemácias, nível de proteína bastante aumentado, índice de imunoglobulina G levemente aumentado e nível de glicose a 56 mg/dL. Estudos para investigação de quadros infecciosos do líquido, como cultura, antígeno criptocócico, citologia e vírus herpes simples 1 e 2 foram todos negativos. Não foi detectado nenhum autoanticorpo definitivo no LCR. O exame de EEG mostrou DPLs do quadrante posterior direito com uma frequência de 0,5 a 1 Hz, acompanhadas por lentificação delta focal, porém sem crises convulsivas eletrográficas para toda a duração do estudo, que foi de 1 hora. O paciente permaneceu somente 4 dias hospitalizado, e durante esse período ele inicialmente recebeu tratamento com



oxigênio de alto fluxo para hipóxia na UTI, e posteriormente foi transferido para o ar ambiente mantendo-se seu nível de saturação de oxigênio acima de 93 %. Para a profilaxia de crises convulsivas, continuou-se a administração de levetiracetam. O paciente permaneceu normotenso, sem febre e não manifestou nenhuma nova crise. Na alta hospitalar, não apresentou déficits cognitivos ou motores (BHAGAT *et al.*, 2021).

## 2.6 Objetivos

### 2.6.1 Objetivo geral

Identificar nos estudos de coorte publicados, entre dezembro de 2019 e dezembro de 2020, com pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 a frequência e as características das crises convulsivas ou epiléticas.

### 2.6.2 Objetivos específicos

- Identificar os fatores epidemiológicos, como idade, sexo, etnia, que foram associados aos relatos das crises convulsivas ou epiléticas em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2, ou de crises no período pós-infeccioso;
- Identificar a frequência e tipos de crises epiléticas em pacientes com história prévia de epilepsia/crise convulsiva que recrudesceram das crises na vigência da infecção ou no período pós-infeccioso;
- Identificar a frequência e tipos de crises convulsivas em pacientes sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva que apresentaram crises na vigência da infecção ou no período pós-infeccioso;
- Identificar o momento de início da manifestação da crise convulsiva ou epilética nos pacientes, se foi durante a fase aguda da infecção ou após a infecção;
- Identificar a sintomatologia e as comorbidades associadas às crises convulsivas ou epiléticas relatadas.

### 3 METODOLOGIA

Uma revisão sistemática com metanálise foi desenvolvida com base na seguinte pergunta: “Qual a frequência e as características das crises convulsivas ou epiléticas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2?”. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em 9 bases de dados eletrônicas: Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed/MEDLINE, EMBASE (Elsevier), SCOPUS (Elsevier), *COVID-19 Global Literature on Coronavirus Disease*, *Coronavirus Research Database (ProQuest)*, *PsycInfo*, *Cochrane Library* e *Web of Science*. As etapas que descrevem como se realizou exatamente essa pesquisa bibliográfica, assim como as etapas que devem ser seguidas após a realização da mesma, estão todas detalhadas em ordem nas seções abaixo.

#### 3.1 Mapeamento dos descritores

Foram elaborados quatro conjuntos de descritores e termos sinônimos. Um conjunto contendo os descritores “SARS-CoV-2”, “COVID-19” e diversos outros termos sinônimos em português, e outro conjunto contendo os mesmos descritores “SARS-CoV-2”, “COVID-19” e diversos outros termos sinônimos em inglês. Da mesma forma, construiu-se um conjunto formado pelos descritores “epilepsia”, “crises epiléticas”, “crises convulsivas” e vários outros termos sinônimos em português. E construiu-se outro conjunto formado pelos descritores “epilepsy”, “epileptic seizures”, “seizures” e várias outras palavras-chaves sinônimas em inglês. Todos os quatro conjuntos elaborados eram independentes entre si. Todos os descritores e termos sinônimos dos conjuntos em português foram mapeados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), o site de vocabulário controlado do Portal da BVS, e todos os descritores e termos sinônimos em inglês foram mapeados no MESH *Terms* e no *Emtree*, que são os sites de vocabulário controlado do PubMed/MEDLINE e da EMBASE (Elsevier), respectivamente. Em cada um dos conjuntos, os descritores e termos relacionados estavam delimitados por parênteses e separados entre si pelo operador booleano OR.

#### 3.2 Elaboração das estratégias de busca para as pesquisas bibliográficas

As duas estratégias de busca finais empregadas para a realização da pesquisa de publicações nas diferentes bases de dados eletrônicas selecionadas foram construídas da seguinte maneira: para a primeira estratégia, combinou-se o conjunto contendo os descritores “SARS-CoV-2”, “COVID-19” e os seus diversos termos sinônimos em português com o conjunto contendo os descritores “epilepsia”, “crises epiléticas”, “crises convulsivas” e os seus vários termos sinônimos em português; e para a segunda estratégia, combinou-se o conjunto formado pelos descritores “SARS-CoV-2”, “COVID-19” e os seus diversos termos sinônimos em inglês com o conjunto formado pelos descritores “epilepsy”, “epileptic seizures”, “seizures” e as suas respectivas palavras-chaves sinônimas em inglês. Em ambas as estratégias de busca finais, a combinação entre os dois conjuntos foi feita separando-os entre si pelo operador booleano AND.

Somente no Portal da BVS foram realizadas duas pesquisas bibliográficas independentes, uma empregando a estratégia de busca formada pela combinação de ambos os conjuntos contendo descritores e termos sinônimos em português, e outra utilizando a estratégia de busca constituída pela combinação de ambos os conjuntos contendo descritores e termos relacionados em inglês. Em todas as demais bases de dados realizou-se uma única pesquisa, utilizando-se a estratégia de busca composta pela combinação de ambos os conjuntos contendo descritores e termos sinônimos em inglês. Para essa pesquisa bibliográfica que foi realizada nas 9 bases mencionadas anteriormente, em cada uma delas buscou-se por artigos publicados no período de dezembro de 2019 a dezembro de 2020. As buscas nas 9 bases foram todas realizadas no dia 21 de dezembro de 2020.

### 3.3 Exportação para gerenciadores *online* e triagem das referências

Todas as publicações recuperadas pela pesquisa bibliográfica realizada em cada uma das 9 bases de dados selecionadas foram exportadas, através de vários arquivos, para a biblioteca principal da conta particular de usuário no gerenciador de referências *online* gratuito *EndNote Web*. Do total de referências que foram exportadas para a conta de usuário no gerenciador, aquelas que se apresentaram em duplicidade foram excluídas utilizando-se primeiramente a ferramenta de remoção de duplicatas do *EndNote Web*, e depois manualmente, ao se conferir as referências que restaram após o uso desta ferramenta.

Após a etapa de exclusão das publicações duplicadas, todas as referências restantes foram exportadas da conta no *EndNote Web* para uma outra conta no gerenciador de revisões sistemáticas gratuito *Rayyan QCRI*. Neste gerenciador, todas as publicações que não se aplicam aos critérios de inclusão foram excluídas, através da verificação de todos os títulos e resumos.

Através da verificação de títulos e resumos no *Rayyan QCRI*, todas as publicações incluídas de acordo com os critérios de inclusão foram lidas na íntegra, e uma nova seleção de publicações foi feita através da aplicação dos mesmos critérios de elegibilidade, isto é, de inclusão e de exclusão. Cumprindo os critérios da metanálise, todos os artigos selecionados nesta etapa de leitura do texto integral seriam incluídos para a etapa da avaliação qualitativa. Contudo, os artigos que apresentavam relatos de casos isoladamente ou de séries de casos arbitramos que seriam selecionados sem avaliação qualitativa por não apresentarem elementos que pudessem confundir a seleção pretendida.

A metanálise foi desenvolvida com base nas publicações que foram selecionadas após a última etapa de aplicação dos critérios de elegibilidade, isto é, pela leitura do texto integral.

### 3.4 Critérios de inclusão

A inclusão das publicações, através da conferência dos títulos e resumos no *Rayyan QCRI* e por meio da leitura integral do texto foi realizada com base nos seguintes critérios atualizados: artigos de revisão ou outras revisões sistemáticas relacionando epilepsia, crises epiléticas ou convulsivas e SARS-CoV-2 ou COVID-19, os quais descreviam casos próprios de pacientes com COVID-19 confirmada e que manifestaram crises durante a fase aguda ou após a infecção; relatos de casos e estudos longitudinais de pacientes com história prévia de epilepsia/crise convulsiva, e que voltaram a manifestar crises epiléticas em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após se recuperarem da infecção, e de pacientes sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva, que manifestaram crises pela primeira vez, em vigência da infecção ou no período pós-infeccioso. Foram incluídos os casos de pacientes com crises convulsivas ou epiléticas adultos e na faixa pediátrica (pediátrica definida de acordo com a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990, Artigo 2º <http://www.planalto.gov.br>) que considera criança a faixa etária até 12 anos de idade

e adolescente até os 18 anos de idade. A média e a mediana da idade dos pacientes com crises convulsivas ou epiléticas pediátricos usaram meses e na faixa adulta usaram anos.

Foram incluídos artigos nos idiomas inglês, português e espanhol.

### 3.5 Critérios de exclusão

A exclusão das publicações, por meio da conferência dos títulos e resumos no *Rayyan QCRI* e através da leitura integral do texto foi realizada com base nos seguintes critérios atualizados: ensaios clínicos randomizados controlados; estudos com animais; estudos que abordavam tratamento com drogas antiepiléticas; tratamento farmacológico para COVID-19; publicações em outros idiomas diferentes de inglês, português e espanhol; artigos de revisão ou revisões sistemáticas que não estavam relacionando epilepsia, crises epiléticas ou convulsivas e SARS-CoV-2 ou COVID-19; relatos de casos e estudos longitudinais de pacientes com o diagnóstico confirmado de COVID-19, mas que não manifestaram crises convulsivas ou epiléticas durante a fase aguda da infecção ou após a infecção; e estudos que não possuíam nenhuma relação com epilepsia, crises epiléticas ou convulsivas, SARS-CoV-2 ou COVID-19.

### 3.6 Extração dos dados

As informações extraídas de todos os artigos selecionados, utilizadas para a metanálise, foram definidas de antemão. Foram coletados dados sobre autor; mês e ano de publicação; tipo de estudo; país onde foi desenvolvido; número de casos relatados de infecção confirmada sem manifestação de crises convulsivas ou epiléticas e com manifestação de crises para cada artigo. Para todos os casos de COVID-19 confirmada com manifestação de crises convulsivas ou epiléticas relatados em cada artigo, foram registrados: dados demográficos, incluindo idade, sexo e etnia; número de pacientes por artigo com história prévia de epilepsia/crise convulsiva que recrudesceram das crises na vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção, e número de pacientes sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva que manifestaram crises convulsivas em vigência da infecção ou no período pós-infeccioso; o número de casos que apresentaram crises convulsivas ou

epilépticas durante a fase aguda da infecção, de casos que apresentaram essas crises após se recuperar da infecção e de casos que apresentaram crises tanto durante a fase aguda como também na fase pós-COVID-19; comorbidades associadas às crises convulsivas ou epilépticas relatadas; as prováveis causas para a manifestação da crise; o desfecho; os sintomas e complicações neurológicos e não-neurológicos apresentados durante a fase aguda da COVID-19; o número de casos fatais; e os tipos de crises apresentados. Para esta tarefa de coleta e registro de todos esses dados específicos mencionados, foram construídos 6 tabelas e 4 apêndices no editor de textos Microsoft Word.

### 3.7 Análise estatística para a elaboração da metanálise

Todos os dados foram analisados utilizando-se o editor de planilhas Microsoft Excel. Tanto para a coorte de pacientes adultos como para a de pacientes pediátricos, construiu-se neste programa um banco de dados com as informações relativas às características quantitativas e qualitativas dos pacientes e realizou-se a estatística descritiva dessas características, construindo-se tabelas de contingência (linhas x colunas) e mostrando-se os gráficos dos dados. Para a característica quantitativa idade, calculou-se também a média, o desvio-padrão amostral da média e a mediana para as idades dos pacientes adultos e para as idades dos pediátricos.

### 3.8 Registro da revisão sistemática com metanálise

O formulário de registro disponível no site PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#register>) será preenchido com todos os dados pertinentes à revisão, tais como o título, os autores, a afiliação, a questão a ser respondida, os descritores ou palavras-chaves mapeados, os critérios estabelecidos para inclusão e exclusão de artigos, as informações que serão coletadas dos artigos, entre outros. O formulário preenchido será submetido na plataforma para fins de registro da revisão sistemática e metanálise.

## 4 RESULTADOS

Nas seções abaixo, são apresentados os resultados obtidos desde a realização da pesquisa bibliográfica até as descrições detalhadas das inúmeras características da coorte de pacientes formada a partir de todos os relatos de casos, séries de casos (alguns desses dois últimos na forma de carta ao editor ou de correspondência) e estudos de coorte observacionais retrospectivos ou prospectivos incluídos para a metanálise.

### 4.1 Etapas da pesquisa bibliográfica

Somando-se todas as buscas feitas nas 9 bases de dados selecionadas, para o período de dezembro de 2019 até 21 de dezembro de 2020, o resultado obtido foi um total de 1.606 publicações. A TAB.1 mostra os quantitativos de artigos resultantes da pesquisa em cada uma das bases selecionadas.

**Tabela 1** - Quantitativos de artigos obtidos pela pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados, compreendendo o período de dezembro de 2019 a 21 de dezembro de 2020.

Bases de Dados Eletrônicas	Quantitativo de Artigos Encontrados
Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)	20*
PubMed/MEDLINE	266
EMBASE (Elsevier)	642
SCOPUS (Elsevier)	324
COVID-19 Global Literature on Coronavirus Disease	187
Coronavirus Research Database (ProQuest)	40
PsycInfo	18
Cochrane Library	5
Web of Science (WOS)	104

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

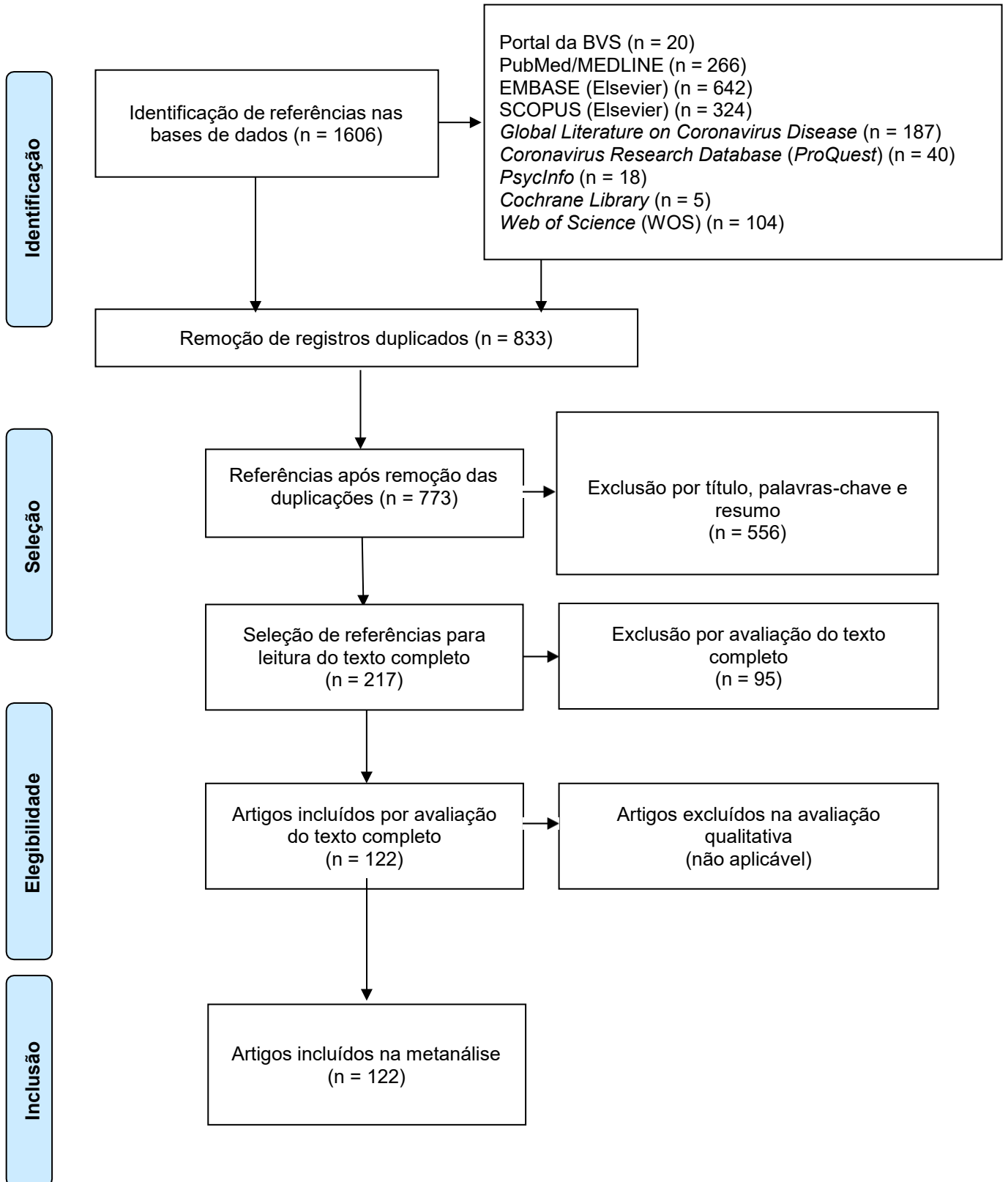
Nota: \*14 artigos utilizando a estratégia de busca com descritores em inglês e 6 artigos utilizando a estratégia de busca com descritores em português.

Das 1.606 referências que foram exportadas das bases de dados para a conta de usuário no *EndNote Web*, foram removidos 833 artigos duplicados, manualmente e através da ferramenta de remoção de duplicatas do gerenciador, restando 773 publicações para a aplicação dos critérios de elegibilidade. Após o processo de verificação dos títulos e resumos de cada um desses artigos no *Rayyan QCRI*, foram



excluídos 556 artigos e incluídos 217 artigos para a etapa de seleção pela leitura do texto integral. Deste quantitativo, 95 artigos foram excluídos por avaliação do texto integral, pelo fato de não conterem descrições de casos ou séries de casos de acordo com os critérios de inclusão (vide seção 3.4 da Metodologia), por relatarem casos de manifestações de distúrbios do movimento após a infecção, ou por tratarem de outros temas relacionados à COVID-19 não pertinentes à presente metanálise. E 122 artigos contendo relatos de casos, séries de casos e estudos de coorte observacionais que se encaixam nos critérios de inclusão, foram incluídos para a etapa da metanálise. A FIG. 5 mostra o diagrama de fluxo do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (<http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/>) da pesquisa bibliográfica, esquematizando os resultados de cada etapa, conforme explicado acima.

**Figura 5** – Fluxograma do estudo para o processo de busca e seleção, de acordo com o PRISMA. Artigos encontrados no período de dezembro de 2019 a 21 de dezembro de 2020.



Fonte: PRISMA - TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES (<http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>). Adaptado de: Page *et al.*, 2021.

A TAB. 2 mostra os quantitativos de artigos encontrados na primeira pesquisa por tipo de publicação ou tipo de estudo no total de 217 artigos incluídos para a etapa de seleção pela leitura do texto integral.

**Tabela 2** – Número de artigos encontrados para cada tipo de publicação ou tipo de estudo no total de 217 referências incluídas para a etapa de seleção por leitura do texto completo.

<b>Tipo de Publicação ou Tipo de Estudo</b>	<b>Quantitativo de Artigos Encontrados</b>
Artigo de revisão	32
Artigo de revisão sistemática	15
Carta para o editor	30*
Comentário editorial	4
Correspondência	4
Estudo observacional com comparação entre grupos	7
Nova carta de observações	1
Outro tema relacionado à COVID-19	1
Pesquisa sobre o impacto da pandemia	2
Relato de caso de infecção por SARS-CoV	1
Relato de caso de infecção por SARS-CoV-2 com manifestação de crises epiléticas	86
Série de casos de infecção por SARS-CoV-2 com manifestação de crises epiléticas	34

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Nota: \*Algumas dessas cartas para os editores também contêm descrições de relatos de casos adicionais.

#### 4.2 Dados extraídos dos estudos incluídos para a metanálise

As TABS. 3 e 4 estão mostrando os artigos de séries de casos, relatos de casos e estudos de coorte observacionais retrospectivos ou prospectivos de pacientes adultos e pediátricos incluídos na metanálise a partir da pesquisa bibliográfica; o país onde o estudo foi conduzido; número de casos de pacientes relatados no estudo que tiveram o diagnóstico de COVID-19 confirmado e manifestaram crise convulsiva ou epilética durante a fase aguda ou na fase pós-COVID-19/número total de casos de pacientes relatados no estudo com o diagnóstico de COVID-19 confirmado, incluindo os que apresentaram crises e os que não apresentaram crises; as características demográficas dos pacientes do estudo que apresentaram crises em vigência da infecção ou no período pós-infeccioso (sexo, etnia e idade); o número de pacientes do estudo com história prévia de epilepsia/crise convulsiva que recrudesceram das crises durante a fase aguda da infecção ou após se recuperarem da infecção; e o

número de pacientes do estudo sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva que manifestaram crises pela primeira vez durante a fase aguda da COVID-19 ou no período pós-COVID-19.

**Tabela 3** – Títulos das séries de casos, relatos de casos e estudos de coorte observacionais retrospectivos ou prospectivos de pacientes adultos incluídos na metanálise; a localização geográfica (país) onde o estudo foi conduzido; número de pacientes no estudo que tiveram o diagnóstico da COVID-19 confirmado e que apresentaram crises na fase aguda ou no pós-infecção/número de pacientes total no estudo com COVID-19 confirmada, incluindo os que apresentaram e os que não apresentaram crises durante ou após a infecção; algumas características demográficas (sexo, etnia e idade) referentes aos pacientes no estudo com COVID-19 confirmada e que manifestaram crises na fase aguda ou no pós-COVID-19; o número de pacientes no estudo com histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva cujas crises recrudesceram na vigência da infecção ou no período após a infecção; e o número de pacientes no estudo sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva que apresentaram crises pela primeira vez em vigência da infecção ou no período pós-infecção.

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Generalized Status epilepticus as a Possible Manifestation of COVID-19 (Abdulsalam, M. A.; Abdulsalam, A. J.; Shehab, D., 2020)	Kuwait	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	32	0	1
Seizure as the presenting symptom of COVID-19: A retrospective case series (Anand, P. <i>et al.</i> , 2020c)	Estados Unidos da América (Boston, Massachusetts)	7/7	5 (71) – 2 (29)	NR	P1 – 75; P2 – 50; P3 – 88; P4 – 88; P5 – 37; P6 – 81; P7 – 61.	3	4
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Patients with Coronavirus Disease 2019: Two Cases and A Review of The Literature	Estados Unidos da América (Boston, Massachusetts)	2/2	2 (100) – 0 (0)	NR	P1 – 61; P2 – 52.	0	2

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
(Anand, P. <i>et al.</i> , 2020b)							
Myoclonus in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Case Series (Anand, P. <i>et al.</i> , 2020a)	Estados Unidos da América (Massachusetts, Geórgia e Virgínia)	8/8	0 (0) – 8 (100)	NR	P1 – 47; P2 – 28; P3 – 73; P4 – 64; P5 – 66; P6 – 72; P7 – 62; P8 – 71.	0	8
Multifocal laminar cortical brain lesions: a consistent MRI finding in neuro-COVID-19 patients (Anzalone, N. <i>et al.</i> , 2020)	Itália (Milão)	1/4	NR	NR	NR	0	1
Non-lesional status epilepticus in a patient with coronavirus disease 2019 (Balloy, G. <i>et al.</i> , 2020)	França (Nantes)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	59	0	1
Diaphragmatic myoclonus due to SARS-CoV-2 infection (Borroni, B. <i>et al.</i> , 2020)	Itália (Bréscia e Chieti)	2/2	1 (50) – 1 (50)	NR	P1 – 54; P2 – 80.	0	2
Extensive cerebral venous sinus thrombosis: a potential complication in a patient with COVID-19 disease (Bolaji, P. <i>et al.</i> , 2020)	Reino Unido – Inglaterra (Wolverhampton)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	63	0	1

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Cerebrovascular accidents indicative of COVID-19 infection: about 4 observations in Guinea (Atakla, H. G. <i>et al.</i> , 2020)	Guiné (Conacri)	1/4	0 (0) – 1 (100)	NR	71	0	1
COVID-19: The Case of Three Patients with the Same Diagnosis but Different Clinical and Laboratory Features (Atere, M. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Nova Iorque)	1/3	0 (0) – 1 (100)	NR	46	0	1
Two patients with acute meningoencephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection (Bernard-Valnet, R. <i>et al.</i> , 2020)	Suíça (Lausanne)	1/2	1 (100) – 0 (0)	NR	64	0	1
Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory <i>Status epilepticus</i> (Carroll, E. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Nova Iorque)	1/1	1 (100) – 0 (0)	AD	69	0	1
Encephalopathy and Encephalitis Associated with Cerebrospinal Fluid Cytokine Alterations and Coronavirus Disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020 (Benameur, K. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Geórgia)	2/3	0 (0) – 2 (100)	P1 – AD P2 – AD	P1 – 34; P2 – 64.	0	2

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Electroencephalographic Abnormalities in SARS-CoV-2 Patients (Besnard, S. <i>et al.</i> , 2020)	França	17/42	NR	NR	NR	4	9
Status epilepticus and other EEG findings in patients with COVID-19: A case series (Chen, W. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Califórnia)	3/5	2 (66,7) – 1 (33,33)	NR	P1 – 37; P2 – 60; P3 – 50.	0	3
Electroencephalographic (EEG) features of encephalopathy in the setting of Covid-19: A case series (Canham, L. J. W. <i>et al.</i> , 2020)	Reino Unido – Inglaterra (Bristol)	5/10	0 (0) – 5 (100)	NR	P1 – 74; P2 – 68; P3 – 29; P4 – 39; P5 – 53.	1	4
Atypical Deep Cerebral Vein Thrombosis with Hemorrhagic Venous Infarction in a Patient Positive for COVID-19 (Chougar, L. <i>et al.</i> , 2020a)	França (Paris)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	72	0	1
Retrospective Observational Study of Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurological	França (Paris)	16/308	0 (0) – 2 (100) P3 ao P16 – NR	P1 ao P16 – NR	P1 – 66; P2 – 69. P3 ao P16 – NR	NR	13

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Manifestations (Chougar, L. <i>et al.</i> , 2020b)							
Acute Hemorrhage After Intracerebral Biopsy in COVID-19 Patients: Report of 3 Cases (Degeneffe, A. <i>et al.</i> , 2020)	Bélgica (Bruselas)	1/3	0 (0) – 1 (100)	NR	63	0	1
Covid-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-PET/CT findings (Delorme, C. <i>et al.</i> , 2020)	França (Paris)	2/4	0 (0) – 2 (100)	NR	P1 – 72; P2 – 69.	0	2
Fahr's syndrome presenting with seizures in SARS-CoV-2 (COVID-19) pneumonia—a case report (Demir, G. <i>et al.</i> , 2020)	Turquia (Sakarya)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	68	0	1
SARS-CoV-2 Viral Sepsis with Meningoencephalitis (Dharsandiya, M. <i>et al.</i> , 2020)	Índia (Gujarat)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	68	0	1



Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia (Dixon, L. <i>et al.</i> , 2020)	Reino Unido – Inglaterra (Londres)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	59	0	1
New-onset refractory status epilepticus (NORSE) in post SARS-CoV-2 autoimmune encephalitis: a case report (Dono, F. <i>et al.</i> , 2020)	Itália (Chieti)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	81	0	1
Rare presentations of COVID-19: PRES-like leukoencephalopathy and carotid thrombosis (Doo, F. X. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Nova Iorque)	1/2	0 (0) – 1 (100)	NR	64	0	1
Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020 (Duong, L.; Xu, P.; Liu, A., 2020)	Estados Unidos da América (Downtown Los Angeles, Califórnia)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	41	0	1

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
COVID-19-Associated Encephalitis Mimicking Glial Tumor (Efe, I. E. <i>et al.</i> , 2020)	Turquia (Samsun)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	35	0	1
First Case of Focal Epilepsy Associated with SARS-Coronavirus-2 (Elgamasy, S. <i>et al.</i> , 2020)	Alemanha (Bayern)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	73	1	0
Seizure in patients with COVID-19 (Emami, A. <i>et al.</i> , 2020)	Sul do Irã (Província de Fars)	3/5	1 (33,33) – 2 (66,66)	NR	P1 – 54; P2 – 42; P3 – 35.	0	3
Fulminant encephalitis as a sole manifestation of COVID-19 (Etemadifar, M. <i>et al.</i> , 2020)	Irã	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	51	0	1
Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19. (Farhadian, S. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (New Haven)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	78	0	1

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
First motor seizure as presenting symptom of SARS-CoV-2 infection (Fasano, A. <i>et al.</i> , 2020)	Itália	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	54	0	1
Hemorrhagic stroke and COVID-19 infection: Coincidence or causality? (Fraiman, P. <i>et al.</i> , 2020)	Brasil (Natal)	1/1	1 (100) – 0 (0)	C	38	0	1
High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms (Franke, C. <i>et al.</i> , 2020)	Alemanha	7/11	1 (14,29) – 6 (85,74)	P1 ao P7 – NR	P1 – 69; P2 – 76; P3 – 76; P4 – 58; P5 – 54; P6 – 77; P7 – 48.	NR	NR
A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City (Frontera, J. A.; Sabadia, S.; Lalchan, R. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Nova Iorque)	74/4491	P1 ao P74 – NR	P1 ao P74 – NR	P1 ao P74 – NR	40	34
EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/ COVID-19: A small case series preliminary report	Estados Unidos da América (Nova Iorque)	14/22	1 (50) – 1 (50) P2 – NR; P3 – NR; P5 ao P14 – NR.	P1 ao P14 – NR	P1 – 77; P4 – 61. P2 – NR; P3 – NR; P5 ao P14 – NR.	3	11

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
(Galanopoulou, A. S.; Ferastraoaru, V.; Correa, D. J. <i>et al.</i> , 2020)							
Neurological reasons for consultation and hospitalization during the COVID-19 pandemic (García-Moncó, J. C. <i>et al.</i> , 2020)	Espanha (Vizcaya)	6/35	1 (14,29) – 5 (71,45)	P1 ao P6 – NR	P1 ao P6 – NR	1	5
SARS-COV-2 infection during pregnancy, a risk factor for eclampsia or neurological manifestations of COVID-19? Case report (García Rodríguez, A. <i>et al.</i> , 2020)	Espanha (León)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	35	0	1
Acute new-onset symptomatic seizures in the context of mild COVID-19 infection (Gaughan, M. <i>et al.</i> , 2020)	Irlanda (Dublin)	2/2	1 (50) – 1 (50)	NR	P1 – 87; P2 – 77.	0	2
SARS-CoV-2-Associated Acute Hemorrhagic, Necrotizing Encephalitis (AHNE) Presenting with Cognitive Impairment in a	Índia	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	44	0	1

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
44-Year-Old Woman without Comorbidities: A Case Report (Ghosh, R. <i>et al.</i> , 2020)							
Verapamil as treatment for refractory status epilepticus secondary to PRES syndrome on a SARS-Cov-2 infected patient (Gómez-Enjuto, S. <i>et al.</i> , 2020)	Espanha (Madrid)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	74	0	1
Autoimmune Encephalitis Concomitant with SARS-CoV-2 Infection: Insight from <sup>18</sup> F-FDG PET Imaging and Neuronal Autoantibodies (Grimaldi, S. <i>et al.</i> , 2020)	França (Marselha)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	72	0	1
Chronic subclinical spondylotic myelopathy exacerbated by COVID-19: A case report (Guadarrama-Ortiz, P. <i>et al.</i> , 2020)	México (Cidade do México)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	73	0	1

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Encephalopathy and seizure activity in a COVID-19 well controlled HIV patient (Haddad, S. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América ( <i>Wynne wood</i> )	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	41	0	1
COVID-19 and the Brain: Acute Encephalitis as a Clinical Manifestation (Haider, A. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América ( <i>Bronx</i> )	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	66	0	1
A Case of Covid-19 Respiratory Illness with Subsequent Seizure and Hemiparesis (Hamidi, A. <i>et al.</i> , 2020)	Irã ( <i>Xiraz</i> )	1/1	0 (0) – 1 (100)	C	38	0	1
Covid-19-associated acute haemorrhagic leukoencephalomyelitis (Handa, R. <i>et al.</i> , 2020)	Índia (Nova Délhi)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	33	0	1
Acute Symptomatic Seizures in Critically Ill Patients with COVID-19: Is There an Association? (Hepburn, M. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América ( <i>Cleveland</i> )	2/2	0 (0) – 2 (100)	NR	P1 – 76; P2 – 82.	0	2

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Seizures as The Initial Presentation of COVID-19: A Novel Case of Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (Ho, K. S. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	70	0	1
Delirium as a presenting feature in COVID-19: Neuroinvasive infection or autoimmune encephalopathy ? (Hosseini, A. A. <i>et al.</i> , 2020)	Reino Unido – Inglaterra (Nottingham)	2/2	1 (50) – 1 (50)	P1 – NR P2 – NR	P1 – 46; P2 – 79.	0	2
A Case of Coronavirus Disease 2019 Presenting with Seizures Secondary to Cerebral Venous Sinus Thrombosis (Hussain, S. <i>et al.</i> , 2020)	Catar (Doha)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	30	0	1
Covid-19 systemic infection exacerbates pre-existing acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) (Hussein, O.; Elazim, A. A.; Torbey, M. T., 2020)	Estados Unidos da América (Albuquerque)	1/1	1 (100) – 0 (0)	AD	55	0	1

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Acute Seizures Occurring in Association With SARS-CoV-2 (Hwang, S. T. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América ( <i>Manhas set</i> )	3/4	3 (100) – 0 (0)	NR	P1 – 48; P2 – 64; P3 – 68.	0	3
Frequency of Neurological Presentations of Coronavirus Disease in Patients Presenting to a Tertiary Care Hospital During the 2019 Coronavirus Disease Pandemic (Iltaf, S.; Fatima, M.; Salman, S. <i>et al.</i> , 2020)	Paquistão (Carachi)	1/350	NR	NR	NR	0	1
A case of COVID-19 infection presenting with a seizure following severe brain edema (Kadono, Y. <i>et al.</i> , 2020)	Japão	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	44	1	0
Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report (Karimi, N.; Razavi, A. S.; Rouhani, N., 2020)	Irã (Sari)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	30	0	1



Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
A 30-year-old male with COVID-19 presenting with seizures and leukoencephalopathy (Khan, Z. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	30	0	1
Postinfectious brainstem encephalitis associated with SARS-CoV-2 (Khoo, A. <i>et al.</i> , 2020)	Reino Unido – Inglaterra (Londres)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	65	0	1
Imaging Features of Acute Encephalopathy in Patients with COVID-19: A Case Series (Kihira, S. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Nova Iorque)	1/5	1 (100) – 0 (0)	NR	59	0	1
Cerebral venous thrombosis: Atypical presentation of COVID-19 in the young (Klein, D. E. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	29	0	1
Alpha coma EEG pattern in patients with severe COVID-19 related Encephalopathy (Koutroumanidis, M.; Gratwicke, J.; Sharma, S. <i>et al.</i> , 2020)	Reino Unido – Inglaterra (Londres)	4/19	1 (25) – 3 (75)	P1 – NR; P2 – C; P3 – NR; P4 – NR.	P1 – 38; P2 – 67; P3 – 55; P4 – 52.	0	4

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient (Le Guennec, L. <i>et al.</i> , 2020)	França (Paris)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	69	1	0
Lacunar Stroke as the Sole Manifestation of COVID-19 (Lester, J. <i>et al.</i> , 2020)	México (Estado de México)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	74	0	1
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in COVID-19 Disease: a Case-Report (Llansó, L.; Urra, X., 2020)	Espanha (Barcelona, Catalunha)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	66	0	1
Encephalopathy as neurological involvement of SARS-COV-2 infection (Lo Monaco, M. R. <i>et al.</i> , 2020)	Itália (Roma)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	56	0	1
Alteración del nivel de conciencia puerperal: ¿puede el COVID-19 ser causa de síndrome de encefalopatía posterior reversible? (López Pérez, V. <i>et al.</i> , 2020)	Espanha (Madrid)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	24	0	1

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Continuous electroencephalography characteristics and acute symptomatic seizures in COVID-19 patients (Louis, S. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Ohio)	3/22	P1 – NR; P2 – NR; P3 – NR.	P1 – NR; P2 – NR; P3 – NR.	P1 – NR; P2 – NR; P3 – NR.	2	1
New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study (Lu, L.; Xiong, W.; Liu, D. <i>et al.</i> , 2020)	China	2/304	2 (100) – 0 (0)	P1 – NR; P2 – NR.	P1 – 32; P2 – 65.	0	2
Seizure with CSF lymphocytosis as a presenting feature of COVID-19 in an otherwise healthy young man (Lyons, S. <i>et al.</i> , 2020)	Irlanda (Dublin)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	20	0	1
Neurological Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China (Mao, L.; Jin, H.; Wang, M. <i>et al.</i> , 2020)	China (Wuhan)	1/214	NR	NR	NR	NR	NR

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Serotonin syndrome in two COVID-19 patients treated with lopinavir/ritonavir (Mas Serrano, M. <i>et al.</i> , 2020)	Espanha (Madrid)	2/2	0 (0) – 2 (100)	P1 – NR P2 – NR	P1 – 66; P2 – 78.	0	2
Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19 (Monti, G. <i>et al.</i> , 2020)	Itália (Módena)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	50	0	1
Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series (Morassi, M. <i>et al.</i> , 2020)	Itália (Bréscia e Udine)	1/6	1 (100) – 0 (0)	NR	76	0	1
A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 (Moriguchi, T. <i>et al.</i> , 2020)	Japão (Yamashi)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	24	0	1
Subcortical Myoclonus in Coronavirus Disease 2019: Comprehensive Evaluation of a Patient (Muccioli, L. <i>et al.</i> , 2020)	Itália (Bolonha)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	58	0	1

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Liver abnormality may develop cerebral vein thrombosis in COVID-19 (Neshin, S. A. S. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América e Irã	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	43	0	1
Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms (Neumann, B.; Schmidbauer, M. L. <i>et al.</i> , 2020)	Alemanha	6/30	1 (16,67) – 5 (83,35)	P1 ao P6 – NR	P1 – 48; P2 – 58; P3 – 68; P4 – 57; P5 – 50; P6 – 68.	NR	NR
Autism and COVID-19: A Case Series in a Neurodevelopmental Unit (Nollace, L. <i>et al.</i> , 2020)	França (Paris)	1/16	0 (0) – 1 (100)	NR	28	1	0
Cerebral Venous Sinus Thromboses in Patients with SARS-CoV-2 Infection: Three Cases and a Review of the Literature (Nwajei, F. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Boston, Massachusetts)	1/3	1 (100) – 0 (0)	NR	68	0	1
Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19 (Parauda, S. C. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América	2/4	0 (0) – 2 (100)	NR	P1 – 64; P2 – 73.	NR	NR

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
EEG findings in COVID-19 related encephalopathy (Pasini, E. <i>et al.</i> , 2020)	Itália (Bolonha)	1/15	NR	NR	NR	NR	NR
Convulsive status epilepticus as a possible symptom of COVID-19 in a patient with intellectual disability and autistic spectrum disorder (Peña-Salazar, C. <i>et al.</i> , 2020)	Espanha (Barcelona)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	37	0	1
Generalized myoclonus in COVID-19 (Rábano-Suárez, P. <i>et al.</i> , 2020)	Espanha (Madrid)	3/3	1 (33,33) – 2 (66,66)	P1 – NR; P2 – NR; P3 – NR.	P1 – 63; P2 – 88; P3 – 76.	0	3
COVID-19-associated delayed posthypoxic necrotizing leukoencephalopathy (Radmanesh, A.; Derman, A.; Ishida, K., 2020)	Estados Unidos da América (Nova Iorque)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	50	0	1

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Pseudo Bulbar Palsy a Rare NEURO-COVID Presentation (Rgeeb, A.; Al-Mudhafer, S.; Al-Saffar, H. A., 2020)	Iraque (Najaf)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	60	0	1
Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry (Romero-Sánchez, C. M.; Díaz-Maroto, I.; Fernández-Díaz, E. <i>et al.</i> , 2020)	Espanha (Albacete)	9/841	P1 ao P9 – NR	P1 ao P9 – NR	P1 ao P9 – NR	1	5
Post-Hypoxic Myoclonus after COVID-19 Infection Recovery (Ros-Castelló, V. <i>et al.</i> , 2020)	Espanha (Madrid)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	72	0	1
COVID-19-associated acute cerebral venous thrombosis: clinical, CT, MRI and EEG features (Roy-Gash, F. <i>et al.</i> , 2020)	França (Paris)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	63	NR	NR
Death due to COVID-19 in a patient with diabetes, epilepsy, and gout comorbidities (Safdarian, A. R.;	Irã (Caraje)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	47	1	0

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Momenzadeh, K. <i>et al.</i> , 2020)							
Epileptiform activity and seizures in patients with COVID-19 (Santos de Lima, F.; Issa, N.; Seibert, K. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Illinois)	4/32	2 (66,66) – 1 (33,33) P2 – NR	P1 ao P4 – NR	P1 – 36; P2 – NR; P3 – 43; P4 – 52.	0	4
Clinical, Radiological, and Molecular Findings of Acute Encephalitis in a COVID-19 Patient: A Rare Case Report (Sattar, S. B. A. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Nova Iorque)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	44	0	1
Multiple Thrombotic Events in a 67-Year-Old Man 2 Weeks After Testing Positive for SARS-CoV-2: A Case Report (Shawkat, A. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Nova Iorque)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	67	0	1
Neurological Complications Among Native Americans with COVID-19: Our Experience at a Tertiary Care Academic Hospital	Estados Unidos da América	4/7	2 (50) – 2 (50)	P1 – NR; P2 – NR; P3 – C; P4 – NR.	P1 – 39; P2 – 75; P3 – 77; P4 – 53.	0	4



Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
in the U.S. (Shekhar, R. <i>et al.</i> , 2020)							
EEG findings and clinical prognostic factors associated with mortality in a prospective cohort of inpatients with COVID-19 (Skorin, I. <i>et al.</i> , 2020)	Chile (Santiago)	4/62	P1 ao P4 – NR	P1 ao P4 – NR	P1 ao P4 – NR	NR	NR
COVID-19 Presenting with Seizures (Sohal, S.; Mansur, M., 2020)	Estados Unidos da América	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	72	0	1
De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19 (Somani, S.; Pati, S. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Birmingham)	2/2	2 (100) – 0 (0)	P1 – AD P2 – AD	P1 – 49; P2 – 73.	0	2
Clinical characteristics of 30 COVID-19 patients with epilepsy: A retrospective study in Wuhan (Sun, M.; Ruan, X.; Li, Y. <i>et al.</i> , 2020)	China (Wuhan)	23/30	12 (52,17) – 11 (47,83)	P1 ao P23 – NR	P1 ao P23 – NR	10	13

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Olfactory gyrus intracerebral hemorrhage in a patient with COVID-19 infection (Thu, S. S.; Matin, N.; Levine, S. R., 2020)	Estados Unidos da América (Brooklyn)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	72	0	1
The PANDEMYC Score. An Easily Applicable and Interpretable Model for Predicting Mortality Associated With COVID-19 (Torres-Macho, J. <i>et al.</i> , 2020)	Espanha (Madrid)	8/1968	P1 ao P8 – NR	P1 ao P8 – NR	P1 ao P8 – NR	0	8
Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study (Varatharaj, A. <i>et al.</i> , 2020)	Reino Unido	1/125	NR	NR	NR	NR	NR
Presentación neurológica severa en COVID-19 (Vásquez-Colina, A., 2020)	Peru (Lima)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	53	0	1
Report of EEG Finding on Critically Ill Patients with COVID-19 (Vespignani, H. <i>et al.</i> , 2020)	França (Paris)	3/26	0 (0) – 3 (100)	P1 ao P3 – NR	P1 – 58; P2 – 70; P3 – 70.	NR	NR

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (anos)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report (Vollono, C. <i>et al.</i> , 2020)	Itália (Roma)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	78	1	0
Allograft infiltration and meningoencephalitis by SARS-CoV-2 in a pancreas-kidney transplant recipient (Westhoff, T. H. <i>et al.</i> , 2020)	Alemanha	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	69	0	1
Creutzfeldt-Jakob disease in a man with COVID-19: SARS-CoV-2-accelerated neurodegeneration? (Young, M. J. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	NR	0	1
SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions (Zanin, L. <i>et al.</i> , 2020)	Itália (Bréscia)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	54	0	1

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Nota: \* Número de pacientes do sexo feminino/percentual em relação ao número de casos confirmados (%) – Número de pacientes do sexo masculino/percentual em relação ao número de casos confirmados (%)

Siglas: P = Paciente, NR = Não relatado, AD = Afrodescendente ou Afro-americano, C = Caucasiano.

**Tabela 4** – Títulos dos relatos de casos, séries de casos e estudos de coorte observacionais retrospectivos ou prospectivos de pacientes pediátricos incluídos na metanálise; a localização geográfica (país) onde o estudo foi conduzido; número de pacientes no estudo que tiveram o diagnóstico da COVID-19 confirmado e que manifestaram crises na fase aguda ou após a infecção/número de pacientes total no estudo com COVID-19 confirmada, incluindo os que manifestaram e os que não manifestaram crises durante ou após a infecção; algumas características demográficas (sexo, etnia e idade) referentes aos pacientes no estudo com COVID-19 confirmada e que apresentaram crises na fase aguda ou no pós-COVID-19; o número de pacientes no estudo com histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva cujas crises recrudesceram na vigência da infecção ou no período pós-infeccioso; e o número de pacientes no estudo sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva que apresentaram crises pela primeira vez em vigência da infecção ou na fase após a infecção.

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epiléticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (meses)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise e convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Possible Autoimmune Encephalitis with Claustrum Sign in case of Acute SARS-CoV-2 Infection (Ayatollahi, P.; Tarazi, A.; Wennberg, R., 2020)	Canadá (Ontário)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	216	0	1
Is SARS-CoV-2 Infection a Risk for Potentiation of Epileptic Seizures in Children With Pre-existing Epilepsy? (Brisca, G. <i>et al.</i> , 2020)	Itália (Gênova)	2/2	2 (100) – 0 (0)	P1 – NR; P2 – NR.	P1 – 60; P2 – 132.	2	0
Clinical Characteristics of 5 COVID-19 Cases With Non-respiratory Symptoms as the First Manifestation in Children	China (Wuhan)	2/5	1 (50) – 1 (50)	NR	P1 = 10; P2 = 8.	0	2

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (meses)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
(Cai, X. <i>et al.</i> , 2020)							
Electroencephalographic (EEG) features of encephalopathy in the setting of Covid-19: A case series (Canham, L. J. W. <i>et al.</i> , 2020)	Reino Unido – Inglaterra (Bristol)	1/10	0 (0) – 1 (100)	NR	216	0	1
Multisystem Inflammatory Syndrome in a Child Associated With Coronavirus Disease 19 in The Brazilian Amazon: Fatal Outcome in an Infant (De Farias, E. C. F.; Justino, M. C. A.; De Mello, M. L. F. M. F., 2020)	Brasil (Belém, Pará)	1/1	1 (100) – 0 (0)	AD	7	0	1
Seizure in patients with COVID-19 (Emami, A. <i>et al.</i> , 2020)	Sul do Irã (Província de Fars)	2/5	1 (50) – 1 (50)	NR	P1 = 34,8; P2 = 0,07.	0	2
Central Apnea in an Adolescent With COVID-19 (Enner, S. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Nova Iorque)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	168	0	1
COVID-19 Precipitating Status Epilepticus in a Pediatric	Granada (True Blue)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	96	0	1

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (meses)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
Patient (Farley, M.; Zuberi, J., 2020)							
Case Report: Benign Infantile Seizures Temporarily Associated With COVID-19 (García-Howard, M. <i>et al.</i> , 2020)	Espanha	1/1	1 (100) – 0 (0)	C	3	0	1
ARDS in an ex-premature infant with bronchopulmonary dysplasia and COVID-19 (Kalyanaraman, M. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Nova Jersey)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	4	0	1
Cardiac dysfunction and thrombocytopenia-associated multiple organ failure inflammation phenotype in a severe paediatric case of COVID-19 (Latimer, G. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Washington, DC)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	192	1	0
Focal Cerebral Arteriopathy in a Pediatric Patient with COVID-19 (Mirzaee, S. M. M. <i>et al.</i> , 2020)	Irã	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	144	0	1

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID- 19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmado s relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (meses)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/cris e convulsiva e que recrudescera m das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentara m crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS- CoV-2 ou após a infecção
Partial seizure due to COVID19 infection in an infant (Nateghian, A.; Anvari, S., 2020)	Irã (Teerã)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	8	0	1
Characteristic of COVID-19 infection in pediatric patients: early findings from two Italian Pediatric Research Networks (Parri, N. <i>et al.</i> , 2020)	Itália	2/130	P1 – NR; P2 – NR.	P1 – NR; P2 – NR.	P1 – NR; P2 – NR.	NR	NR
Status epilepticus as a first presentation of COVID-19 infection in a 3 years old boy; Case report and review the literature (Saeed, A.; Shorafa, E., 2020)	Irã (Xiraz)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	36	0	1
COVID-19 Infection Presenting as Acute-Onset Focal Status Epilepticus (Swarz, J. A. <i>et al.</i> , 2020)	Estados Unidos da América (Massachusetts)	1/1	0 (0) – 1 (100)	NR	108	0	1
Epidemiologic and clinical characteristics of 10 children	China (Changsha)	1/10	1 (100) – 0 (0)	NR	24	0	1

Estudo (autor, ano)	País	Nº de pacientes com COVID-19 confirmada e com crises convulsivas ou epilépticas na fase aguda ou após a infecção/Nº total de casos de COVID-19 confirmados relatados no artigo	Nº de F (%) - Nº de M (%)*	Etnia	Idade dos Pacientes (meses)	Nº de pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva e que recrudesceram das crises durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção	Nº de pacientes que apresentaram crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção
with coronavirus disease 2019 in Changsha, China (Tan, Y.-p.; Tan, B.-y.; Pan, J. <i>et al.</i> , 2020)							
Severe cortical damage associated with COVID-19 case report (Zombori, L. <i>et al.</i> , 2020)	Reino Unido – Inglaterra (Londres)	1/1	1 (100) – 0 (0)	NR	204	1	0

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Nota: \* Número de pacientes do sexo feminino/percentual em relação ao número de casos confirmados (%) – Número de pacientes do sexo masculino/percentual em relação ao número de casos confirmados (%)

Siglas: P = Paciente, NR = Não relatado, AD = Afrodescendente ou Afro-americano, C = Caucasiano.

Nas TABS. 5 e 6 está registrado o momento em que se deu o início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica nos pacientes adultos e pediátricos de cada estudo incluído na metanálise, isto é, se a crise ocorreu na fase aguda da COVID-19, se ocorreu após a infecção pelo SARS-CoV-2 ou se ocorreu tanto na fase aguda da doença como após o paciente se recuperar da mesma.

**Tabela 5** – Registro do momento de início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica nos pacientes adultos dos respectivos artigos incluídos na metanálise.

Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica		
	Número de pacientes - Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes - Fase pós-COVID-19	Número de pacientes – Fase aguda e pós-COVID-19
<u>Generalized Status epilepticus as a Possible Manifestation of COVID-19</u>	1	0	0



Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica		
	Número de pacientes - Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes - Fase pós-COVID-19	Número de pacientes - Fase aguda e pós-COVID-19
(Abdulsalam, M. A.; Abdulsalam, A. J.; Shehab, D., 2020)			
Seizure as the presenting symptom of COVID-19: A retrospective case series (Anand, P. <i>et al.</i> , 2020c)	7	0	0
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Patients with Coronavirus Disease 2019: Two Cases and A Review of The Literature (Anand, P. <i>et al.</i> , 2020b)	2	0	0
Myoclonus in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Case Series (Anand, P. <i>et al.</i> , 2020a)	8	0	0
Multifocal laminar cortical brain lesions: a consistent MRI finding in neuro-COVID-19 patients (Anzalone, N. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Non-lesional status epilepticus in a patient with coronavirus disease 2019 (Balloy, G. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Diaphragmatic myoclonus due to SARS-CoV-2 infection (Borroni, B. <i>et al.</i> , 2020)	0	1	1
Extensive cerebral venous sinus thrombosis: a potential complication in a patient with COVID-19 disease (Bolaji, P. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Cerebrovascular accidents indicative of COVID-19 infection: about 4 observations in Guinea (Atakla, H. G. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
COVID-19: The Case of Three Patients with the Same Diagnosis but Different Clinical and Laboratory Features (Atere, M. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Two patients with acute meningoencephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection (Bernard-Valnet, R. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0

Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica		
	Número de pacientes - Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes - Fase pós-COVID-19	Número de pacientes - Fase aguda e pós-COVID-19
Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory <i>Status epilepticus</i> (Carroll, E. <i>et al.</i> , 2020)	0	0	1
Encephalopathy and Encephalitis Associated with Cerebrospinal Fluid Cytokine Alterations and Coronavirus Disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020 (Benameur, K. <i>et al.</i> , 2020)	2	0	0
Electroencephalographic Abnormalities in SARS-CoV-2 Patients (Besnard, S. <i>et al.</i> , 2020)	17	0	0
Status epilepticus and other EEG findings in patients with COVID-19: A case series (Chen, W. <i>et al.</i> , 2020)	3	0	0
Electroencephalographic (EEG) features of encephalopathy in the setting of Covid-19: A case series (Canham, L. J. W. <i>et al.</i> , 2020)	5	0	0
Atypical Deep Cerebral Vein Thrombosis with Hemorrhagic Venous Infarction in a Patient Positive for COVID-19 (Chougar, L. <i>et al.</i> , 2020a)	1	0	0
Retrospective Observational Study of Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurological Manifestations (Chougar, L. <i>et al.</i> , 2020b)	16	0	0
Acute Hemorrhage After Intracerebral Biopsy in COVID-19 Patients: Report of 3 Cases (Degeneffe, A. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Covid-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-PET/CT findings (Delorme, C. <i>et al.</i> , 2020)	2	0	0
Fahr's syndrome presenting with seizures in SARS-CoV-2 (COVID-19) pneumonia—	1	0	0

Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica		
	Número de pacientes - Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes - Fase pós-COVID-19	Número de pacientes - Fase aguda e pós-COVID-19
a case report (Demir, G. <i>et al.</i> , 2020)			
SARS-CoV-2 Viral Sepsis with Meningoencephalitis (Dharsandiya, M. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia (Dixon, L. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
New-onset refractory status epilepticus (NORSE) in post SARS-CoV-2 autoimmune encephalitis: a case report (Dono, F. <i>et al.</i> , 2020)	0	1	0
Rare presentations of COVID-19: PRES-like leukoencephalopathy and carotid thrombosis (Doo, F. X. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020 (Duong, L.; Xu, P.; Liu, A., 2020)	1	0	0
COVID-19-Associated Encephalitis Mimicking Glial Tumor (Efe, I. E. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
First Case of Focal Epilepsy Associated with SARS-Coronavirus-2 (Elgamasy, S. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Seizure in patients with COVID-19 (Emami, A. <i>et al.</i> , 2020)	3	0	0
Fulminant encephalitis as a sole manifestation of COVID-19 (Etemadifar, M. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19. (Farhadian, S. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
First motor seizure as presenting symptom of SARS-CoV-2 infection (Fasano, A. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Hemorrhagic stroke and COVID-19 infection:	1	0	0

Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epilética		
	Número de pacientes - Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes - Fase pós-COVID-19	Número de pacientes - Fase aguda e pós-COVID-19
Coincidence or causality? (Fraiman, P. <i>et al.</i> , 2020)			
High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms (Franke, C. <i>et al.</i> , 2020)	7	0	0
A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City (Frontera, J. A.; Sabadia, S.; Lalchan, R. <i>et al.</i> , 2020)	74	0	0
EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/ COVID-19: A small case series preliminary report (Galanopoulou, A. S.; Ferastraoaru, V.; Correa, D. J. <i>et al.</i> , 2020)	14	0	0
Neurological reasons for consultation and hospitalization during the COVID-19 pandemic (García-Moncó, J. C. <i>et al.</i> , 2020)	6	0	0
SARS-COV-2 infection during pregnancy, a risk factor for eclampsia or neurological manifestations of COVID-19? Case report (Garcia Rodriguez, A. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Acute new-onset symptomatic seizures in the context of mild COVID-19 infection (Gaughan, M. <i>et al.</i> , 2020)	2	0	0
SARS-CoV-2-Associated Acute Hemorrhagic, Necrotizing Encephalitis (AHNE) Presenting with Cognitive Impairment in a 44-Year-Old Woman without Comorbidities: A Case Report (Ghosh, R. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Verapamil as treatment for refractory status epilepticus secondary to PRES syndrome on a SARS-Cov-2 infected patient (Gómez-Enjuto, S. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0

Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica		
	Número de pacientes - Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes - Fase pós-COVID-19	Número de pacientes - Fase aguda e pós-COVID-19
Autoimmune Encephalitis Concomitant with SARS-CoV-2 Infection: Insight from <sup>18</sup> F-FDG PET Imaging and Neuronal Autoantibodies (Grimaldi, S. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Chronic subclinical spondylosic myelopathy exacerbated by COVID-19: A case report (Guadarrama-Ortiz, P. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Encephalopathy and seizure activity in a COVID-19 well controlled HIV patient (Haddad, S. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
COVID-19 and the Brain: Acute Encephalitis as a Clinical Manifestation (Haider, A. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
A Case of Covid-19 Respiratory Illness with Subsequent Seizure and Hemiparesis (Hamidi, A. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Covid-19-associated acute haemorrhagic leukoencephalomyelitis (Handa, R. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Acute Symptomatic Seizures in Critically Ill Patients with COVID-19: Is There an Association? (Hepburn, M. <i>et al.</i> , 2020)	2	0	0
Seizures as The Initial Presentation of COVID-19: A Novel Case of Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (Ho, K. S. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Delirium as a presenting feature in COVID-19: Neuroinvasive infection or autoimmune encephalopathy? (Hosseini, A. A. <i>et al.</i> , 2020)	2	0	0
A Case of Coronavirus Disease 2019 Presenting with Seizures Secondary to Cerebral Venous Sinus Thrombosis (Hussain, S. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Covid-19 systemic infection exacerbates pre-existing acute disseminated	1	0	0

Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica		
	Número de pacientes - Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes - Fase pós-COVID-19	Número de pacientes - Fase aguda e pós-COVID-19
encephalomyelitis (ADEM) (Hussein, O.; Elazim, A. A.; Torbey, M. T., 2020)			
Acute Seizures Occurring in Association With SARS-CoV-2 (Hwang, S. T. <i>et al.</i> , 2020)	3	0	0
Frequency of Neurological Presentations of Coronavirus Disease in Patients Presenting to a Tertiary Care Hospital During the 2019 Coronavirus Disease Pandemic (Iltaf, S.; Fatima, M.; Salman, S. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
A case of COVID-19 infection presenting with a seizure following severe brain edema (Kadono, Y. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report (Karimi, N.; Razavi, A. S.; Rouhani, N., 2020)	1	0	0
A 30-year-old male with COVID-19 presenting with seizures and leukoencephalopathy (Khan, Z. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Postinfectious brainstem encephalitis associated with SARS-CoV-2 (Khoo, A. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Imaging Features of Acute Encephalopathy in Patients with COVID-19: A Case Series (Kihira, S. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Cerebral venous thrombosis: Atypical presentation of COVID-19 in the young (Klein, D. E. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Alpha coma EEG pattern in patients with severe COVID-19 related Encephalopathy (Koutroumanidis, M.; Gratwicke, J.; Sharma, S. <i>et al.</i> , 2020)	4	0	0
Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient (Le Guennec, L. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0

Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica		
	Número de pacientes - Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes - Fase pós-COVID-19	Número de pacientes - Fase aguda e pós-COVID-19
Lacunar Stroke as the Sole Manifestation of COVID-19 (Lester, J. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in COVID-19 Disease: a Case-Report (Llansó, L.; Urra, X., 2020)	1	0	0
Encephalopathy as neurological involvement of SARS-COV-2 infection (Lo Monaco, M. R. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Alteración del nivel de conciencia puerperal: ¿puede el COVID-19 ser causa de síndrome de encefalopatía posterior reversible? (López Pérez, V. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Continuous electroencephalography characteristics and acute symptomatic seizures in COVID-19 patients (Louis, S. <i>et al.</i> , 2020)	3	0	0
New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study (Lu, L.; Xiong, W.; Liu, D. <i>et al.</i> , 2020)	2	0	0
Seizure with CSF lymphocytosis as a presenting feature of COVID-19 in an otherwise healthy young man (Lyons, S. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Neurological Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China (Mao, L.; Jin, H.; Wang, M. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Serotonin syndrome in two COVID-19 patients treated with lopinavir/ritonavir (Mas Serrano, M. <i>et al.</i> , 2020)	2	0	0
Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19 (Monti, G. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case	1	0	0

Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epilética		
	Número de pacientes - Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes - Fase pós-COVID-19	Número de pacientes - Fase aguda e pós-COVID-19
series (Morassi, M. <i>et al.</i> , 2020)			
A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 (Moriguchi, T. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Subcortical Myoclonus in Coronavirus Disease 2019: Comprehensive Evaluation of a Patient (Muccioli, L. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Liver abnormality may develop cerebral vein thrombosis in COVID-19 (Neshin, S. A. S. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms (Neumann, B.; Schmidbauer, M. L. <i>et al.</i> , 2020)	6	0	0
Autism and COVID-19: A Case Series in a Neurodevelopmental Unit (Nollace, L. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Cerebral Venous Sinus Thromboses in Patients with SARS-CoV-2 Infection: Three Cases and a Review of the Literature (Nwajei, F. <i>et al.</i> , 2020)	0	1	0
Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19 (Parauda, S. C. <i>et al.</i> , 2020)	2	0	0
EEG findings in COVID-19 related encephalopathy (Pasini, E. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Convulsive status epilepticus as a possible symptom of COVID-19 in a patient with intellectual disability and autistic spectrum disorder (Peña-Salazar, C. <i>et al.</i> , 2020)	0	1	0
Generalized myoclonus in COVID-19 (Rábano-Suárez, P. <i>et al.</i> , 2020)	3	0	0
COVID-19-associated delayed posthypoxic necrotizing leukoencephalopathy	1	0	0



Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica		
	Número de pacientes - Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes - Fase pós-COVID-19	Número de pacientes - Fase aguda e pós-COVID-19
(Radmanesh, A.; Derman, A.; Ishida, K., 2020) Pseudo Bulbar Palsy a Rare NEURO-COVID Presentation (Rgeeb, A.; Al-Mudhafer, S.; Al-Saffar, H. A., 2020)	1	0	0
Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry (Romero-Sánchez, C. M.; Díaz-Maroto, I.; Fernández-Díaz, E. <i>et al.</i> , 2020)	9	0	0
Post-Hypoxic Myoclonus after COVID-19 Infection Recovery (Ros-Castelló, V. <i>et al.</i> , 2020)	0	1	0
COVID-19-associated acute cerebral venous thrombosis: clinical, CT, MRI and EEG features (Roy-Gash, F. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Death due to COVID-19 in a patient with diabetes, epilepsy, and gout comorbidities (Safdarian, A. R.; Momenzadeh, K. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Epileptiform activity and seizures in patients with COVID-19 (Santos de Lima, F.; Issa, N.; Seibert, K. <i>et al.</i> , 2020)	4	0	0
Clinical, Radiological, and Molecular Findings of Acute Encephalitis in a COVID-19 Patient: A Rare Case Report (Sattar, S. B. A. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Multiple Thrombotic Events in a 67-Year-Old Man 2 Weeks After Testing Positive for SARS-CoV-2: A Case Report (Shawkat, A. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Neurological Complications Among Native Americans with COVID-19: Our Experience at a Tertiary Care Academic Hospital in the U.S. (Shekhar, R. <i>et al.</i> , 2020)	4	0	0
EEG findings and clinical prognostic factors	4	0	0

Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epilética		
	Número de pacientes - Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes - Fase pós-COVID-19	Número de pacientes - Fase aguda e pós-COVID-19
associated with mortality in a prospective cohort of inpatients with COVID-19 (Skorin, I. <i>et al.</i> , 2020)			
COVID-19 Presenting with Seizures (Sohal, S.; Mansur, M., 2020)	1	0	0
De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19 (Somani, S.; Pati, S. <i>et al.</i> , 2020)	2	0	0
Clinical characteristics of 30 COVID-19 patients with epilepsy: A retrospective study in Wuhan (Sun, M.; Ruan, X.; Li, Y. <i>et al.</i> , 2020)	23	0	0
Olfactory gyrus intracerebral hemorrhage in a patient with COVID-19 infection (Thu, S. S.; Matin, N.; Levine, S. R., 2020)	1	0	0
The PANDEMYC Score. An Easily Applicable and Interpretable Model for Predicting Mortality Associated With COVID-19 (Torres-Macho, J. <i>et al.</i> , 2020)	8	0	0
Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study (Varatharaj, A. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Presentación neurológica severa en COVID-19 (Vásquez-Colina, A., 2020)	1	0	0
Report of EEG Finding on Critically Ill Patients with COVID-19 (Vespignani, H. <i>et al.</i> , 2020)	3	0	0
Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report (Vollono, C. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Allograft infiltration and meningoencephalitis by SARS-CoV-2 in a pancreas-kidney transplant recipient (Westhoff, T. H. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Creutzfeldt-Jakob disease in a man with COVID-19: SARS-CoV-2-accelerated neurodegeneration? (Young, M. J. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0

Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica		
	Número de pacientes - Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes - Fase pós-COVID-19	Número de pacientes - Fase aguda e pós-COVID-19
SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions (Zanin, L. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Tabela 6** – Registro do momento de início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica nos pacientes pediátricos dos respectivos artigos incluídos na metanálise.

Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica		
	Número de pacientes – Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes – Fase pós-COVID-19	Número de pacientes – Fase aguda e pós-COVID-19
Possible Autoimmune Encephalitis with Claustrum Sign in case of Acute SARS-CoV-2 Infection (Ayatollahi, P.; Tarazi, A.; Wennberg, R., 2020)	0	0	1
Is SARS-CoV-2 Infection a Risk for Potentiation of Epileptic Seizures in Children With Pre-existing Epilepsy? (Brisca, G. <i>et al.</i> , 2020)	2	0	0
Clinical Characteristics of 5 COVID-19 Cases With Non-respiratory Symptoms as the First Manifestation in Children (Cai, X. <i>et al.</i> , 2020)	2	0	0
Electroencephalographic (EEG) features of encephalopathy in the setting of Covid-19: A case series (Canham, L. J. W. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Multisystem Inflammatory Syndrome in a Child Associated With Coronavirus Disease 19 in The Brazilian Amazon: Fatal Outcome in an Infant (De Farias, E. C. F.; Justino, M. C. A.; De Mello, M. L. F. M. F., 2020)	1	0	0
Seizure in patients with COVID-19 (Emami, A. <i>et al.</i> , 2020)	2	0	0

Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica		
	Número de pacientes – Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes – Fase pós-COVID-19	Número de pacientes – Fase aguda e pós-COVID-19
Central Apnea in an Adolescent With COVID-19 (Enner, S. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
COVID-19 Precipitating Status Epilepticus in a Pediatric Patient (Farley, M.; Zuberi, J., 2020)	1	0	0
Case Report: Benign Infantile Seizures Temporally Associated With COVID-19 (García-Howard, M. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
ARDS in an ex-premature infant with bronchopulmonary dysplasia and COVID-19 (Kalyanaraman, M. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Cardiac dysfunction and thrombocytopenia-associated multiple organ failure inflammation phenotype in a severe paediatric case of COVID-19 (Latimer, G. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Focal Cerebral Arteriopathy in a Pediatric Patient with COVID-19 (Mirzaee, S. M. M. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Partial seizure due to COVID19 infection in an infant (Nateghian, A.; Anvari, S., 2020)	1	0	0
Characteristic of COVID-19 infection in pediatric patients: early findings from two Italian Pediatric Research Networks (Parri, N. <i>et al.</i> , 2020)	2	0	0
Status epilepticus as a first presentation of COVID-19 infection in a 3 years old boy; Case report and review the literature (Saeed, A.; Shorafa, E., 2020)	1	0	0
COVID-19 Infection Presenting as Acute-Onset Focal Status Epilepticus (Swarz, J. A. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0

Estudo (autor, ano)	Início da ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica		
	Número de pacientes – Fase aguda da COVID-19	Número de pacientes – Fase pós-COVID-19	Número de pacientes – Fase aguda e pós-COVID-19
Epidemiologic and clinical characteristics of 10 children with coronavirus disease 2019 in Changsha, China (Tan, Y.-p.; Tan, B.-y.; Pan, J. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0
Severe cortical damage associated with COVID-19 case report (Zombori, L. <i>et al.</i> , 2020)	1	0	0

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A TAB. 7 apresenta uma relação completa de todos os artigos apresentando casos de pacientes adultos com COVID-19 confirmada e manifestação de crises durante ou após a infecção incluídos na metanálise, constando os correspondentes autores, mês e ano de publicação *online* de cada artigo, o desenho de cada estudo e o número desses casos analisados em cada um dos estudos.

**Tabela 7** – Relação de artigos com casos de pacientes adultos sem histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva, com diagnóstico de COVID-19 confirmado, e que manifestaram crises convulsivas em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção, e de adultos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva, com diagnóstico de COVID-19 confirmado, e que apresentaram recrudescimento das crises na vigência da infecção ou no período pós-infeccioso. São mostrados nesta tabela os autores, o mês e ano de publicação *online*, o desenho de cada estudo e o número (N) de casos pertinentes de cada estudo. Todos os artigos foram publicados na literatura durante o período de dezembro de 2019 até dezembro de 2020.

Autores	Mês/Ano de Publicação <i>online</i>	Desenho do Estudo	N de Casos
Abdulsalam, M. A.; Abdulsalam, A. J.; Shehab, D.	julho/2020	Relato de Caso	1
Anand, P. <i>et al.</i>	julho/2020	Série de Casos	7
Anand, P. <i>et al.</i>	agosto/2020	Série de Casos	8
Anand, P. <i>et al.</i>	novembro/2020	Relato de Casos	2
Anzalone, N. <i>et al.</i>	junho/2020	Carta aos Editores (Relato de Caso)	1
Atakla, H. G. <i>et al.</i>	junho/2020	Relato de Caso	1
Atere, M. <i>et al.</i>	maio/2020	Relato de Caso	1
Balloy, G. <i>et al.</i>	maio/2020	Carta ao Editor (Relato de Caso)	1
Benameur, K. <i>et al.</i>	setembro/2020	Relato de Casos	2
Bernard-Valnet, R. <i>et al.</i>	maio/2020	Relato de Caso	1
Besnard, S. <i>et al.</i>	novembro/2020	Série de Casos	17
Bolaji, P. <i>et al.</i>	agosto/2020	Relato de Caso	1

<b>Autores</b>	<b>Mês/Ano de Publicação online</b>	<b>Desenho do Estudo</b>	<b>N de Casos</b>
Borroni, B. <i>et al.</i>	outubro/2020	Relato de Casos	2
Canham, L. J. W. <i>et al.</i>	julho/2020	Série de Casos	5
Carroll, E. <i>et al.</i>	setembro/2020	Relato de Caso	1
Chen, W. <i>et al.</i>	agosto/2020	Comunicação Curta (Relato de Casos)	3
Chougar, L. <i>et al.</i>	julho/2020	Série de Casos	16
Chougar, L. <i>et al.</i>	agosto/2020	Relato de Caso	1
Degeneffe, A. <i>et al.</i>	junho/2020	Relato de Casos	1
Delorme, C. <i>et al.</i>	agosto/2020	Comunicação Curta (Relato de Casos)	2
Demir, G. <i>et al.</i>	setembro/2020	Relato de Caso	1
Dharsandiya, M. <i>et al.</i>	agosto/2020	Relato de Caso	1
Dixon, L. <i>et al.</i>	maio/2020	Relato de Caso	1
Dono, F. <i>et al.</i>	novembro/2020	Relato de Caso	1
Doo, F. X. <i>et al.</i>	julho/2020	Relato de Casos	1
Duong, L.; Xu, P.; Liu, A.	abril/2020	Carta ao Editor (Relato de Casos)	1
Efe, I. E. <i>et al.</i>	maio/2020	Relato de Caso	1
Elgamasy, S. <i>et al.</i>	junho/2020	Relato de Caso	1
Emami, A. <i>et al.</i>	setembro/2020	Relato de Casos	3
Etemadifar, M. <i>et al.</i>	setembro/2020	Relato de Caso	1
Farhadian, S. <i>et al.</i>	junho/2020	Relato de Caso	1
Fasano, A. <i>et al.</i>	maio/2020	Relato de Caso	1
Fraiman, P. <i>et al.</i>	setembro/2020	Relato de Caso	1
Franke, C. <i>et al.</i>	dezembro/2020	Comunicação Curta	7
Frontera, J. A.; Sabadia, S.; Lalchan, R. <i>et al.</i>	outubro/2020	Estudo Observacional Multicêntrico Prospectivo	74
Galanopoulou, A. S.; Ferastraoaru, V.; Correa, D. J. <i>et al.</i>	maio/2020	Relatório Preliminar	14
García-Moncó, J. C. <i>et al.</i>	setembro/2020	Estudo transversal com coleta de dados prospectiva	6
Garcia Rodriguez, A. <i>et al.</i>	outubro/2020	Relato de Caso	1
Gaughan, M. <i>et al.</i>	setembro/2020	Relato de Casos	2
Ghosh, R. <i>et al.</i>	agosto/2020	Relato de Caso	1
Gómez-Enjuto, S. <i>et al.</i>	junho/2020	Carta Clínica (Relato de Caso)	1
Grimaldi, S. <i>et al.</i>	julho/2020	Relato de Caso	1
Guadarrama-Ortiz, P. <i>et al.</i>	setembro/2020	Carta ao Editor (Relato de Caso)	1
Haddad, S. <i>et al.</i>	maio/2020	Relato de Caso	1
Haider, A. <i>et al.</i>	outubro/2020	Relato de Caso	1
Hamidi, A. <i>et al.</i>	julho/2020	Relato de Caso	1
Handa, R. <i>et al.</i>	setembro/2020	Relato de Caso	1
Hepburn, M. <i>et al.</i>	maio/2020	Relato de Casos	2

<b>Autores</b>	<b>Mês/Ano de Publicação online</b>	<b>Desenho do Estudo</b>	<b>N de Casos</b>
Ho, K. S. <i>et al.</i>	outubro/2020	Relato de Caso	1
Hosseini, A. A. <i>et al.</i>	junho/2020	Carta ao Editor (Relato de Casos)	2
Hussain, S. <i>et al.</i>	agosto/2020	Relato de Caso	1
Hussein, O.; Elazim, A. A.; Torbey, M. T.	setembro/2020	Comunicação Curta (Relato de Caso)	1
Hwang, S. T. <i>et al.</i>	novembro/2020	Relato de Casos	3
Iltaf, S.; Fatima, M.; Salman, S. <i>et al.</i>	agosto/2020	Estudo Observacional Retrospectivo Transversal	1
Kadono, Y. <i>et al.</i>	junho/2020	Carta Clínica (Relato de Caso)	1
Karimi, N.; Razavi, A. S.; Rouhani, N.	março/2020	Relato de Caso	1
Khan, Z. <i>et al.</i>	novembro/2020	Relato de Caso	1
Khoo, A. <i>et al.</i>	julho/2020	Carta (Relato de Caso)	1
Kihira, S. <i>et al.</i>	agosto/2020	Relato de Casos	1
Klein, D. E. <i>et al.</i>	maio/2020	Relato de Caso	1
Koutroumanidis, M.; Gratwicke, J.; Sharma, S. <i>et al.</i>	outubro/2020	Estudo Observacional Retrospectivo	4
Le Guennec, L. <i>et al.</i>	julho/2020	Comunicação Breve (Relato de Caso)	1
Lester, J. <i>et al.</i>	novembro/2020	Carta ao Editor (Relato de Caso)	1
Llansó, L.; Urra, X.	agosto/2020	Relato de Caso	1
Lo Monaco, M. R. <i>et al.</i>	junho/2020	Relato de Caso	1
López Pérez, V. <i>et al.</i>	julho/2020	Caso Clínico (Relato de Caso)	1
Louis, S. <i>et al.</i>	agosto/2020	Estudo de coorte retrospectivo	3
Lu, L.; Xiong, W.; Liu, D. <i>et al.</i>	abril/2020	Comunicação Breve (estudo multicêntrico retrospectivo)	2
Lyons, S. <i>et al.</i>	junho/2020	Carta Clínica (Relato de Caso)	1
Mao, L.; Jin, H.; Wang, M. <i>et al.</i>	abril/2020	Série de Casos Retrospectiva	1
Mas Serrano, M. <i>et al.</i>	maio/2020	Carta ao Editor (Relato de Casos)	2
Monti, G. <i>et al.</i>	julho/2020	Carta Clínica (Relato de Caso)	1
Morassi, M. <i>et al.</i>	maio/2020	Comunicação Original (Série de Casos Retrospectiva)	1
Moriguchi, T. <i>et al.</i>	abril/2020	Relato de Caso	1
Muccioli, L. <i>et al.</i>	agosto/2020	Relato de Caso	1
Neshin, S. A. S. <i>et al.</i>	agosto/2020	Carta ao Editor (Relato de Caso)	1
Neumann, B.; Schmidbauer, M. L. <i>et al.</i>	agosto/2020	Carta ao Editor (Série de Casos Observacional Multicêntrica)	6
Nollace, L. <i>et al.</i>	setembro/2020	Série de Casos	1
Nwajei, F. <i>et al.</i>	outubro/2020	Relato de Casos e uma Revisão da Literatura	1
Parauda, S. C. <i>et al.</i>	julho/2020	Comunicação Clínica Curta (Relato de Casos)	2
Pasini, E. <i>et al.</i>	julho/2020	Carta ao Editor (Série de Casos)	1

<b>Autores</b>	<b>Mês/Ano de Publicação online</b>	<b>Desenho do Estudo</b>	<b>N de Casos</b>
Peña-Salazar, C. <i>et al.</i>	julho/2020	Carta ao Editor (Relato de Caso)	1
Rábano-Suárez, P. <i>et al.</i>	maio/2020	Relato de Casos	3
Radmanesh, A.; Derman, A.; Ishida, K.	maio/2020	Carta ao Editor (Relato de Caso)	1
Rgeeb, A.; Al-Mudhafer, S.; Al-Saffar, H. A.	julho/2020	Relato de Caso	1
Romero-Sánchez, C. M.; Díaz-Maroto, I.; Fernández-Díaz, E. <i>et al.</i>	junho/2020	Estudo Observacional Retrospectivo	9
Ros-Castelló, V. <i>et al.</i>	agosto/2020	Relato de Caso	1
Roy-Gash, F. <i>et al.</i>	julho/2020	Carta de Pesquisa (Relato de Caso)	1
Safdarian, A. R.; Momenzadeh, K. <i>et al.</i>	novembro/2020	Relato de Caso	1
Santos de Lima, F.; Issa, N.; Seibert, K. <i>et al.</i>	novembro/2020	Carta (Estudo de Coorte Observacional Retrospectivo)	4
Sattar, S. B. A. <i>et al.</i>	setembro/2020	Relato de Caso	1
Shawkat, A. <i>et al.</i>	junho/2020	Relato de Caso	1
Shekhar, R. <i>et al.</i>	agosto/2020	Série de Casos Retrospectiva	4
Skorin, I. <i>et al.</i>	outubro/2020	Comunicação Curta (Estudo Observacional Prospectivo Multicêntrico)	4
Sohal, S.; Mansur, M.	maio/2020	Relato de Caso	1
Somani, S.; Pati, S. <i>et al.</i>	junho/2020	Breve Comunicação (Relato de Casos)	2
Sun, M.; Ruan, X.; Li, Y. <i>et al.</i>	outubro/2020	Estudo de Pesquisa Observacional Retrospectivo	23
Thu, S. S.; Matin, N.; Levine, S. R.	julho/2020	Relato de Caso	1
Torres-Macho, J. <i>et al.</i>	setembro/2020	Estudo Observacional Retrospectivo	8
Varatharaj, A. <i>et al.</i>	junho/2020	Estudo Sistemático de Vigilância Nacional	1
Vásquez-Colina, A.	maio/2020	Relato de Caso	1
Vespignani, H. <i>et al.</i>	julho/2020	Comunicação Breve (Estudo de Coorte Observacional Retrospectivo)	3
Vollono, C. <i>et al.</i>	abril/2020	Relato de Caso	1
Westhoff, T. H. <i>et al.</i>	agosto/2020	Relato de Caso	1
Young, M. J. <i>et al.</i>	julho/2020	Relato de Caso	1
Zanin, L. <i>et al.</i>	maio/2020	Relato de Caso	1
<b>Total</b>			<b>328</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Da mesma forma, a TAB. 8 apresenta uma relação completa de todos os artigos apresentando casos de pacientes pediátricos com o diagnóstico de COVID-19 confirmado e manifestação de crises durante ou após a infecção incluídos na metanálise, constando os correspondentes autores, mês e ano de publicação *online*



de cada artigo, o desenho de cada estudo e o número desses casos analisados em cada um dos estudos.

**Tabela 8** – Relação de artigos com casos de pacientes pediátricos sem histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva, com diagnóstico de COVID-19 confirmado, e que manifestaram crises convulsivas em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção, e de pediátricos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva, com diagnóstico de COVID-19 confirmado, e que apresentaram recrudescimento das crises na vigência da infecção ou no período pós-infeccioso. São mostrados nesta tabela os autores, o mês e ano de publicação *online*, o desenho de cada estudo e o número (N) de casos pertinentes de cada estudo. Todos os artigos foram publicados na literatura durante o período de dezembro de 2019 até dezembro de 2020.

<b>Autores</b>	<b>Mês/Ano de Publicação <i>online</i></b>	<b>Desenho do Estudo</b>	<b>N de Casos</b>
Ayatollahi, P.; Tarazi, A.; Wennberg, R.	setembro/2020	Carta ao Editor (Relato de Caso)	1
Brisca, G. <i>et al.</i>	dezembro/2020	Correspondência (Relatos de Casos)	2
Cai, X. <i>et al.</i>	maio/2020	Relato de Casos	2
Canham, L. J. W. <i>et al.</i>	julho/2020	Série de Casos	1
De Farias, E. C. F.; Justino, M. C. A.; De Mello, M. L. F. M. F.	agosto/2020	Relato de Caso	1
Emami, A. <i>et al.</i>	setembro/2020	Relato de Casos	2
Enner, S. <i>et al.</i>	junho/2020	Carta Clínica (Relato de Caso)	1
Farley, M.; Zuberi, J.	julho/2020	Relato de Caso	1
García-Howard, M. <i>et al.</i>	agosto/2020	Relato de Caso	1
Kalyanaraman, M. <i>et al.</i>	agosto/2020	Carta ao Editor (Relato de Caso)	1
Latimer, G. <i>et al.</i>	maio/2020	Relato de Caso	1
Mirzaee, S. M. M. <i>et al.</i>	junho/2020	Carta de Pesquisa (Relato de Caso)	1
Nateghian, A.; Anvari, S.	agosto/2020	Relato de Caso	1
Parri, N. <i>et al.</i>	junho/2020	Comunicação Curta (Estudo de Coorte Observacional Retrospectivo)	2
Saeed, A.; Shorafa, E.	setembro/2020	Relato de Caso e Revisão da Literatura	1
Swarz, J. A. <i>et al.</i>	julho/2020	Correspondência (Relato de Caso)	1
Tan, Y.-p.; Tan, B.-y.; Pan, J. <i>et al.</i>	abril/2020	Série de Casos Retrospectiva	1
Zombori, L. <i>et al.</i>	novembro/2020	Comunicação Curta (Relato de Caso)	1
<b>Total</b>			<b>22</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

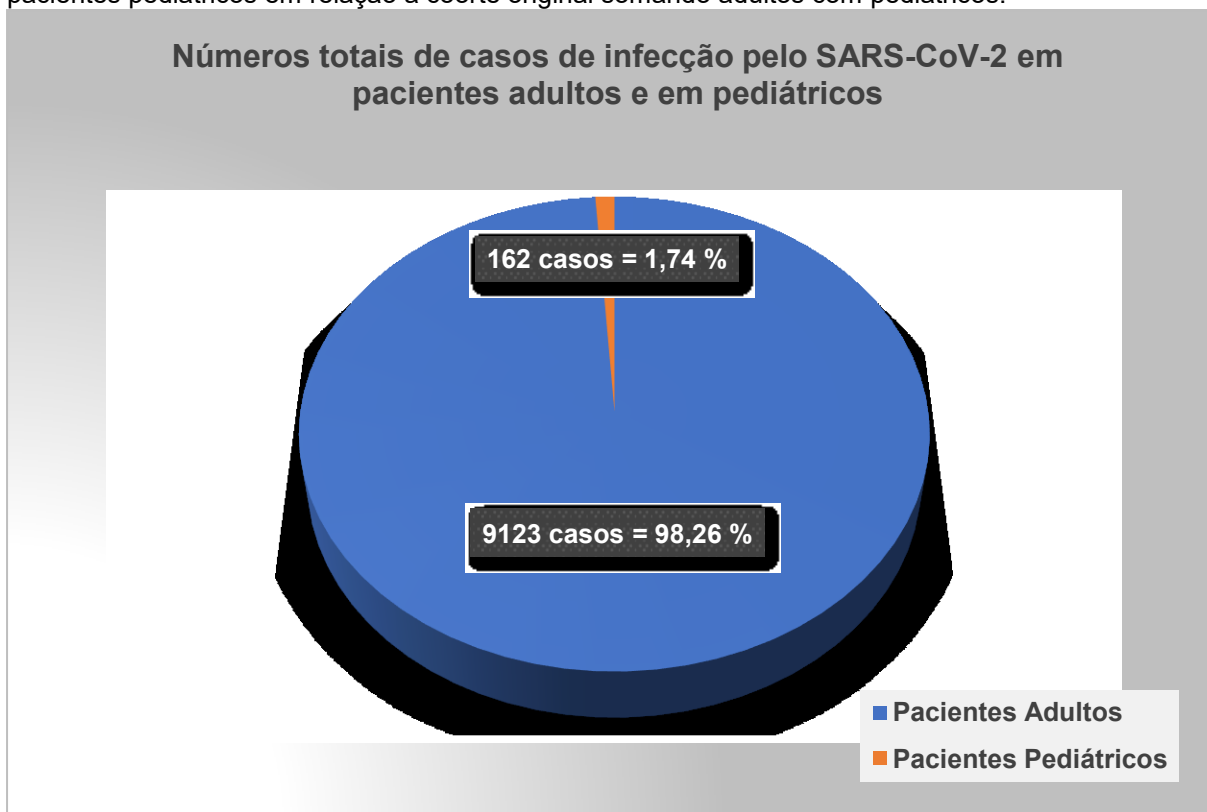
Os apêndices A, B, C e D mostram novamente os títulos de todos os estudos relatando casos de pacientes adultos e pediátricos com COVID-19 confirmada e manifestação de crises na fase aguda ou após a infecção incluídos para a metanálise.

Além disso, os APÊNDICES A e B mostram também as seguintes informações extraídas dos artigos: as comorbidades apresentadas por esses pacientes em cada estudo; as prováveis causas para a manifestação da crise por cada um desses pacientes; e o desfecho apresentado por estes em cada estudo (alta hospitalar, óbito, permanece internado (PI) ou desfecho não relatado). E os APÊNDICES C e D apresentam estas outras informações também extraídas dos artigos: os sintomas e complicações neurológicos e não-neurológicos apresentados por esses pacientes durante a fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2, em cada estudo; o número de casos fatais entre esses pacientes por estudo; e o tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado por cada um desses pacientes na vigência da infecção ou após se recuperar da infecção, em cada estudo.

#### 4.3 Coortes formadas e suas frequências em relação à coorte original

A partir dos 122 artigos de relatos de casos, séries de casos e estudos de coorte observacionais retrospectivos e prospectivos incluídos para esta metanálise, obteve-se uma coorte de 9285 casos de infecção pelo SARS-CoV-2 no total. Dessa totalidade, 9123 casos (98,26 %) eram de pacientes adultos e 162 casos (1,74 %) eram de pacientes pediátricos, como mostrado no Gráfico 1.

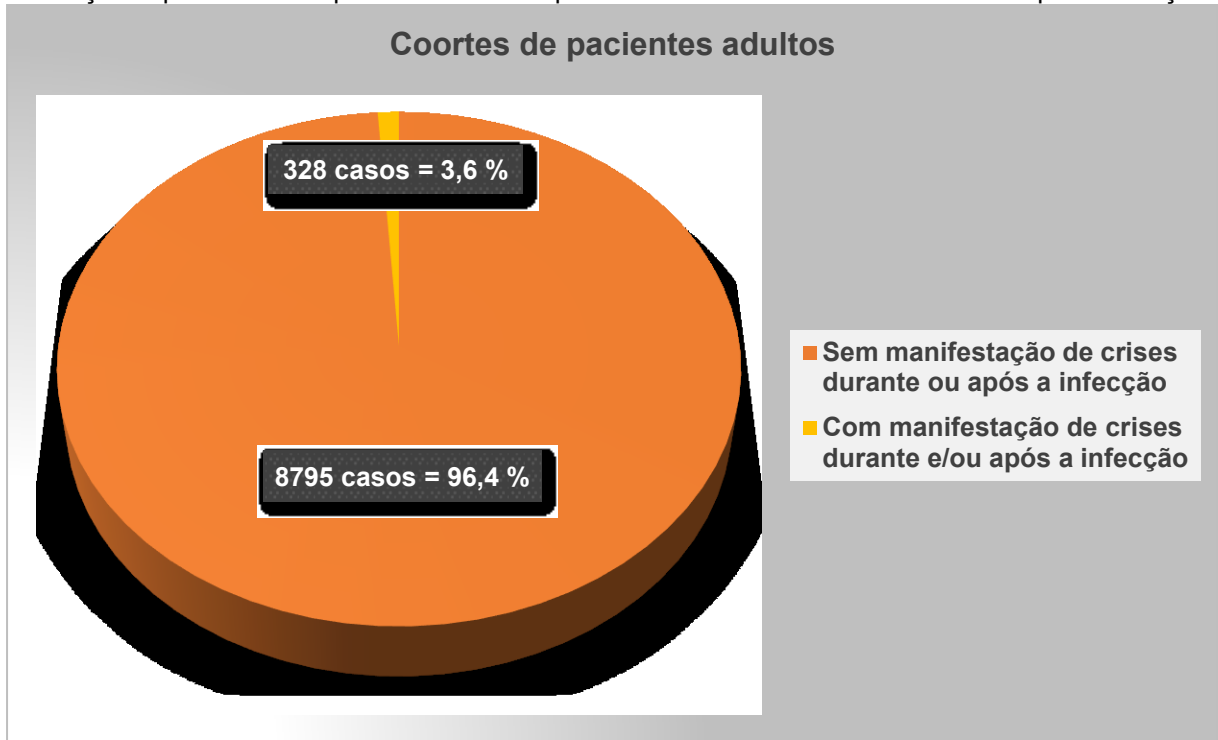
**Gráfico 1** – Números totais de casos de infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes adultos e em pacientes pediátricos em relação à coorte original somando adultos com pediátricos.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

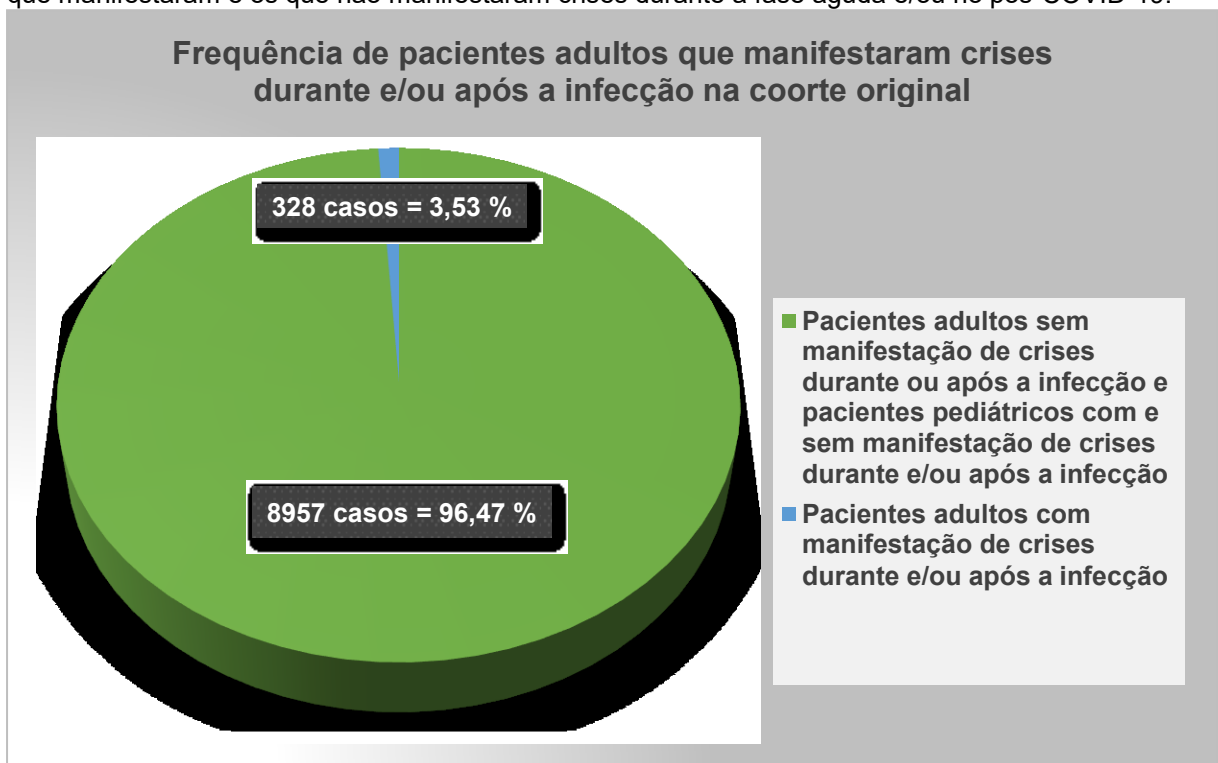
Somando-se os números de casos na TAB. 7, identificou-se 328 pacientes adultos que manifestaram crises durante a fase aguda e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2, o que corresponde a uma frequência de cerca de 3,6 % da coorte de 9123 casos de pacientes adultos e a uma frequência de 3,53 % da coorte original de 9285 casos, conforme mostram os Gráficos 2 e 3, respectivamente.

**Gráfico 2** – Quantitativo de pacientes adultos que manifestaram crises durante a fase aguda e/ou após a infecção e quantitativo de pacientes adultos que não manifestaram crises durante ou após a infecção.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

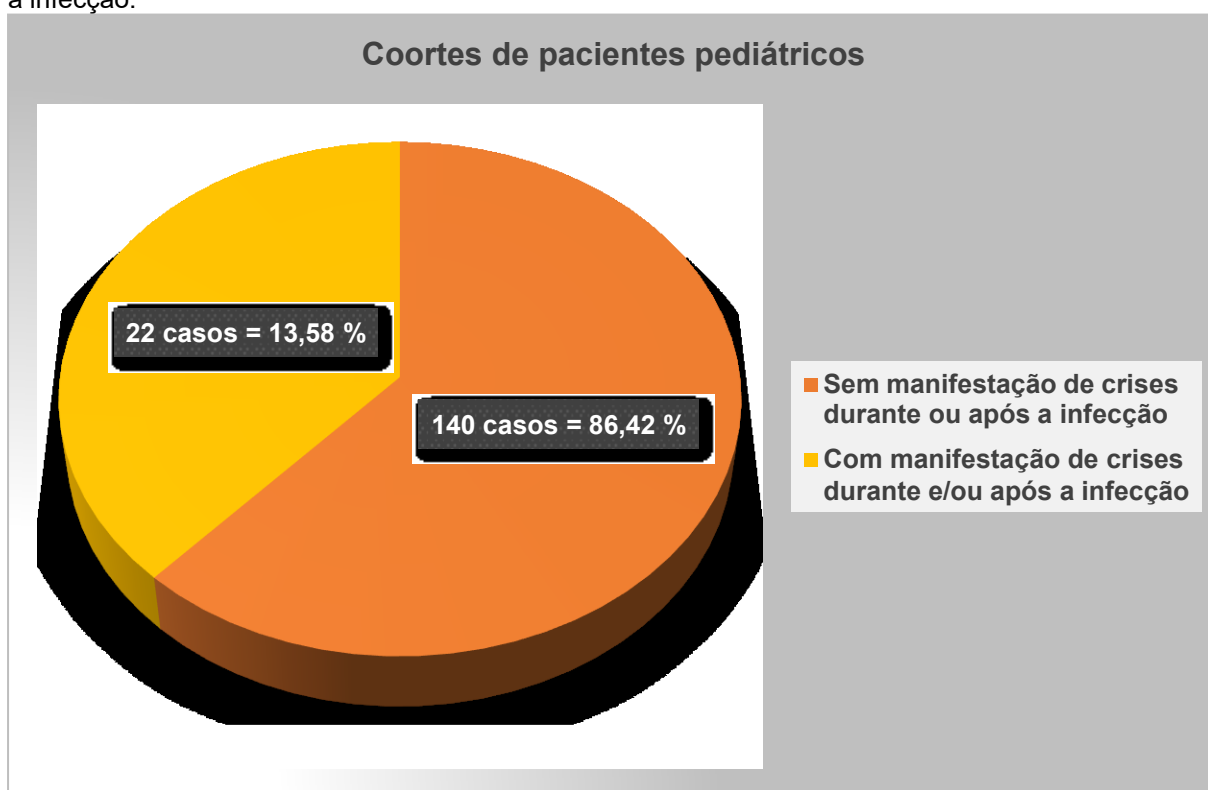
**Gráfico 3** – Quantitativo de pacientes adultos que manifestaram crises durante a fase aguda e/ou no período pós-infeccioso e quantitativo de pacientes adultos que não manifestaram crises durante e/ou após a infecção em conjunto com todos os 162 pacientes pediátricos da coorte original, incluindo os que manifestaram e os que não manifestaram crises durante a fase aguda e/ou no pós-COVID-19.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

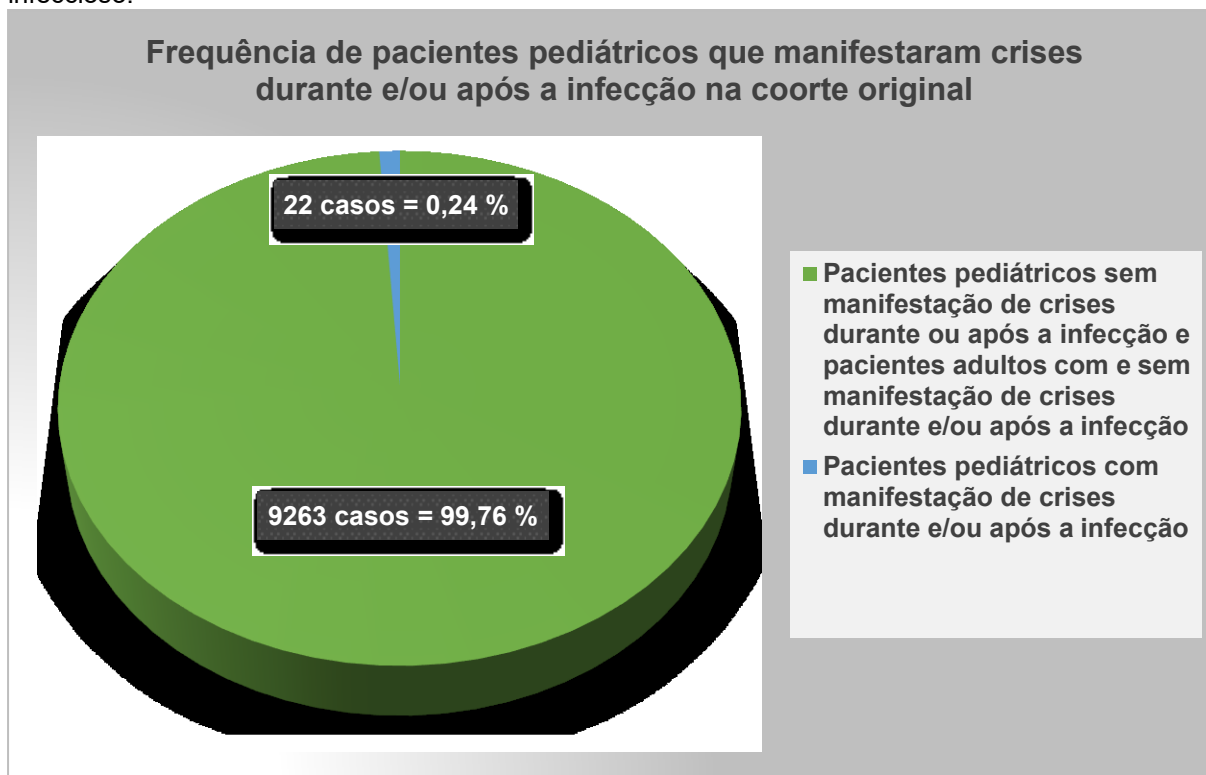
E somando-se os números de casos na TAB. 8, identificou-se 22 pacientes pediátricos que apresentaram crises durante a infecção pelo vírus e/ou na fase pós-COVID-19, o que equivale a uma frequência de aproximadamente 13,58 % da coorte de 162 casos de pacientes pediátricos e a uma frequência de 0,24 % da coorte inicial de 9285 casos, de acordo com os Gráficos 4 e 5, respectivamente.

**Gráfico 4** – Quantitativo de pacientes pediátricos que manifestaram crises durante a fase aguda e/ou após a infecção e quantitativo de pacientes pediátricos que não manifestaram crises durante ou após a infecção.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

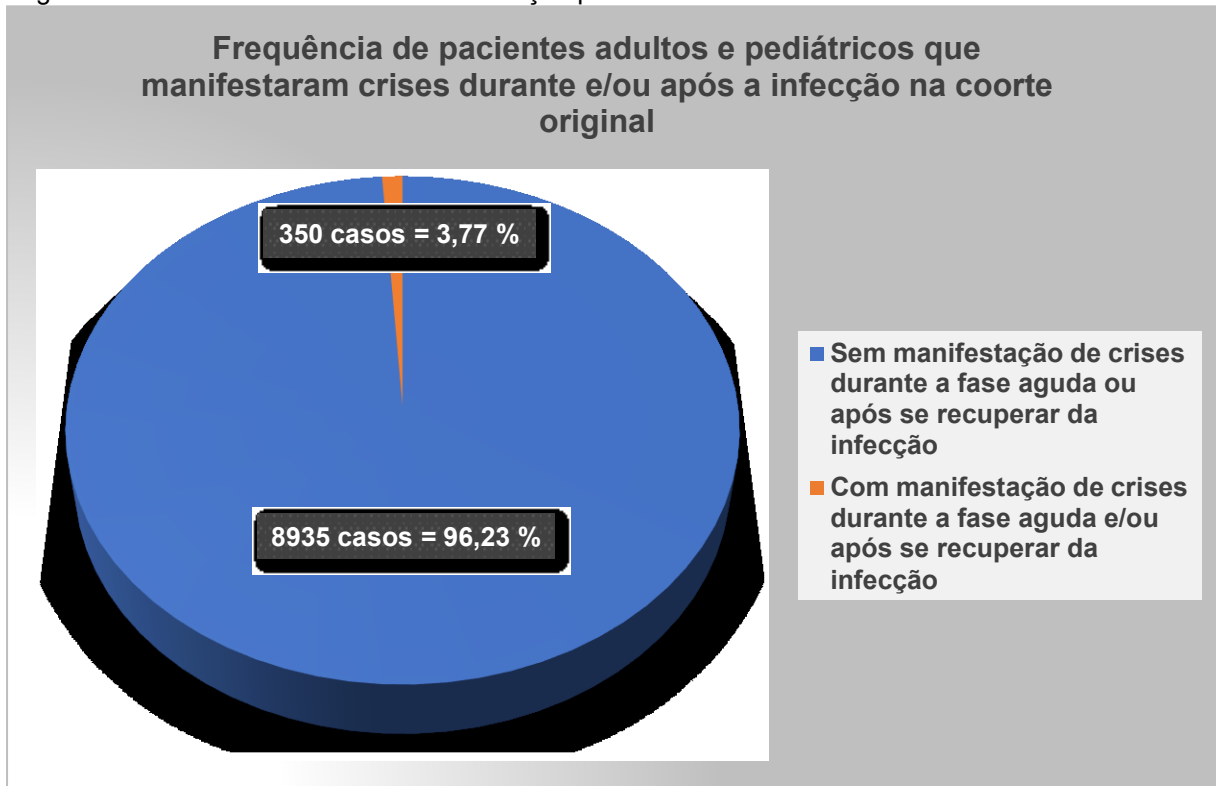
**Gráfico 5** – Quantitativo de pacientes pediátricos que manifestaram crises durante a fase aguda e/ou no período pós-COVID-19 e quantitativo de pacientes pediátricos que não manifestaram crises durante e/ou após a infecção em conjunto com todos os 9123 pacientes adultos da coorte original, incluindo os que manifestaram e os que não manifestaram crises durante a fase aguda e/ou no período pós-infeccioso.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Em ambos os grupos de 328 pacientes adultos e 22 pacientes pediátricos havia tanto pacientes com história prévia como pacientes sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva que manifestaram crises em vigência da infecção ou no período pós-infeccioso, formando uma coorte de 350 pacientes com o diagnóstico de COVID-19 confirmado e que preencheram o critério citado acima, um quantitativo que corresponde a uma frequência de aproximadamente 3,77 % da coorte original de 9285 casos, de acordo com o Gráfico 6. Os dados relativos a todos esses 350 pacientes foram extraídos dos artigos e estão registrados nas TABS. 3 a 8 e nos APÊNDICES A, B, C e D. Os dados que foram extraídos estão especificados na seção 3.6 da Metodologia.

**Gráfico 6** – Quantitativo total de pacientes adultos e pediátricos que apresentaram crises convulsivas ou epilépticas durante a fase aguda e/ou após se recuperarem da infecção e quantitativo de pacientes adultos e pediátricos que não apresentaram crises durante e/ou após a infecção em relação à coorte original de 9285 casos confirmados de infecção pelo SARS-CoV-2.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

#### 4.4 Dados epidemiológicos

Quanto à frequência em número de artigos de relatos de casos, séries de casos e de estudos de coorte observacionais retrospectivos e prospectivos publicados por país, 37 dos 122 artigos incluídos para a metanálise foram publicados pelos Estados Unidos da América (EUA) (30,33 %). Outros 13 foram publicados pela Itália (10,66 %), outros 12 artigos pela Espanha (9,84 %), 10 pela França (8,2 %), 8 pela Inglaterra ou Reino Unido como um todo (6,56 %), 8 pelo Irã (6,56 %), 5 pela China (4,1 %), 4 pela Alemanha (3,28 %), 3 pela Índia (2,46 %), 1 pelos EUA e Irã juntos (0,82 %) e os outros 21 restantes foram publicados por outros 16 países pertencentes à Europa, à África, à América do Norte, América Central, América do Sul, à Ásia, ao Reino Unido e ao Oriente Médio, conforme mostrado na TAB. 9 e representado no Gráfico 7.

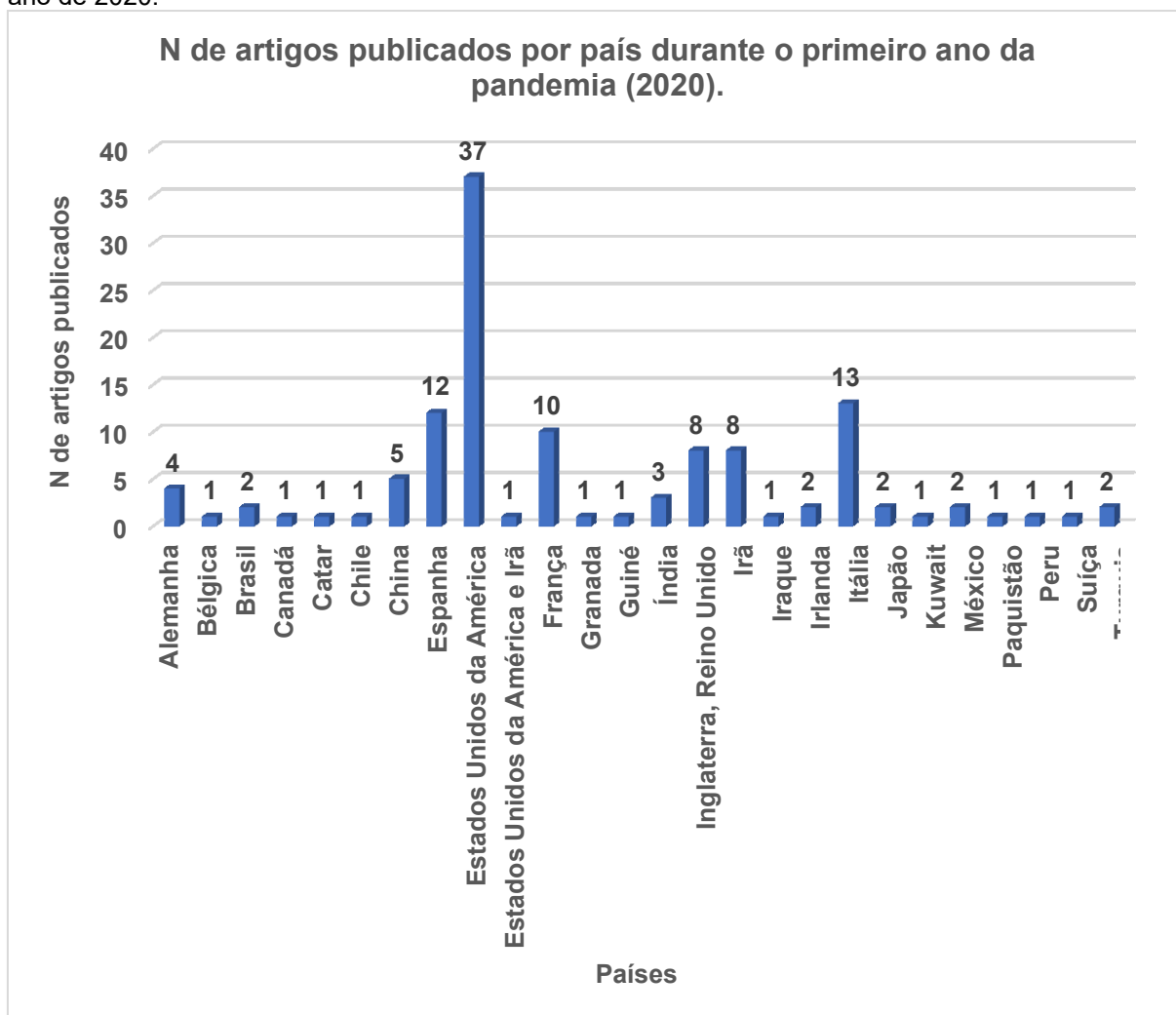
**Tabela 9** – Frequência em número e porcentagem de artigos relatando casos de pacientes adultos e pediátricos com COVID-19 confirmada que manifestaram crises epilépticas durante a fase aguda e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2 publicados por país.

<b>País</b>	<b>N de artigos</b>	<b>% de artigos</b>
Alemanha	4	3,28
Bélgica	1	0,82
Brasil	2	1,64
Canadá	1	0,82
Catar	1	0,82
Chile	1	0,82
China	5	4,10
Espanha	12	9,84
Estados Unidos da América	37	30,33
Estados Unidos da América e Irã	1	0,82
França	10	8,20
Granada	1	0,82
Guiné	1	0,82
Índia	3	2,46
Inglaterra, Reino Unido	8	6,56
Irã	8	6,56
Iraque	1	0,82
Irlanda	2	1,64
Itália	13	10,66
Japão	2	1,64
Kuwait	1	0,82
México	2	1,64
Paquistão	1	0,82
Peru	1	0,82
Suíça	1	0,82
Turquia	2	1,64
<b>Total</b>	<b>122</b>	<b>100,00</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).



**Gráfico 7** – Representação em barras verticais do número de artigos publicados por país relatando casos de pacientes adultos e pediátricos com o diagnóstico de COVID-19 confirmado e que apresentaram crises durante a fase aguda e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2 ao longo de todo o ano de 2020.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Quanto ao número de casos de pacientes adultos e de pacientes pediátricos relatados nos artigos publicados por cada país, EUA, França, Espanha, China, Inglaterra e Reino Unido como um todo, Itália, Alemanha e Irã, nesta ordem, foram os países com mais casos relatados e publicados. Conforme a TAB. 12, 149 (45,43 %) do total de 328 casos de pacientes adultos, e 4 (18,18 %) do total de 22 casos de pacientes pediátricos eram provenientes dos 37 artigos publicados pelos EUA. Outros 44 (13,41 %) do total de casos de pacientes adultos foram descritos nos 10 artigos publicados pela França. Outros 34 casos (10,37 %) de adultos e 1 (4,55 %) de paciente pediátrico foram relatados nos 12 artigos publicados pela Espanha. E 26 casos (7,93 %) de adultos e 3 (13,64 %) de pediátricos eram provenientes dos 5

artigos publicados pela China. Os dados de todos os outros países também estão mostrados na TAB. 10.

**Tabela 10** – Frequência em número e porcentagem de casos de pacientes adultos, de casos de pacientes pediátricos e do total de casos (pacientes adultos e pediátricos) relatados no total de artigos publicados por cada país.

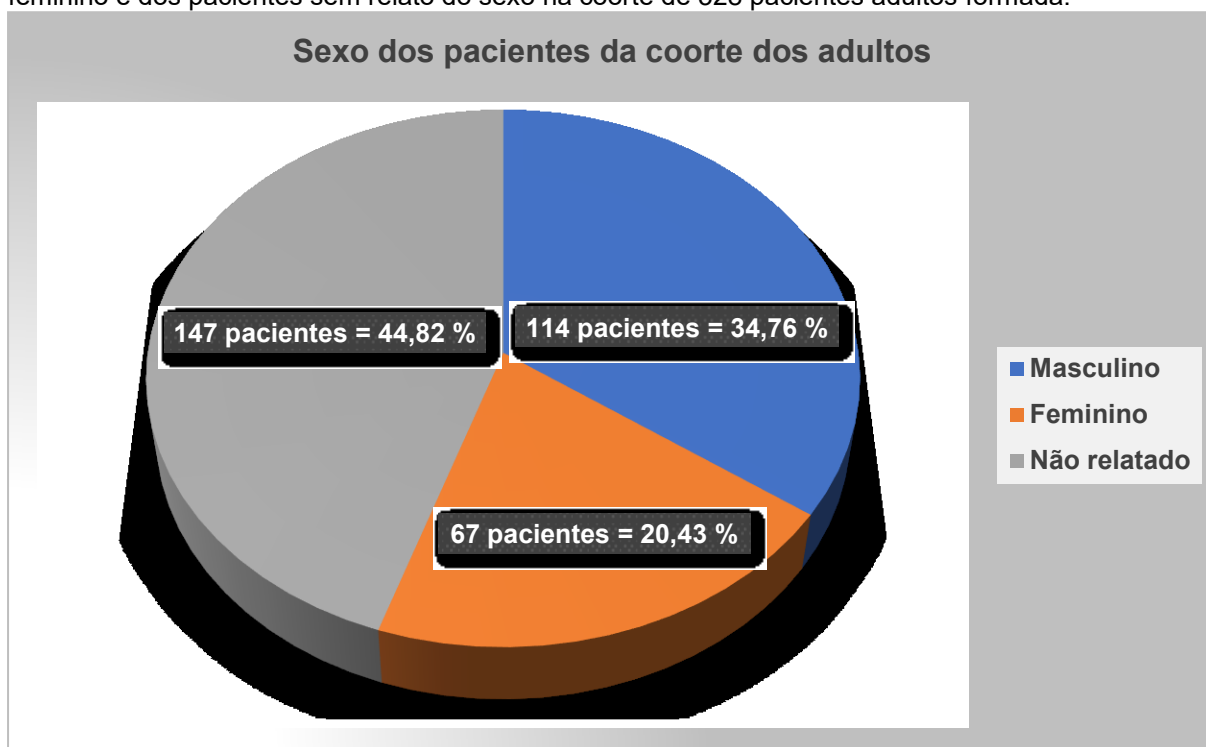
Países	N de casos de pacientes adultos	% de casos de pacientes adultos	N de casos de pacientes pediátricos	% de casos de pacientes pediátricos	N total de casos	% do N total de casos
Alemanha	15	4,57	0	0	15	4,29
Bélgica	1	0,30	0	0	1	0,29
Brasil	1	0,30	1	4,55	2	0,57
Canadá	0	0	1	4,55	1	0,29
Catar	1	0,30	0	0	1	0,29
Chile	4	1,22	0	0	4	1,14
China	26	7,93	3	13,64	29	8,29
Espanha	34	10,37	1	4,55	35	10,00
Estados Unidos da América	149	45,43	4	18,18	153	43,71
Estados Unidos da América e Irã	1	0,30	0	0	1	0,29
França	44	13,41	0	0	44	12,57
Granada	0	0	1	4,55	1	0,29
Guiné	1	0,30	0	0	1	0,29
Índia	3	0,91	0	0	3	0,86
Inglaterra, Reino Unido	15	4,57	2	9,09	17	4,86
Irã	7	2,13	5	22,73	12	3,43
Iraque	1	0,30	0	0	1	0,29
Irlanda	3	0,91	0	0	3	0,86
Itália	12	3,66	4	18,18	16	4,57
Japão	2	0,61	0	0	2	0,57
Kuwait	1	0,30	0	0	1	0,29
México	2	0,61	0	0	2	0,57
Paquistão	1	0,30	0	0	1	0,29
Peru	1	0,30	0	0	1	0,29
Suíça	1	0,30	0	0	1	0,29
Turquia	2	0,61	0	0	2	0,57
<b>Total</b>	<b>328</b>	<b>100,00</b>	<b>22</b>	<b>100,00</b>	<b>350</b>	<b>100,00</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

#### 4.5 Características demográficas

De todos os 328 pacientes adultos estudados, 147 (44,82 %) não tiveram nem o sexo nem a idade relatados. Dos 181 pacientes restantes (55,18 %), 67 (20,43 %) eram do sexo feminino e 114 do sexo masculino (34,76 %). Esses dados estão melhor representados no Gráfico 8.

**Gráfico 8** – Frequência em número e porcentagem dos pacientes de sexo masculino, dos de sexo feminino e dos pacientes sem relato do sexo na coorte de 328 pacientes adultos formada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

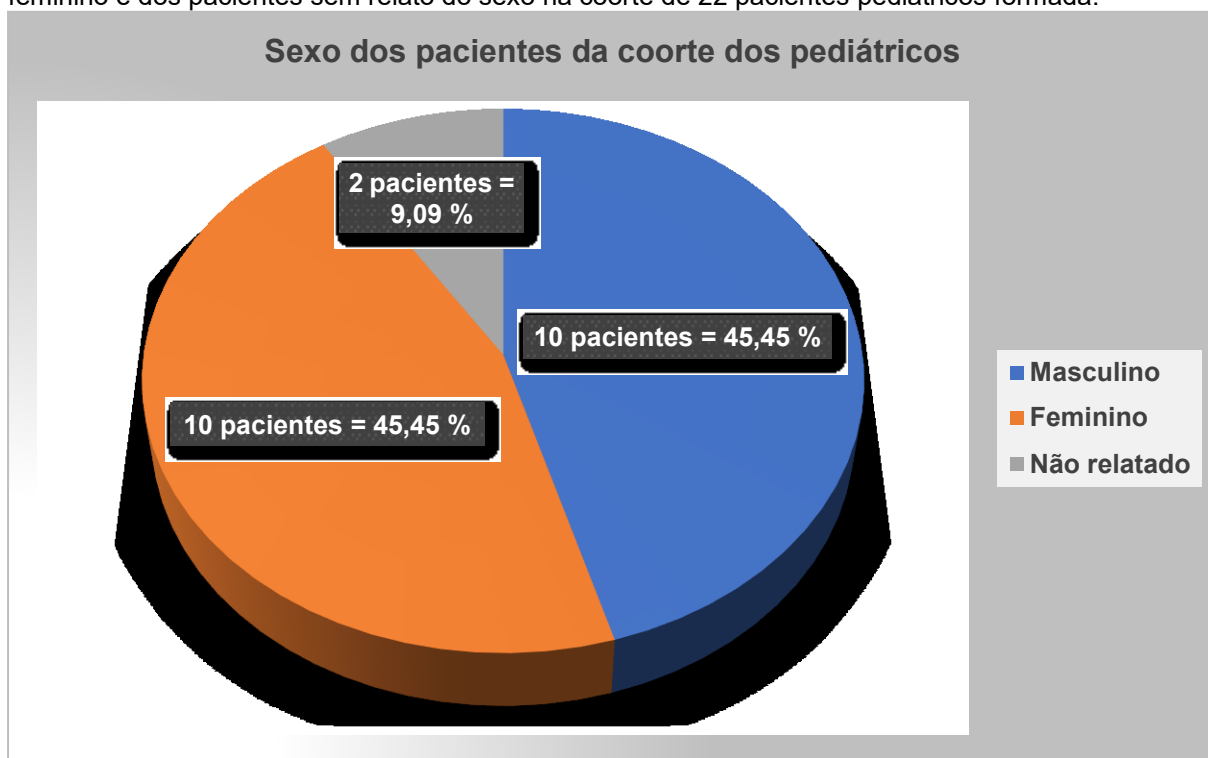
A etnia só foi registrada em 10 casos (3,05 %): 4 mulheres afrodescendentes ou afro-americanas (1,22 %), 2 homens afrodescendentes ou afro-americanos (0,61 %), 1 mulher caucasiana (0,30 %) e 3 homens caucasianos (0,91 %) (TAB. 3). Para outros 3 casos (0,91 %) da coorte dos adultos, provenientes do estudo conduzido por Shekhar *et al.* (2020), os pacientes foram descritos como americanos nativos, quanto a sua etnia. Entretanto, dado que “americano nativo” não representa uma etnia clara e definida, para a presente metanálise, considerou-se que a real etnia desses 3 pacientes não foi relatada no estudo.

Para 177 casos (53,96 %) da coorte dos adultos, a idade não foi relatada. Conforme a TAB. 11, no momento do diagnóstico da COVID-19, para os 151 casos

(46,04 %) restantes, cuja idade foi relatada nos artigos, a média de idade dos casos foi de 58,54 anos, com desvio-padrão amostral de 15,96, variando de 20, como idade mínima, a 88 anos, como idade máxima. E a mediana da idade dos casos foi de 62 anos (TAB. 11).

De todos os 22 pacientes pediátricos estudados, 2 deles (9,09 %) não tiveram nem o sexo, nem a idade, relatados. Dos 20 pacientes restantes (90,91 %), 10 eram do sexo feminino (45,45 %) e 10 do sexo masculino (45,45 %). Esses dados estão melhor representados no Gráfico 9.

**Gráfico 9** – Frequência em número e porcentagem dos pacientes de sexo masculino, dos de sexo feminino e dos pacientes sem relato do sexo na coorte de 22 pacientes pediátricos formada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A etnia foi registrada em apenas 2 casos (9,09 %): 1 bebê do sexo feminino afrodescendente ou afro-americano de 7 meses (4,54 %) e 1 bebê do sexo feminino caucasiano de 3 meses (4,54 %) (TAB. 4).

Para 2 casos (9,09 %) da coorte dos pediátricos, a idade não foi relatada. De acordo com a TAB. 11, no momento do diagnóstico da COVID-19, para os 20 casos (90,91 %) restantes, cuja idade foi relatada nos artigos, a média de idade dos casos foi de 83,54 meses, com desvio-padrão amostral de 81,58, variando de 0,07 meses,

como idade mínima, a 216 meses, como idade máxima. E a mediana da idade dos casos foi de 48 meses (TAB. 11).

**Tabela 11** – Comparação entre as coortes de pacientes adultos e pediátricos quanto a variáveis quantitativas, como número de pacientes em cada uma (n), média das idades e seu desvio-padrão amostral, idade mínima e idade máxima em anos para adultos e em meses para pediátricos, mediana das idades e número de pacientes que receberam alta ou foram a óbito por sexo.

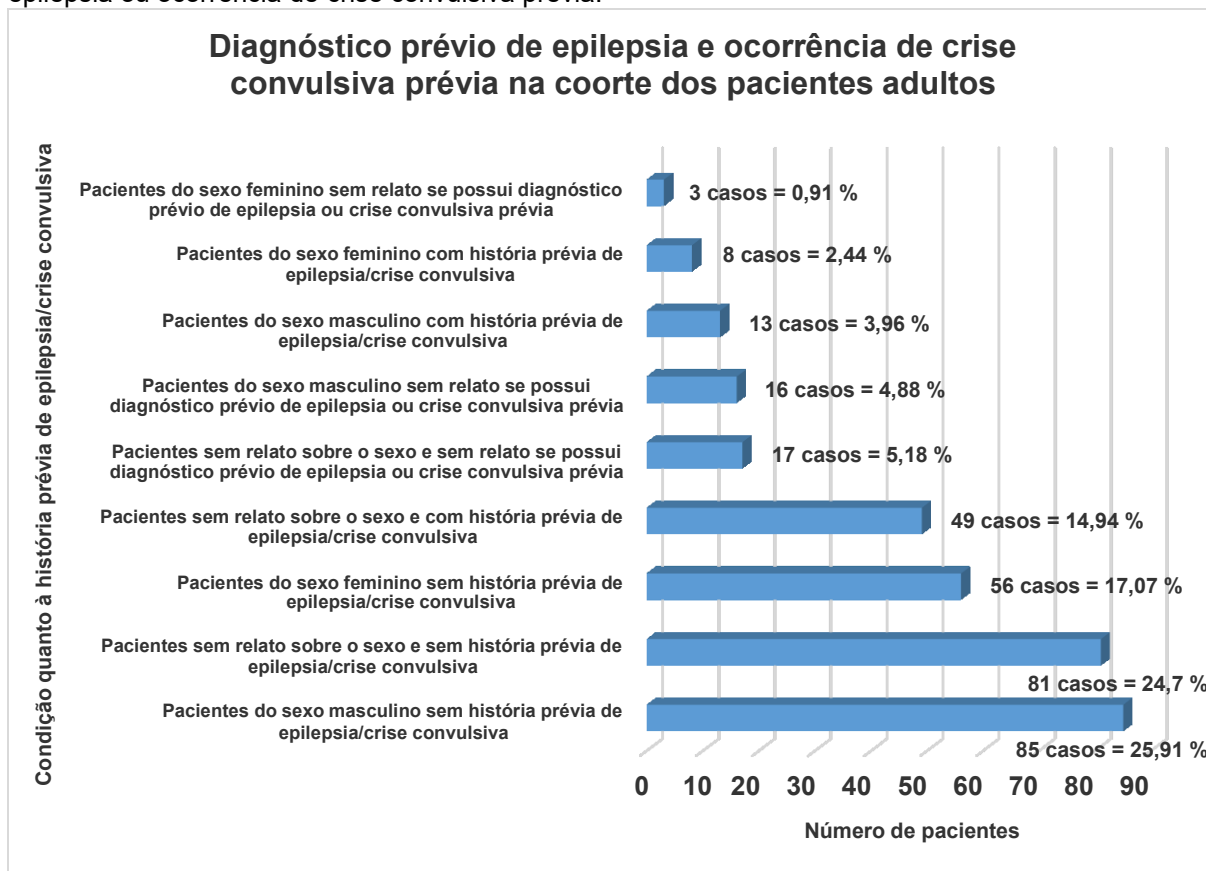
Coortes de pacientes	Variáveis quantitativas					Desfecho			
	n de pacientes	Média das idades	Desvio-padrão amostral da média das idades	Idade mínima/Idade de máxima	Mediana das idades	Alta		Óbito	
						T/M	T/F	T/M	T/F
Adultos	328	58,54 anos	15,96	20 anos/88 anos	62 anos	114/33	67/37	114/33	67/7
Pediátricos	22	83,54 meses	81,58	0,07 meses/216 meses	48 meses	10/9	10/6	10/1	10/2

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Siglas: M = masculino, F = feminino, T/M = n total de pacientes na coorte com o sexo relatado como masculino/n de altas ou óbitos para o sexo masculino na coorte, T/F = n total de pacientes na coorte com o sexo relatado como feminino/n de altas ou óbitos para o sexo feminino na coorte.

Da coorte formada por 328 pacientes adultos, para 36 pacientes (10,98 %) que manifestaram crise durante a fase aguda ou no período pós-infeccioso, não havia relato se possuíam ou não diagnóstico prévio de epilepsia ou ocorrência de crise convulsiva prévia. Desses 36 pacientes, somente 3 (8,33 %) eram do sexo feminino, 16 (44,44 %) eram do sexo masculino e 17 (47,22 %) estavam também sem relato sobre o sexo. Duzentos e vinte e dois (67,68 %) pacientes não possuíam nenhuma história prévia de epilepsia/crise convulsiva e manifestaram algum tipo de crise pela primeira vez em vigência da infecção ou após a infecção, compreendendo 56 pacientes do sexo feminino (25,22 %), 85 do sexo masculino (38,29 %) e 81 pacientes (36,49 %) que não tiveram o sexo relatado. E ainda a partir da coorte de 328 pacientes, 70 deles (21,34 %) possuíam histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva e voltaram a apresentar algum tipo de crise durante a fase aguda ou após a infecção. Desses 70 pacientes, apenas 8 eram do sexo feminino (11,43 %), 13 eram do sexo masculino (18,57 %) e 49 pacientes (70,00 %) não tiveram o sexo relatado. Todos esses dados estão apresentados no Gráfico 10.

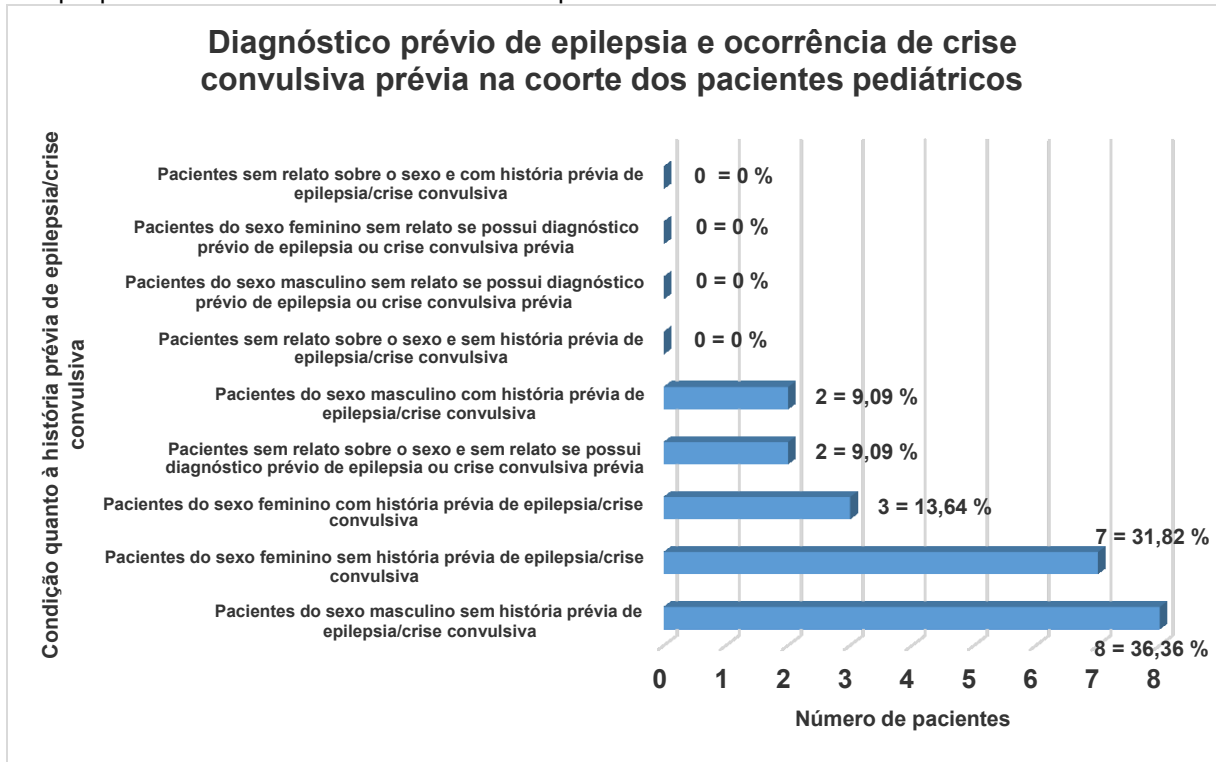
**Gráfico 10** – Distribuição dos números de casos de pacientes adultos e suas respectivas frequências em porcentagem em relação à coorte total para cada condição quanto ao diagnóstico prévio de epilepsia ou ocorrência de crise convulsiva prévia.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Da coorte formada por 22 pacientes pediátricos, para 2 pacientes (9,09 %) que apresentaram crise durante a fase aguda da COVID-19, não havia relato se possuíam ou não diagnóstico prévio de epilepsia ou ocorrência de crise convulsiva prévia. E esses 2 pacientes (9,09 %) estavam também sem relato sobre o sexo. Quinze (68,18 %) pacientes não possuíam nenhum histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva e manifestaram algum tipo de crise pela primeira vez em vigência da infecção ou no período pós-infeccioso, compreendendo 7 pacientes do sexo feminino (46,67 %) e 8 do sexo masculino (53,33 %). E ainda a partir da coorte de 22 pacientes, somente 5 deles (22,73 %) possuíam história prévia de epilepsia/crise convulsiva e voltaram a apresentar algum tipo de crise durante a fase aguda da infecção. Desses 5 pacientes, 3 eram do sexo feminino (60,00 %) e 2 eram do sexo masculino (40,00 %). Todos esses dados são mostrados no Gráfico 11.

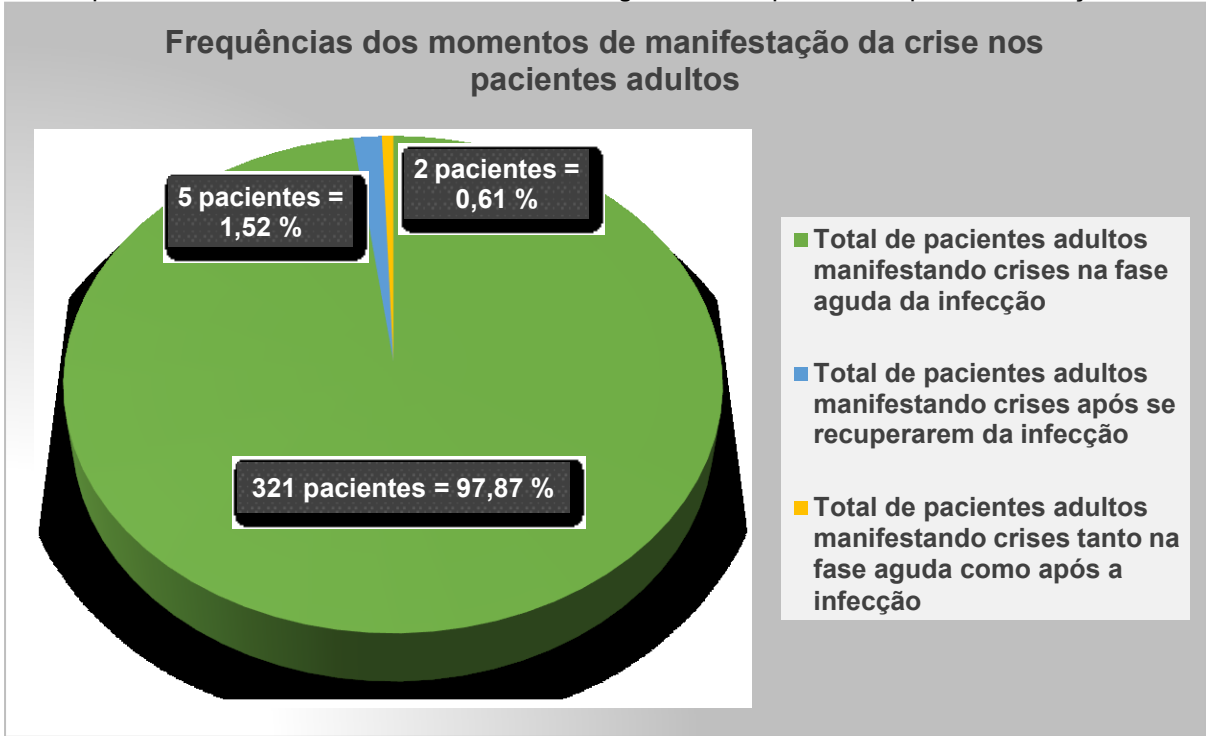
**Gráfico 11** – Distribuição dos números de casos de pacientes pediátricos e suas respectivas frequências em porcentagem em relação à coorte total para cada condição quanto ao diagnóstico prévio de epilepsia ou ocorrência de crise convulsiva prévia.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

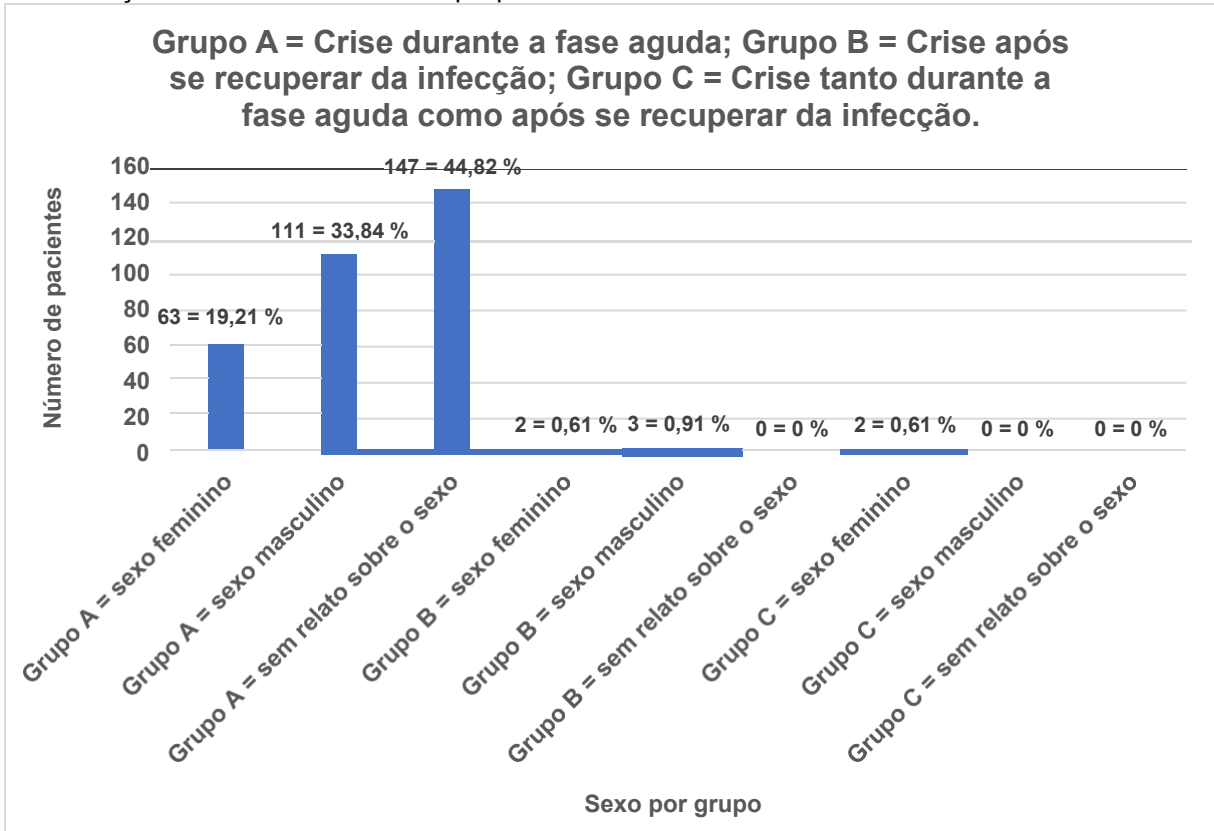
Quanto ao momento de início da manifestação da crise convulsiva ou epiléptica, na coorte de 328 pacientes adultos, de acordo com a TAB. 5, 321 pacientes (97,87 %) manifestaram crise na fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2, sendo 63 mulheres (19,63 %) e 111 homens (34,58 %). E 147 pacientes desses 321 não tiveram o sexo relatado (45,79 %). Cinco pacientes (1,52 %) do total de 328 manifestaram crise após se recuperarem da infecção, isto é, na fase pós-COVID-19, sendo 2 pacientes do sexo feminino (40,00 %) e 3 do sexo masculino (60,00 %). E 2 pacientes (0,61 %) do total de 328 manifestaram crise tanto na fase aguda da infecção como no período pós-infeccioso, sendo ambos os pacientes do sexo feminino (100 %). Esses dados estão apresentados nos Gráficos 12 e 13.

**Gráfico 12** – Representação das frequências de cada momento de manifestação da crise convulsiva ou epilética na coorte de 328 pacientes adultos estudada: durante a fase aguda da COVID-19; após se recuperar da COVID-19; e tanto durante a fase aguda como após se recuperar da infecção.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 13** – Representação das frequências de pacientes por sexo para cada momento de manifestação da crise convulsiva ou epilética na coorte de 328 adultos estudada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).



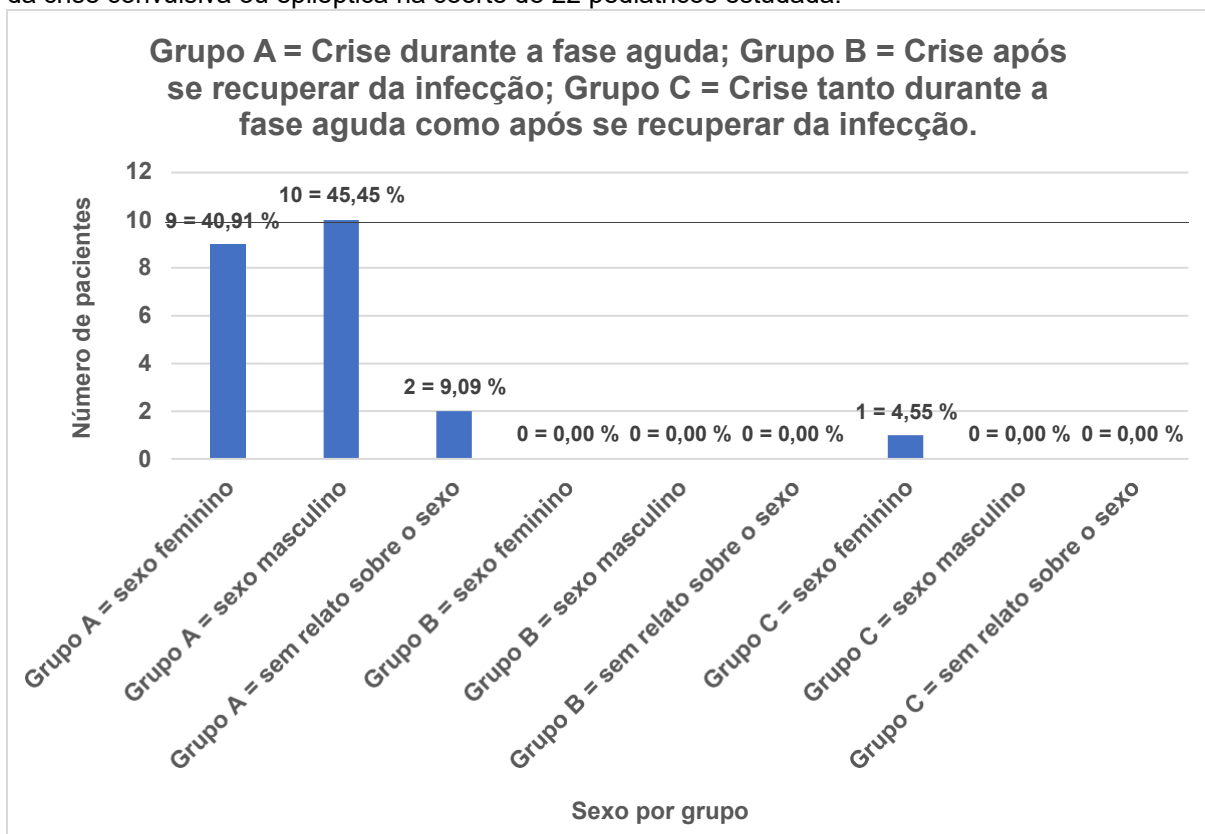
Na coorte de 22 pacientes pediátricos, conforme a TAB. 6, 21 (95,45 %) manifestaram crise durante a fase aguda da COVID-19, sendo 9 pacientes do sexo feminino (42,86 %) e 10 do sexo masculino (47,62 %). Dois pacientes (9,52 %) desses 21 não tiveram o sexo relatado. Não houve nenhum paciente nessa coorte de pediátricos que tenha manifestado crise somente após se recuperar da infecção (0 %). E apenas 1 paciente dos 22 manifestou crise tanto na fase aguda como na fase pós-COVID-19 (4,54 %), sendo este paciente do sexo feminino (100 %). Esses dados estão mostrados nos Gráficos 14 e 15.

**Gráfico 14** – Representação das frequências de cada momento de ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica na coorte de 22 pacientes pediátricos estudada: durante a fase aguda da COVID-19; após se recuperar da COVID-19; e tanto durante a fase aguda como na fase pós-COVID-19.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 15** – Representação das frequências de pacientes por sexo para cada momento de ocorrência da crise convulsiva ou epiléptica na coorte de 22 pediátricos estudada.

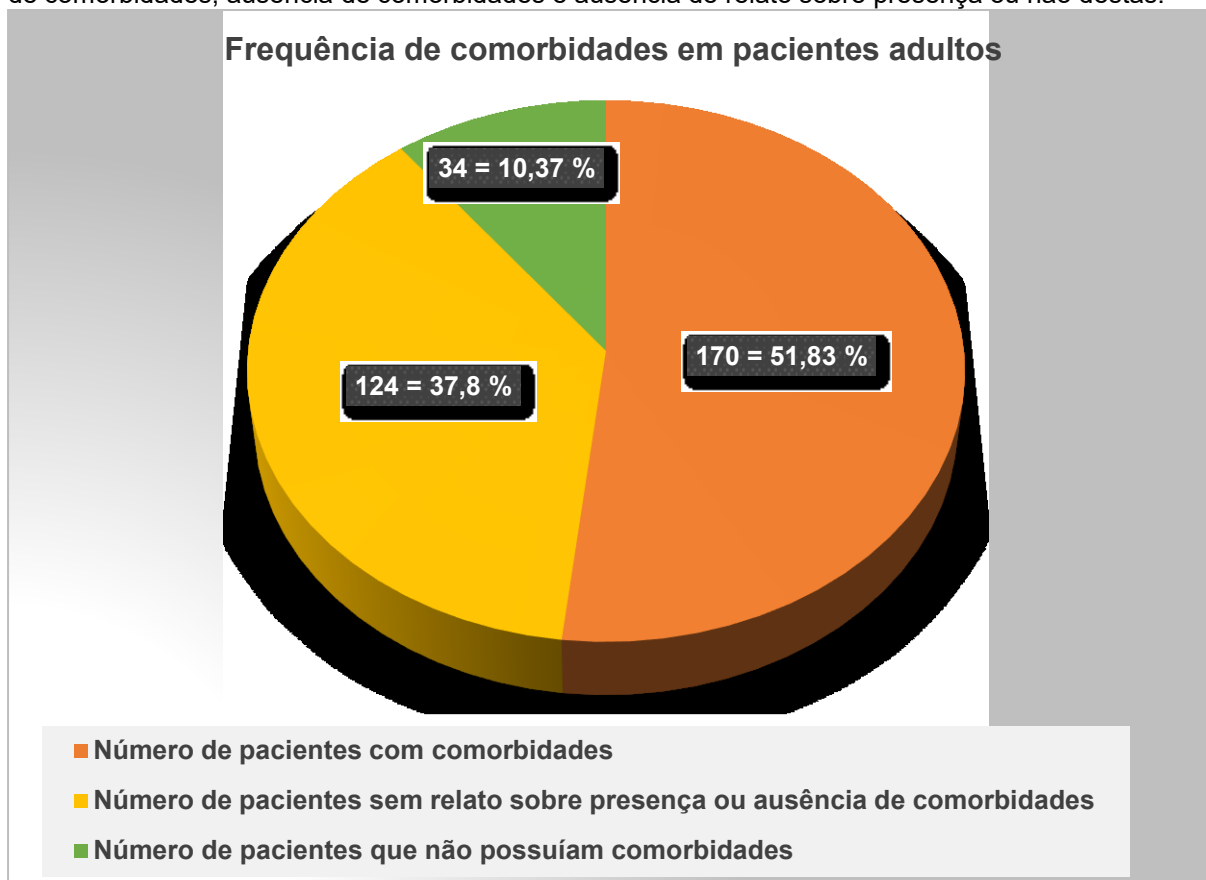


Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

#### 4.6 Comorbidades

Somente 34 (10,37 %) dos 328 pacientes adultos estudados não possuíam comorbidades. Para outros 124 pacientes (37,8 %) da coorte de adultos não houve relato a respeito. E os 170 (51,83 %) pacientes restantes apresentavam pelo menos 1 comorbidade cada um. Estes números estão representados no Gráfico 16.

**Gráfico 16** – Quantitativos de pacientes da coorte total de adultos quanto às condições de presença de comorbidades, ausência de comorbidades e ausência de relato sobre presença ou não destas.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Dos 170 pacientes adultos com comorbidades, que consistiam em 73 do sexo masculino (42,94 %), 47 do sexo feminino (27,65 %) e 50 sem relato sobre o sexo (29,41 %), os registros foram bem variados, e as que prevaleceram foram histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva (70 casos, 21,34 %); HAS (52 casos, 15,85 %); diabetes (28 casos, 8,54 %); DRC (18 casos, 5,49 %); e AVE (14 casos, 4,27 %). Estas foram seguidas por infecção por *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), obesidade e traumatismo cranioencefálico (TCE) (6 casos cada, 1,83 %); etilismo (5 casos, 1,52 %); asma e comorbidade/doença cardiovascular (não especificada) (4 casos cada, 1,22 %); autismo, doença de Alzheimer, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hiperlipidemia e hipotireoidismo (3 casos cada, 0,91 %). Diversas comorbidades foram relatadas em 2 casos cada uma (0,61 %), tais como anemia falciforme, apneia obstrutiva do sono, cardiopatia, comorbidade pulmonar (não especificada), deficiência intelectual, entre outras. E uma outra variedade de comorbidades foi relatada em 1 caso cada uma (0,3 %), tais como abuso de *Cannabis*, adenoma hipofisário, amnésia global transitória, anemia, anemia aplástica, aneurisma

da artéria comunicante anterior, entre outras. No total, excluindo os casos de 4 pacientes (1,22 %) que apresentavam uma comorbidade/doença cardiovascular não especificada (NE), de 2 pacientes (0,61 %) que apresentavam uma comorbidade pulmonar NE, de 1 (0,3 %) que apresentava uma comorbidade neurológica NE, 1 (0,3 %) que apresentava um tumor cerebral NE e outro (0,3 %) que apresentava um tumor maligno NE, foram identificadas nessa coorte de pacientes adultos 75 comorbidades diferentes. Todo esse espectro de comorbidades identificado, incluindo também as não especificadas, está descrito e demonstrado na TAB. 12, no Gráfico 17 e no APÊNDICE A.

**Tabela 12** – Quantitativo de pacientes adultos apresentando cada comorbidade observada na coorte de 328 casos estudada.

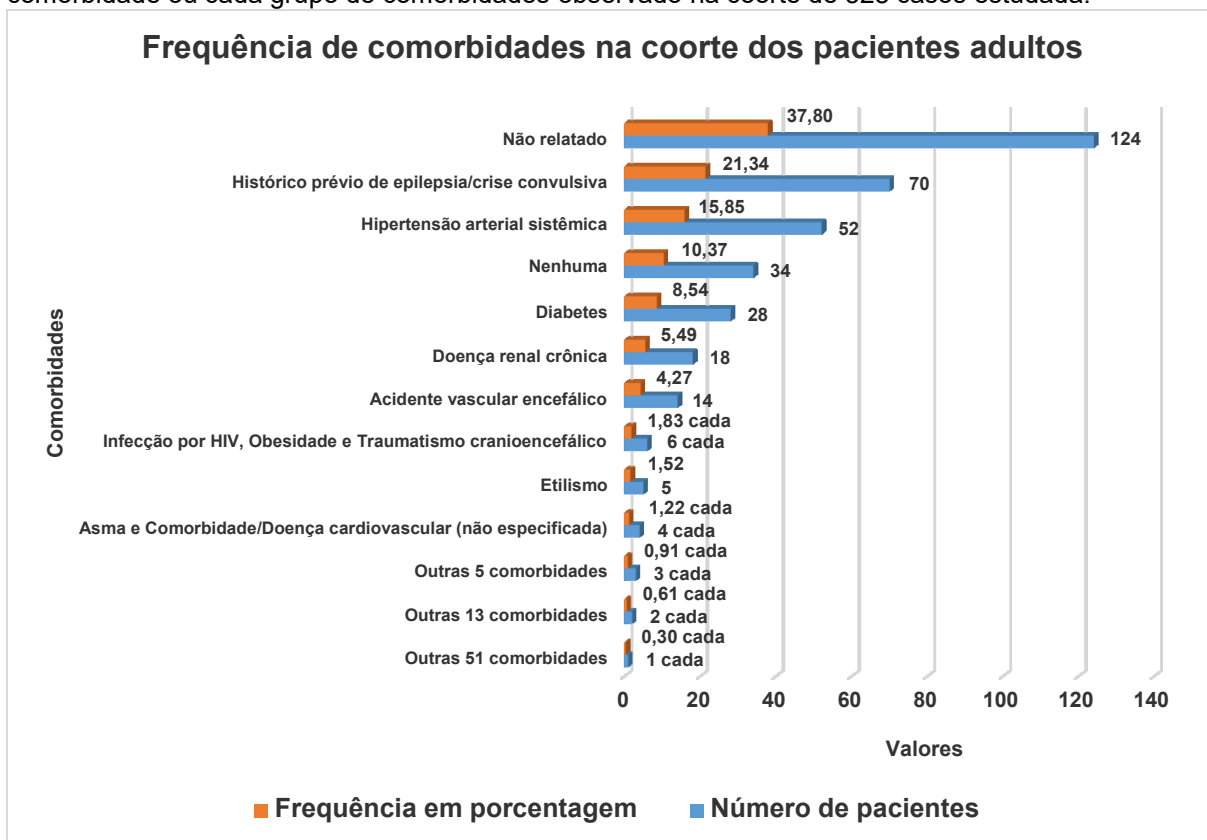
Comorbidade	Número de casos (%)
Histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva	70 (21,34)
Hipertensão arterial sistêmica	52 (15,85)
Diabetes	28 (8,54)
Doença renal crônica	18 (5,49)
Acidente vascular encefálico	14 (4,27)
Infecção por HIV ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )	6 (1,83)
Obesidade	6 (1,83)
Traumatismo cranioencefálico	6 (1,83)
Etilismo	5 (1,52)
Asma	4 (1,22)
Comorbidade/Doença Cardiovascular (não especificada)	4 (1,22)
Autismo	3 (0,91)
Doença de Alzheimer	3 (0,91)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	3 (0,91)
Hiperlipidemia	3 (0,91)
Hipotireoidismo	3 (0,91)
Anemia falciforme	2 (0,61)
Apneia obstrutiva do sono	2 (0,61)
Cardiopatia	2 (0,61)
Comorbidade pulmonar (não especificada)	2 (0,61)
Deficiência intelectual	2 (0,61)
Dislipidemia	2 (0,61)
Distúrbio bipolar	2 (0,61)
Doença do refluxo gastroesofágico	2 (0,61)
Encefalopatia relacionada ao HIV	2 (0,61)
Esquizofrenia	2 (0,61)

<b>Comorbidade</b>	<b>Número de casos (%)</b>
Fibrilação atrial	2 (0,61)
Operação cerebral	2 (0,61)
Transplante renal	2 (0,61)
Abuso de <i>Cannabis</i>	1 (0,3)
Adenoma hipofisário	1 (0,3)
Amnésia global transitória	1 (0,3)
Anemia	1 (0,3)
Anemia aplástica	1 (0,3)
Aneurisma da artéria comunicante anterior	1 (0,3)
Artrite reumatoide	1 (0,3)
Astrocitoma anaplásico	1 (0,3)
Ataque isquêmico transitório	1 (0,3)
Atraso de desenvolvimento	1 (0,3)
Câncer colorretal prévio	1 (0,3)
Cirrose hepática	1 (0,3)
Comorbidade neurológica (não especificada)	1 (0,3)
Correção de hérnia ventral complicada	1 (0,3)
Declínio cognitivo	1 (0,3)
Defeito de nascença nas mãos e pés	1 (0,3)
Desnutrição	1 (0,3)
Dificuldades de aprendizagem	1 (0,3)
Doença arterial coronariana com stent	1 (0,3)
Doença de Parkinson	1 (0,3)
Doença hepática gordurosa	1 (0,3)
Doença tromboembólica venosa	1 (0,3)
Enxaqueca/Migrânea	1 (0,3)
Espondilite anquilosante	1 (0,3)
Estenose espinhal cervical	1 (0,3)
Ex-tabagismo	1 (0,3)
Gota	1 (0,3)
Hemorragia subaracnóidea	1 (0,3)
Hérnia de disco cervical grave	1 (0,3)
Hipertrofia prostática benigna	1 (0,3)
Hipoparatiroidismo	1 (0,3)
Infecção recorrente por herpes zoster	1 (0,3)
Mieloma múltiplo	1 (0,3)
Mielopatia espondilótica multifocal cervical subclínica crônica	1 (0,3)
Neuropatia bilateral do nervo ulnar	1 (0,3)
Osteoartrite	1 (0,3)

Comorbidade	Número de casos (%)
Parada cardiorespiratória	1 (0,3)
Pneumonia recorrente	1 (0,3)
Síndrome de Dandy-Walker	1 (0,3)
Síndrome de Fahr	1 (0,3)
Substituição da válvula aórtica	1 (0,3)
Talassemia	1 (0,3)
Transplante de pâncreas-rim	1 (0,3)
Transtorno de ansiedade generalizada	1 (0,3)
Transtorno de conversão	1 (0,3)
Transtorno Depressivo Maior	1 (0,3)
Transtorno esquizoafetivo	1 (0,3)
Transtorno por controle dos impulsos	1 (0,3)
Tremor essencial	1 (0,3)
Tumor cerebral (não especificado)	1 (0,3)
Tumor maligno (não especificado)	1 (0,3)
Nenhuma	34 (10,37)
Não relatado	124 (37,8)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

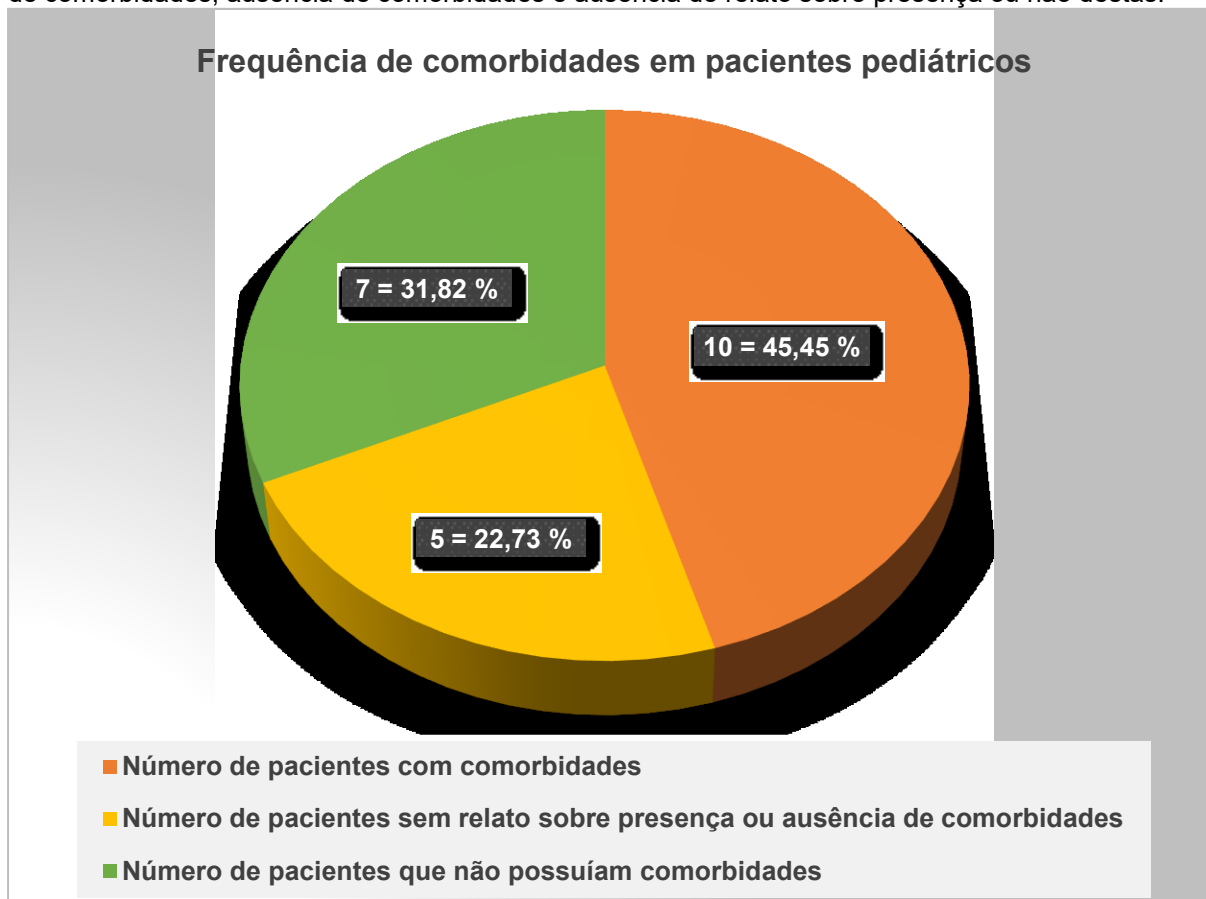
**Gráfico 17** – Representação do quantitativo e do percentual de pacientes adultos apresentando cada comorbidade ou cada grupo de comorbidades observado na coorte de 328 casos estudada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Quanto à coorte dos pediátricos, 7 (31,82 %) dos 22 pacientes estudados não possuíam comorbidades. Para outros 5 pacientes (22,73 %) desses 22 não houve relato a respeito. E os 10 pacientes (45,45 %) restantes apresentavam pelo menos 1 comorbidade cada um. Estes números estão representados no Gráfico 18.

**Gráfico 18** – Quantitativos de pacientes da coorte total de pediátricos quanto às condições de presença de comorbidades, ausência de comorbidades e ausência de relato sobre presença ou não destas.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

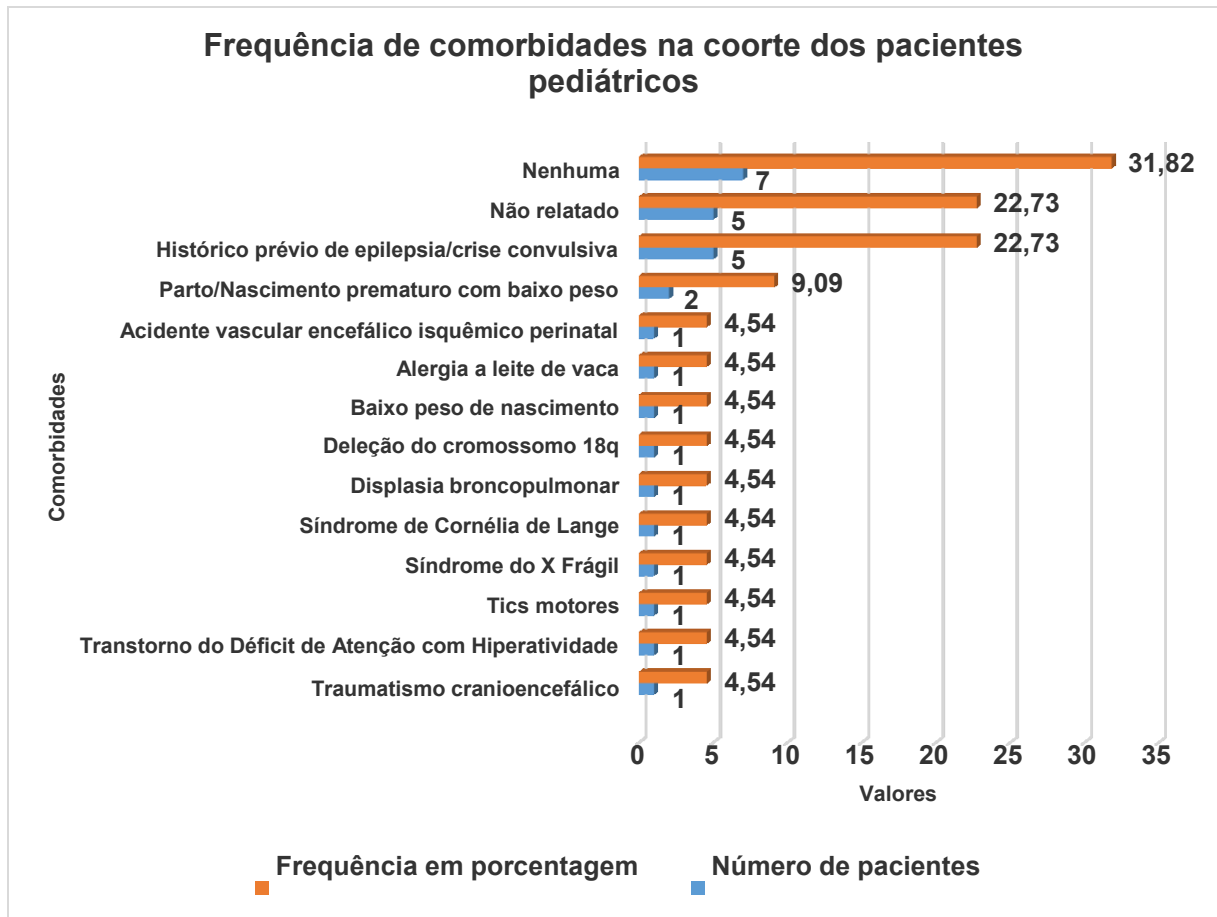
Dos 10 pacientes pediátricos com comorbidades, que consistiam em 5 do sexo masculino (50,00 %) e 5 do sexo feminino (50,00 %), a que prevaleceu foi história prévia de epilepsia/crise convulsiva (5 casos, 50,00 %), seguida de parto/nascimento prematuro com baixo peso (2 casos, 20,00 %). Várias outras comorbidades foram relatadas em 1 caso cada (10,00 %), e foram: alergia a leite de vaca, AVE isquêmico perinatal, baixo peso de nascimento, deleção do cromossomo 18q, displasia broncopulmonar, Síndrome de Cornélia de Lange, Síndrome do X Frágil, tics motores, Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) e TCE. No total, foram identificadas nessa coorte de pacientes pediátricos 13 comorbidades diferentes, que estão descritas e demonstradas na TAB. 13, no Gráfico 19 e no APÊNDICE B.

**Tabela 13** – Quantitativo de pacientes pediátricos apresentando cada comorbidade observada na coorte de 22 casos estudada.

Comorbidade	Número de casos (%)
História prévia de epilepsia/crise convulsiva	5 (22,73)
Parto/Nascimento prematuro com baixo peso	2 (9,09)
Acidente vascular encefálico isquêmico perinatal	1 (4,54)
Alergia a leite de vaca	1 (4,54)
Baixo peso de nascimento	1 (4,54)
Deleção do cromossomo 18q	1 (4,54)
Displasia broncopulmonar	1 (4,54)
Síndrome de Cornélia de Lange	1 (4,54)
Síndrome do X Frágil	1 (4,54)
Tics motores	1 (4,54)
Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade	1 (4,54)
Traumatismo cranioencefálico	1 (4,54)
Nenhuma	7 (31,82)
Não relatado	5 (22,73)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 19** – Representação do quantitativo e do percentual de pacientes pediátricos apresentando cada comorbidade observada na coorte de 22 casos estudada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).



#### 4.7 As prováveis causas para a manifestação das crises

Na coorte dos 328 pacientes adultos, as prováveis causas identificadas para a manifestação dos diversos tipos de crises foram extremamente variadas. A própria infecção pelo SARS-CoV-2 e a história prévia de epilepsia/crise convulsiva foram as condições que prevaleceram como prováveis causas para a maioria dos tipos de crises manifestadas pelos pacientes da coorte [72 casos (21,95 %) e 70 casos (21,34 %), respectivamente]. Estes foram seguidos por síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2, em 67 casos (20,43 %); febre, em 61 casos (18,6 %); distúrbio metabólico e hidroeletrólítico, em 52 casos (15,85 %); hipóxia ou anóxia, em 43 casos (13,11 %); encefalite pelo SARS-CoV-2, em 31 casos (9,45 %); DRC ou insuficiência renal, em 29 casos (8,84 %); e encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2, em 19 casos (5,79 %). Para 41 casos (12,5 %) sem história prévia de epilepsia e/ou crise convulsiva não havia relato sobre a provável causa para a manifestação da crise. E em outros 4 casos (1,22 %) para os quais não havia relato sobre se tinham ou não história prévia de epilepsia e/ou crise convulsiva, também não havia relato sobre a provável causa para a apresentação da crise. Toda a gama de prováveis causas identificada na coorte está mostrada na TAB. 14 e no Gráfico 20. No APÊNDICE A estão descritas todas as prováveis causas para a(s) crise(s) manifestada(s) por cada paciente em específico.

**Tabela 14** – Quantitativos de casos de pacientes adultos para os quais cada condição foi identificada como uma provável causa para a manifestação da(s) respectiva(s) crise(s) convulsiva(s) ou epiléptica(s) durante a fase aguda e/ou após a infecção.

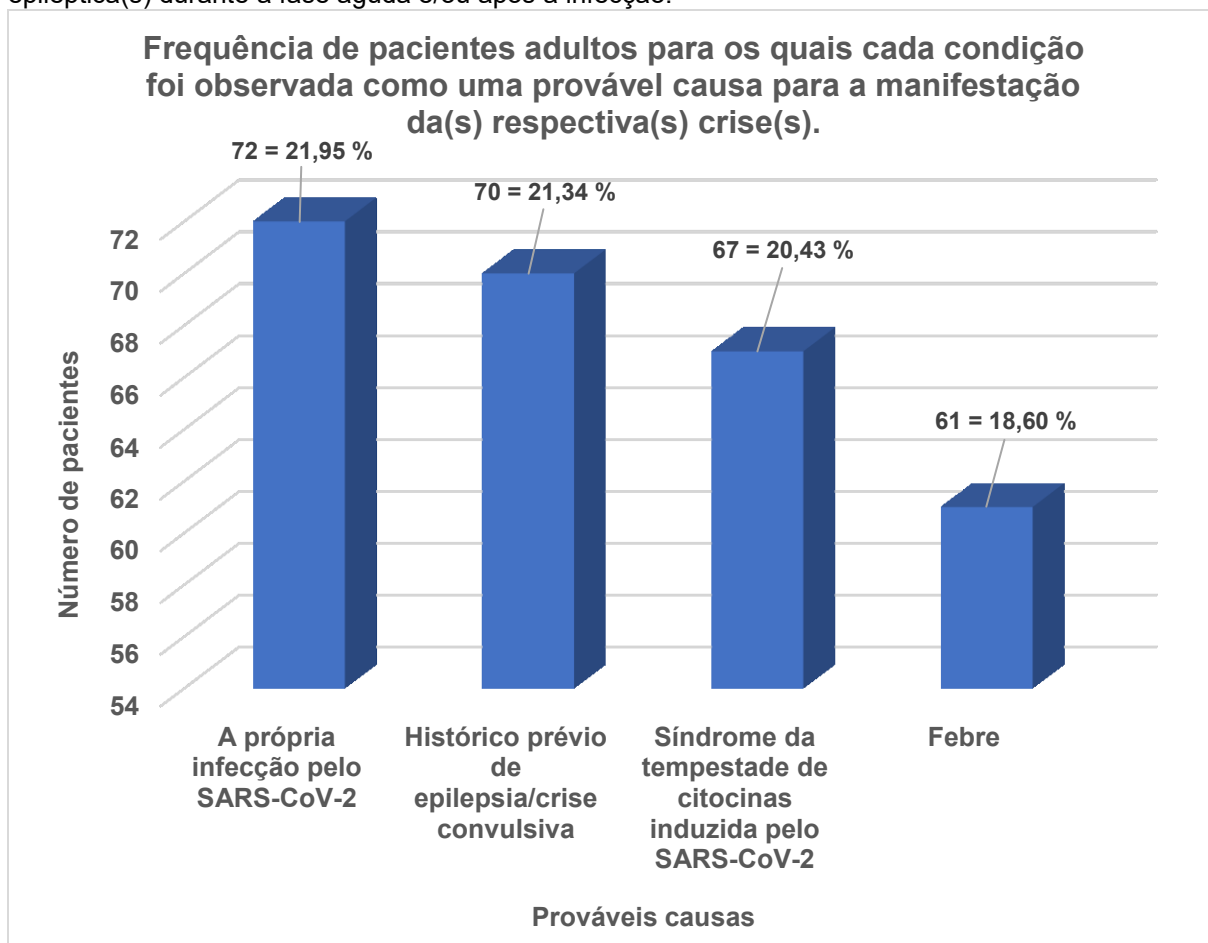
Prováveis causas para a manifestação da crise	Número de casos (%)
A própria infecção pelo SARS-CoV-2	72 (21,95)
Histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva	70 (21,34)
Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2	67 (20,43)
Febre	61 (18,60)
Distúrbio metabólico e hidroeletrólítico	52 (15,85)
Hipóxia ou Anóxia	43 (13,11)
Encefalite pelo SARS-CoV-2	31 (9,45)
Doença renal crônica ou insuficiência renal	29 (8,84)
Encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2	19 (5,79)
Síndrome da Angústia Respiratória Aguda	15 (4,57)
Encefalopatia hipóxica	12 (3,66)

<b>Prováveis causas para a manifestação da crise</b>	<b>Número de casos (%)</b>
Acidente vascular encefálico hemorrágico	10 (3,05)
Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível ( <i>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome</i> , PRES)	9 (2,74)
Acidente vascular encefálico isquêmico	8 (2,44)
Medicações neuroativas	7 (2,13)
Traumatismo cranioencefálico e hematoma subdural	7 (2,13)
Encefalite autoimune pelo SARS-CoV-2 ou pós-infecção pelo SARS-CoV-2	6 (1,83)
História prévia de declínio cognitivo	6 (1,83)
Idade avançada	6 (1,83)
Presença de autoanticorpos no soro	6 (1,83)
Choque séptico	4 (1,22)
Meningoencefalite pelo SARS-CoV-2	4 (1,22)
Doença tromboembólica venosa e trombose venosa cerebral e coagulopatia com múltiplos eventos trombóticos	3 (0,91)
Efeito colateral da hidroxiclороquina	3 (0,91)
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	3 (0,91)
Trombose do Seio Venoso Cerebral induzida pela infecção pelo SARS-CoV-2	3 (0,91)
Acidente vascular encefálico isquêmico com transformação hemorrágica	2 (0,61)
Encefalite/meningite secundária ao SARS-CoV-2	2 (0,61)
Hemorragia subaracnoidea	2 (0,61)
Obesidade	2 (0,61)
Acidente vascular encefálico lacunar pela COVID-19	1 (0,3)
Aneurisma antigo	1 (0,3)
Apneia do sono obstrutiva	1 (0,3)
Dano endotelial cerebral promovido pela infecção pelo SARS-CoV-2	1 (0,3)
Encefalite com herpes simples vírus I	1 (0,3)
Encefalite necrosante hemorrágica aguda secundária à infecção pelo SARS-CoV-2	1 (0,3)
Encefalomalácia secundária a traumatismo cranioencefálico antigo e infeção pelo SARS-CoV-2	1 (0,3)
Encefalopatia metabólica	1 (0,3)
Encefalopatia necrosante aguda pela COVID-19	1 (0,3)
Encefalopatia por acidente vascular encefálico isquêmico	1 (0,3)
Epilepsia secundária a acidente vascular encefálico antigo exacerbada pela infecção pelo SARS-CoV-2	1 (0,3)
Exacerbação aguda de uma condição degenerativa crônica da medula causada pela COVID-19	1 (0,3)
Exacerbação de Encefalomielite Aguda Disseminada pela COVID-19	1 (0,3)
Infiltração de aloenxerto e meningoencefalite pelo SARS-CoV-2	1 (0,3)
Lesão tumoral astrocitoma anaplásico grau III	1 (0,3)
Lesões desmielinizantes induzidas pelo SARS-CoV-2	1 (0,3)
Leucoencefalomielite hemorrágica aguda secundária à infecção pelo SARS-CoV-2	1 (0,3)
Leucoencefalopatia aguda tipo PRES com hemorragia multifocal relacionada à COVID-19	1 (0,3)

Prováveis causas para a manifestação da crise	Número de casos (%)
Leucoencefalopatia necrosante pós-hipóxica tardia associada à COVID-19	1 (0,3)
Leucoencefalopatia pela COVID-19	1 (0,3)
Níveis subterapêuticos de anticonvulsivante	1 (0,3)
Parada cardiorrespiratória	1 (0,3)
Reação aguda ao estresse	1 (0,3)
Resposta inflamatória pós-infecciosa pelo SARS-CoV-2	1 (0,3)
Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético secundária à infecção pelo SARS-CoV-2	1 (0,3)
Trombose do Seio Venoso da dura-máter pelo SARS-CoV-2	1 (0,3)
Um cisto na área occipital	1 (0,3)
Número de pacientes sem relato sobre a provável causa para a manifestação da crise	45 (13,72)
Número de pacientes sem história prévia de epilepsia e/ou crise sem relato sobre a provável causa para a manifestação da crise	41 (12,5)
Número de pacientes sem relato sobre se tinha ou não história prévia de epilepsia e/ou crise e sem relato sobre a provável causa para a crise	4 (1,22)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 20** – Representação da frequência de pacientes adultos para os quais cada condição foi observada como uma provável causa para a apresentação da(s) respectiva(s) crise(s) convulsiva(s) ou epiléptica(s) durante a fase aguda e/ou após a infecção.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Assim como na coorte de pacientes adultos, na de pacientes pediátricos as prováveis causas para a manifestação dos diferentes tipos de crises também foram bastante diversas. Febre foi o que predominou como uma provável causa para a maioria dos tipos de crises apresentadas pelos pacientes da coorte (12 casos, 54,55 %), seguido da própria infecção pelo SARS-CoV-2 (7 casos, 31,82 %); distúrbio metabólico (6 casos, 27,27 %); hipóxia; histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva; síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2 (5 casos cada, 22,73 %); e SIMC-SARS-CoV-2 (3 casos, 13,64 %). Outras prováveis causas foram observadas em 2 casos cada (9,09 %), tais como efeitos pró-inflamatórios e vasoconstritores pela suprarregulação de componentes do sistema renina-angiotensina e encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2. E várias outras também foram observadas em 1 caso cada (4,54 %), tais como AVE hemorrágico, AVE isquêmico, coagulopatia, encefalite autoimune "anticorpo-negativa" pela infecção por SARS-CoV-2 e encefalopatia hipóxica. Todos esses dados mencionados estão mostrados na TAB. 15 e no Gráfico 21. No APÊNDICE B estão descritas todas as prováveis causas para a(s) crise(s) apresentada(s) por cada paciente em específico.

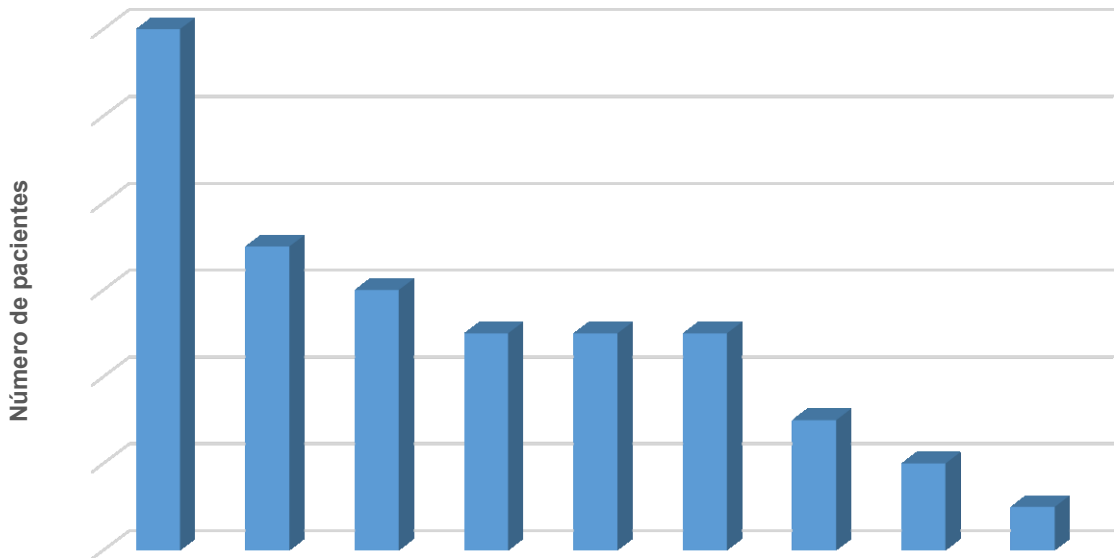
**Tabela 15** – Quantitativos de casos de pacientes pediátricos para os quais cada condição foi identificada como uma provável causa para a apresentação da(s) respectiva(s) crise(s) convulsiva(s) ou epiléptica(s) durante a fase aguda e/ou após a infecção.

Prováveis causas para a manifestação da crise	Número de casos (%)
Febre	12 (54,55)
A própria infecção pelo SARS-CoV-2	7 (31,82)
Distúrbio metabólico	6 (27,27)
Hipóxia	5 (22,73)
Histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva	5 (22,73)
Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2	5 (22,73)
Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças associada à infecção pelo SARS-CoV-2	3 (13,64)
Efeitos pró-inflamatórios e vasoconstritores pela suprarregulação de componentes do sistema renina-angiotensina	2 (9,09)
Encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2	2 (9,09)
Insuficiência hepática	2 (9,09)
Insuficiência renal aguda	2 (9,09)
Lesão miocárdica	2 (9,09)
Acidente vascular encefálico hemorrágico	1 (4,54)
Acidente vascular encefálico isquêmico	1 (4,54)
Coagulopatia	1 (4,54)
Encefalite autoimune "anticorpo-negativa" pela infecção por SARS-CoV-2	1 (4,54)

Prováveis causas para a manifestação da crise	Número de casos (%)
Encefalopatia hipóxica	1 (4,54)
Ganglioglioma	1 (4,54)
Hemorragia subdural traumática	1 (4,54)
Síndrome da Angústia Respiratória Aguda	1 (4,54)
Variante de <i>frameshift</i> patogênica genética e a própria infecção pelo SARS-CoV-2	1 (4,54)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 21** – Representação da frequência de pacientes pediátricos para os quais cada condição foi observada como uma provável causa para a manifestação da(s) respectiva(s) crise(s) convulsiva(s) ou epiléptica(s) durante a fase aguda e/ou após a infecção.



1 – Febre
2 – A própria infecção pelo SARS-CoV-2
3 – Distúrbio metabólico
4 – Hipóxia
5 – Histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva
6 – Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2
7 – Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças associada à infecção pelo SARS-CoV-2 (SIMC-SARS-CoV-2)
8 – Cada uma de outras 5 prováveis causas
9 – Cada uma de outras 9 prováveis causas

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

#### 4.8 Desfecho dos casos

Na coorte de 328 pacientes adultos, para 189 (57,62 %) casos o desfecho não foi relatado. Desses 189 pacientes, 17 deles (8,99 %) eram do sexo feminino e 37 (19,58 %) do sexo masculino. Para os 135 restantes, o sexo também não foi relatado (71,43 %). Oitenta pacientes receberam alta hospitalar (24,39 %) em diferentes condições e após períodos de internação diferentes em dias, sendo 37 pacientes do sexo feminino (46,25 %) e 33 do sexo masculino (41,25 %). Para os 10 pacientes restantes (12,5 %), o sexo não foi relatado. Quarenta e dois pacientes foram a óbito durante a internação (12,8 %), sendo somente 7 pacientes do sexo feminino (16,67 %) e 33 do sexo masculino (78,57 %). Para os 2 pacientes restantes (4,76 %), não houve relato do sexo. E 17 pacientes (5,18 %) permaneciam internados no momento da escrita do respectivo artigo, sendo apenas 6 do sexo feminino (35,29 %) e 11 do masculino (64,71 %). Esses dados estão mostrados na TAB. 16 e nos Gráficos 22 e 23. No APÊNDICE A está descrito o desfecho ocorrido em cada caso em específico.

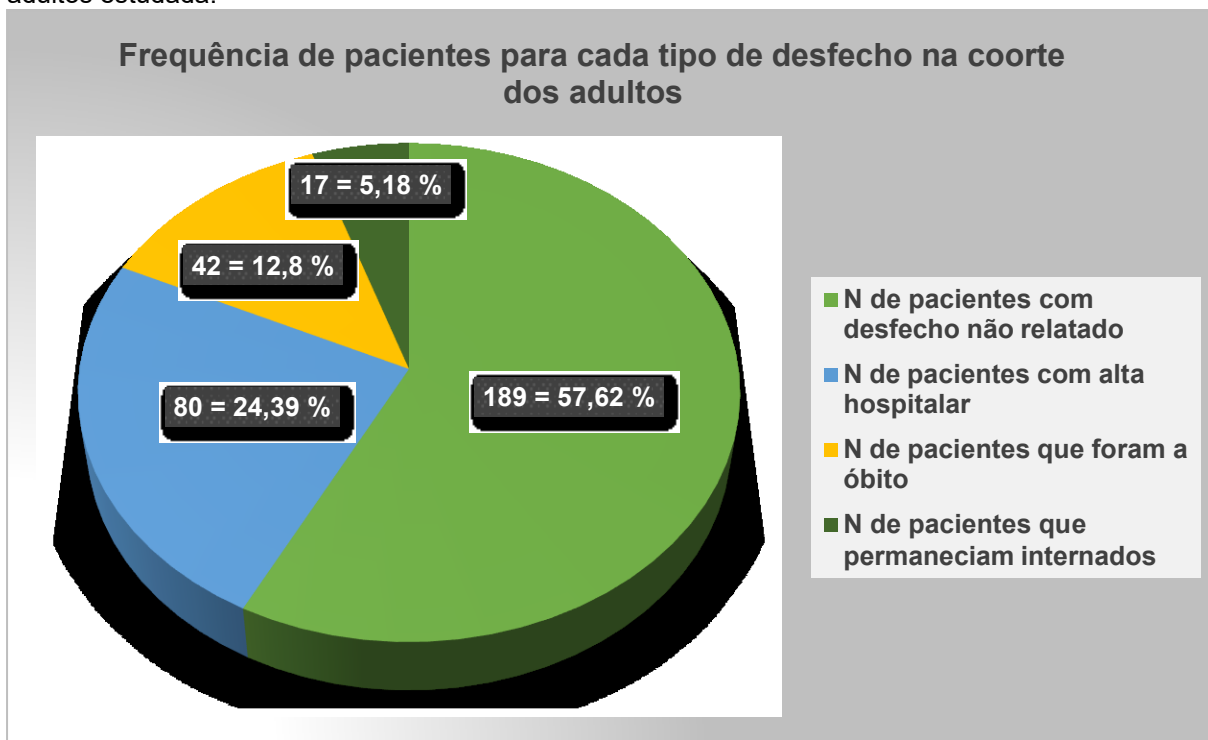
**Tabela 16** – Os quantitativos de pacientes por sexo para cada tipo de desfecho na coorte dos adultos.

Desfecho	Sexo dos pacientes adultos			
	Masculino (%)	Feminino (%)	Não relatado (%)	M + F + NR (%)
Alta hospitalar	33 (10,06)	37 (11,28)	10 (3,05)	80 (24,39)
Óbito	33 (10,06)	7 (2,13)	2 (0,61)	42 (12,8)
Permanencia internado	11 (3,35)	6 (1,83)	0 (0,00)	17 (5,18)
Não relatado	37 (11,28)	17 (5,18)	135 (41,16)	189 (57,62)
<b>Total</b>	<b>114 (34,76)</b>	<b>67 (20,43)</b>	<b>147 (44,82)</b>	<b>328 (100,00)</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

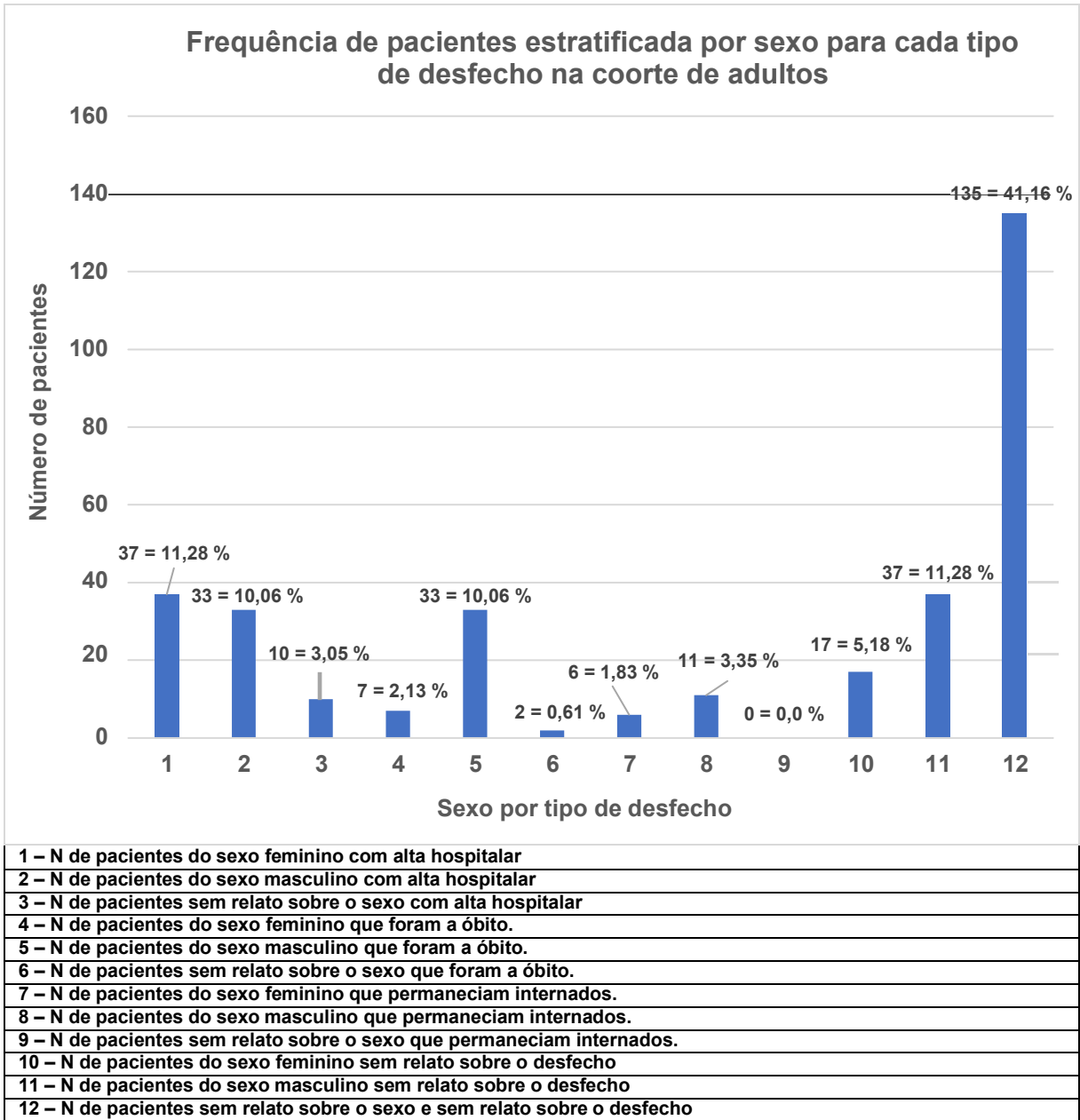
Siglas: F = Feminino, M = Masculino, NR = Não relatado.

**Gráfico 22** – Representação da frequência de pacientes para cada tipo de desfecho na coorte de adultos estudada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 23** – Representação da frequência de pacientes estratificada por sexo para cada tipo de desfecho relatado na coorte de adultos estudada.



1 – N de pacientes do sexo feminino com alta hospitalar
2 – N de pacientes do sexo masculino com alta hospitalar
3 – N de pacientes sem relato sobre o sexo com alta hospitalar
4 – N de pacientes do sexo feminino que foram a óbito.
5 – N de pacientes do sexo masculino que foram a óbito.
6 – N de pacientes sem relato sobre o sexo que foram a óbito.
7 – N de pacientes do sexo feminino que permaneciam internados.
8 – N de pacientes do sexo masculino que permaneciam internados.
9 – N de pacientes sem relato sobre o sexo que permaneciam internados.
10 – N de pacientes do sexo feminino sem relato sobre o desfecho
11 – N de pacientes do sexo masculino sem relato sobre o desfecho
12 – N de pacientes sem relato sobre o sexo e sem relato sobre o desfecho

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Na coorte de 22 pacientes pediátricos, somente para 1 caso (4,54 %) o desfecho não foi relatado, sendo este paciente do sexo feminino (100 %). Dezesete pacientes receberam alta hospitalar (77,27 %) em diferentes condições e após períodos de hospitalização diferentes em dias, sendo 6 pacientes do sexo feminino (35,29 %) e 9 do sexo masculino (52,94 %). Para os 2 pacientes restantes (11,76 %), o sexo não foi relatado. Apenas 3 pacientes foram a óbito durante a internação (13,64 %), sendo 2 pacientes do sexo feminino (66,67 %) e 1 do masculino (33,33 %). E somente 1 paciente (4,54 %) permanecia internado no momento da escrita do



respectivo artigo de relato de caso, sendo este paciente do sexo feminino (100 %). A TAB. 17 e os Gráficos 24 e 25 mostram esses dados. O desfecho ocorrido em cada caso em específico está descrito no APÊNDICE B.

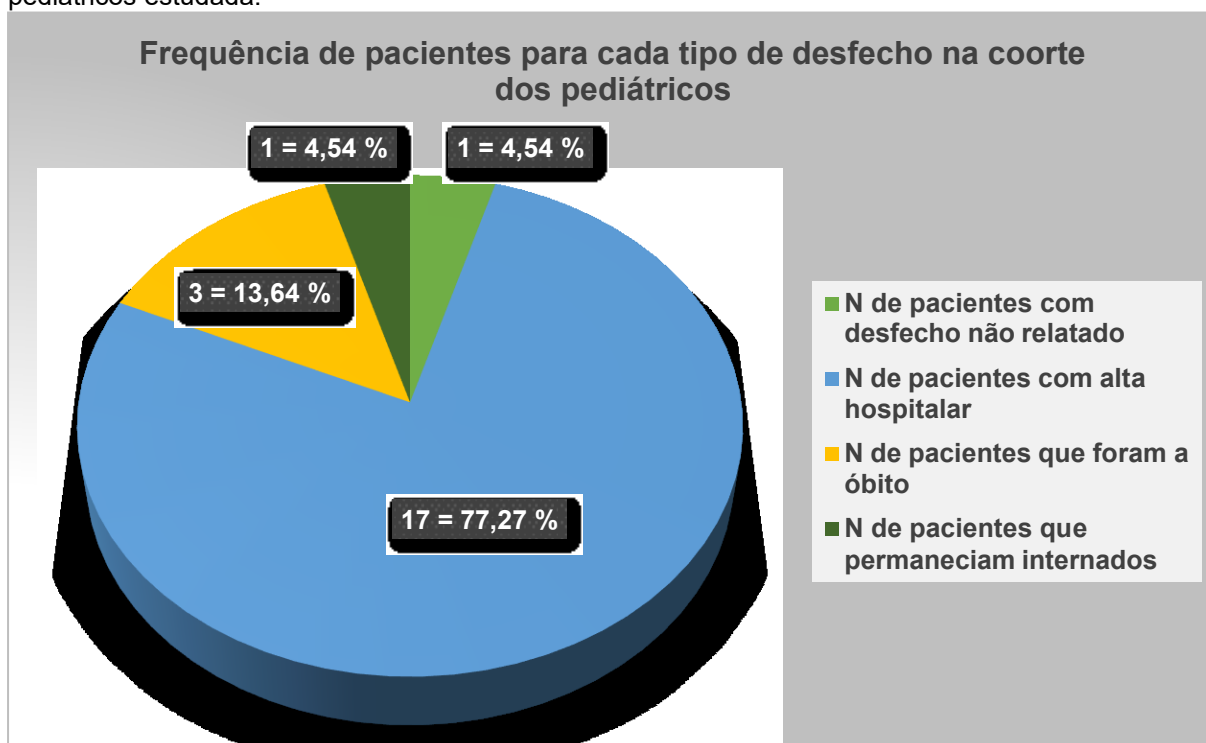
**Tabela 17** – Os quantitativos de pacientes por sexo para cada tipo de desfecho na coorte dos pediátricos.

Desfecho	Sexo dos pacientes pediátricos			
	Masculino (%)	Feminino (%)	Não relatado (%)	M + F + NR (%)
Alta hospitalar	9 (40,91)	6 (27,27)	2 (9,09)	17 (77,27)
Óbito	1 (4,54)	2 (9,09)	0 (0,00)	3 (13,64)
Permanencia internado	0 (0,00)	1 (4,54)	0 (0,00)	1 (4,54)
Não relatado	0 (0,00)	1 (4,54)	0 (0,00)	1 (4,54)
<b>Total</b>	<b>10 (45,45)</b>	<b>10 (45,45)</b>	<b>2 (9,09)</b>	<b>22 (100,00)</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

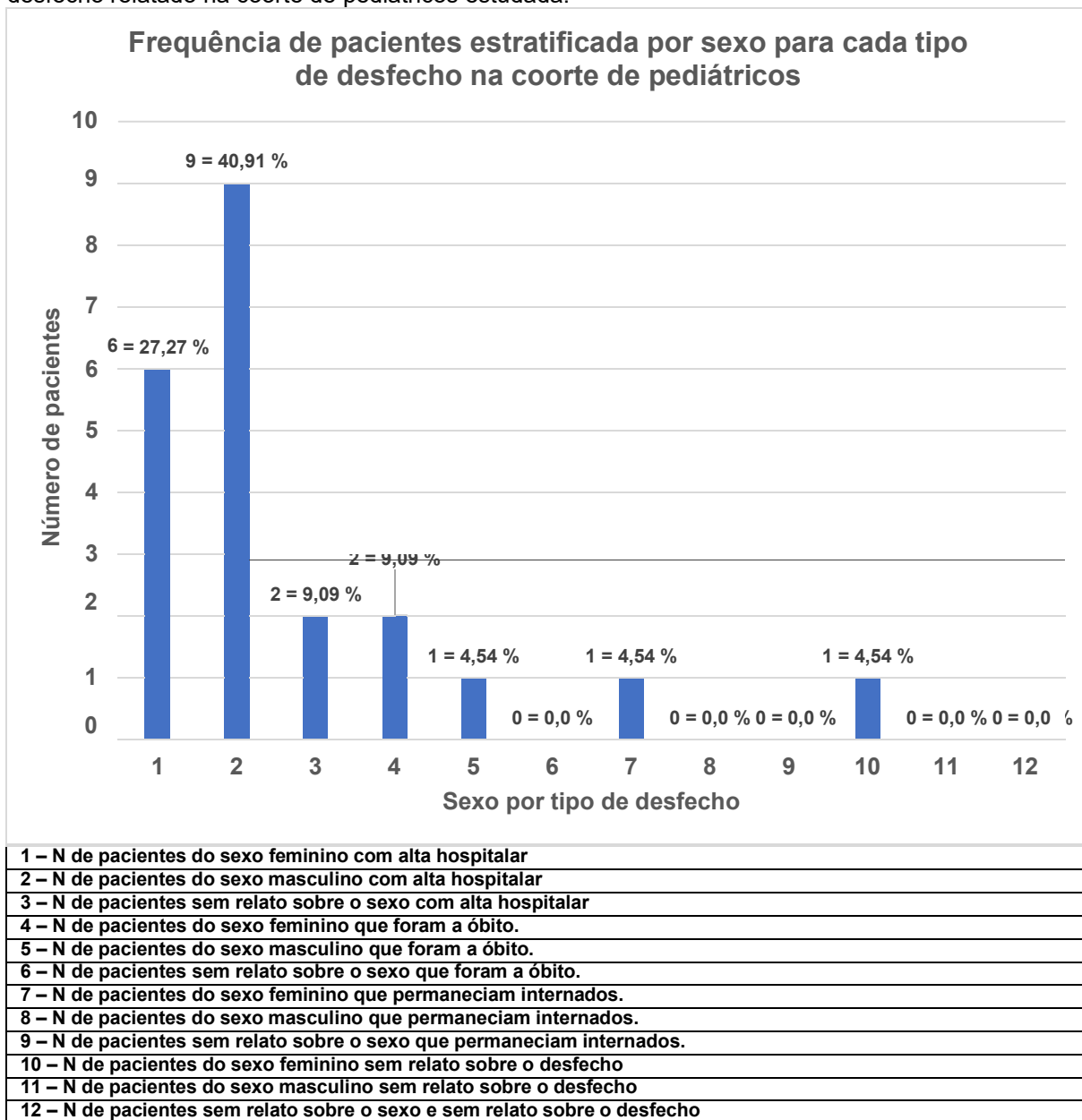
Siglas: F = Feminino, M = Masculino, NR = Não relatado.

**Gráfico 24** – Representação da frequência de pacientes para cada tipo de desfecho na coorte de pediátricos estudada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 25** – Representação da frequência de pacientes estratificada por sexo para cada tipo de desfecho relatado na coorte de pediátricos estudada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Partindo-se do total de 350 pacientes, correspondente à soma dos quantitativos das duas coortes (adultos e pediátricos), foram obtidos os seguintes resultados para cada tipo de desfecho: 97 pacientes (27,71 %) receberam alta hospitalar, sendo 42 (43,3 %) do sexo masculino, 43 (44,33 %) do sexo feminino e 12 pacientes (12,37 %) que não tiveram o sexo relatado; 45 pacientes (12,86 %) foram a óbito durante a internação, sendo 34 do sexo masculino (75,56 %), 9 do feminino (20 %) e 2 pacientes para os quais não houve relato do sexo (4,44 %); 18 pacientes (5,14 %) permaneciam internados no momento da escrita do respectivo artigo, sendo 11 do sexo masculino

(61,11 %) e 7 do feminino (38,89 %); e 190 pacientes (54,29 %) não tiveram o desfecho relatado, sendo 37 do sexo masculino (19,47 %), 18 do feminino (9,47 %) e 135 pacientes (71,05 %) que também não tiveram o sexo relatado. Estes dados apresentados estão representados na TAB. 18 e nos Gráficos 26 e 27.

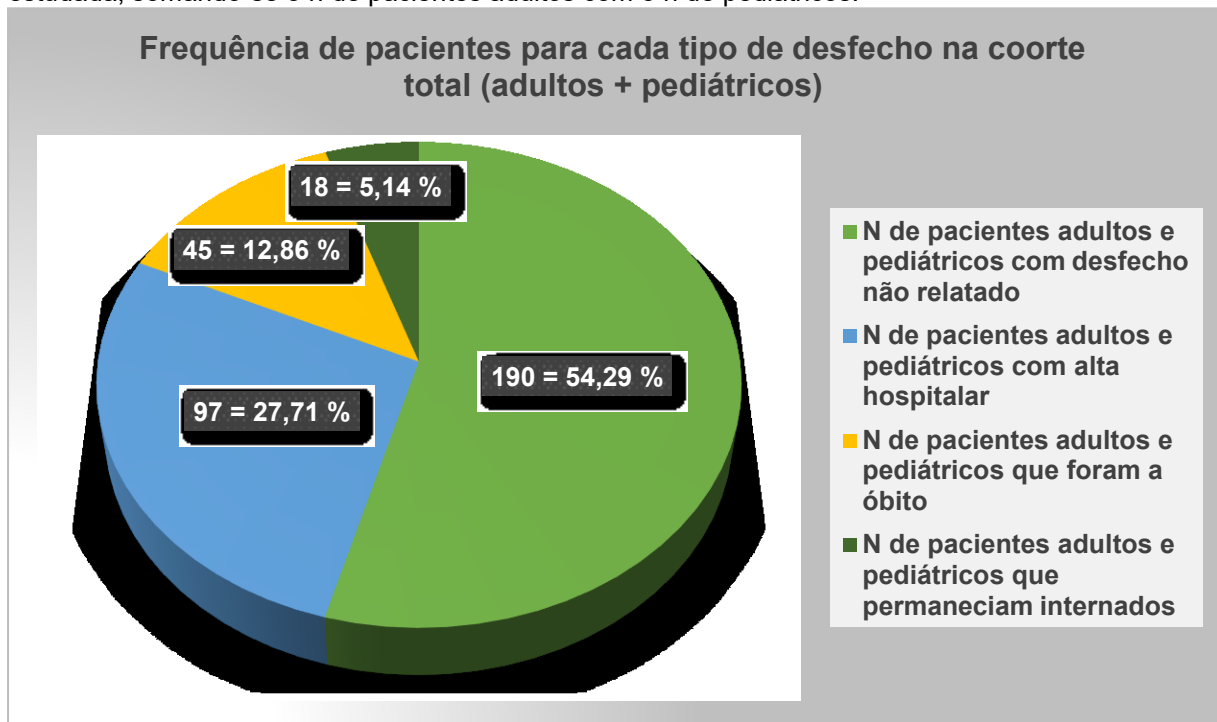
**Tabela 18** – Os quantitativos de pacientes por sexo para cada tipo de desfecho na coorte total, somando-se os números de pacientes adultos com os números de pediátricos.

Desfecho	Sexo dos pacientes adultos e pediátricos			
	Masculino (%)	Feminino (%)	Não relatado (%)	M + F + NR (%)
Alta hospitalar	42 (12,00)	43 (12,29)	12 (3,43)	97 (27,71)
Óbito	34 (9,71)	9 (2,57)	2 (0,57)	45 (12,86)
Permanencia internado	11 (3,14)	7 (2,00)	0 (0,00)	18 (5,14)
Não relatado	37 (10,57)	18 (5,14)	135 (38,57)	190 (54,29)
<b>Total</b>	<b>124 (35,43)</b>	<b>77 (22,00)</b>	<b>149 (42,57)</b>	<b>350 (100,00)</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

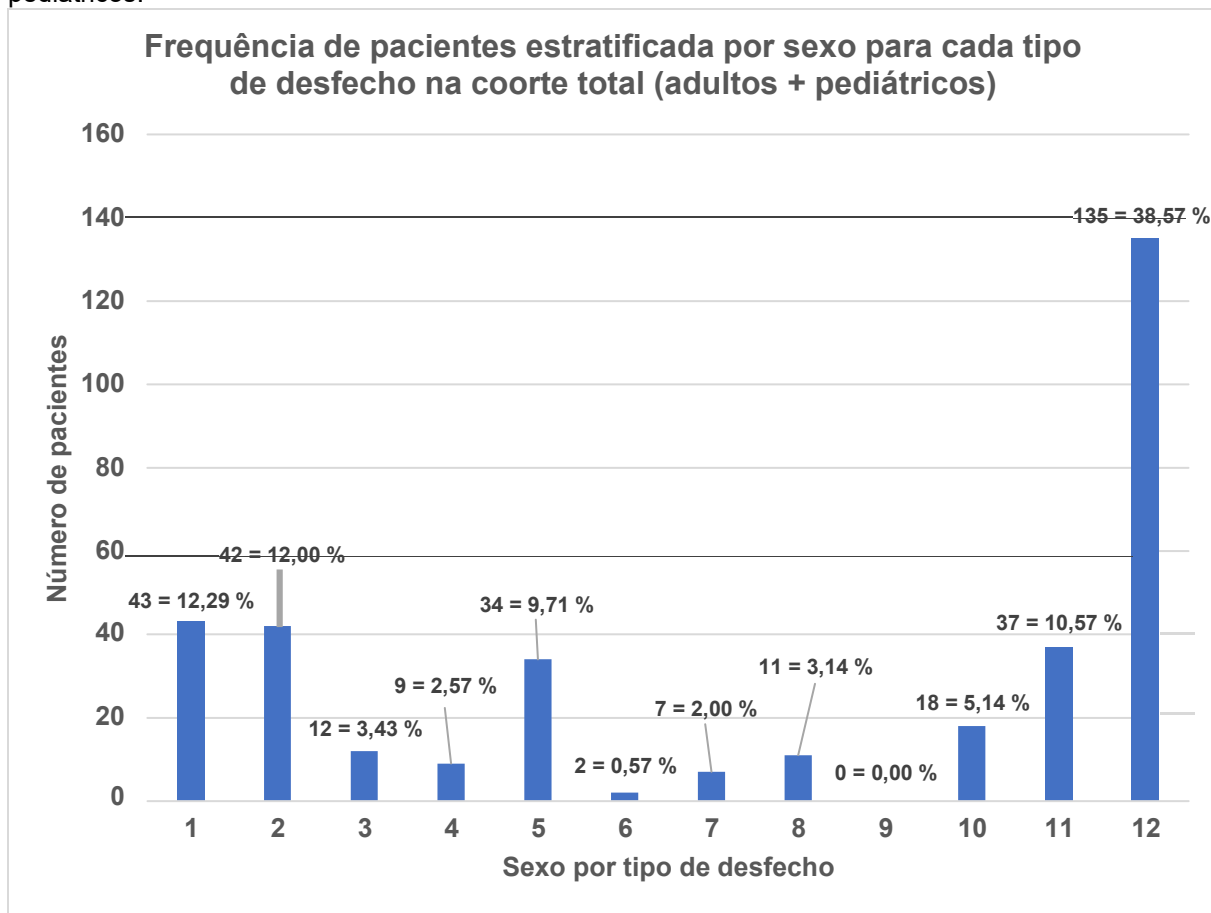
Siglas: F = Feminino, M = Masculino, NR = Não relatado.

**Gráfico 26** – Representação da frequência de pacientes para cada tipo de desfecho na coorte total estudada, somando-se o n de pacientes adultos com o n de pediátricos.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 27** – Representação da frequência de pacientes estratificada por sexo para cada tipo de desfecho relatado na coorte total estudada, somando-se o n de pacientes adultos com o n de pediátricos.

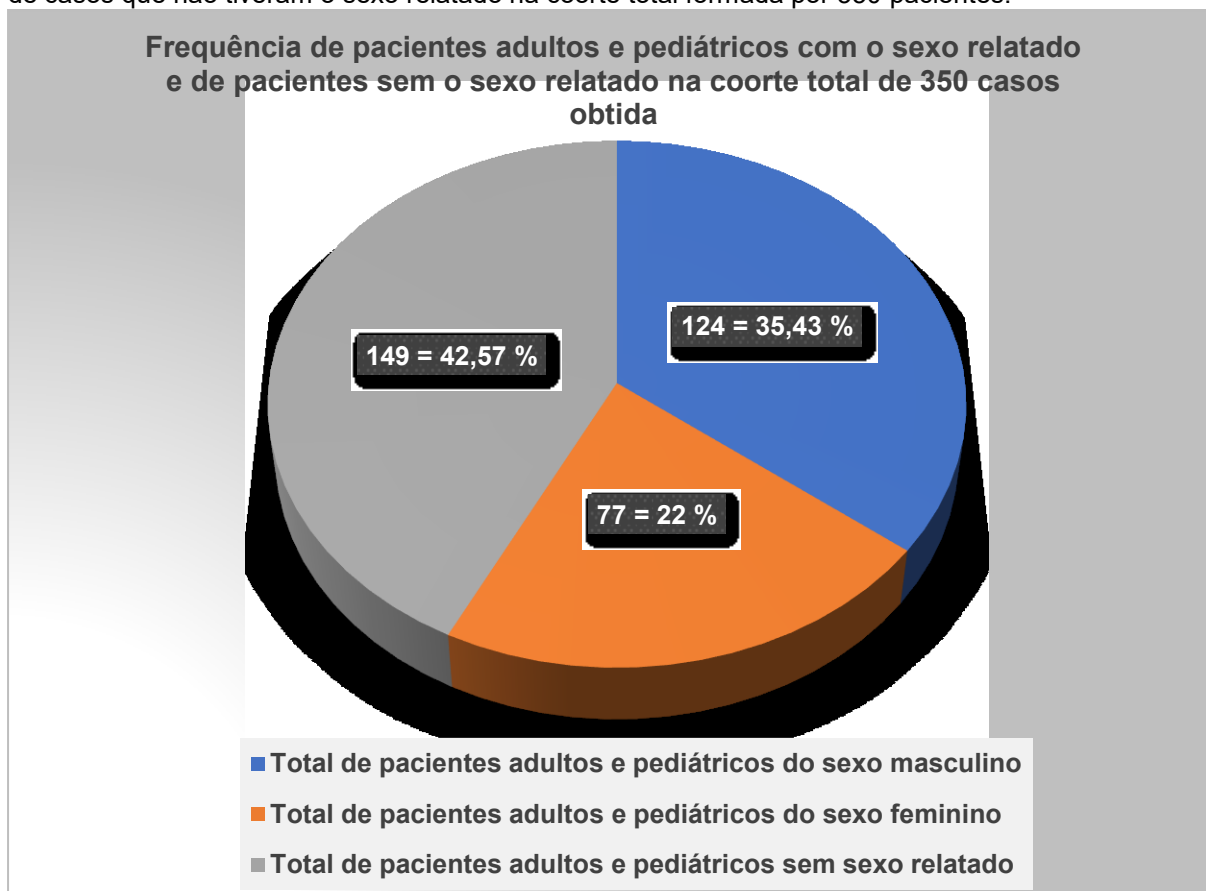


1 – N de pacientes do sexo feminino com alta hospitalar
2 – N de pacientes do sexo masculino com alta hospitalar
3 – N de pacientes sem relato sobre o sexo com alta hospitalar
4 – N de pacientes do sexo feminino que foram a óbito.
5 – N de pacientes do sexo masculino que foram a óbito.
6 – N de pacientes sem relato sobre o sexo que foram a óbito.
7 – N de pacientes do sexo feminino que permaneciam internados.
8 – N de pacientes do sexo masculino que permaneciam internados.
9 – N de pacientes sem relato sobre o sexo que permaneciam internados.
10 – N de pacientes do sexo feminino sem relato sobre o desfecho
11 – N de pacientes do sexo masculino sem relato sobre o desfecho
12 – N de pacientes sem relato sobre o sexo e sem relato sobre o desfecho

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Conforme o Gráfico 28, do total de 350 casos provenientes dos 122 artigos incluídos para a metanálise, foram obtidos 201 pacientes (57,43 %) com o sexo relatado, sendo 124 do sexo masculino (35,43 %) e 77 do feminino (22 %), e 149 pacientes (42,57 %) sem o sexo relatado.

**Gráfico 28** – Quantitativos de casos de pacientes adultos + pediátricos que tiveram o sexo relatado e de casos que não tiveram o sexo relatado na coorte total formada por 350 pacientes.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Os números de pacientes que receberam alta ou que foram a óbito por sexo em cada uma das duas coortes também já haviam sido apresentados na TAB. 11.

#### 4.9 Sintomatologia e complicações na admissão e durante a internação

Em ambas as coortes de pacientes (adultos e pediátricos) os sintomas e complicações não neurológicos e neurológicos relatados, seja antes da admissão ao hospital, no dia da admissão ou ao longo da internação, também foram bastante diversos.

Na coorte dos adultos, excluindo-se crise não classificada, registrada em 174 casos (53,05 %), o sintoma predominantemente relatado na fase aguda da infecção foi febre, em 99 casos (30,18 %). A este sintoma seguiram-se tosse, em 64 casos (19,51 %); confusão mental, em 53 casos (16,16 %); insuficiência respiratória, em 52 casos (15,85 %); hipóxia e anóxia, em 47 casos (14,33 %); CTCG, em 46 casos (14,02 %); crise mioclônica, em 45 casos (13,72 %); dispneia, em 43 casos (13,11 %);

SARA, em 42 casos (12,8 %); crise focal motora, em 34 casos (10,37 %); distúrbio da consciência, em 31 casos (9,45 %); e fadiga, em 25 casos (7,62 %). Todo o espectro de sintomas e complicações observados na coorte de adultos tanto antes da admissão ao hospital, como no dia da admissão e durante o período de internação, está listado na TAB. 19. O Gráfico 29 está representando os quantitativos de pacientes que manifestaram cada um dos sintomas e complicações mais relatados na coorte. E no APÊNDICE C estão descritos todos os sintomas e complicações manifestados por cada paciente em específico.

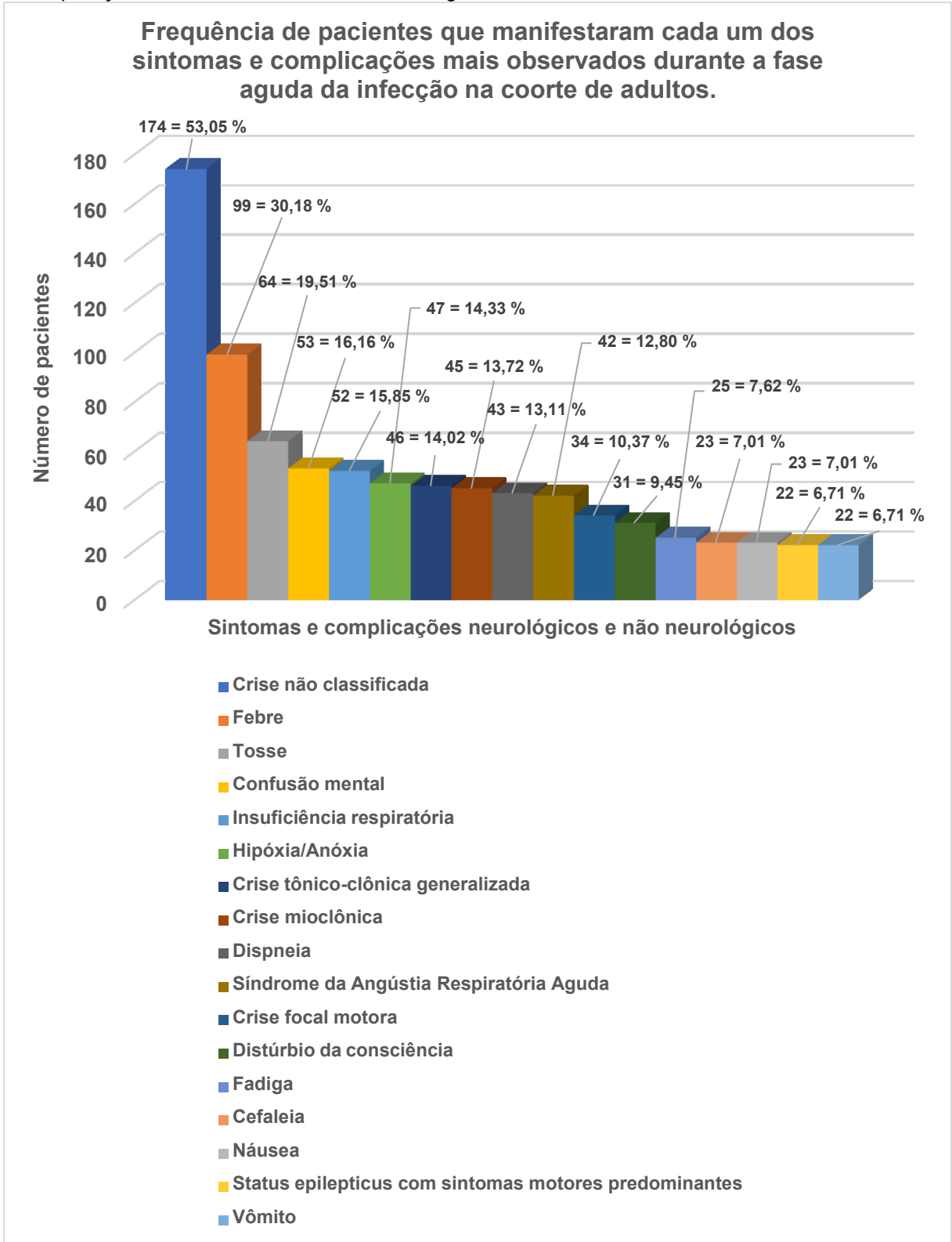
**Tabela 19** – Quantitativo de pacientes adultos apresentando cada sintoma e complicação não neurológica e neurológica durante a fase aguda da COVID-19 observada na coorte de 328 casos estudada.

<b>Sintomas e complicações não neurológicas e neurológicas dos adultos durante a fase aguda da COVID-19</b>	<b>Número de casos (%)</b>
Crise não classificada	174 (53,05)
Febre	99 (30,18)
Tosse	64 (19,51)
Confusão mental	53 (16,16)
Insuficiência respiratória	52 (15,85)
Hipóxia e Anóxia	47 (14,33)
Crise tônico-clônica generalizada	46 (14,02)
Crise mioclônica	45 (13,72)
Dispneia	43 (13,11)
Síndrome da Angústia Respiratória Aguda	42 (12,80)
Crise focal motora	34 (10,37)
Distúrbio da consciência	31 (9,45)
Fadiga	25 (7,62)
Cefaleia	23 (7,01)
Náusea	23 (7,01)
<i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes	22 (6,71)
Vômito	22 (6,71)
Pneumonia	18 (5,49)
Taquicardia	18 (5,49)
Sonolência e hipersonia	15 (4,57)
Afasia motora/global	13 (3,96)
Insuficiência renal	12 (3,66)
<i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes	12 (3,66)
Taquipneia	12 (3,66)
Mialgia	11 (3,35)
Anosmia	10 (3,05)

<b>Sintomas e complicações não neurológicas e neurológicas dos adultos durante a fase aguda da COVID-19</b>	<b>Número de casos (%)</b>
Diarreia	10 (3,05)
Hipertensão arterial	10 (3,05)
Delírio	8 (2,44)
Dor torácica	7 (2,13)
Tontura	6 (1,83)
Ageusia/Disgeusia	5 (1,52)
Calafrios	5 (1,52)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 29** – Representação dos quantitativos de pacientes que apresentaram cada um dos sintomas e complicações mais relatados durante a fase aguda da COVID-19 na coorte de 328 adultos.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Na coorte dos pacientes pediátricos, os sintomas e complicações que predominaram foram febre (16 casos, 72,73 %); CTCG (10 casos, 45,45 %); hipóxia



(7 casos, 31,82 %); *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes (6 casos, 27,27 %); náusea, SARA, tosse e vômito (5 casos cada, 22,73 %); diarreia, dispneia, insuficiência respiratória e lesão renal (4 casos cada, 18,18 %). Vários outros sintomas e complicações foram relatados em 3 casos cada (13,64 %), que foram confusão mental, crise não classificada, falência múltipla de órgãos, lesão miocárdica, taquicardia e taquipneia; outros foram relatados em 2 casos cada (9,09 %), tais como choque hemodinâmico, choque séptico, coagulopatia e congestão nasal; e outros em 1 caso cada (4,54 %), tais como agitação psicomotora, ansiedade, apatia e ceratite óptica. O espectro completo de sintomas e complicações relatados na coorte de pediátricos tanto antes da admissão ao hospital, como no dia da admissão e ao longo da internação, está listado na TAB. 20. O Gráfico 30 está representando os quantitativos de pacientes que apresentaram cada um dos sintomas e complicações mais observados na coorte. E no APÊNDICE D estão descritos todos os sintomas e complicações apresentados por cada paciente em específico.

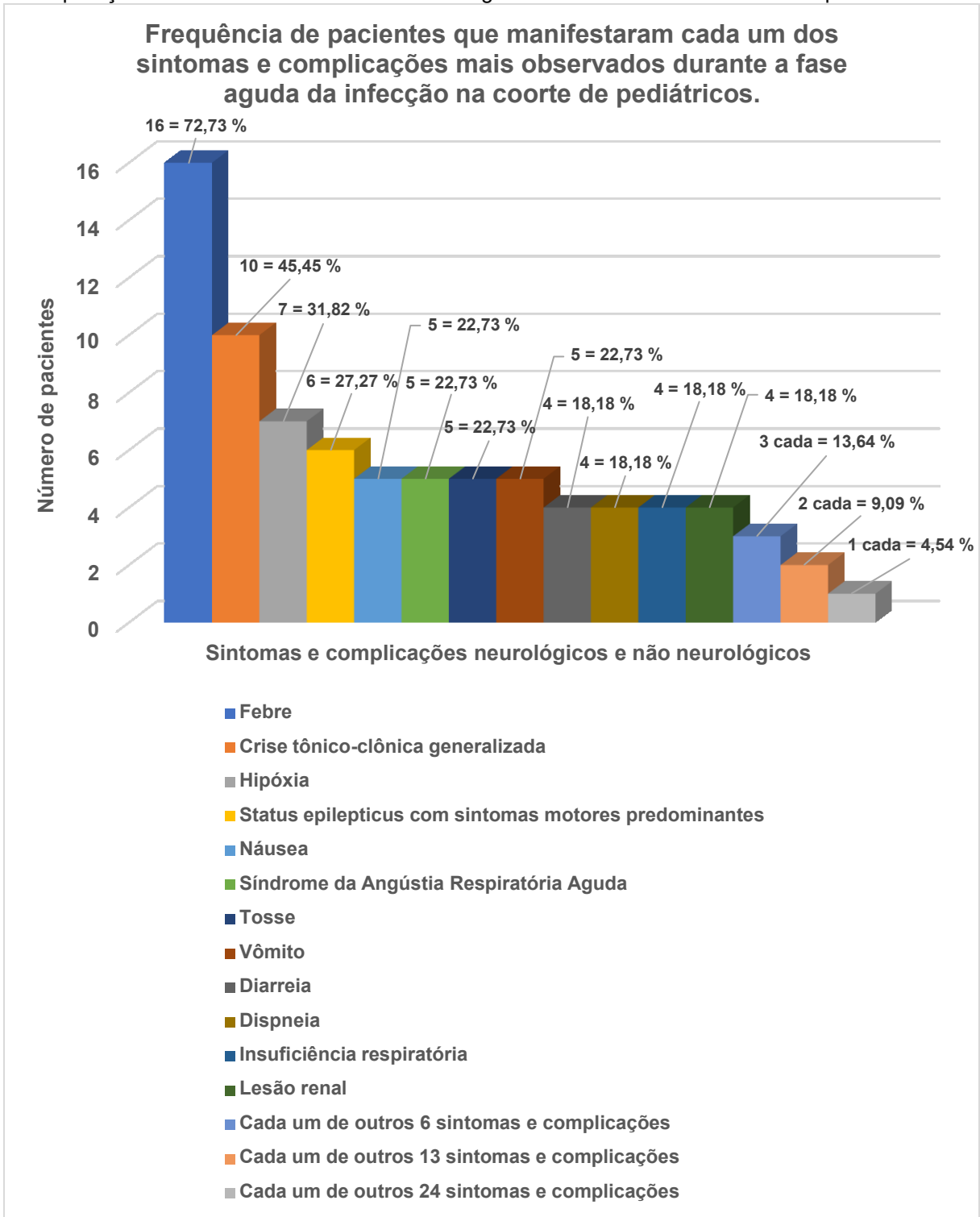
**Tabela 20** – Quantitativo de pacientes pediátricos apresentando cada sintoma e complicação não neurológica e neurológica durante a fase aguda da COVID-19 observada na coorte de 22 casos estudada.

<b>Sintomas e complicações não neurológicas e neurológicas dos pediátricos durante a fase aguda da COVID-19</b>	<b>Número de casos (%)</b>
Febre	16 (72,73)
Crise tônico-clônica generalizada	10 (45,45)
Hipóxia	7 (31,82)
<i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes	6 (27,27)
Náusea	5 (22,73)
Síndrome da Angústia Respiratória Aguda	5 (22,73)
Tosse	5 (22,73)
Vômito	5 (22,73)
Diarreia	4 (18,18)
Dispneia	4 (18,18)
Insuficiência respiratória	4 (18,18)
Lesão renal	4 (18,18)
Confusão mental	3 (13,64)
Crise não classificada	3 (13,64)
Falência múltipla de órgãos	3 (13,64)
Lesão miocárdica	3 (13,64)
Taquicardia	3 (13,64)
Taquipneia	3 (13,64)
Choque hemodinâmico	2 (9,09)

<b>Sintomas e complicações não neurológicas e neurológicas dos pediátricos durante a fase aguda da COVID-19</b>	<b>Número de casos (%)</b>
Choque séptico	2 (9,09)
Coagulopatia	2 (9,09)
Congestão nasal	2 (9,09)
Crise convulsiva subentrante	2 (9,09)
Crise focal motora	2 (9,09)
Disartria	2 (9,09)
Distúrbio da consciência	2 (9,09)
Dor abdominal	2 (9,09)
Hipotensão	2 (9,09)
Lesão hepática	2 (9,09)
Letargia	2 (9,09)
Sonolência	2 (9,09)
Agitação psicomotora	1 (4,54)
Ansiedade	1 (4,54)
Apatia	1 (4,54)
Ceratite óptica	1 (4,54)
Crise mioclônica/Mioclona	1 (4,54)
Distensão abdominal	1 (4,54)
Dor torácica	1 (4,54)
Erupção macular	1 (4,54)
Fadiga	1 (4,54)
Fraqueza difusa	1 (4,54)
Hemiparesia direita	1 (4,54)
Inapetência	1 (4,54)
Insônia	1 (4,54)
Irritabilidade	1 (4,54)
Mialgia	1 (4,54)
Mudanças comportamentais estranhas	1 (4,54)
Parada cardiorrespiratória bradicárdica	1 (4,54)
Prurido	1 (4,54)
Rabdomiólise	1 (4,54)
Retenção urinária	1 (4,54)
Rinite	1 (4,54)
Rinorreia	1 (4,54)
Síndrome gripal	1 (4,54)
<i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes	1 (4,54)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 30** – Representação dos quantitativos de pacientes que manifestaram cada um dos sintomas e complicações mais observados durante a fase aguda da COVID-19 na coorte de 22 pediátricos.

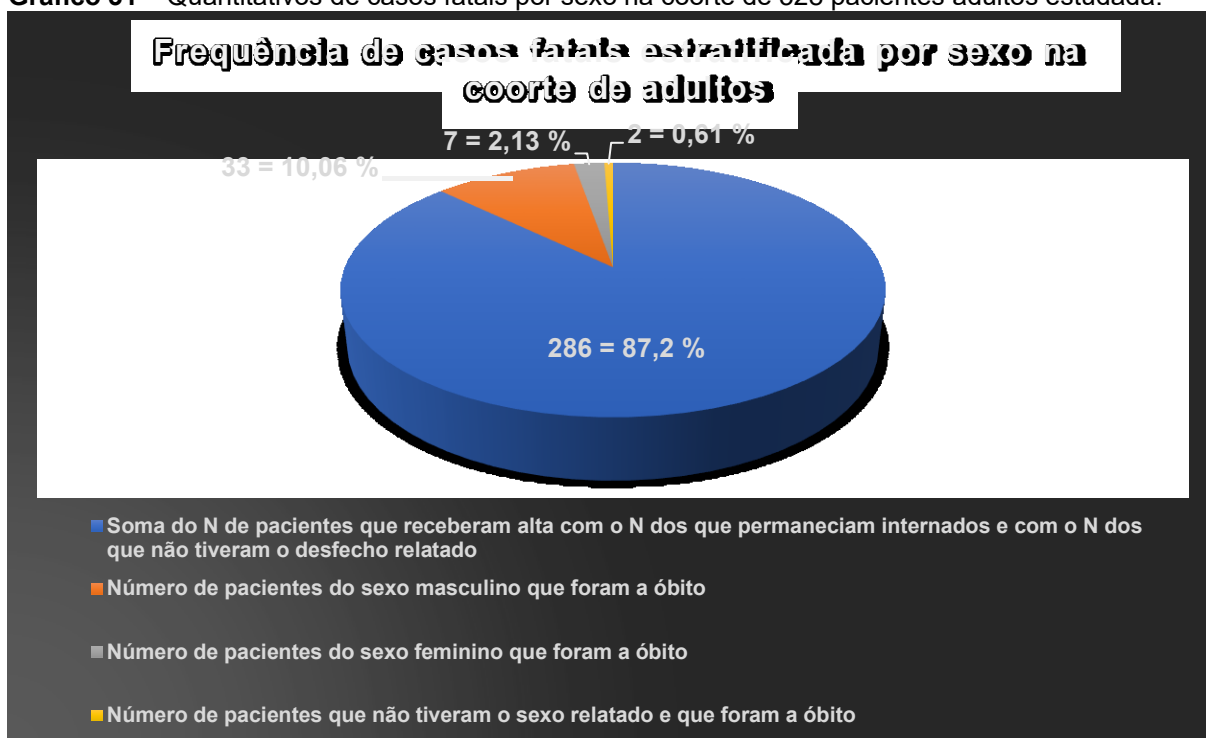


Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

#### 4.10 Número de casos fatais

Pela leitura dos artigos, pode-se afirmar que todos os 328 pacientes estudados da coorte de adultos foram admitidos em função da COVID-19. De todos esses casos estudados, como informado previamente na seção 4.8, é possível afirmar que 42 casos da coorte foram fatais, de acordo com as informações contidas nos respectivos artigos em que esses casos foram descritos, o que corresponde a uma fatalidade de 12,8 % na coorte. Apenas 7 desses 42 pacientes eram do sexo feminino (16,67 %) e 33 eram do masculino (78,57 %). Para os 2 pacientes restantes (4,76 %), o sexo não foi relatado. O Gráfico 31 está representando esses dados. E o APÊNDICE C mostra especificamente quais foram os casos fatais e os não fatais na coorte de adultos.

**Gráfico 31** – Quantitativos de casos fatais por sexo na coorte de 328 pacientes adultos estudada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Quanto à coorte dos pediátricos, a partir da leitura dos artigos, pode-se afirmar que todos os 22 pacientes estudados foram admitidos em função da COVID-19. De todos esses casos estudados, como informado anteriormente na seção 4.7, é possível afirmar que apenas 3 casos da coorte foram fatais (13,64 %), conforme as informações contidas nos respectivos artigos em que esses casos foram descritos, sendo que 2 desses pacientes eram do sexo feminino (66,67 %) e 1 era do masculino

(33,33 %). Esses dados estão representados no Gráfico 32. E o APÊNDICE D mostra, em específico, quais foram os casos fatais e os não fatais na coorte de pediátricos.

**Gráfico 32** – Quantitativos de casos fatais por sexo na coorte de 22 pacientes pediátricos estudada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

#### 4.11 Os tipos de crises apresentados

Os tipos de crises apresentados pelos pacientes da coorte de adultos foram bastante variados. As manifestações que predominaram foram crise mioclônica (47 casos, 14,33 %); CTCG (46 casos, 14,02 %); e crise focal motora (35 casos, 10,67 %); seguidos por *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes (24 casos, 7,32 %); *Status epilepticus* sem sintomas motores predominantes (13 casos, 3,96 %); crise tônica (2 casos, 0,61 %); crise atônica (1 caso, 0,3 %); crise clônica (1 caso, 0,3 %); e crise de ausência com mioclonia palpebral (1 caso, 0,3 %). Em 4 casos da coorte (1,22 %), os pacientes manifestaram *Status epilepticus* não classificado. E 174 pacientes (53,05 %) manifestaram crises que, devido a informações inadequadas nos artigos ou à incapacidade de se inseri-las em outras categorias de início conhecido, foram consideradas como não classificadas, de acordo com a versão expandida da classificação dos tipos de crises da ILAE 2017 proposta por Fisher *et al.* (2017). Em 1 caso (0,3 %) apresentado em Besnard *et al.* (2020), por exemplo, o paciente, com

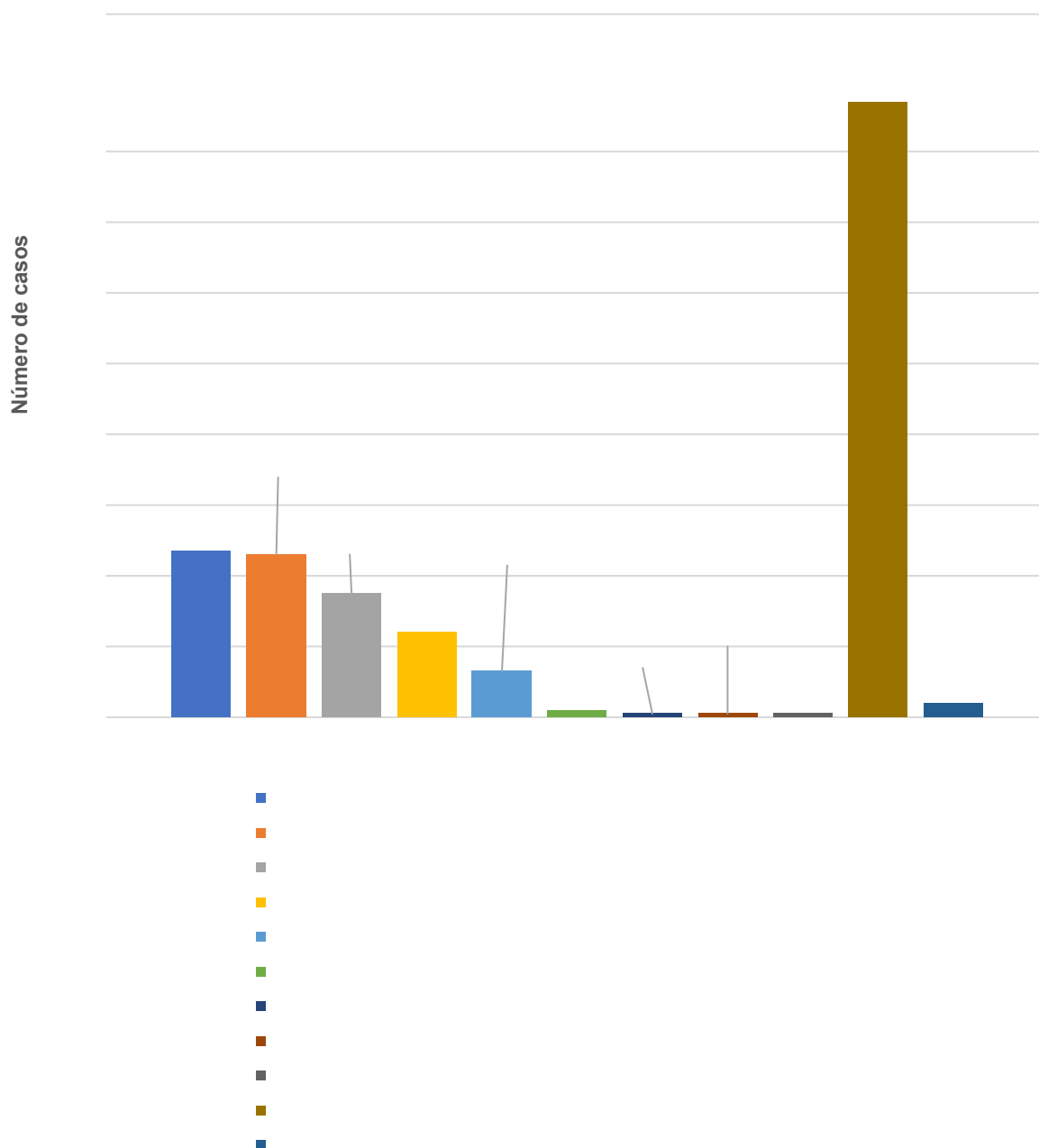
confusão ou alterações psicomotoras, apresentou anomalias epilépticas no traçado do EEG provavelmente mais relacionadas a um AVE prévio, mas não teve um tipo de crise relatado. Em outros 13 casos (3,96 %) com sintomas epilépticos clínicos apresentados neste mesmo estudo, os pacientes expressaram CTCG ou clônica focal nos membros ou mandíbula, perda de consciência prolongada com hipotonia geral. Mas não foi especificado no estudo quais desses 13 pacientes manifestaram qual tipo de crise. Então, para a presente metanálise, considerou-se que esses 14 pacientes (4,27 %) relatados em Besnard *et al.* (2020) manifestaram crises não classificadas. Em outro exemplo de estudo, Frontera; Sabadia; Lalchan *et al.* (2020) relataram que de uma coorte de 606 pacientes que manifestaram qualquer novo distúrbio neurológico durante a fase aguda da COVID-19, 74 pacientes (12,21 %) apresentaram crise convulsiva ou epiléptica clínica ou eletrográfica, mas o tipo não foi especificado para nenhum dos casos. Então, para a presente metanálise, esses pacientes também apresentaram crises não classificadas. Os quantitativos de pacientes adultos que manifestaram cada tipo de crise observado na coorte estudada estão relacionados na TAB. 21 e representados no Gráfico 33. Alguns pacientes da coorte apresentaram mais de 1 tipo de crise durante a fase aguda e/ou após a infecção. No APÊNDICE C estão descritos todos os tipos de crises manifestados por cada paciente da coorte em específico.

**Tabela 21** – Quantitativos de pacientes adultos apresentando cada tipo de crise observado na coorte de 328 casos estudada.

Tipo de crise	Número de casos (%)
Crise mioclônica	47 (14,33)
Crise tônico-clônica generalizada	46 (14,02)
Crise focal motora	35 (10,67)
<i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes	24 (7,32)
<i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes	13 (3,96)
Crise tônica	2 (0,61)
Crise atônica	1 (0,3)
Crise clônica	1 (0,3)
Crise de ausência com mioclonia palpebral	1 (0,3)
Crises não classificadas	174 (53,05)
<i>Status epilepticus</i> não classificado	4 (1,22)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 33** – Representação visual dos quantitativos de pacientes adultos que apresentaram cada tipo de crise observado na coorte de 328 casos estudada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Na coorte de pacientes pediátricos, as manifestações que predominaram foram CTCG (10 casos, 45,45 %); e *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes (6 casos, 27,27 %); seguidos por crise convulsiva subentrante (2 casos, 9,09 %); crise focal motora (2 casos, 9,09 %); crise mioclônica (1 caso, 4,54 %); e *Status epilepticus* sem sintomas motores predominantes (1 caso, 4,54 %). Em 3 casos da coorte

(13,64 %), os pacientes manifestaram crises não classificadas. Os quantitativos de pacientes pediátricos que manifestaram cada tipo de crise observado na coorte estudada estão listados na TAB. 22 e representados no Gráfico 34. Alguns pacientes da coorte apresentaram mais de 1 tipo de crise durante a fase aguda e após a infecção. No APÊNDICE D estão descritos todos os tipos de crises apresentados por cada paciente da coorte em específico.

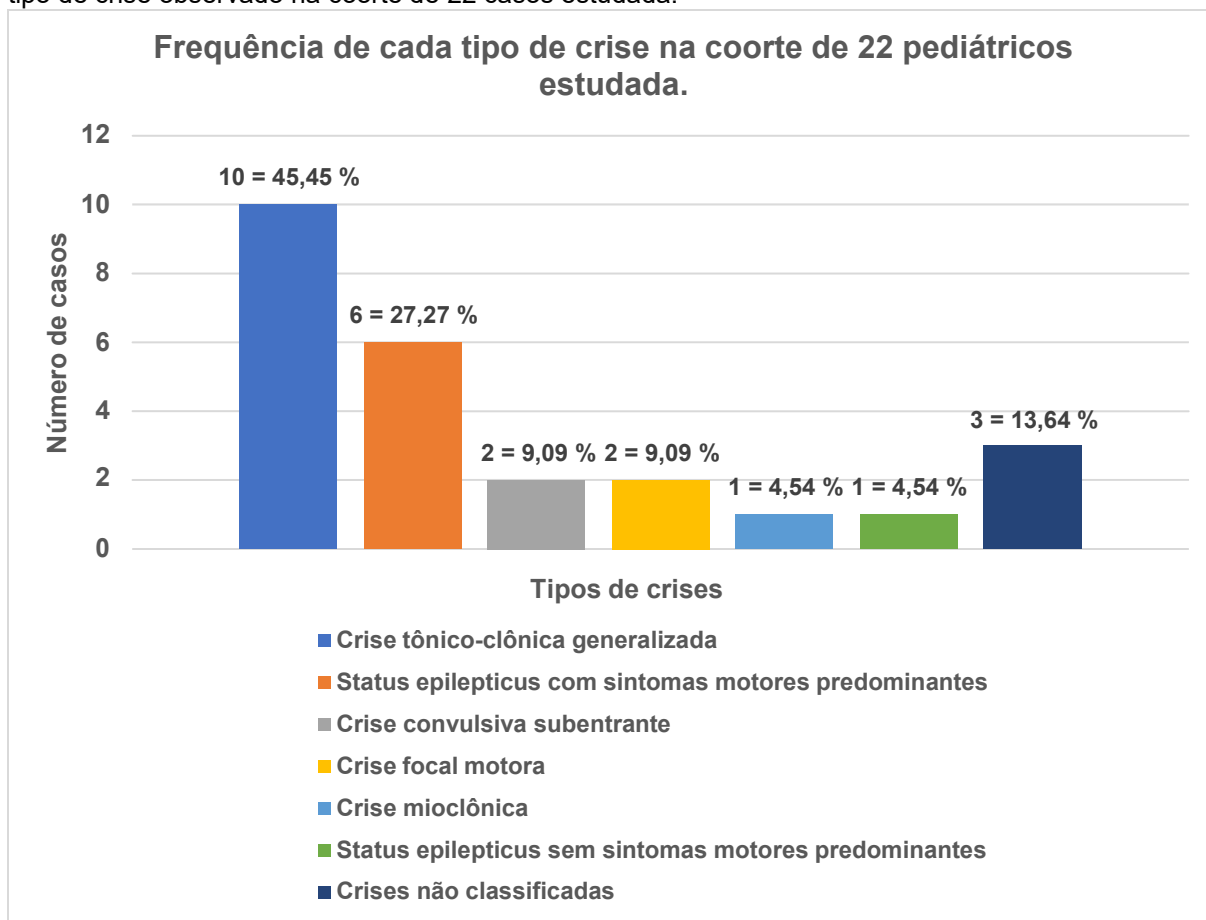
**Tabela 22** – Quantitativo de pacientes pediátricos manifestando cada tipo de crise observado na coorte de 22 casos estudada.

<b>Tipo de crise</b>	<b>Número de casos (%)</b>
Crise tônico-clônica generalizada	10 (45,45)
<i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes	6 (27,27)
Crise convulsiva subentrante	2 (9,09)
Crise focal motora	2 (9,09)
Crise mioclônica	1 (4,54)
<i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes	1 (4,54)
Crises não classificadas	3 (13,64)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).



**Gráfico 34** – Representação visual dos quantitativos de pacientes pediátricos que manifestaram cada tipo de crise observada na coorte de 22 casos estudada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Estratificando-se a coorte de adultos e a coorte de pediátricos por pacientes com história prévia de epilepsia/crise convulsiva e por pacientes sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva, foram obtidos os seguintes resultados abaixo.

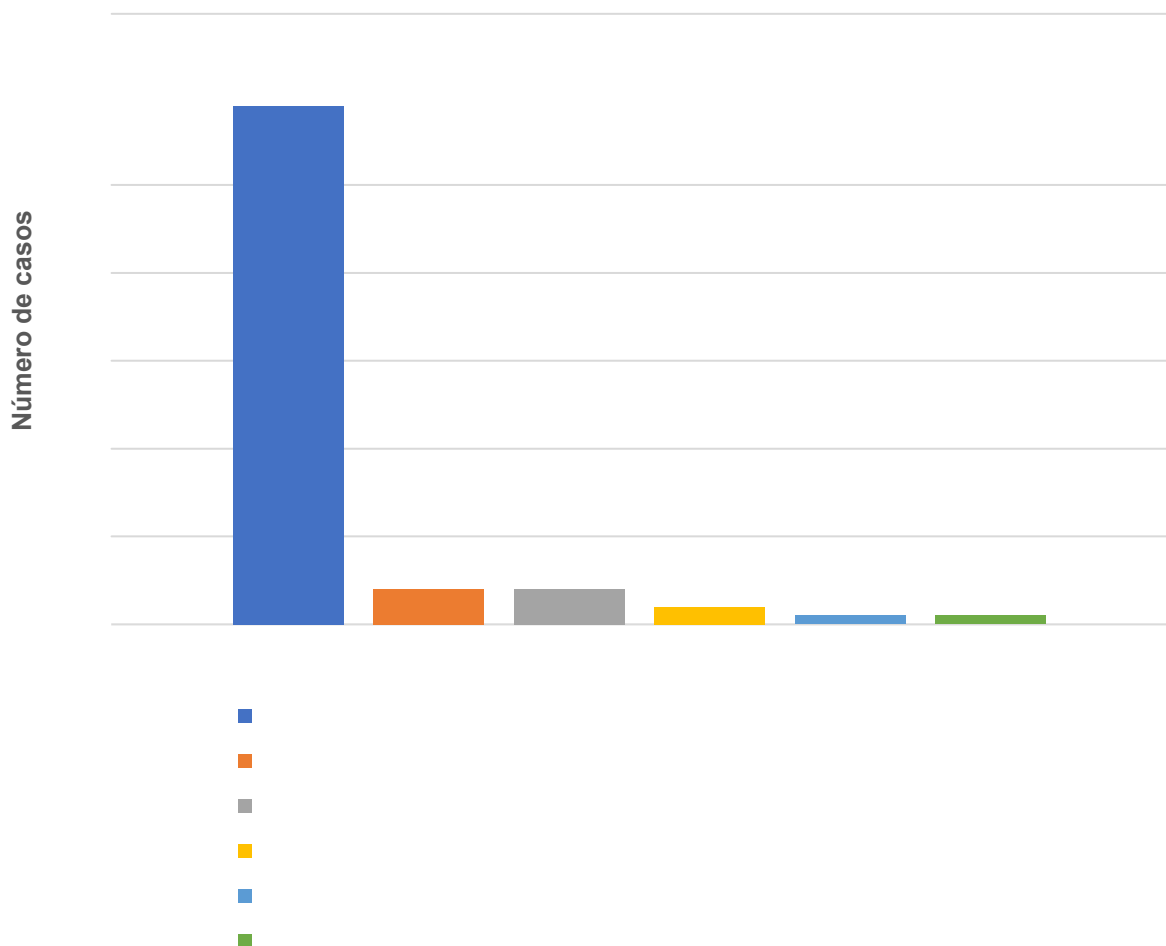
Na coorte de 70 pacientes adultos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva que recrudesceram das crises em função da infecção, crises não classificadas foram registradas em 59 casos (84,29 %); crise focal motora foi registrada em 4 casos (5,71 %); CTCG foi registrada também em 4 casos (5,71 %); *Status epilepticus* sem sintomas motores predominantes em 2 casos (2,86 %); crise mioclônica em 1 caso (1,43 %); e *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes também em 1 caso (1,43 %). Todos esses tipos de crises ocorreram somente em vigência da infecção em todos os casos. Esses dados estão representados na TAB. 23 e no Gráfico 35. Apenas 1 paciente (1,43 %) nessa coorte de 70 adultos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva apresentou mais de 1 tipo de crise durante a fase aguda da infecção.

**Tabela 23** – Quantitativo de pacientes apresentando cada tipo de crise epiléptica observado na coorte de 70 adultos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudada.

Tipo de crise	Número de casos (%)
Crises não classificadas	59 (84,29)
Crise focal motora	4 (5,71)
Crise tônico-clônica generalizada	4 (5,71)
<i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes	2 (2,86)
Crise mioclônica	1 (1,43)
<i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes	1 (1,43)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 35** – Representação visual dos quantitativos de pacientes que apresentaram cada tipo de crise observado na coorte de 70 adultos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

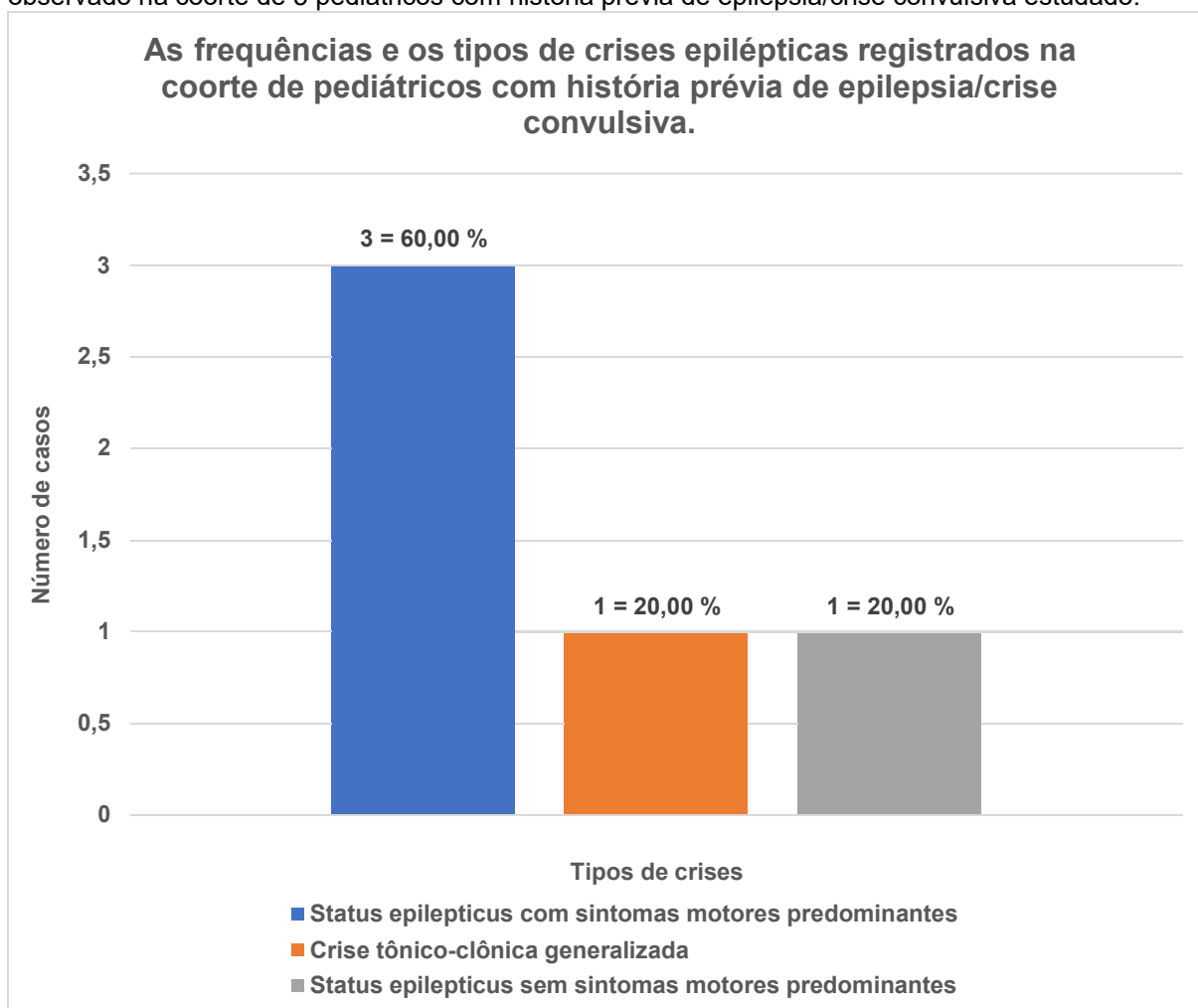
Na coorte de 5 pacientes pediátricos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva, *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes foi registrado em 3 casos (60,00 %); CTCG foi registrada em 1 caso (20,00 %); e *Status epilepticus* sem sintomas motores predominantes também em 1 caso (20,00 %). Esses três tipos de crises ocorreram apenas na fase aguda da infecção em todos os 5 casos. Estes dados estão mostrados na TAB. 24 e no Gráfico 36.

**Tabela 24** – Quantitativo de pacientes manifestando cada tipo de crise epiléptica observado na coorte de 5 pediátricos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudado.

Tipo de crise	Número de casos (%)
<i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes	3 (60,00)
Crise tônico-clônica generalizada	1 (20,00)
<i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes	1 (20,00)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 36** – Representação visual dos quantitativos de pacientes que manifestaram cada tipo de crise observado na coorte de 5 pediátricos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudado.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

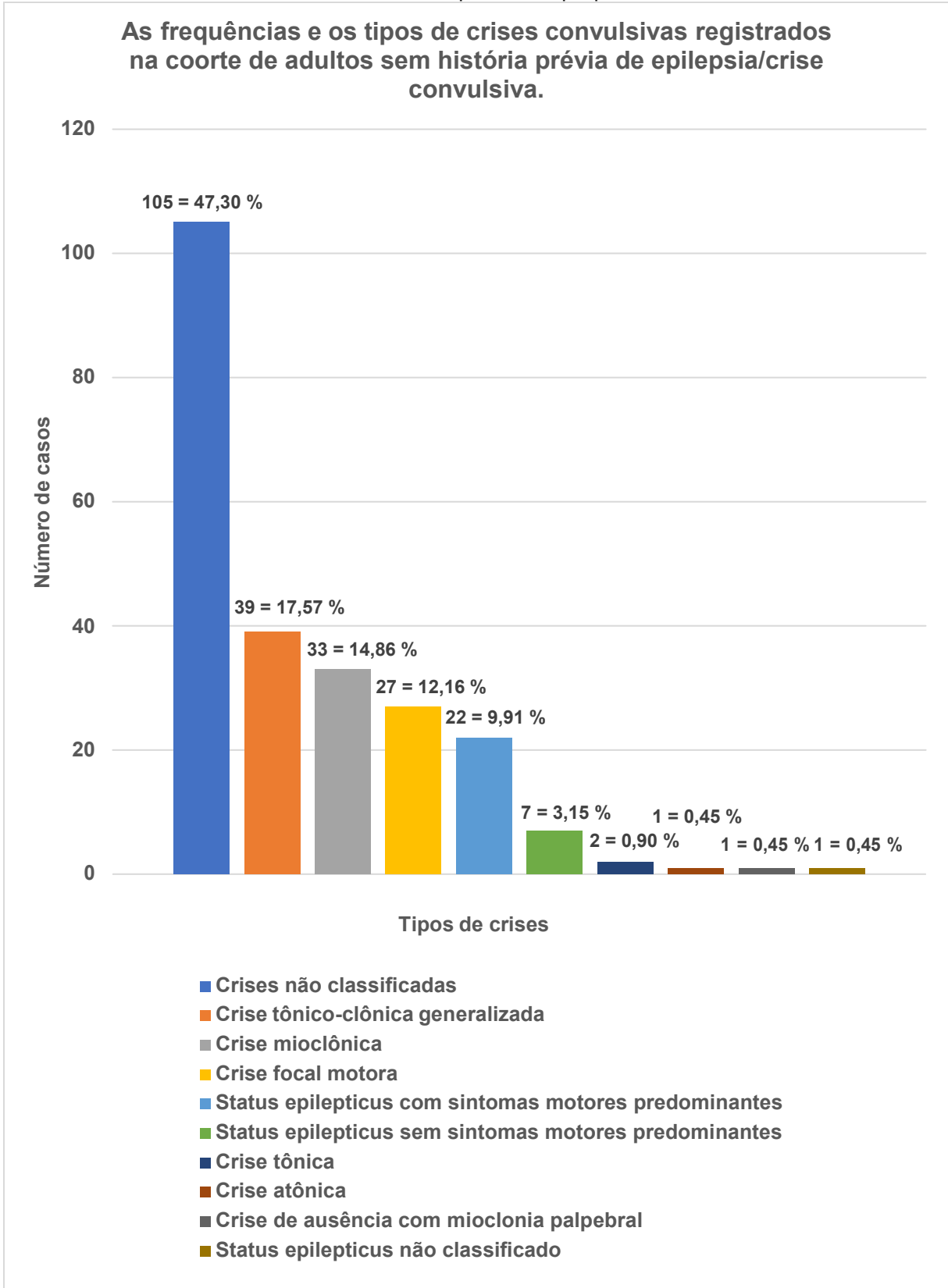
Na coorte de 222 pacientes adultos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva que manifestaram crise pela primeira vez devido à infecção, crises não classificadas foram registradas em 105 casos (47,3 %); CTCG foi registrada em 39 casos (17,57 %); crise mioclônica foi registrada em 33 casos (14,86 %); crise focal motora em 27 (12,16 %); *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes em 22 (9,91 %); *Status epilepticus* sem sintomas motores predominantes em 7 (3,15 %); crise tônica em 2 (0,9 %); crise atônica em 1 (0,45 %); crise de ausência com mioclonia palpebral em 1 (0,45 %); e *Status epilepticus* não classificado também em 1 (0,45 %). Todos esses tipos de crises ocorreram em vigência da infecção na maioria dos casos, havendo as seguintes exceções: crise mioclônica ocorreu somente após a infecção em 2 casos (0,9 %) e em 1 caso (0,45 %) tanto durante a fase aguda como após a infecção; crise focal motora ocorreu apenas no período pós-infeccioso em 1 caso (0,45 %); *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes ocorreu somente após a infecção em 2 casos (0,9 %); *Status epilepticus* sem sintomas motores predominantes ocorreu apenas no período pós-infeccioso em 1 (0,45 %); e crise atônica também ocorreu somente após a infecção em 1 caso (0,45 %). A TAB. 25 e o Gráfico 37 estão representando esses dados. Alguns pacientes nessa coorte de 222 adultos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva apresentaram mais de 1 tipo de crise durante a fase aguda e/ou após a infecção.

**Tabela 25** – Quantitativo de pacientes apresentando cada tipo de crise convulsiva observado na coorte de 222 adultos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudada.

<b>Tipo de crise</b>	<b>Número de casos (%)</b>
Crises não classificadas	105 (47,30)
Crise tônico-clônica generalizada	39 (17,57)
Crise mioclônica	33 (14,86)
Crise focal motora	27 (12,16)
<i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes	22 (9,91)
<i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes	7 (3,15)
Crise tônica	2 (0,90)
Crise atônica	1 (0,45)
Crise de ausência com mioclonia palpebral	1 (0,45)
<i>Status epilepticus</i> não classificado	1 (0,45)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 37** – Representação visual dos quantitativos de pacientes que apresentaram cada tipo de crise observado na coorte de 222 adultos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudada.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

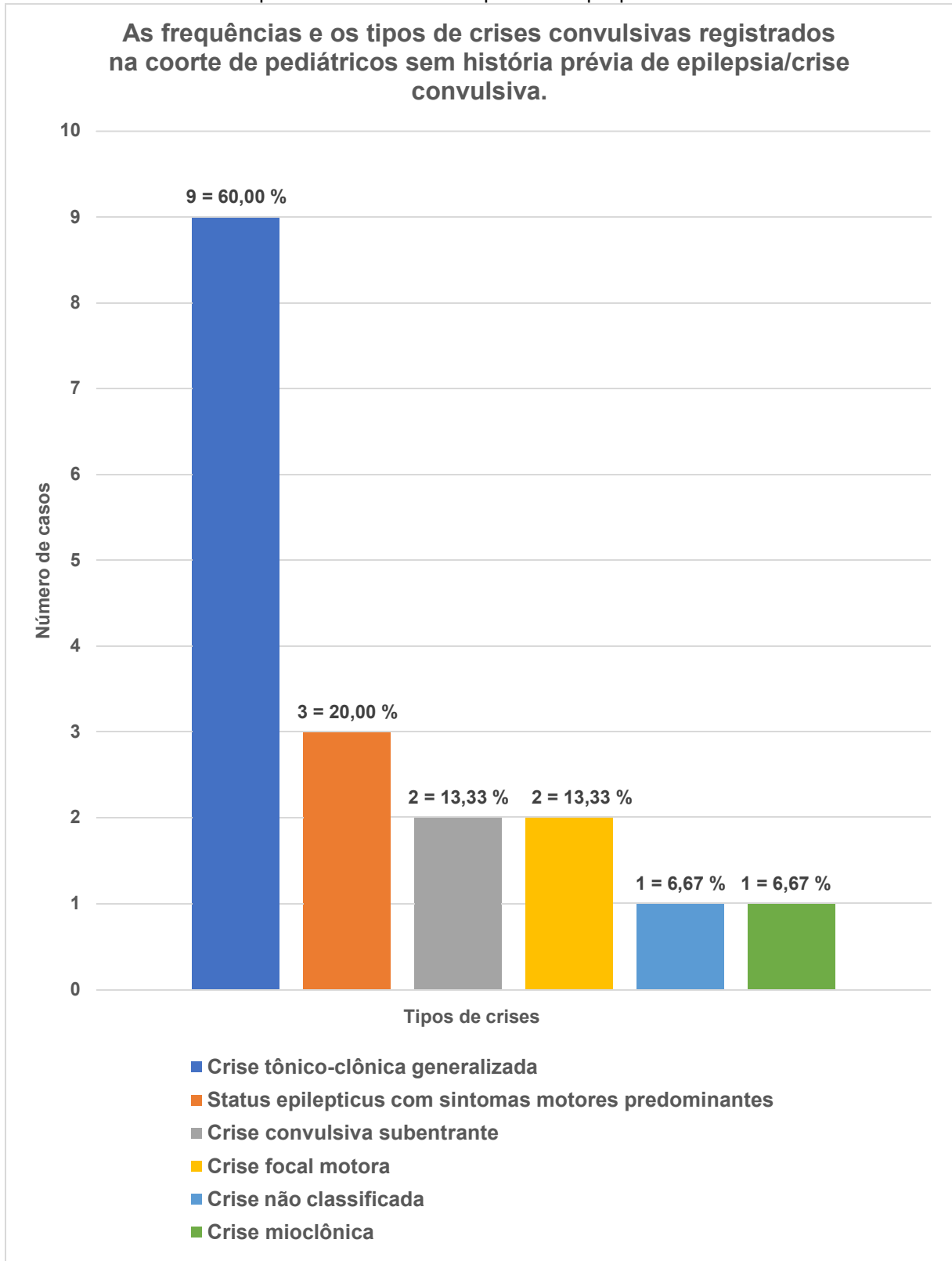
Na coorte de 15 pacientes pediátricos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva que apresentaram crise pela primeira vez em função da infecção, CTCG foi registrada em 9 casos (60,00 %); *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes foi registrado em 3 casos (20,00 %); crise convulsiva subentrante foi registrada em 2 casos (13,33 %); crise focal motora foi registrada também em 2 (13,33 %); crise não classificada foi registrada em 1 caso (6,67 %); e crise mioclônica foi registrada também em 1 (6,67 %). Quase todos esses tipos de crises ocorreram somente na fase aguda da infecção, exceto crise mioclônica, que ocorreu tanto em vigência da infecção como após a infecção em 1 caso (6,67 %); e CTCG, que ocorreu tanto em vigência aguda da infecção quanto no período pós-infeccioso em 1 (6,67 %) (mesmo caso em que ocorreu a crise mioclônica). A TAB. 26 e o Gráfico 38 estão mostrando esses dados. Nessa coorte de 15 pediátricos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva, 2 pacientes (13,33 %) apresentaram mais de 1 tipo de crise durante a fase aguda da infecção e 1 paciente (6,67 %) apresentou mais de 1 tipo de crise tanto durante a fase aguda como também após a infecção.

**Tabela 26** – Quantitativo de pacientes manifestando cada tipo de crise convulsiva observado na coorte de 15 pediátricos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudado.

<b>Tipo de crise</b>	<b>Número de casos (%)</b>
Crise tônico-clônica generalizada	9 (60,00)
<i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes	3 (20,00)
Crise convulsiva subentrante	2 (13,33)
Crise focal motora	2 (13,33)
Crise não classificada	1 (6,67)
Crise mioclônica	1 (6,67)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Gráfico 38** – Representação visual dos quantitativos de pacientes que manifestaram cada tipo de crise observado na coorte de 15 pediátricos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva estudado.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Para a presente metanálise, os *Status epilepticus* manifestados por alguns pacientes da coorte dos adultos e da coorte dos pediátricos foram classificados como pertencendo a uma ou outra categoria geral de acordo com o eixo 1 (semiologia) proposto por Trinka *et al.* (2015): *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes (categoria A) ou *Status epilepticus* sem sintomas motores predominantes (categoria B).



## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo encontramos 350 registros de crises epiléticas procedentes de coortes populacionais ou de relatos de casos associados à infecção pelo SARS-CoV-2, sendo 328 registros em pacientes adultos e 22 em pacientes pediátricos. Desde que este coronavírus emergiu primeiramente na China e rapidamente se tornou uma pandemia, o acometimento do SN vem sendo relatado de forma pontual, principalmente pelos casos de anosmia e ageusia (DELORME *et al.*, 2020; ZANIN *et al.*, 2020), seguidos mais recentemente de manifestações, como encefalites associadas a anticorpo anti-GAD, encefalomiélites agudas disseminadas, doença cerebrovascular, cefaleia persistente, comprometimento cognitivo, entre outras alterações (GHOSH *et al.*, 2020; KHOO *et al.*, 2020; KLEIN *et al.*, 2020). As crises epiléticas podem fazer parte dos sintomas das encefalites e das encefalomiélites agudas disseminadas, condições frequentes em diferentes infecções virais (HAIDER *et al.*, 2020; HUSSEIN; ELAZIM; TORBEY, 2020; SATTAR *et al.*, 2020). Sendo a infecção pelo SARS-CoV-2 um fenômeno que acomete múltiplos órgãos, identificar os fatores associados ao surgimento de crises epiléticas ou ao recrudescimento destas em indivíduos previamente epiléticos, pode contribuir na compreensão do tropismo viral por determinadas regiões do SN.

Na coorte de 328 pacientes adultos que obtivemos da literatura, de todos aqueles para os quais havia relato sobre o sexo (181 casos, 55,18 %), mais da metade (114 casos, 62,98 %) era constituída por indivíduos do sexo masculino, o que aparentemente demonstra uma predominância masculina entre adultos na manifestação de crises durante a fase aguda da infecção ou no período pós-infeccioso. Entretanto, isso não pode ser afirmado com certeza, pois uma grande parte (147 casos, 44,82 %) dos pacientes da coorte de adultos obtida não estavam com o sexo relatado nos artigos. Na pequena coorte de 22 pacientes pediátricos que também obtivemos da literatura, dos 20 pacientes (90,91 %) para os quais o sexo foi relatado nos respectivos artigos, uma metade era constituída por bebês, crianças ou adolescentes do sexo masculino e a outra metade pelo sexo feminino (10 casos para cada sexo, 50 %/50 %). Levando em consideração que 19 (95 %) desses pacientes pediátricos com sexo relatado manifestaram crises somente durante a fase aguda da infecção, esses achados demonstram que a ocorrência de crises parece ser comum

em ambos os sexos entre pacientes pediátricos, principalmente no período de vigência da infecção.

Na coorte de adultos construída para a presente metanálise, a idade foi relatada em menos da metade dos casos (151 pacientes, 46,04 %) no momento do diagnóstico da COVID-19. E dentre essa quantidade de casos com a idade relatada, foram registradas crises convulsivas ou epiléticas durante a fase aguda ou após a infecção em 81 pacientes com 60 anos ou mais no momento do diagnóstico da doença, o que corresponde a uma frequência de 53,64 %. Isso sugere que a incidência ou o recrudescimento de crises em função da infecção pode ser maior entre os adultos idosos, entretanto, isso também não pode ser afirmado nesta metanálise com total segurança, visto que para mais da metade da coorte de 328 adultos obtida (177 casos, 53,96 %), não havia relato da idade nos artigos. Na coorte de pediátricos que construímos através da literatura, dos 20 pacientes (90,91 %) com a idade relatada em meses, foram registradas crises convulsivas ou epiléticas principalmente durante a vigência da infecção predominantemente em crianças acima de 1 ano de idade, ou adolescentes (13 casos, 65 %), sugerindo que a ocorrência de crises durante a fase aguda da infecção em pacientes pediátricos provavelmente aumenta a partir do primeiro ano de vida. Porém, são necessários mais estudos com coortes de amplitudes maiores de pediátricos infectados pelo SARS-CoV-2 para comprovar essa hipótese, pois a coorte obtida para esta metanálise é bastante reduzida.

Na coorte de adultos obtida, somente em 10 casos (3,05 %) a etnia foi relatada. E na coorte que formamos de 22 pacientes pediátricos, para apenas 2 casos (9,09 %) a etnia foi relatada. Dos 10 pacientes adultos com relato da etnia, 6 eram afrodescendentes (60 %) e 4 eram caucasianos (40 %). Segundo Somani *et al.* (2020), pacientes com etnia afrodescendente em geral constituem uma coorte que apresenta maior mortalidade pela COVID-19 (SOMANI *et al.*, 2020). Entretanto, em nossos achados, 4 (66,67 %) dos 6 pacientes afrodescendentes receberam alta hospitalar. Mas como o número de casos que obtivemos com esta etnia relatada é extremamente pequeno, torna-se inviável compará-lo com a população de afrodescendentes em geral quanto à variável mortalidade por COVID-19.

Encontramos 70 registros (21,34 %) de pacientes com história prévia de epilepsia/crise convulsiva, entretanto mais da metade destes casos (49 pacientes, 70,00 %) sem relato sobre o sexo, e 222 registros (67,68 %) de crises convulsivas pela primeira vez em vigência da infecção pelo SARS-CoV-2 ou após a infecção na

coorte de pacientes adultos. Dos 141 casos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva com o sexo relatado (63,51 %), mais da metade era constituída por indivíduos do sexo masculino (85 pacientes, 60,28 %), o que parece haver um maior surgimento de crises durante a fase aguda da infecção ou no período pós-COVID-19 em homens sem diagnóstico prévio de epilepsia/ocorrência prévia de única crise convulsiva. Isso pode estar relacionado a uma maior susceptibilidade genética de indivíduos do sexo masculino ao aparecimento de crises convulsivas durante ou após a infecção, mesmo sem terem sido previamente epiléticos. Além disso, ainda dentro dessa coorte de 141 pacientes sem histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva, 60 pacientes do sexo masculino (42,55 %) possuíam outras comorbidades sem ser epilepsia, enquanto que esta presença de outras comorbidades exceto epilepsia foi vista em somente 39 pacientes do sexo feminino (27,66 %). Isso indica também que a presença de outras comorbidades pode ter influenciado no maior aparecimento de crises convulsivas durante a fase aguda ou após a infecção em homens sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva do que em mulheres nessa coorte de 141 casos. Na coorte de pacientes pediátricos obtida, encontramos apenas 5 (22,73 %) relatos de pacientes com histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva e 15 (68,18 %) relatos de crises convulsivas pela primeira vez na vigência da infecção ou no período pós-infeccioso. Isso demonstra que é mais provável que crianças e adolescentes sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva manifestem crises convulsivas pela primeira vez, seja durante a fase aguda da infecção ou após se recuperar da COVID-19, do que crianças e adolescentes com diagnóstico prévio de epilepsia ou ocorrência de crise convulsiva prévia sofram um recrudescimento de crises, seja durante a fase aguda ou no período pós-COVID-19, mas isso não pode ser afirmado, pois são necessários mais estudos para que essa hipótese seja reforçada, tendo em vista o número reduzido de casos da coorte obtida. É de conhecimento que crises epiléticas ocorrem durante doenças febris em crianças com epilepsia, mas se o SARS-CoV-2 apenas desencadeou as crises da mesma forma que outros patógenos, não se pode ter certeza (BRISCA *et al.*, 2020). Na coorte pediátrica obtida, dos 5 pacientes com história prévia de epilepsia/crise convulsiva relatada, 4 deles (80,00 %) manifestaram febre em vigência da infecção. E vale ressaltar que, além disso, dos 15 pacientes da coorte sem diagnóstico prévio de epilepsia/crise convulsiva que manifestaram crises pela primeira vez ao longo da vigência da infecção ou no período pós-infeccioso

(68,18 %), a maioria deles (10 casos, 66,67 %) também apresentou febre durante a fase aguda.

No que diz respeito ao momento de início da ocorrência da crise convulsiva, quase a totalidade dos pacientes (323 casos, 98,48 %) da coorte de 328 adultos construída manifestou crise durante a fase aguda da infecção. E 100 % dos pacientes da coorte de pediátricos também manifestaram crise durante a fase aguda. Com esses dados, podemos sugerir que, independentemente do sexo do paciente, este parece ser o momento em que essas manifestações neurológicas ocorrem de forma predominante, e que a infecção exerce um importante papel na indução de crises convulsivas através de diferentes mecanismos epileptogênicos subjacentes descritos (NARULA *et al.*, 2020; NIKBAKHT; MOHAMMADKHANIZADEH; MOHAMMADI, 2020).

Pacientes com comorbidades, tais como hipertensão arterial, doença pulmonar e *Diabetes mellitus* possuem uma propensão maior a ter a infecção em sua forma grave (GHAJARZADEH; BONAVIDA, 2020; MAO; JIN; WANG *et al.*, 2020). Na coorte de adultos estudada, para menos da metade dos casos (124 pacientes, 37,8 %) não houve relato sobre presença ou ausência de comorbidades. Entretanto, dos 204 casos restantes (62,19 %), somente 34 não tinham comorbidades (16,67 %), o que revelou que 83,33 % (170 pacientes) desses 204 casos possuíam pelo menos uma comorbidade cada um, o que indica que as comorbidades estão presentes na maioria dos adultos com COVID-19 que manifestam crises epiléticas durante a fase aguda ou após a infecção. Na coorte de pediátricos estudada, quase a metade dos pacientes (10 casos, 45,45 %) possuía pelo menos uma comorbidade cada um, entretanto, dos 12 casos restantes (54,54 %), 7 pacientes (58,33 %) não possuíam nenhuma comorbidade e para os outros 5 pacientes (41,67 %), não havia relato sobre presença ou ausência.

Quando comparamos a frequência de pacientes adultos com crises convulsivas ou epiléticas entre os 328 casos, foram identificados o registro de comorbidades, ou não, em 204 (62,19 %). Destes 204, 170 (83,33 %) apresentaram comorbidades e 34 (16,67 %) não apresentaram nenhuma, sugerindo que a comorbidade contribuiu para maior frequência de crises convulsivas ou epiléticas no total de 328 adultos. E dos 170 adultos com presença de comorbidades, 73 (42,94 %) eram do sexo masculino e 47 (27,65 %) do sexo feminino, o que indica ainda que a comorbidade contribuiu

também para maior frequência de crises convulsivas ou epiléticas em pacientes do sexo masculino.

Da coorte geral de 9285 pacientes que construímos, incluindo todos os adultos e pediátricos que manifestaram e os que não manifestaram crises durante a fase aguda ou no período pós-infeccioso, o número de casos sem crises foi de 8935 (96,23 %), e 3,77 % apresentaram crises convulsivas ou epiléticas (350 casos), uma frequência pequena para o total de complicações, mas cerca de 3,5 vezes maior do que a população mundial apresenta, que varia de 0,5 a 1,0 % - faixa de percentual da população que representa uma estimativa da prevalência atual mundial de epilepsia ativa (COSTA; BRANDÃO; MARINHO SEGUNDO, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Entre os sintomas estão incluídos tosse, febre, dispneia, fadiga, anosmia, ageusia e manifestações gastrointestinais (diarreia e vômito). Linfopenia, aumento do D-dímero, da IL-6 e da proteína C-reativa são achados laboratoriais comuns (GEMCIOGLU *et al.*, 2020). De fato, na coorte de adultos construída, excluindo-se crise convulsiva não classificada (174 casos, 53,05 %), o sintoma majoritário manifestado na fase aguda da COVID-19 foi febre (99 casos, 30,18 %), e houve também uma predominância de sintomas respiratórios leves e graves, que incluíram tosse (64 casos, 19,51 %), insuficiência respiratória (52 casos, 15,85 %), hipóxia e anóxia (47 casos, 14,33 %), dispneia (43 casos, 13,11 %) e SARA (42 casos, 12,8 %). De forma interessante, 16,16 % dos adultos (53 casos) manifestaram confusão mental, 14,02 % (46 casos) manifestaram CTCG e 13,72 % (45 casos) apresentaram crise mioclônica durante a infecção (GHOSH *et al.*, 2020; VÁSQUEZ-COLINA, 2020; YOUNG *et al.*, 2020), o que mostra que manifestações neurológicas foram bem frequentes na fase aguda. E isso pode ser dito também para a coorte de pediátricos formada, na qual o sintoma predominante na vigência da infecção também foi febre, ocorrendo em 16 casos (72,73 %) seguida por CTCG, ocorrendo em 10 casos (45,45 %) (CANHAM *et al.*, 2020; ENNER *et al.*, 2020).

De acordo com Troyer *et al.* (2020), Gklinos (2020), Leonardi *et al.* (2020), apesar da COVID-19 afetar majoritariamente o sistema respiratório, há inúmeras evidências sugerindo que o agente etiológico viral pode possuir um potencial neuroinvasivo, dando origem a manifestações neurológicas. Há relatos de que o SARS-CoV-2 já foi encontrado em cérebros tanto de animais experimentais quanto de pacientes humanos (HU; MAO, 2020; LI; BAI; HASHIKAWA, 2020), o que sugere que

possa existir alguma relação entre as manifestações clínicas e a infecção direta no SNC pelo SARS-CoV-2.

O prognóstico pode variar de recuperação total até o óbito (GEMCIOGLU *et al.*, 2020). No presente trabalho encontramos uma frequência geral de 3,77 % de crises convulsivas ou epiléticas na coorte total incluindo adultos e pediátricos com e sem crises, sendo esta frequência mais especificamente de 3,6 % na coorte total de somente adultos e de 13,58 % na coorte total de apenas pediátricos. Entre os 328 adultos que manifestaram crises, pelo menos 12,8 % (42 pacientes), ou seja, quase 13,0 %, evoluíram para óbito, havendo neste percentual uma predominância significativa de mortes do sexo masculino em relação ao feminino (33 (78,57 %) vs 7 (16,67 %)). Entretanto, esta frequência de óbitos entre os adultos poderia ter sido maior, tendo em vista que para mais da metade dos casos da coorte o desfecho não foi relatado (189 pacientes, 57,62 %). Entre os 22 pediátricos que apresentaram crises, a frequência de casos evoluindo a óbito foi de apenas 13,64 % (3 pacientes), sendo 2 pacientes do sexo feminino (66,67 %) e 1 do masculino (33,33 %). Esta diferença, porém, não é significativa, considerando o número reduzido de casos que constitui esta coorte. De qualquer forma, esses dados relativos à coorte de adultos aqui apresentados estão de acordo com a literatura que mostra, por inúmeros relatos, que a presença de manifestações neurológicas na COVID-19 estaria mais associada à evolução mais grave da doença (HOGAN *et al.*, 2020). Crises convulsivas e outros eventos paroxísticos associados à COVID-19 já foram descritos em uma grande variedade de relatos de caso até o momento (KARIMI; SHARIFI RAZAVI; ROUHANI, 2020). Entretanto, acima de tudo deixam uma questão a ser respondida, que é saber se infecções diretas do SARS-CoV-2 ao SNC ou complicações sistêmicas ocasionam as crises convulsivas (HOGAN *et al.*, 2020), o que não podemos inferir com os dados aqui compilados.

Vale ressaltar ainda que mais da metade dos pacientes com óbito relatado na coorte de adultos (29 casos, 69,05 %) possuía pelo menos uma comorbidade documentada, sugerindo que a presença de comorbidade contribuiu para um pior prognóstico e para a maior frequência de óbitos na coorte de adultos (SAFDARIAN *et al.*, 2020). Dos 3 pacientes que foram a óbito na coorte dos pediátricos (13,64 %), para 2 deles (66,67 %) havia relato de comorbidade (parto/nascimento prematuro com baixo peso em um e baixo peso de nascimento em outro), mas nada se pode inferir desses dados em função do número reduzido de óbitos nessa coorte.

A frequência de comorbidades entre pacientes com crises convulsivas ou epiléticas desta metanálise foi de pelo menos 51,83 % para a coorte de adultos e 45,45 % para a de pediátricos, totalizando uma frequência de pelo menos 51,43 % para a coorte total de 350 pacientes obtida. Esses dados estão de acordo com o que Hepburn *et al.* (2020) hipotetizaram sobre o mecanismo ou a patologia das crises convulsivas precipitadas pela infecção pelo SARS-CoV-2 que é aparentemente multifatorial e, em suas conclusões, afirmam que pode ser o resultado de um possível neurotropismo desse vírus somado à quebra da barreira hematoencefálica precipitada por reações imunes de citocinas pró-inflamatórias (HEPBURN *et al.*, 2020).

Quanto às variadas condições identificadas como possíveis fatores desencadeadores das crises ocorridas nos pacientes adultos, nessa coorte a própria infecção pelo SARS-CoV-2, em conjunto com a síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo vírus [72 casos (21,95 %) e 67 casos (20,43 %), respectivamente], e além disso a febre como sintoma (61 casos, 18,6 %), foram os fatores mais observados como possíveis indutores das crises. Isso está de acordo com muitos dos estudos incluídos na presente metanálise, os quais mostram que o aparecimento de crises convulsivas *de novo* em pacientes sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva pode ser devida a uma possível invasão direta do SARS-CoV-2 ao SNC, somada a uma intensa reação inflamatória com quebra da barreira hematoencefálica (YOUNG *et al.*, 2020). A condição identificada em segundo lugar como provável causa de crise nos adultos em nossa metanálise foi o histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva (70 casos, 21,34 %), que por si só contribui bastante também para o recrudescimento das crises durante a fase aguda ou na fase pós-COVID-19 (VOLLONO *et al.*, 2020). Na coorte dos pediátricos, a febre foi a manifestação que predominou como uma provável causa para crise apresentada pelos pacientes, sendo identificada em 12 casos (54,55 %). A própria infecção pelo SARS-CoV-2 (7 casos, 31,82 %) e distúrbio metabólico (6 casos, 27,27 %) foram o segundo e o terceiro fatores identificados, respectivamente. Levando em consideração que a febre é um sintoma bastante comum da fase aguda da COVID-19, esses dados sugerem que este possa ter contribuído para um aumento na frequência de crises tanto em adultos como em crianças e adolescentes na população em geral. Mas para que essa inferência a nível populacional seja feita com mais segurança, são necessários mais estudos com coortes maiores de pacientes adultos e pediátricos com COVID-19.

É importante enfatizar que apesar de serem necessárias mais pesquisas e confirmação científica para se chegar a uma conclusão final a respeito de um possível potencial neuroinvasivo do SARS-CoV-2, a atividade convulsiva pode ser desencadeada por outros mecanismos e consequências patológicas potenciais da COVID-19, tais como eventos cerebrovasculares, febre, danos causados por hipóxia e tempestade de citocinas, os quais devem ser cuidadosamente considerados para o manejo de pacientes que apresentam um risco aumentado (VOHORA *et al.*, 2020). A hipóxia é capaz de provocar danos cerebrais, e isso pode contribuir para o desenvolvimento de crises convulsivas. Estas crises podem ser desencadeadas por lesão cerebral isquêmica, ocasionadas pela hipoperfusão do tecido cerebral (CONNORS; LEVY, 2020).

Por todos os dados que foram extraídos dos 122 artigos incluídos para a metanálise da presente revisão sistemática, verificou-se que em muitos casos relatados, os pacientes apresentaram diversas manifestações antes de terem as crises convulsivas durante ou após a infecção pelo SARS-CoV-2, tais como febre, hipóxia, distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos, encefalopatia, encefalite e infartos cerebrais. Alguns pacientes tinham história de TCE e infartos cerebrais ocorridos antes da infecção. Sete pacientes (2,13 %) da coorte de adultos apresentaram crises mioclônicas que podem ter sido induzidas por medicações neuroativas. Sugere-se que todas essas manifestações e acometimentos cerebrais, bem como tratamentos recebidos podem ter contribuído para o desenvolvimento das respectivas crises convulsivas que esses pacientes apresentaram. Essa sugestão está de acordo com o que foi mencionado por Vohora *et al.* (2020) e por Connors; Levy (2020). E também é corroborada pelo que foi proposto por Asadi-Pooya (2020), com relação às muitas causas que são esperadas para o desenvolvimento de crises convulsivas em determinados pacientes com COVID-19 (FIG. 4).

Nos 328 pacientes adultos estudados, os tipos de crises mais frequentes em função da infecção pelo SARS-CoV-2 foram as crises mioclônicas (47 casos, 14,33 %), em primeiro, e as CTCG (46 casos, 14,02 %), em segundo lugar. Nos 22 pacientes pediátricos estudados, os tipos mais frequentes foram as CTCG (10 casos, 45,45 %) e *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes (6 casos, 27,27 %). Em um estudo de revisão sistemática da literatura conduzido por Antony; Haneef (2020), no qual analisaram os dados disponíveis de 617 pacientes com COVID-19 e com achados de EEG reportados em 84 estudos, as anormalidades de



EEG encontradas foram subclassificadas em três categorias: (1) Anormalidades de fundo; (2) Padrões de EEG periódicos e rítmicos; e (3) Alterações epileptiformes. Dos 114 pacientes que apresentaram achados anormais de EEG inseridos nesta última categoria, em 35 deles (5,7 % da coorte total de 617 pacientes) foram observadas descargas epileptiformes focais (30,7 % das anormalidades de EEG na categoria alterações epileptiformes (AE)); em outros 27 (4,4 % da coorte total) foram observadas descargas epileptiformes generalizadas (23,7 % das anormalidades de EEG na categoria AE); em outros 13 (2,1 % da coorte) observou-se descargas epileptiformes multifocais (11,4 % das anormalidades de EEG na categoria AE); em 5 (0,8 % da coorte) observou-se descargas epileptiformes não especificadas (4,4 % das anormalidades de EEG no grupo AE); em 12 (1,9 % da coorte) foram registradas crises convulsivas ou epiléticas não classificadas (10,5 % das anormalidades de EEG no grupo AE); e em 22 (3,6 % da coorte) registrou-se *Status epilepticus* não classificado (19,2 % das anormalidades de EEG no grupo AE). Neste estudo, concluem que a extensão das anormalidades encontradas no EEG em pacientes diagnosticados com COVID-19, está diretamente relacionado com a duração do monitoramento, a existência prévia de comorbidades neurológicas, como epilepsia, e a gravidade da doença (ANTONY; HANEEF, 2020).

Em suma, é possível que em grande parte a febre, seguida por distúrbio metabólico e hidroeletrólítico e hipóxia ou anóxia sejam umas das principais causas para o surgimento de crises convulsivas do tipo tônico-clônica em ambas as coortes de pacientes adultos e pediátricos da presente metanálise, principalmente na de adultos, e isso parece ser um importante gatilho para a frequência desse tipo de crise em pacientes com COVID-19, porém, sugerir essa associação ainda é prematuro, uma vez que mais estudos serão necessários para que esta hipótese seja confirmada.

No intuito de responder ao segundo objetivo específico que foi proposto em nossa metanálise, que era identificar a frequência e tipos de crises epiléticas em pacientes adultos e pediátricos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva que recrudesceram das crises em vigência da infecção ou após a infecção, realizamos uma análise, na qual identificamos as respectivas frequências e todos os tipos de crises epiléticas que foram registrados em pacientes com história prévia de epilepsia/crise convulsiva adultos e pediátricos. Esta análise está representada pela TAB. 23 e pelo Gráfico 35 (adultos), e pela TAB. 24 e pelo Gráfico 36 (pediátricos).

Da mesma forma, para respondermos ao terceiro objetivo específico de nossa metanálise, que era identificar a frequência e tipos de crises convulsivas em pacientes adultos e pediátricos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva que manifestaram crise pela primeira vez durante ou após a infecção, também realizamos uma segunda análise, na qual identificamos as respectivas frequências e todos os tipos de crises convulsivas que foram registrados em pacientes sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva adultos e pediátricos. Esta segunda análise está representada pela TAB. 25 e pelo Gráfico 37 (adultos), e pela TAB. 26 e pelo Gráfico 38 (pediátricos).

A presente metanálise apresenta diversas limitações. Em primeiro lugar, somente determinadas características das crises epiléticas foram selecionadas e analisadas nas coortes de 328 pacientes adultos e de 22 pacientes pediátricos formadas, tais como as características demográficas (sexo, idade e etnia), as comorbidades e sintomatologia associados às crises, e os variados tipos de crises observados. Características e padrões mais específicos associados a essas crises, como os resultados dos traçados dos exames de EEG, os resultados dos exames de imagem de TC de crânio e tórax e RMC, e os resultados dos exames laboratoriais de sangue e de LCR, não foram contemplados e analisados no presente estudo. Em segundo lugar, em diversos artigos incluídos para a metanálise, não se encontravam disponíveis nas descrições dos respectivos casos apresentadas informações relativas ao sexo, etnia, idade, desfecho, entre outras variáveis qualitativas, e isso provavelmente pode ter resultado em vieses na realização das estatísticas quantitativa e descritiva dessas variáveis. Em terceiro lugar, em certos estudos descrevendo coortes populacionais, todas ou grande parte das informações sobre os pacientes apresentando crises epiléticas na COVID-19 necessárias para a presente metanálise não se encontravam disponíveis no texto, apenas em tabelas, e de forma pouco clara, dificultando a extração dessas informações com total segurança, o que também provavelmente pode ter causado vieses na extração desses dados. E em quarto lugar, considerando que os dados de todos os artigos foram obtidos de forma retrospectiva, pode haver ainda viés de seleção e algumas informações importantes podem não ter sido extraídas.

Entretanto, nossa metanálise apresenta algumas vantagens. A primeira é que documentamos o momento de início da manifestação da crise convulsiva ou epilética em cada caso da coorte dos adultos e da coorte dos pediátricos, e analisamos quando

esta manifestação neurológica vem ocorrendo com mais frequência, se é durante a fase aguda da infecção ou após a infecção. E a segunda é que documentamos todas as prováveis causas para a manifestação da respectiva crise em cada paciente, e analisamos quais foram as predominantes dentre todos os casos de cada uma das coortes. Tendo em vista a escassez de levantamento dessas informações nos estudos de casos na literatura, acreditamos que esses dados irão agregar ao conhecimento atual relativo à manifestação de crises convulsivas ou epiléticas na COVID-19.

## 6 CONCLUSÃO

- Identificamos que crises convulsivas ou epiléticas ocorreram em 3,6 % dos adultos e em 13,58 % na faixa pediátrica, com média de idade nos adultos de 58,54 anos e no grupo pediátrico de 83,54 meses. Identificamos maior frequência do sexo masculino entre adultos, e essa diferença de prevalência de gênero não ocorreu no grupo pediátrico. Os dados sobre etnia foram relatados somente em 10 adultos e 2 casos pediátricos entre os 328 registros de adultos e os 22 de pediátricos, impedindo qualquer análise.

- Na coorte de 70 pacientes adultos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva que recrudesceram das crises em função da infecção, identificamos que crises não classificadas foram registradas em uma frequência de 84,29 % do total; crise focal motora foi registrada em uma frequência de 5,71 %; CTCG foi registrada também em 5,71 %; *Status epilepticus* sem sintomas motores predominantes em 2,86 %; crise mioclônica em 1,43 %; e *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes também em 1,43 %. Todos esses tipos de crises ocorreram somente em vigência da infecção em todos os casos. Nos 5 pacientes pediátricos com história prévia de epilepsia/crise convulsiva, identificamos que *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes foi registrado em 60 % desses casos; CTCG foi registrada em 20 %; e *Status epilepticus* sem sintomas motores predominantes também em 20 %. Esses três tipos de crises ocorreram apenas na fase aguda da infecção em todos os 5 casos.

- Na coorte de 222 pacientes adultos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva que manifestaram crise pela primeira vez em função da infecção, identificamos que crises não classificadas foram registradas em uma frequência de 47,3 % do total; CTCG foi registrada em uma frequência de 17,57 % do total; crise mioclônica foi registrada em uma frequência de 14,86 %; crise focal motora em 12,16 %; *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes em 9,91 %; *Status epilepticus* sem sintomas motores predominantes em 3,15 %; crise tônica em 0,9 %; crise atônica em 0,45 %; crise de ausência com mioclonia palpebral em 0,45 %; e *Status epilepticus* não classificado também em 0,45 %. Todos esses tipos de crises ocorreram em vigência da infecção na maioria dos casos, havendo as seguintes exceções: crise mioclônica ocorreu somente após a infecção em uma frequência de

0,9 % e em uma frequência de 0,45 % tanto durante a fase aguda como após a infecção; crise focal motora ocorreu apenas no período pós-infeccioso em 0,45 %; *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes ocorreu somente após a infecção em 0,9 %; *Status epilepticus* sem sintomas motores predominantes ocorreu apenas no período pós-infeccioso em 0,45 %; e crise atônica também ocorreu somente após a infecção em 0,45 %. Na coorte de 15 pacientes pediátricos sem história prévia de epilepsia/crise convulsiva que apresentaram crise pela primeira vez em função da infecção, identificamos que CTCG foi registrada em uma frequência de 60 % do total; *Status epilepticus* com sintomas motores predominantes foi registrado em uma frequência de 20 % do total; crise convulsiva subentrante foi registrada em 13,33 %; crise focal motora foi registrada também em 13,33 %; crise não classificada foi registrada em 6,67 %; e crise mioclônica foi registrada também em 6,67 %. Quase todos esses tipos de crises ocorreram somente na fase aguda da infecção, exceto crise mioclônica, que ocorreu tanto em vigência da infecção como após a infecção em 6,67 %; e CTCG, que ocorreu tanto em vigência aguda da infecção quanto no período pós-infeccioso em 6,67 %.

- Quase 100 % dos pacientes adultos e pediátricos apresentaram crises convulsivas ou epiléticas durante a fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2 (323 em 328 adultos e 22 em 22 pediátricos).

- Na coorte dos pacientes adultos, as comorbidades subjacentes relatadas com mais frequência foram histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva, HAS, diabetes, DRC e AVE. E os sintomas mais frequentemente relatados durante a fase aguda da infecção, excluindo crises não classificadas, foram febre, tosse confusão mental. Na coorte dos pacientes pediátricos, a comorbidade subjacente relatada com mais frequência foi história prévia de epilepsia/crise convulsiva. E os sintomas mais frequentemente relatados na fase aguda da infecção foram febre, CTCG e hipóxia.

## REFERÊNCIAS

- ABDULSALAM, M. A.; ABDULSALAM, A. J.; SHEHAB, D. Generalized Status Epilepticus as a Possible Manifestation of COVID-19. **Acta Neurol. Scand.**, v. 142, n. 4, p. 297-298, jul. 2020.
- ADAM, D.C. *et al.* Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. **Nat. Med.**, [S.l.], v. 26, p. 1714-1719, 2020.
- AHMED, S. F.; QUADEER, A. A.; MCKAY, M. R. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. **Viruses**, v. 12, n. 254, p. 1-15, feb. 2020. Disponível em: <[www.mdpi.com/journal/viruses](http://www.mdpi.com/journal/viruses)>. Acesso em: 19 mar. 2021.
- ALVES-LEON S. V. *et al.* Clinical and electroencephalographic characteristics of a cohort of patients with epilepsy and absence seizures. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 67, n. 4, 2009.
- ANAND, P. *et al.* Myoclonus in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Case Series. **Critical Care Medicine**, v. 48, n. 11, p. 1664-1669, aug. 2020.
- ANAND, P. *et al.* Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Patients with Coronavirus Disease 2019: Two Cases and A Review of The Literature. Boston. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 29, n. 11, p. 1-7, nov. 2020.
- ANAND, P. *et al.* Seizure as the presenting symptom of COVID-19: A retrospective case series. Boston. **Epilepsy & Behavior**, v. 112, p. 1-5, jul. 2020.
- ANTONY, A. R.; HANEEF, Z. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 83, p. 234-241, dec. 2020.
- ANZALONE, N. *et al.* Multifocal laminar cortical brain lesions: a consistent MRI finding in neuro-COVID-19 patients. **Journal of Neurology**, v. 267, n. 10, p. 2806-2809, oct. 2020.
- ASADI-POOYA, A. A. Seizures associated with coronavirus infections. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 79, p. 49-52, may. 2020.
- ASTUTI, I.; YSRAFIL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, issue 4, p. 407-412, jul.-aug., 2020.
- ATAKLA, H. G. *et al.* Cerebrovascular accidents indicative of COVID-19 infection: about 4 observations in Guinea. **The Pan African Medical Journal**, v. 35, suppl. 2, p. 1-5, jun. 2020.
- ATERE, M. *et al.* COVID-19: The Case of Three Patients with the Same Diagnosis but Different Clinical and Laboratory Features. **Case Reports in Medicine**, p. 1-4, may, 2020.

AYATOLLAHI, P.; TARAZI, A.; WENBERG, R. Possible Autoimmune Encephalitis with Claustrum Sign in case of Acute SARS-CoV-2 Infection. **Can. J. Neurol. Sci.**, v. 48, n. 3, p. 430-432, may. 2021.

BALLOY, G. *et al.* Non-lesional status epilepticus in a patient with coronavirus disease 2019. **Clinical Neurophysiology**, v. 131, n. 8, p. 2059-2061, aug. 2020.

BEGHI, E. *et al.* Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 671–675, apr. 2010.

BEGHI, E.; GIUSSANI, G.; SANDER, J. W. The natural history and prognosis of epilepsy. **Epileptic Disorders**, v. 17, n. 3, p. 243-253, sep. 2015.

BENAMEUR, K. *et al.* Encephalopathy and Encephalitis Associated with Cerebrospinal Fluid Cytokine Alterations and Coronavirus Disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020. Georgia. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 9, p. 2016-2021, sep. 2020.

BERNARD-VALNET, R. *et al.* Two patients with acute meningoencephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection. **European Journal of Neurology**, v. 27, issue 9, p. e43-e44, may, 2020.

BESNARD, S. *et al.* Electroencephalographic Abnormalities in SARS-CoV-2 Patients. **Frontiers in Neurology**, v. 11, n. 582794, p. 1-6, nov. 2020.

BHAGAT, R. *et al.* New-Onset Seizure With Possible Limbic Encephalitis in a Patient With COVID-19 Infection: A Case Report and Review. Louisville. **Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports**, v. 9, p. 1-7, mar. 2021.

BLUME, W. T. *et al.* Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 42, n. 9, p. 1212–1218, jan. 2002.

BOLAJI, P. *et al.* Extensive cerebral venous sinus thrombosis: a potential complication in a patient with COVID-19 disease. **BMJ Case Rep.**, v. 13, n. 8, p. 1-4, aug. 2020.

BORRONI, B. *et al.* Diaphragmatic myoclonus due to SARS-CoV-2 infection. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 12, p. 3471-3474, oct. 2020.

BOHMWALD, K. *et al.* Neurologic alterations due to respiratory virus infections. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 12, article 386, p. 1-15, oct., 2018.

BRASIL. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o ESTATUTO DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 16 jul. 1990. Seção 1, Artigo 2º, p. 13563.

BRASIL. Ministério da Saúde. **PORTARIA CONJUNTA Nº 17**, de 21 de junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 27 jun. 2018. Anexo, p. 2.

BRAUN, J. *et al.* SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. **Nature**, [S.l.], v. 587, n. 7833, p. 270-274, jul., 2020.

BRISCA, G. *et al.* Is SARS-CoV-2 Infection a Risk for Potentiation of Epileptic Seizures in Children With Pre-existing Epilepsy? **Pediatric Neurology**, v. 116, p. 31, mar. 2021.

CAI, X. *et al.* Clinical Characteristics of 5 COVID-19 Cases With Non-respiratory Symptoms as the First Manifestation in Children. Wuhan. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, n. 258, p. 1-9, may. 2020.

CANHAM, L. J. W. *et al.* Electroencephalographic (EEG) features of encephalopathy in the setting of Covid-19: A case series. Bristol. **Clinical Neurophysiology Practice**, v. 5, p. 199-205, jul. 2020.

CARMAN, K. B. *et al.* Viral etiological causes of febrile seizures for respiratory pathogens (EFES Study). **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 15, n. 2, p. 496–502, 2019.

CARROLL, E. *et al.* Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. **Epilepsia**, v. 61, issue 10, p. e135-e139, sep., 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Interim Guidance of Developing a COVID-19 Case Investigation and Contact Tracing Plan*. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/downloads/case-investigation-contact-tracing.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2021.

CH'ANG, J.; CLAASSEN, J. Seizures in the critically ill. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 141, p. 507-529, feb., 2017.

CHANDRASHEKAR, A. *et al.* SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. **Science**, [S.l.], v. 369, n. 6505, p. 812-817, 2020.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**, [S.l.], v. 395, n. 10223, p. 507, 2020.

CHEN, W. *et al.* Status epilepticus and other EEG findings in patients with COVID-19: A case series. California. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 81, p. 198-200, aug. 2020.

CHINESE CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *China CDC Weekly*. Disponível em: <<http://weekly.chinacdc.cn/>>. Acesso em: 25 mar. 2021.

CHOUGAR, L. *et al.* Atypical Deep Cerebral Vein Thrombosis with Hemorrhagic Venous Infarction in a Patient Positive for COVID-19. Paris. **American Journal of Neuroradiology**, v. 41, n. 8, p. 1377-1379, aug. 2020.

CHOUGAR, L. *et al.* Retrospective Observational Study of Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurological Manifestations. **Radiology**, v. 297, n. 3, p. E313–E323, jul., 2020.



CONNORS, J. M.; LEVY, J. H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, issue 7, p. 1559–1561, apr. 2020.

COOK D. J.; MARSHALL J. C.; FOWLER R. A. Critical Illness in Patients With COVID-19 Mounting an Effective Clinical and Research Response. p. 1-2, 2020.

COSTA, L. L. O.; BRANDÃO, E. C.; MARINHO SEGUNDO, L. M. B. Atualização em epilepsia: revisão de literatura/Update on epilepsy: literature review. **Rev. Med. (São Paulo)**, v. 99, n. 2, p. 170-181, mar.-abr. 2020.

CRESCENZO, F. *et al.* Frequency and severity of COVID-19 in multiple sclerosis: A short single-site report from northern Italy. **Mult. Scler. Relat. Disord.**, [S.l.], v. 44, p. 102372, 2020.

DE FARIAS, E. C. F.; JUSTINO, M. C. A.; DE MELLO, M. L. F. M. F. MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN A CHILD ASSOCIATED WITH CORONAVIRUS DISEASE 19 IN THE BRAZILIAN AMAZON: FATAL OUTCOME IN AN INFANT. **Pará. Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, p. 1-7, aug. 2020.

DEGENEFTE, A. *et al.* Acute Hemorrhage After Intracerebral Biopsy in COVID-19 Patients: Report of 3 Cases. Brussels. **World Neurosurgery**, v. 141, p. 157-161, sep. 2020.

DE GROOT, R.J. *et al.* Family Coronaviridae. In: KING, A.M.Q.; LEFKOWITZ, E.; ADAMS, M.J.; CARSTENS, E.B. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Elsevier: Oxford, p. 806-828, 2011.

DELORME, C. *et al.* COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. Paris. **European Journal of Neurology**, v. 27, n. 12, p. 2651-2657, aug. 2020.

DE MELO, P. P. *MITOS E VERDADES: Especialista esclarece mitos e verdades sobre a epilepsia. Liga Brasileira de Epilepsia (LBE)*. 2021. Disponível em: <<https://www.epilepsia.org.br/mitos-verdades>>. Acesso em: 09 jul. 2021.

DEMIR, G. *et al.* Fahr's syndrome presenting with seizures in SARS-CoV-2 (COVID-19) pneumonia-a case report. Sakarya. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 11, p. 3063-3065, sep. 2020.

DHARSANDIYA, M. *et al.* SARS-CoV-2 Viral Sepsis with Meningoencephalitis. Gujarat. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 38, n. 2, p. 219-221, aug. 2020.

DINIZ L. P. *et al.* Astrocyte-induced synaptogenesis is mediated by transforming growth factor  $\beta$  signaling through modulation of d-serine levels in cerebral cortex neurons. **J. Biol. Chem.**, v. 287, n. 49, 2012.

DINIZ L. P. *et al.* Astrocyte transforming growth factor beta 1 promotes inhibitory synapse formation via CaM kinase II signaling. **Glia**, v. 62, n. 12, p. 1917-1931, jul. 2014.

DIXON, L. *et al.* COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. London. **Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation**, v. 7, n. 5, p. 1-6, may. 2020.

DOMINGUEZ, S. R.; ROBINSON, C. C.; HOLMES, K. V. Detection of four human coronaviruses in respiratory infections in children: a one-year study in Colorado. **Journal of Medical Virology**, v. 81, n. 9, p. 1597–1604, jul., 2009.

DONO, F. *et al.* New-onset refractory status epilepticus (NORSE) in post SARS-CoV-2 autoimmune encephalitis: a case report. Chieti. **Neurological Sciences**, v. 42, n. 1, p. 35-38, nov. 2020.

DOO, F. X. *et al.* Rare presentations of COVID-19: PRES-like leukoencephalopathy and carotid thrombosis. New York. **Clinical Imaging**, v. 69, p. 94-101, jul. 2020.

DUONG, L.; XU, P.; LIU, A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 87, p. 33, jul. 2020.

EFE, I. E. *et al.* COVID-19-Associated Encephalitis Mimicking Glial Tumor. **World Neurosurgery**, v. 140, p. 46-48, may. 2020.

ELGAMASY, S. *et al.* First case of focal epilepsy associated with SARS-coronavirus-2. Bayern. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 10, p. 2238-2242, jun. 2020.

EMAMI, A. *et al.* Seizure in patients with COVID-19. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 11, p. 3057-3061, sep. 2020.

ENGEL JR., J.; PEDLEY, T. A., editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

ENGEL JR., J. Report of the ILAE Classification Core Group. Los Angeles. **Epilepsia**, v. 47, n. 9, p. 1558-1568, sep. 2006.

ENNER, S. *et al.* Central Apnea in an Adolescent With COVID-19. New York. **Pediatric Neurology**, v. 110, p. 87-88, jun. 2020.

ETEMADIFAR, M. *et al.* Fulminant encephalitis as a sole manifestation of COVID-19. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 11, p. 3027-3029, sep. 2020.

FARHADIAN, S. *et al.* Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19. **BMC Neurology**, v. 20, n. 248, p. 1-10, jun. 2020.

FARLEY, M.; ZUBERI, J. COVID-19 Precipitating Status Epilepticus in a Pediatric Patient. **American Journal of Case Reports**, v. 21, e925776-1-e925776-4, jul. 2020.

FASANO, A. *et al.* First motor seizure as presenting symptom of SARS-CoV-2 infection. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 7, p. 1651-1653, may. 2020.

FERNANDES, J. G. *et al.* Prevalence of epilepsy. The Porto Alegre Study Epilepsia [Internet]. 1992.

FISHER, R. S. *et al.* ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475–482, jan. 2014. Disponível em: <<https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/Definition2014.pdf>>. Acesso em: 21 mar. 2021.

FISHER, R. S. *et al.* Classificação Operacional das Crises da ILAE: Artigo de Consenso da Comissão da ILAE para a Classificação e Terminologia. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522-530, 2017.

FISHER, R. S. *et al.* Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 531–542, 2017.

FISHER, R. S. *et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, p. 470–472, 2005.

FISHER, Robert S. *The 2014 Definition of Epilepsy: A perspective for patients and caregivers*. **International League Against Epilepsy (ILAE)**. 15 abr. 2014. Disponível em: <<https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/the-2014-definition-of-epilepsy-a-perspective-for-patients-and-caregivers>>. Acesso em: 20 mar. 2021.

FRAIMAN, P. *et al.* Hemorrhagic stroke and COVID-19 infection: Coincidence or causality? Natal. **eNeurologicalSci**, v. 21, n. 100274, p. 1-2, sep. 2020.

FRANKE, C. *et al.* High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. **Brain Behavior and Immunity**, v. 93, p. 415-419, mar. 2021.

FRONTERA, J. A.; SABADIA, S.; LALCHAN, R. *et al.* A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. **Neurology**, v. 96, n. 4, e575-e586, jan. 2021.

GALANOPOULOU, A. S.; FERASTROARU, V.; CORREA, D. J. *et al.* EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: A small case series preliminary report. **Epilepsia Open**, v. 5, n. 2, p. 314-324, jun. 2020.

GARCÍA-MONCÓ, J. C. *et al.* Neurological reasons for consultation and hospitalization during the COVID-19 pandemic. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 11, p. 3031-3038, nov. 2020.

GARCIA RODRIGUEZ, A. *et al.* SARS-COV-2 infection during pregnancy, a risk factor for eclampsia or neurological manifestations of COVID-19? Case report. City Leon. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 20, n. 587, p. 1-3, oct. 2020.

GARCÍA-HOWARD, M. *et al.* Case Report: Benign Infantile Seizures Temporally Associated With COVID-19. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, n. 507, p. 1-5, aug. 2020.

GAUGHAN, M. *et al.* Acute new-onset symptomatic seizures in the context of mild COVID-19 infection. Dublin. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 7, p. 2340-2342, sep. 2020.

GEMCIOGLU, E. *et al.* Are type 1 interferons treatment in Multiple Sclerosis as a potential therapy against COVID-19? **Mult. Scler. Relat. Disord.**, [S.I.], v. 42, p. 102196, 2020.

GHAJARZADEH, M.; BONAVIDA, S. Are patients with multiple sclerosis (MS) at higher risk of COVID-19 infection? **Neurol. Sci.**, [S.I.], v. 41, n. 9, p. 2315-2316, 2020.

GHOSH, R. *et al.* SARS-CoV-2-Associated Acute Hemorrhagic, Necrotizing Encephalitis (AHNE) Presenting with Cognitive Impairment in a 44-Year-Old Woman without Comorbidities: A Case Report. **American Journal of Case Reports**, v. 21, e925641-1-e925641-5, aug. 2020.

GÓMEZ-ENJUTO, S. *et al.* Verapamil as treatment for refractory status epilepticus secondary to PRES syndrome on a SARS-Cov-2 infected patient. Madrid. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 80, p. 157-158, jun. 2020.

GORBALENYA, A. E. *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, v. 5, n. 4, p. 536-544, apr. 2020.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. *É falso que vacina para cachorro combate novo coronavírus*. Disponível em: <<https://www.saopaulo.sp.gov.br/spnoticias/e-falso-que-vacina-para-cachorro-combate-novo-coronavirus/>>. Acesso em: 19 mar. 2021.

GOYAL, P. *et al.* Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. **N. Engl. J. Med.**, [S.I.], v. 382, p. 2372, 2020.

GRIFONI, A. *et al.* Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. **Cell**, [S.I.], v. 181, n. 7, p. 1489, 2020.

GRIMALDI, S. *et al.* Autoimmune Encephalitis Concomitant with SARS-CoV-2 Infection: Insight from <sup>18</sup>F-FDG PET Imaging and Neuronal Autoantibodies. Marseille. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 61, n. 12, p. 1726-1729, jul. 2020.

GUADARRAMA-ORTIZ, P. *et al.* Chronic subclinical spondylotic myelopathy exacerbated by COVID-19: A case report. **Interdiscip. Neurosurg.**, v. 23, n. 100896, p. 1-4, mar. 2021.

GUIRAO, M. P. *et al.* Phylogeny of canine coronavirus (CCoV) from Brazilian dogs based on membrane protein partial sequences. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, [S.I.], v. 65, n. 6, p. 1887-1890, 2013.

HADDAD, S. *et al.*. Encephalopathy and seizure activity in a COVID-19 well controlled HIV patient. Wynnewood. **IDCases**, v. 21, e00814, p. 1-4, may. 2020.

HAIDER, A. *et al.*. COVID-19 and the Brain: Acute Encephalitis as a Clinical Manifestation. Bronx. **Cureus**, v. 12, n. 10: e10784, p. 1-4, oct. 2020.

HAMIDI, A. *et al.*. A Case of Covid-19 Respiratory Illness with Subsequent Seizure and Hemiparesis. **Galen Medical Journal**, v. 9, e1915, p. 1-4, jul. 2020.

HANDA, R. *et al.*. Covid-19-associated acute haemorrhagic leukoencephalomyelitis. New Delhi. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 11, p. 3023-3026, sep. 2020.

HELMS, J. *et al.*. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 23, p. 2268-2270, apr. 2020.

HEPBURN, M. *et al.*. Acute Symptomatic Seizures in Critically Ill Patients with COVID-19: Is There an Association? **Neurocritical Care Society**, v. 34, n. 1, p. 139-143, may. 2020.

HOGAN, R. E. *et al.*. COVID-19 in Patients With Seizures and Epilepsy: Interpretation of Relevant Knowledge of Presenting Signs and Symptoms. **Epilepsy Currents**, v. 20, n. 5, p. 312-315, aug. 2020.

HO, K. S. *et al.*. SEIZURES AS THE INITIAL PRESENTATION OF COVID-19: A NOVEL CASE OF SYNDROME OF INAPPROPRIATE ANTIDIURETIC HORMONE. **CHEST Annual Meeting**, v. 158, n. 4, p. A807, oct. 2020.

HOSSEINI, A. A. *et al.* Delirium as a presenting feature in COVID-19: Neuroinvasive infection or autoimmune encephalopathy? **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 88, p. 68-70, aug. 2020.

HUANG, C. *et al.*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, [S.I.], v. 395, n. 10223, p. 497, 2020.

HU, B. *et al.*. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nat. Rev. Microbiol.**, v. 19, n. 3, p. 141-154, mar. 2021.

HU, B.; MAO, L. Expert consensus on clinical prevention and control of new coronavirus infections of neurology (first edition). 2020. Disponível em: <<https://mp.weixin.qq.com/s/ZQfQTNsow4luZ6NBjmw9Mw>>. Acessado em: 10 maio 2021.

HUNG, E. C. *et al.*. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. **Clinical Chemistry**, v. 49, n. 12, p. 2108-2109, dec., 2003.

HUSSAIN, S. *et al.* A Case of Coronavirus Disease 2019 Presenting with Seizures Secondary to Cerebral Venous Sinus Thrombosis. **Case Reports in Neurology**, v. 12, n. 2, p. 260-265, aug. 2020.

HUSSEIN, O.; ELAZIM, A. A.; TORBEY, M. T. Covid-19 systemic infection exacerbates pre-existing acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Albuquerque. **Journal of Neuroimmunology**, v. 349, n. 577405, p. 1-5, sep. 2020.

HWANG, S. T. *et al.* Acute Seizures Occurring in Association With SARS-CoV-2. Manhasset. **Frontiers in Neurology**, v. 11, n. 576329, p. 1-10, nov. 2020.

ILTAF, S.; FATIMA, M.; SALMAN, S. *et al.* Frequency of Neurological Presentations of Coronavirus Disease in Patients Presenting to a Tertiary Care Hospital During the 2019 Coronavirus Disease Pandemic. **Cureus**, v. 12, n. 8, e9846, aug. 2020.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY & MEDICINE – CORONAVIRUS RESOURCE CENTER. *COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University & Medicine*. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em: 23 set. 2022.

KADONO, Y. *et al.* A case of COVID-19 infection presenting with a seizure following severe brain edema. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 80, p. 53-55, jun. 2020.

KALYANARAMAN, M. *et al.* ARDS in an ex-premature infant with bronchopulmonary dysplasia and COVID-19. **Pediatric Pulmonology**, v. 55, n. 10, p. 2506-2507, oct. 2020.

KARIMI, N.; RAZAVI, A. S.; ROUHANI, N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v. 22, n. 3, e102828, p. 1-3, mar. 2020.

KELMANN, B. *et al.* A definição de epilepsia em dez questões. **Associação Brasileira de Epilepsia (ABE)**. 2017. Disponível em: <<https://epilepsiabrasil.org.br/definicoes-e-conceitos>>. Acesso em: 09 jul. 2021.

KHAN, Z. *et al.* A 30-year-old male with COVID-19 presenting with seizures and leukoencephalopathy. **SAGE Open Medical Case Reports**, v. 8, p. 1-6, nov. 2020.

KHOO, A. *et al.* Postinfectious brainstem encephalitis associated with SARS-CoV-2. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 91, n. 9, p. 1013-1014, jul. 2020.

KIHIRA, S. *et al.* Imaging Features of Acute Encephalopathy in Patients with COVID-19: A Case Series. **American Journal of Neuroradiology**, v. 41, n. 10, p. 1804-1808, aug. 2020.

KLEIN, D. E. *et al.* Cerebral venous thrombosis: Atypical presentation of COVID-19 in the young. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 29, n. 8, p. 104989, aug. 2020.

KOUTROUMANIDIS, M.; GRATWICKE, J.; SHARMA, S. *et al.* Alpha coma EEG pattern in patients with severe COVID-19 related encephalopathy. **Clinical Neurophysiology**, v. 132, n. 1, p. 218-225, jan. 2021.

LATIMER, G. *et al.* Cardiac dysfunction and thrombocytopenia-associated multiple organ failure inflammation phenotype in a severe paediatric case of COVID-19. Washington. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 4, n. 7, p. 552-554, jul. 2020.

LECHIEN, J.R. *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **Eur. Arch. Otorhinolaryngol.**, [S.I.], v. 277, p. 2251, 2020.

LECHIEN, J.R. *et al.* Loss of smell and taste in 2013 european patients with mild to moderate COVID-19. **Ann. Intern. Med.**, [S.I.], v. 173, p. 672, 2020.

LE GUENNEC, L. *et al.* Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient. Paris. **Epilepsia**, v. 61, n. 8, p. e90-e94, aug. 2020.

LESTER, J. *et al.* Lacunar Stroke as the Sole Manifestation of COVID-19. **Infectious Diseases in Clinical Practice**, v. 28, n. 6, p. e61-e62, nov. 2020.

LI, Y. C.; BAI, W. Z.; HASHIKAWA, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 6, p. 552-555, feb., 2020.

LI, Y. *et al.* Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. **Intervirology**, v. 59, n. 3, p. 163-169, jan., 2016.

LI, Y. *et al.* Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. **Stroke & Vascular Neurology**, v. 5, n. 3, p. 279-284, jul. 2020.

LI, Y. *et al.* The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. v. 2, p. 0-2, 2020.

LLANSÓ, L.; URRRA, X. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in COVID-19 Disease: a Case-Report. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, p. 1-3, aug. 2020.

LO MONACO, M. R. *et al.* Encephalopathy as neurological involvement of SARS-COV-2 infection. **Clinical Infection in Practice**, v. 7-8, n. 100034, oct. 2020.

LONG, Q.X. *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. **Nat. Med.**, [S.I.], v. 26, n. 8, p. 1200, 2020.

LÓPEZ PÉREZ, V. *et al.* Alteración del nivel de conciencia puerperal: ¿puede el COVID-19 ser causa de síndrome de encefalopatía posterior reversible? **Revista Española de Anestesiología y Reanimación**, v. 67, n. 9, p. 511-515, nov. 2020.

LOUIS, S. *et al.* Continuous electroencephalography characteristics and acute symptomatic seizures in COVID-19 patients. **Clinical Neurophysiology**, v. 131, n. 11, p. 2651-2656, nov. 2020.

LU, L.; XIONG, W.; LIU, D. *et al.* New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. **Epilepsia**, v. 61, n. 6, p. e49-e53, jun. 2020.

LYONS, S. *et al.* Seizure with CSF lymphocytosis as a presenting feature of COVID-19 in an otherwise healthy young man. Dublin. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 80, p. 113-114, aug. 2020.

MAGNO, L. *et al.* Desafios e propostas para ampliação da testagem e diagnóstico para COVID-19 no Brasil. **Ciênc. Saúde Coletiva**, [S.l.], v. 25, n. 9, p. 3355-3364, 2020.

MANSOOR, S. *et al.* COVID-19 pandemic and the risk of infection in multiple sclerosis patients on disease modifying therapies: "what the bleep do we know?". **Egypt J. Neurol. Psychiatr. Neurosurg.**, [S.l.], v. 56, n. 1, p. 44, 2020.

MAO, L.; JIN, H.; WANG, M. *et al.* Neurological Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, p. 683-690, jun. 2020.

MARINO, R. Jr.; CUKIERT, A. E. P. [Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study]. **Arq. NeuroPsiquiatr.**, p. 243-54, 1986.

MAS SERRANO, M. *et al.* Serotonin syndrome in two COVID-19 patients treated with lopinavir/ritonavir. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 415, n. 116944, p. 1-2, aug. 2020.

MATEUS, J. *et al.* Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. **Science**, [S.l.], v. 370, n. 6512, p. 89-94, 2020.

MECA-LALLANA, V. *et al.* COVID-19 in 7 multiple sclerosis patients in treatment with ANTI-CD20 therapies. **Mult. Scler. Relat. Disord.**, [S.l.], v. 44, p. 102306, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Coronavírus: causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção*. Disponível em: <<http://saude.gov.br>>. Acesso em: 19 mar. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Epilepsia. Portaria SAS/MS nº 1319, de 25 de novembro de 2013*. 04 fev. 2016. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/Epilepsia---PCDT-Formatado--.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2021.

MIRZAEI, S. M. M. *et al.* Focal Cerebral Arteriopathy in a Pediatric Patient with COVID-19. **Radiology**, v. 297, n. 2, p. E274-E275, nov. 2020.

MOEIN, S. T. *et al.* Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v. 10, n. 8, p. 944-950, aug., 2020.



MONTI, G. *et al.* Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. Modena. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 81, p. 18-20, oct. 2020.

MORASSI, M. *et al.* Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. **Journal of Neurology**, v. 267, n. 8, p. 2185-2192, aug. 2020.

MORIGUCHI, T. *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 94, p. 55-58, may. 2020.

MUCCIOLI, L. *et al.* Subcortical Myoclonus in Coronavirus Disease 2019: Comprehensive Evaluation of a Patient. Bologna. **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 7, n. 8, p. 971–973, aug. 2020.

MUNHOZ R. P. *et al.* Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 78, n. 5, p. 290-300, jun. 2020.

NAQVI, A.A.T. *et al.* Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. **Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.**, [S.I.], v. 1866, n. 10, p. 165878, 2020.

NARULA, N. *et al.* Seizure and COVID-19: Association and review of potential mechanism. **Neurology, Psychiatry and Brain Research**, v. 38, p. 49-53, dec. 2020.

NATEGHIAN, A.; ANVARI, S. Partial seizure due to COVID19 infection in an infant. Tehran. **Iranian Journal of Child Neurology Autumn**, v. 14, n. 4, p. 107-109, aug. 2020.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH (Reino Unido). U.K. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews. **Register your review now**. 2022. Disponível em: <<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#register>>. Acesso em: 18 set. 2022.

NESHIN, S. A. S. *et al.* Liver abnormality may develop cerebral vein thrombosis in COVID-19. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 417, n. 117076, p. 1-2, oct. 2020.

NEUMANN, B.; SCHMIDBAUER, M. L. *et al.* Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 418, n. 117090, p. 1-4, nov. 2020.

NIAZKAR, H. R. *et al.* The neurological manifestations of COVID-19: a review article. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 7, p. 1667-1671, jun. 2020. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262683/pdf/10072\\_2020\\_Article\\_4486.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262683/pdf/10072_2020_Article_4486.pdf)>. Acesso em: 20 mar. 2021.

NIKBAKHT, F.; MOHAMMADKHANIZADEH, A.; MOHAMMADI, E. How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 46, n. 102535, p. 1-4, nov. 2020.

NOLLACE, L. *et al.* Autism and COVID-19: A Case Series in a Neurodevelopmental Unit. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 9: 2937, p. 1-11, sep. 2020.

NWAJELI, F. *et al.* Cerebral Venous Sinus Thromboses in Patients with SARS-CoV-2 Infection: Three Cases and a Review of the Literature. Boston. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 29, n. 12, p. 105412, dec. 2020.

OXLEY, T. J. *et al.* Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. New York City. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 20, p. 1-3, apr., 2020.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, p. 1-9, mar. 2021.

PAN, F. *et al.* Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Radiol.**, [S.I.], v. 295, p. 715, 2020.

PARAUDA, S. C. *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 416, p. 117019, sep. 2020.

PARRI, N. *et al.* Characteristic of COVID-19 infection in pediatric patients: early findings from two Italian Pediatric Research Networks. **Eur. J. Pediatr.**, v. 179, n. 8, p. 1315-1323, aug. 2020.

PASINI, E. *et al.* EEG findings in COVID-19 related encephalopathy. **Clinical Neurophysiology**, v. 131, n. 9, p. 2265-2267, sep. 2020.

PEÑA-SALAZAR, C. *et al.* Convulsive status epilepticus as a possible symptom of COVID-19 in a patient with intellectual disability and autistic spectrum disorder. **Neurología**, v. 35, n. 9, p. 703-705, nov.-dec. 2020.

PHUA J. *et al.* Review Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. **Lancet Respir.**, v. 2019, n. 20, p. 1-12, 2020. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)>. Acesso em: 21 mar. 2021.

PITKÄNEN, A.; SUTULA, T. P. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. **The Lancet Neurology**, v. 1, n. 3, p. 173-181, jul. 2002.

PLUCINSKI, M.M. *et al.* COVID-19 in Americans aboard the Diamond Princess cruise ship. **Clin. Infect. Dis.**, [S.I.], p. c1180, 2020.

PROKOP, M. *et al.* CO-RADS—a categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation [e-pub ahead of print]. **Radiology**, v.

296, n. 2, p. E97–E104, aug. 2020. Disponível em: <<https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020201473>>. Acesso em: 06 set. 2021.

RÁBANO-SUÁREZ, P. *et al.* Generalized myoclonus in COVID-19. Madrid. **Neurology**, v. 95, n. 6, p. e767-e772, aug. 2020.

RADMANESH, A.; DERMAN, A.; ISHIDA, K. COVID-19-associated delayed posthypoxic necrotizing leukoencephalopathy. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 415, n. 116945, p. 1-3, aug. 2020.

RGEEB, A.; AL-MUDHAFFER, S.; AL-SAFFAR, H. A. Pseudo Bulbar Palsy a Rare NEURO-COVID Presentation. **European Journal of Molecular & Clinical Medicine**, v. 7, n. 1, p. 115–120, jul. 2020.

ROBBIANI, D. F. *et al.* Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. **Nature**, [S.l.], v. 584, n. 7821, p. 437, 2020.

ROMERO-SÁNCHEZ, C. M.; DÍAZ-MAROTO, I.; FERNÁNDEZ-DÍAZ, E. *et al.* Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. **Neurology**, v. 95, n. 8, p. e1060-e1070, aug. 2020.

ROS-CASTELLÓ, V. *et al.* Post-Hypoxic Myoclonus after COVID-19 Infection Recovery. **Movement Disorders Clinical Practice**, v. 7, n. 8, p. 983–984, jul. 2020.

ROY-GASH, F. *et al.* COVID-19-associated acute cerebral venous thrombosis: clinical, CT, MRI and EEG features. **Critical Care**, v. 24, n. 1: 419, p. 1-3, jul. 2020.

SAAD, M. *et al.* Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 29, p. 301-306, oct., 2014.

SAEED, A.; SHORAF, E. Status epilepticus as a first presentation of COVID-19 infection in a 3 years old boy; Case report and review the literature. Shiraz. **IDCases**, v. 22, n. e00942, p. 1-4, sep. 2020.

SAFDARIAN, A. R.; MOMENZADEH, K. *et al.* Death due to COVID-19 in a patient with diabetes, epilepsy, and gout comorbidities. Karaj. **Clinical Case Reports**, v. 9, n. 1, p. 461-464, jan. 2021.

SANTOS DE LIMA, F.; ISSA, N.; SEIBERT, K. *et al.* Epileptiform activity and seizures in patients with COVID-19. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 92, n. 5, p. 565-566, may. 2021.

SATARKER, S.; NAMPOOTHIRI, M. Involvement of the nervous system in COVID-19: The bell should toll in the brain. **Life Sciences**, v. 262, n. 118568, p. 1-10, oct. 2020.

SATTAR, S. B. A. *et al.* Clinical, Radiological, and Molecular Findings of Acute Encephalitis in a COVID-19 Patient: A Rare Case Report. **Cureus**, v. 12, n. 9, e10650, p. 1-4, sep. 2020.

SHAWKAT, A. *et al.* Multiple Thrombotic Events in a 67-Year-Old Man 2 Weeks After Testing Positive for SARS-CoV-2: A Case Report. **American Journal of Case Reports**, v. 21, p. e925786-1- e925786-4, jul. 2020.

SHEKHAR, R. *et al.* Neurological Complications Among Native Americans with COVID-19: Our Experience at a Tertiary Care Academic Hospital in the U.S. **J. Stroke Cerebrovasc. Dis.**, v. 29, n. 12, 105260, p. 1-7, dec. 2020.

SKORIN, I. *et al.* EEG findings and clinical prognostic factors associated with mortality in a prospective cohort of inpatients with COVID-19. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 83, p. 1-4, dec. 2020.

SOHAL, S.; MANSUR, M. COVID-19 Presenting with Seizures. **IDCases**, v. 20, e00782, p. 1-2, may. 2020.

SOMANI, S.; PATI, S. *et al.* De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 7, n. 7, p. 1240–1244, jul. 2020.

SOUZA, A. H.. *MITOS E VERDADES: Especialista esclarece mitos e verdades sobre a epilepsia. Liga Brasileira de Epilepsia.* 2021. Disponível em: <<https://www.epilepsia.org.br/mitos-verdades>>. Acesso em: 09 jul. 2021.

STRINGHINI, S. *et al.* Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. **Lancet**, [S.l.], v. 396, n. 10247, p. 313-319, jun., 2020.

SUN, M.; RUAN, X.; LI, Y. *et al.* Clinical characteristics of 30 COVID-19 patients with epilepsy: A retrospective study in Wuhan. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 103, p. 647-653, feb. 2021.

SUTTER, R. *et al.* Myoclonus in the critically ill: Diagnosis, management, and clinical impact. Basel. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 1, p. 67-80, aug. 2015.

SWARZ, J. A. *et al.* COVID-19 Infection Presenting as Acute-Onset Focal Status Epilepticus. **Pediatric Neurology**, v. 112, p. 7, nov. 2020.

TAN, Y.-p.; TAN, B.-y.; PAN, J. *et al.* Epidemiologic and clinical characteristics of 10 children with coronavirus disease 2019 in Changsha, China. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, n. 104353, p. 1-6, jun. 2020.

TARTOF, S.Y. *et al.* Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. **Ann. Intern. Med.**, [S.l.], p. M20-3742, 2020.

THURMAN, D. J. *et al.* ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. **Epilepsia**, v. 52, suppl. 7, p. 2-26, 2011.

THU, S. S.; MATIN, N.; LEVINE, S. R. Olfactory gyrus intracerebral hemorrhage in a patient with COVID-19 infection. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 79, p. 275-276, sep. 2020.

TO, K.K. *et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. **Lancet Infect. Dis.**, [S.I.], v. 20, n. 5, p. 565, 2020.

TONG, J.Y. *et al.* The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, [S.I.], v. 163, p. 3, 2020.

TORRES-MACHO, J. *et al.* The PANDEMYC Score. An Easily Applicable and Interpretable Model for Predicting Mortality Associated With COVID-19. **J. Clin. Med.**, v. 9, n. 10: 3066, p. 1-10, sep. 2020.

TRINKA, E. *et al.* A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. **Epilepsia**, v. 56, n. 10, p. 1515–1523, sep. 2015.

*Tudo sobre epilepsia: Epilepsia: Causas, sintomas e primeiros socorros. Associação Brasileira de Epilepsia (ABE).* 2017. Disponível em: <<https://epilepsiabrasil.org.br/duvidas-frequentes>>. Acesso em: 15 jul. 2021.

VAN DER MADE, C.I. *et al.* Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. **JAMA**, [S.I.], v. 324, n. 7, p. 663-673, 2020.

VARATHARAJ, A. *et al.* Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. **Lancet Psychiatry**, v. 7, n. 10, p. 875-882, oct. 2020.

VÁSQUEZ-COLINA, A. Presentación neurológica severa en COVID-19. **Rev. Soc. Peru Med. Interna**, v. 33, n. 2, p. 82-84, abr.-jun. 2020.

VESPIGNANI, H. *et al.* Report on Electroencephalographic Findings in Critically Ill Patients with COVID-19. **Annals of Neurology**, v. 88, n. 3, p. 626-630, sep. 2020.

VEZZANI, A. *et al.* Infections, inflammation and epilepsy. **Acta Neuropathol.**, v. 131, n. 2, p. 211-234, sep. 2015.

VOHORA, D. *et al.* COVID-19 and seizures: Is there a link? **Epilepsia**, v. 61, n. 9, p. 1840-1853, sep. 2020.

VOLLONO, C. *et al.* Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: a case report. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 78, p. 109-112, apr., 2020.

WALLS, A. C. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Cell**, v. 180, p. 281-292, apr. 2020.

WESTHOFF, T. H. *et al.* Allograft infiltration and meningoencephalitis by SARS-CoV-2 in a pancreas-kidney transplant recipient. **American Journal of Transplantation**, v. 20, n. 11, p. 3216-3220, nov. 2020.

WOO, P. C.; YUEN, K. Y.; LAU, S. K. Epidemiology of coronavirus-associated respiratory tract infections and the role of rapid diagnostic tests: a prospective study. **Hong Kong Med. J.**, v. 18, n. 1, suppl. 2, S22-24, feb., 2012.

YOUNG, M. J. *et al.* Creutzfeldt-Jakob disease in a man with COVID-19: SARS-CoV-2-accelerated neurodegeneration? **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 89, p. 601-603, oct. 2020.

ZANIN, L. *et al.* SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. **Acta Neurochirurgica**, v. 162, n. 7, p. 1491-1494, jul. 2020.

ZHAO H. *et al.* Correspondence. **Lancet Glob. Heal.**, v. 4422, n. 20, p. 2–3, 2020. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)>. Acesso em: 21 mar. 2021.

ZHOU, F. *et al.* Articles Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet.**, v. 6736, n. 20, p. 1-9, 2020. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)>. Acesso em: 21 mar. 2021.

ZHU, F.C. *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. **Lancet**, [S.l.], v. 395, n. 10240, p. 1845, 2020.

ZOMBORI, L. *et al.* Severe cortical damage associated with COVID-19 case report. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 84, p. 66-68, jan. 2021.

ZOU, L. *et al.* SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. **N. Engl. J. Med.**, [S.l.], v. 382, n. 12, p. 1177, 2020.

**APÊNDICE A – Títulos dos estudos com pacientes adultos incluídos na metanálise, comorbidades e prováveis causas para a manifestação das crises e o desfecho de cada paciente.**

<b>Estudo (autor, ano)</b>	<b>Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo</b>	<b>Nº de pacientes (%) do total de casos relatados no artigo – Comorbidades</b>	<b>Nº de pacientes (%) do total de casos relatados no artigo - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2</b>	<b>Desfecho</b>
Generalized Status epilepticus as a Possible Manifestation of COVID-19 (Abdulsalam, M. A.; Abdulsalam, A. J.; Shehab, D., 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – Febre	Alta hospitalar
Seizure as the presenting symptom of COVID-19: A retrospective case series (Anand, P. et al., 2020c)	7/7	3 (42,86) – História prévia de epilepsia/crise (P1, P2 e P6); 3 (42,86) – AVE (P1, P4 e P5); 1 (14,29) – TCE (P1); 1 (14,29) – Doença de Parkinson (P3); 1 (14,29) – Anemia Falciforme e Atraso de desenvolvimento (P5); 1 (14,29) – PCR (P6); 1 (14,29) – DRC e Deficiência Intelectual (P7).	3 (42,86) – História prévia de epilepsia/crise (P1, P2 e P6); 3 (42,86) – AVE isquêmico (P1, P4 e P5); 1 (14,29) – TCE (P1); 5 (71,43) – Febre (P1, P2, P3, P6 e P7); 3 (42,86) – Distúrbio metabólico (P1, P3 e P7); 1 (14,29) – Níveis subterapêuticos de anticonvulsivante (P2); 1 (14,29) – PCR (P6); 1 (14,29) – DRC/insuficiência renal (P7).	P1 – Óbito; P2 – Alta; P3 – Alta; P4 – Alta; P5 – Alta; P6 – Pl; P7 – Pl.
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Patients with Coronavirus Disease 2019: Two Cases and A Review of The Literature (Anand, P. et al., 2020b)	2/2	1 (50) – SC (P1); 1 (50) – Infecção por HIV (P2).	2 (100) – SARA, choque séptico e PRES (P1 e P2); 1 (50) – Distúrbio metabólico e DRC/insuficiência renal (P2).	P1 – Alta; P2 – Alta.
Myoclonus in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Case Series (Anand, P. et al., 2020a)	8/8	6 (75) – HAS (P1, P3, P4, P5, P7 e P8); 5 (62,5) – Diabetes ( <i>Diabetes mellitus</i> ) (P1, P2, P3, P5 e P6); 1 (12,5) – Apneia do sono obstrutiva (P1); 2 (25) – Obesidade (P1 e P5); 1 (12,5) – Hiperlipidemia (P2); 2 (25) – DRC (P3 e P8).	8 (100) – Distúrbio metabólico (P1 ao P8); 7 (87,5) – Medicamentos neuroativos (P1 ao P7); 6 (75) – Febre (P1, P2, P3, P4, P5 e P7); 4 (50) – Hipóxia (P1, P2, P3 e P7); 5 (62,5) – DRC/insuficiência renal (P1, P3, P4, P5 e P8); 2 (25) – Obesidade (P1 e P5); 1 (12,5) – Apneia do sono obstrutiva (P1); 1 (12,5) –	P1 – Óbito; P2 – Alta; P3 – Alta; P4 – Pl; P5 – Pl; P6 – Pl; P7 – Alta; P8 – Alta.

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
Multifocal laminar cortical brain lesions: a consistent MRI finding in neuro-COVID-19 patients (Anzalone, N. <i>et al.</i> , 2020)	1/4	1 (100) – SC	Encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2 (P8). 1 (100) – SARA; distúrbio metabólico; encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2.	NR
Non-lesional status epilepticus in a patient with coronavirus disease 2019 (Balloy, G. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Fibrilação atrial e apneia do sono obstrutiva	1 (100) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2.	Alta
Diaphragmatic myoclonus due to SARS-CoV-2 infection (Borroni, B. <i>et al.</i> , 2020)	2/2	1 (50) – HAS (P1); 1 (50) – SC (P2).	1 (50) – Febre (P1); 2 (100) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2 (P1 e P2).	P1 – Alta; P2 – Alta.
Extensive cerebral venous sinus thrombosis: a potential complication in a patient with COVID-19 disease (Bolaji, P. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Diabetes e asma	1 (100) – AVE isquêmico com transformação hemorrágica (trombose de seio venoso cerebral com infartos corticais venosos bilaterais e hemorragia cortical aguda).	Alta
Cerebrovascular accidents indicative of COVID-19 infection: about 4 observations in Guinea (Atakla, H. G. <i>et al.</i> , 2020)	1/4	1 (100) – HAS e dislipidemia	1 (100) – AVE isquêmico (múltiplos infartos cerebrais com trombose do seio venoso lateral direito).	Óbito
COVID-19: The Case of Three Patients with the Same Diagnosis but Different Clinical and Laboratory Features (Atere, M. <i>et al.</i> , 2020)	1/3	1 (100) – SC	1 (100) – Febre	PI
Two patients with acute meningoencephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection (Bernard-Valnet, R. <i>et al.</i> , 2020)	1/2	1 (100) – SC	1 (100) – Meningoencefalite pelo SARS-CoV-2	Alta
Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory <i>Status epilepticus</i> (Carroll, E. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Diabetes, DRC e transplante renal	1 (100) – Hipóxia; resposta inflamatória pós-infecciosa pelo SARS-CoV-2.	Alta
Encephalopathy and Encephalitis Associated with Cerebrospinal	2/3	2 (100) – HAS (P1 e P2)	2 (100) – Encefalopatia hipóxico-isquêmica e encefalite pelo	P1 – Alta; P2 – Alta.



Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (%) do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (%) do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
Fluid Cytokine Alterations and Coronavirus Disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020 (Benameur, K. <i>et al.</i> , 2020)			SARS-CoV-2 (P1 e P2)	
Electroencephalographic Abnormalities in SARS-CoV-2 Patients (Besnard, S. <i>et al.</i> , 2020)	17/42	1 (5,88) – AVE e história prévia de epilepsia/crise (P1); 3 (17,65) – História prévia de epilepsia/crise (P3, P4 e P5); 13 (76,47) – NR (P2 e P6 ao P17).	1 (5,88) – Epilepsia secundária a AVE antigo exacerbada pela infecção pelo SARS-CoV-2 (P1); 3 (17,65) – História prévia de epilepsia/crise (P3, P4 e P5); 5 (29,41) – Encefalopatia hipóxica (P2 ao P6); 11 (64,71) – NR (P7 ao P17).	P1 ao P17 – NR
Status epilepticus and other EEG findings in patients with COVID-19: A case series (Chen, W. <i>et al.</i> , 2020)	3/5	1 (33,33) – DRC (P1); 1 (33,33) – HAS (P2); 1 (33,33) – SC (P3).	3 (100) – Encefalopatia hipóxica (P1, P2 e P3)	P1 – NR; P2 – NR; P3 – NR.
Electroencephalographic (EEG) features of encephalopathy in the setting of Covid-19: A case series (Canham, L. J. W. <i>et al.</i> , 2020)	5/10	2 (40) – Diabetes ( <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2 – P1 e P4); 2 (40) – Esquizofrenia (P2 e P5); 1 (20) – DPOC, DRC, Diabetes, etilismo, hemorragia subaracnóidea; AVE isquêmico, dificuldades de aprendizagem, tremor essencial (P1); 1 (20) – Epilepsia do lobo temporal, abuso de <i>Cannabis</i> , desnutrição (P3); 1 (20) – DRC, Diabetes, distúrbio bipolar, HAS, Espondilite Anquilosante e Talassemia (P4); 1 (20) – Autismo (P5).	1 (20) – História prévia de epilepsia/crise (P3); 1 (20) – Encefalopatia hipóxico-isquêmica (P1); 4 (80) – Encefalopatia hipóxica (P2 ao P5).	P1 – Óbito; P2 – PI; P3 – Alta; P4 – Alta; P5 – PI.
Atypical Deep Cerebral Vein Thrombosis with Hemorrhagic Venous Infarction in a Patient Positive for COVID-19 (Chougar, L. <i>et al.</i> , 2020a)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – AVE isquêmico com transformação hemorrágica (extensa trombose venosa cerebral profunda aguda complicada por infarto venoso hemorrágico).	Óbito

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
Retrospective Observational Study of Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurological Manifestations (Chougar, L. <i>et al.</i> , 2020b)	16/308	16 (100) – NR (P1 ao P16)	PRES, distúrbio metabólico, febre, encefalite pelo SARS-CoV-2	P1 ao P16 – NR
Acute Hemorrhage After Intracerebral Biopsy in COVID-19 Patients: Report of 3 Cases (Degeneffe, A. <i>et al.</i> , 2020)	1/3	1 (100) – Astrocitoma anaplásico	1 (100) – Lesão tumoral astrocitoma anaplásico grau III	Óbito
Covid-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG- PET/CT findings (Delorme, C. <i>et al.</i> , 2020)	2/4	1 (50) – SC (P1); 1 (50) – Diabetes ( <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2) e HAS (P2).	2 (100) – Encefalite autoimune pós- infecção pelo SARS- CoV-2 (P1 e P2)	P1 – NR; P2 – NR.
Fahr's syndrome presenting with seizures in SARS-CoV-2 (COVID- 19) pneumonia—a case report (Demir, G. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Hipoparatiroidismo; Síndrome de Fahr.	1 (100) – Efeito colateral da hidroxicloroquina; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2.	Óbito
SARS-CoV-2 Viral Sepsis with Meningoencephalitis (Dharsandiya, M. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Diabetes e HAS	1 (100) – Hipóxia	Óbito
COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia (Dixon, L. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Anemia aplástica	1 (100) – Encefalopatia necrosante aguda pela COVID-19	Óbito
New-onset refractory status epilepticus (NORSE) in post SARS- CoV-2 autoimmune encephalitis: a case report (Dono, F. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – HAS	1 (100) – Encefalite autoimune pós- infecção pelo SARS- CoV-2	Óbito
Rare presentations of COVID-19: PRES-like leukoencephalopathy and carotid thrombosis (Doo, F. X. <i>et al.</i> , 2020)	1/2	1 (100) – Ex- tabagismo (ex- fumante/ex-tabagista)	1 (100) – A própria infecção pelo SARS- CoV-2	NR
Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female	1/1	1 (100) – Obesidade e diabetes.	1 (100) – Febre; meningoencefalite pelo SARS-CoV-2.	PI

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (%) do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (%) do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020 (Duong, L.; Xu, P.; Liu, A., 2020)				
COVID-19-Associated Encephalitis Mimicking Glial Tumor (Efe, I. E. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – NR	1 (100) – Encefalite pelo SARS-CoV-2	NR
First Case of Focal Epilepsy Associated with SARS-Coronavirus-2 (Elgamasy, S. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – HAS	1 (100) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2; febre; distúrbio metabólico.	Alta
Seizure in patients with COVID-19 (Emami, A. <i>et al.</i> , 2020)	3/5	2 (66,67) – Infecção por HIV (P1 e P3); 1 (33,33) – SC (P2).	3 (100) – Hipóxia (P1, P2 e P3); 1 (33,33) – Distúrbio metabólico (P1); 2 (66,67) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2 (P1 e P3); 2 (66,67) – Febre (P2 e P3); 1 (33,33) – AVE isquêmico (P3).	P1 – Óbito; P2 – Óbito; P3 – Óbito.
Fulminant encephalitis as a sole manifestation of COVID-19 (Etemadifar, M. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Hipotireoidismo e enxaqueca.	1 (100) – Meningoencefalite pelo SARS-CoV-2	Óbito
Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19. (Farhadian, S. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Transplante renal	1 (100) – Encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2; febre; distúrbio metabólico; AVE isquêmico.	Alta
First motor seizure as presenting symptom of SARS-CoV-2 infection (Fasano, A. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2; distúrbio metabólico.	NR
Hemorrhagic stroke and COVID-19 infection: Coincidence or causality? (Fraiman, P. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Doença de Alzheimer de início precoce relacionada à duplicação esporádica do gene do Precursor da Proteína Amilóide heterozigoto.	1 (100) – AVE hemorrágico	NR
High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms (Franke, C. <i>et al.</i> , 2020)	7/11	7 (100) – NR	Presença de autoanticorpos no soro; a própria infecção pelo SARS-CoV-2	P1 ao P7 – NR

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City (Frontera, J. A.; Sabadia, S.; Lalchan, R. <i>et al.</i> , 2020)	74/4491	40 (54,05) – História prévia de epilepsia/crise (P1 ao P40); 34 (45,95) – NR (P41 ao P74).	40 (54,05) – História prévia de epilepsia/crise (P1 ao P40); 34 (45,95) – NR (do P41 ao P74).	P1 ao P74 – NR
EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/ COVID-19: A small case series preliminary report (Galanopoulou, A. S.; Ferastraoraru, V.; Correa, D. J. <i>et al.</i> , 2020)	14/22	3 (21,43) – História prévia de epilepsia/crise (P1 ao P3); 11 (78,57) – NR (P4 ao P14).	3 (21,43) – História prévia de epilepsia/crise (P1, P2 e P3); Encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2	P1 ao P14 – NR
Neurological reasons for consultation and hospitalization during the COVID-19 pandemic (García-Moncó, J. C. <i>et al.</i> , 2020)	6/35	1 (16,67) – Epilepsia estrutural farmacorresistente e crises convulsivas gelásticas (hamartoma hipotalâmico) (P2); 1 (16,67) – Comorbidade neurológica não especificada (comprometimento cognitivo, migrânea, AVE ou ataque isquêmico transitório, estenose espinhal, Doença de Parkinson ou hidrocefalia de pressão normal) (P1); 2 (33,33) – Comorbidades cardiovasculares não especificadas (fibrilação atrial ou cardiopatia isquêmica) (P3 e P4); 2 (33,33) – Comorbidades pulmonares não especificadas (DPOC, asma ou Síndrome da Apneia do Sono Obstrutiva) (P5 e P6).	1 (16,67) – História prévia de epilepsia/crise (P2); A própria infecção pelo SARS-CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2.	P1 – NR; P2 – Óbito; P3 – NR; P4 – NR; P5 – Óbito; P6 – NR.
SARS-COV-2 infection during pregnancy, a risk factor for eclampsia or neurological manifestations of COVID-19? Case report (Garcia Rodriguez, A. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Hipotireoidismo	1 (100) – Dano endotelial cerebral promovido pela infecção pelo SARS-CoV-2	NR
Acute new-onset symptomatic seizures in the context of mild	2/2	1 (50) – TCE bastante antigo, para o qual o paciente obteve uma	1 (50) – Encefalomalácia secundária a TCE	P1 – Alta; P2 – Alta.

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
COVID-19 infection (Gaughan, M. <i>et al.</i> , 2020)		recuperação completa (P1); 1 (50) – SC (P2).	antigo e infecção pelo SARS-CoV-2 (P1); 1 (50) – Encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2 (P2).	
SARS-CoV-2- Associated Acute Hemorrhagic, Necrotizing Encephalitis (AHNE) Presenting with Cognitive Impairment in a 44-Year-Old Woman without Comorbidities: A Case Report (Ghosh, R. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC. Sua história mental anterior à infecção e sua história familiar, incluindo doença mental, eram normais.	1 (100) – Encefalite necrosante hemorrágica aguda secundária à infecção pelo SARS- CoV-2	Óbito
Verapamil as treatment for refractory status epilepticus secondary to PRES syndrome on a SARS-Cov-2 infected patient (Gómez-Enjuto, S. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Uma história de 18 anos de mieloma múltiplo de IgG kappa	1 (100) – PRES	NR
Autoimmune Encephalitis Concomitant with SARS- CoV-2 Infection: Insight from <sup>18</sup> F-FDG PET Imaging and Neuronal Autoantibodies (Grimaldi, S. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – História de um episódio único de amnésia global transitória	1 (100) – Encefalite autoimune pelo SARS-CoV-2	Alta
Chronic subclinical spondylotic myelopathy exacerbated by COVID- 19: A case report (Guadarrama-Ortiz, P. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Etilismo e Mielopatia Espondilótica Multifocal Cervical Subclínica Crônica.	1 (100) – Exacerbação aguda de uma condição degenerativa crônica da medula causada pela COVID-19	Alta
Encephalopathy and seizure activity in a COVID-19 well controlled HIV patient (Haddad, S. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Infecção por HIV; infecção recorrente por herpes zoster.	1 (100) – Encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2	Alta
COVID-19 and the Brain: Acute Encephalitis as a Clinical Manifestation (Haider, A. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Hipertrofia prostática benigna, doença hepática gordurosa e HAS	1 (100) – Encefalite pelo SARS-CoV-2; encefalopatia metabólica; AVE isquêmico.	Alta
A Case of Covid-19 Respiratory Illness with Subsequent Seizure and Hemiparesis (Hamidi, A. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – História de asma infantil	1 (100) – Febre; hipóxia; distúrbio metabólico; encefalite pelo SARS-CoV-2.	Óbito
Covid-19-associated acute haemorrhagic leukoencephalomyelitis (Handa, R. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) - DRC e HAS	1 (100) – Leucoencefalomielite hemorrágica aguda secundária à infecção pelo SARS-	Óbito

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
Acute Symptomatic Seizures in Critically Ill Patients with COVID-19: Is There an Association? (Hepburn, M. <i>et al.</i> , 2020)	2/2	1 (50) – Asma, HAS, hiperlipidemia e cardiopatia (P1); 1 (50) – DPOC, doença tromboembólica venosa e cardiopatia (P2); 2 (100) – DRC (P1 e P2).	CoV-2; encefalite pelo SARS-CoV-2; febre; DRC/insuficiência renal. 2 (100) – Febre; encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2; hipóxia; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2; DRC/insuficiência renal (P1 e P2); 1 (50) – Doença tromboembólica venosa (P2).	P1 – PI; P2 – Óbito.
Seizures as The Initial Presentation of COVID-19: A Novel Case of Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (Ho, K. S. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético secundária à infecção pelo SARS-CoV-2	NR
Delirium as a presenting feature in COVID-19: Neuroinvasive infection or autoimmune encephalopathy? (Hosseini, A. A. <i>et al.</i> , 2020)	2/2	2 (100) – SC (P1 e P2)	1 (50) – Encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2; febre (P1); 1 (50) – Distúrbio metabólico; encefalite pelo SARS-CoV-2 (P2).	P1 – NR; P2 – NR.
A Case of Coronavirus Disease 2019 Presenting with Seizures Secondary to Cerebral Venous Sinus Thrombosis (Hussain, S. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – TSVC induzida pela infecção pelo SARS-CoV-2	Alta
Covid-19 systemic infection exacerbates pre-existing acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) (Hussein, O.; Elazim, A. A.; Torbey, M. T., 2020)	1/1	1 (100) – HAS, etilismo e hérnia de disco cervical grave	1 (100) – Exacerbação de ADEM pela COVID-19	NR
Acute Seizures Occurring in Association With SARS-CoV-2 (Hwang, S. T. <i>et al.</i> , 2020)	3/4	1 (33,33) – NR (P1); 1 (33,33) – HAS, DRC e diabetes ( <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2 não dependente de insulina) (P2); 1 (33,33) – NR (P3).	2 (66,67) – Febre; distúrbio metabólico (P1 e P2); 2 (66,67) – Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2; encefalopatia devido à infecção pelo	P1 – Alta; P2 – Alta; P3 – Alta.

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
Frequency of Neurological Presentations of Coronavirus Disease in Patients Presenting to a Tertiary Care Hospital During the 2019 Coronavirus Disease Pandemic (Iltaf, S.; Fatima, M.; Salman, S. <i>et al.</i> , 2020)	1/350	1 (100) – NR	SARS-CoV-2 (P2 e P3); 1 (33,33) – Encefalite pelo SARS-CoV-2 (P1); 1 (33,33) – DRC/insuficiência renal; PRES (P2); 1 (33,33) – Hipóxia (P3).	NR
A case of COVID-19 infection presenting with a seizure following severe brain edema (Kadono, Y. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – História de epilepsia sintomática seguindo trombose venosa cerebral com infarto agudo hemorrágico por causa de nefrose.	1 (100) – História prévia de epilepsia/crise; a própria infecção pelo SARS-CoV-2; febre.	Alta
Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report (Karimi, N.; Razavi, A. S.; Rouhani, N., 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – Encefalite pelo SARS-CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2; febre; distúrbio metabólico.	NR
A 30-year-old male with COVID-19 presenting with seizures and Leukoencephalopathy (Khan, Z. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Obesidade e doença do refluxo gastroesofágico	1 (100) – Leucoencefalopatia pela COVID-19	PI
Postinfectious brainstem encephalitis associated with SARS-CoV-2 (Khoo, A. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Doença de Alzheimer, osteoartrite e doença do refluxo gastroesofágico	1 (100) – Encefalite pelo SARS-CoV-2	Alta
Imaging Features of Acute Encephalopathy in Patients with COVID-19: A Case Series (Kihira, S. <i>et al.</i> , 2020)	1/5	1 (100) – SC	1 (100) – Hipóxia; encefalite autoimune pelo SARS-CoV-2.	PI
Cerebral venous thrombosis: Atypical presentation of COVID-19 in the young (Klein, D. E. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – Trombose do Seio Venoso da dura-máter pelo SARS-CoV-2	Alta
Alpha coma EEG pattern in patients with severe COVID-19 related	4/19	1 (25) – SC (P1); 1 (25) – Obesidade, HAS, DRC, diabetes ( <i>Diabetes mellitus</i> ) e	4 (100) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2 (P1 ao P4); 2 (50) – Encefalopatia	P1 ao P4 – NR

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
Encephalopathy (Koutroumanidis, M. <i>et al.</i> , 2020)		ataque isquêmico transitório (P2); 2 (50) – Encefalopatia relacionada ao HIV (P3 e P4).	devido à infecção pelo SARS-CoV-2; distúrbio metabólico; DRC/insuficiência renal (P1 e P2); 1 (25) – Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2 (P1); 1 (25) – Hemorragia subaracnóidea (P2).	
Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient (Le Guennec, L. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Diabetes ( <i>Diabetes mellitus</i> ), HAS e uma única crise convulsiva, que havia ocorrido um ano antes, relacionada à hiperglicemia e diabetes não controlado.	1 (100) – Febre; encefalite pelo SARS-CoV-2.	NR
Lacunar Stroke as the Sole Manifestation of COVID-19 (Lester, J. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – HAS	1 (100) – AVE lacunar pela COVID-19	Alta
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in COVID-19 Disease: a Case-Report (Llansó, L.; Urra, X., 2020)	1/1	1 (100) – NR	1 (100) – PRES; DRC/insuficiência renal; distúrbio metabólico; a própria infecção pelo SARS-CoV-2.	Óbito
Encephalopathy as neurological involvement of SARS-COV-2 infection (Lo Monaco, M. R. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – Encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2	PI
Alteración del nivel de conciencia puerperal: ¿puede el COVID-19 ser causa de síndrome de encefalopatía posterior reversible? (López Pérez, V. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – Encefalite/meningite secundária ao SARS-CoV-2; PRES; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2; hipóxia.	Alta
Continuous electroencephalography characteristics and acute symptomatic seizures in COVID-19 patients (Louis, S. <i>et al.</i> , 2020)	3/22	2 (66,67) – História prévia de epilepsia/crise (P1 e P2); 1 (33,33) – NR (P3).	2 (66,67) – História prévia de epilepsia/crise; encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2 (P1 e P2); 1 (33,33) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2 (P3).	P1 – Alta; P2 – Alta; P3 – Óbito.
New onset acute symptomatic seizure and risk factors in	2/304	2 (100) – NR (P1 e P2)	1 (50) – Reação aguda de estresse (P1); 1 (50) –	P1 – NR; P2 – NR.



Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study (Lu, L.; Xiong, W.; Liu, D. <i>et al.</i> , 2020)			Distúrbio metabólico (P2).	
Seizure with CSF lymphocytosis as a presenting feature of COVID-19 in an otherwise healthy young man (Lyons, S. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – Febre; a própria infecção pelo SARS-CoV-2; meningoencefalite pelo SARS-CoV-2; distúrbio metabólico.	Alta
Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study (Mao, L.; Wang, M.; Chen, S. <i>et al.</i> , 2020)	1/214	1 (100) – NR	1 (100) – A própria infecção pelo SARS- CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2; distúrbio metabólico.	NR
Serotonin syndrome in two COVID-19 patients treated with lopinavir/ritonavir (Mas Serrano, M. <i>et al.</i> , 2020)	2/2	1 (50) – HAS, distúrbio bipolar e estenose espinhal cervical (P1); 1 (50) – HAS, diabetes, DRC e câncer colorretal prévio (P2).	2 (100) – Síndrome da Serotonina desencadeada por combinação de fármacos	P1 – NR; P2 – NR.
Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19 (Monti, G. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – HAS	1 (100) – Febre; encefalite autoimune pelo SARS-CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2.	Alta
Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series (Morassi, M. <i>et al.</i> , 2020)	1/6	1 (100) – HAS, diabetes ( <i>Diabetes mellitus</i> ), substituição da válvula aórtica e AVE cerebelar.	1 (100) – Encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2.	PI
A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 (Moriguchi, T. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – NR	1 (100) – Meningite/encefalite associada à infecção pelo SARS-CoV-2; a própria infecção pelo SARS-CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2.	PI
Subcortical Myoclonus in Coronavirus Disease 2019: Comprehensive Evaluation of a Patient (Muccioli, L. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – HAS	1 (100) – Hipóxia; Síndrome da tempestade de citocinas induzida	NR

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
Liver abnormality may develop cerebral vein thrombosis in COVID-19 (Neshin, S. A. S. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC	pelo SARS-CoV-2; AVE isquêmico. 1 (100) – Distúrbio metabólico; TSVC induzida pela infecção pelo SARS-CoV-2.	Alta
Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms (Neumann, B.; Schmidbauer, M. L. <i>et al.</i> , 2020)	6/30	1 (16,67) – Lesão isquêmica antiga (AVE isquêmico antigo) (P2); 5 (83,33) – NR (P1, P3, P4, P5 e P6).	1 (16,67) – Encefalopatia por AVE isquêmico (P2); 1 (16,67) – Encefalite com herpes simples vírus I (P1); 4 (66,67) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2 (P3, P4, P5 e P6).	P1 ao P6 – NR
Autism and COVID-19: A Case Series in a Neurodevelopmental Unit (Nollace, L. <i>et al.</i> , 2020)	1/16	1 (100) – Epilepsia, autismo, obesidade classe III e HAS.	1 (100) – Histórico prévio de epilepsia/crise; a própria infecção pelo SARS-CoV-2.	NR
Cerebral Venous Sinus Thromboses in Patients with SARS-CoV-2 Infection: Three Cases and a Review of the Literature (Nwajei, F. <i>et al.</i> , 2020)	1/3	1 (100) – SC	1 (100) – TSVC induzida pela infecção pelo SARS-CoV-2	Alta
Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19 (Parauda, S. C. <i>et al.</i> , 2020)	2/4	2 (100) – NR (P1 e P2)	2 (100) – PRES; DRC/insuficiência renal; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2; efeito colateral da hidroxicloroquina (P1 e P2).	P1 – Alta; P2 – Alta.
EEG findings in COVID-19 related encephalopathy (Pasini, E. <i>et al.</i> , 2020)	1/15	1 (100) – NR	1 (100) – Anóxia	NR
Convulsive status epilepticus as a possible symptom of COVID-19 in a patient with intellectual disability and autistic spectrum disorder (Peña-Salazar, C. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Neuropatia bilateral do nervo ulnar, pneumonia recorrente, deficiência intelectual moderada, autismo e transtorno por controle dos impulsos.	1 (100) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2	Alta
Generalized myoclonus in COVID-19 (Rábano-Suárez, P. <i>et al.</i> , 2020)	3/3	1 (33,33) – Transtorno de Ansiedade Generalizada (P1); 1 (33,33) – HAS, hipotireoidismo, um adenoma hipofisário não funcional e declínio cognitivo leve	3 (100) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2 (P1, P2 e P3); 1 (33,33) – Febre (P3).	P1 – NR; P2 – NR; P3 – NR.

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
		(P2); 1 (33,33) – SC (P3).		
COVID-19-associated delayed posthypoxic necrotizing leukoencephalopathy (Radmanesh, A.; Derman, A.; Ishida, K., 2020)	1/1	1 (100) – HAS e diabetes ( <i>Diabetes mellitus</i> tipo II)	1 (100) – Leucoencefalopatia necrosante pós-hipóxica tardia associada à COVID-19.	NR
Pseudo Bulbar Palsy a Rare NEURO-COVID Presentation (Rgeeb, A.; Al-Mudhafer, S.; Al-Saffar, H. A., 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2.	Alta
Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry (Romero-Sánchez, C. M.; Díaz-Maroto, I.; Fernández-Díaz, E. <i>et al.</i> , 2020)	9/841	1 (11,11) – História prévia de epilepsia/crise (P1); 8 (88,89) – NR (P2 ao P9).	1 (11,11) – História prévia de epilepsia/crise (P1); 6 (66,67) – História prévia de declínio cognitivo; idade avançada; DRC/insuficiência renal (P1 ao P6); 2 (22,22) – AVE hemorrágico (P2 e P3); 3 (33,33) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2; anóxia (P7, P8 e P9); 9 (100) – Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2 (P1 ao P9).	P1 ao P9 – NR
Post-Hypoxic Myoclonus after COVID-19 Infection Recovery (Ros-Castelló, V. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – HAS e asma	1 (100) – Hipóxia	NR
COVID-19-associated acute cerebral venous thrombosis: clinical, CT, MRI and EEG features (Roy-Gash, F. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – NR	1 (100) – Trombose Venosa Cerebral	Óbito
Death due to COVID-19 in a patient with diabetes, epilepsy, and gout comorbidities (Safdarian, A. R.; Momenzadeh, K. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Epilepsia, gota (ácido úrico 9,0 mg/dL) e diabetes	1 (100) – História prévia de epilepsia/crise; febre; hipóxia; distúrbio metabólico; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2.	Óbito
Epileptiform activity and seizures in patients with COVID-19 (Santos de	4/32	1 (25) – Síndrome de Dandy-Walker (P1); 1 (25) – Doença de Alzheimer e diabetes	1 (25) – Hematoma subdural agudo no hemisfério direito; encefalopatia devido	P1 – Alta; P2 – Óbito; P3 – Alta; P4 – Alta.

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
Lima, F.; Issa N.; Seibert, K. <i>et al.</i> , 2020)		<i>(Diabetes mellitus)</i> (P2); 1 (25) – Anemia falciforme (P3); 1 (25) – Fibrilação atrial, HAS, anemia e cirrose hepática (P4).	à infecção pelo SARS-CoV-2 (P4); 1 (25) – Encefalite pelo SARS-CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2 (P3); 2 (50) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2 (P1 e P2).	
Clinical, Radiological, and Molecular Findings of Acute Encephalitis in a COVID-19 Patient: A Rare Case Report (Sattar, S. B. A. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – Encefalite pelo SARS-CoV-2	Alta
Multiple Thrombotic Events in a 67-Year-Old Man 2 Weeks After Testing Positive for SARS-CoV-2: A Case Report (Shawkat, A. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – HAS e dislipidemia.	1 (100) – Coagulopatia com múltiplos eventos trombóticos; distúrbio metabólico.	Óbito
Neurological Complications Among Native Americans with COVID-19: Our Experience at a Tertiary Care Academic Hospital in the U.S. (Shekhar, R. <i>et al.</i> , 2020)	4/7	1 (25) – Defeito de nascença nas mãos e pés e diabetes (P1); 1 (25) – HAS, diabetes <i>(Diabetes mellitus)</i> e correção de hérnia ventral complicada (P2); 1 (25) – HAS, diabetes <i>(Diabetes mellitus)</i> , hiperlipidemia, DPOC e transtorno depressivo maior (P3); 1 (25) – Transtorno por uso de álcool em remissão e TCE (P4).	4 (100) – A própria infecção pelo SARS- CoV-2 (P1 ao P4); 2 (50) – Hipóxia (P1 e P3).	P1 – PI; P2 – Alta; P3 – Alta; P4 – Alta.
EEG findings and clinical prognostic factors associated with mortality in a prospective cohort of inpatients with COVID-19 (Skorin, I. <i>et al.</i> , 2020)	4/62	4 (100) – NR (P1 ao P4)	4 (100) – A própria infecção pelo SARS- CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2 (P1 ao P4).	P1 ao P4 – NR
COVID-19 Presenting with Seizures (Sohal, S.; Mansur, M., 2020)	1/1	1 (100) – HAS, doença arterial coronariana com stent, diabetes <i>(Diabetes mellitus</i> tipo 2) e DRC.	1 (100) – DRC/insuficiência renal; hipóxia; febre; encefalite pelo SARS-CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2.	Óbito

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (%) do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (%) do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19 (Somani, S.; Pati, S. <i>et al.</i> , 2020)	2/2	1 (50) – Artrite reumatoide, transtorno esquizoafetivo e transtorno de conversão (P1); 1 (50) – HAS, diabetes ( <i>Diabetes mellitus</i> ) e DRC (P2).	1 (50) – A própria infecção pelo SARS- CoV-2 (P1); 1 (50) – Anóxia (P2).	P1 – Alta; P2 – Óbito.
Clinical characteristics of 30 COVID-19 patients with epilepsy: A retrospective study in Wuhan (Sun, M.; Ruan, X.; Wang, P. <i>et al.</i> , 2020)	23/30	10 (43,48) – História prévia de epilepsia/crise (P1 ao P10); 2 (8,70) – AVE hemorrágico e TCE (P1 e P2); 1 (4,35) – HAS, AVE hemorrágico e operação cerebral (P3); 2 (8,70) – HAS e AVE hemorrágico (P4 e P14); 1 (4,35) – HAS e AVE isquêmico (P5); 1 (4,35) – TCE (P6); 1 (4,35) – Tumor cerebral (não especificado) e operação cerebral (P7); 1 (4,35) – HAS, DRC e diabetes (P8); 2 (8,70) – Comorbidade/Doença cardiovascular (não especificada) (P9 e P16); 1 (4,35) – HAS e diabetes (P10); 3 (13,04) – SC (P11, P12 e P13); 2 (8,70) – HAS e DRC (P15 e P19); 1 (4,35) – Tumor maligno (não especificado) (P17); 1 (4,35) – Diabetes (P18); 4 (17,39) – HAS (P20, P21, P22 e P23).	10 (43,48) – História prévia de epilepsia/crise (P1 ao P10); 6 (26,09) – AVE hemorrágico (P1 ao P5 e o P14); 12 (52,17) – SARA (P1, P6 ao P12 e P20 ao P23); 5 (21,74) – TCE (P6, P7, P20, P21 e P22); 4 (17,39) – DRC/insuficiência renal (P8, P10, P18 e P19); 2 (8,70) – Choque séptico (P9 e P23); 8 (34,78) – Febre (P11, P12, P13, e do P15 ao P19); 1 (4,35) – Hemorragia subaracnóidea (P15); 3 (13,04) – Distúrbio metabólico (P20, P21 e P22).	P1 ao P5 – Óbito; P6 ao P10 – Alta; P11 ao P15 – Óbito; P16 ao P23 – Alta.
Olfactory gyrus intracerebral hemorrhage in a patient with COVID-19 infection (Thu, S. S.; Matin, N.; Levine, S. R., 2020)	1/1	1 (100) - Etilismo	1 (100) – AVE hemorrágico	NR
The PANDEMYC Score. An Easily Applicable and Interpretable Model for Predicting Mortality Associated With COVID- 19 (Torres-Macho, J. <i>et al.</i> , 2020)	8/1968	8 (100) – NR (P1 ao P8)	8 (100) – A própria infecção pelo SARS- CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2 (P1 ao P8).	P1 ao P8 – Alta.

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo	Nº de pacientes (%) do total de casos relatados no artigo) – Comorbidades	Nº de pacientes (%) do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2	Desfecho
Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study (Varatharaj, A. <i>et al.</i> , 2020)	1/125	1 (100) – NR	1 (100) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2.	NR
Presentación neurológica severa en COVID-19 (Vásquez-Colina, A., 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – Encefalite pelo SARS-CoV-2; febre; distúrbio metabólico.	Óbito
Report of EEG Finding on Critically Ill Patients with COVID-19 (Vespignani, H. <i>et al.</i> , 2020)	3/26	3 (100) – NR (P1, P2 e P3)	1 (33,33) – Anóxia (P1); 2 (66,67) – Hipóxia (P2 e P3); 1 (33,33) – Um cisto na área occipital (P2); 1 (33,33) – DRC/insuficiência renal (P3).	P1 – Óbito; P2 – PI; P3 – Óbito.
Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report (Vollono, C. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – HAS e epilepsia pós-encefálica	1 (100) – Histórico prévio de epilepsia/crise; a própria infecção pelo SARS-CoV-2.	Alta
Allograft infiltration and meningoencephalitis by SARS-CoV-2 in a pancreas-kidney transplant recipient (Westhoff, T. H. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Transplante de pâncreas-rim	1 (100) – Infiltração de aloenxerto e meningoencefalite pelo SARS-CoV-2	Alta
Creutzfeldt-Jakob disease in a man with COVID-19: SARS-CoV-2-accelerated neurodegeneration? (Young, M. J. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2.	Óbito
SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions (Zanin, L. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) - Aneurisma da artéria comunicante anterior tratado cirurgicamente 20 anos antes.	1 (100) – Lesões desmielinizantes induzidas pelo SARS-CoV-2; hipóxia; aneurisma antigo.	Alta

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Siglas: AVE = Acidente Vascular Encefálico; DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, DRC = Doença Renal Crônica, HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica, HIV = *Human Immunodeficiency Virus*, NR = Não relatado, P1, P2, ... = Paciente 1, Paciente 2, ..., PCR = Parada cardiorrespiratória, PI = Permanece internado, PRES = Síndrome de Encefalopatia Reversível Posterior (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*), SARA = Síndrome da Angústia Respiratória Aguda, SC = Sem comorbidades, TCE = Traumatismo cranioencefálico, TSVC = Trombose do Seio Venoso Cerebral.

**APÊNDICE B – Títulos dos estudos com pacientes pediátricos incluídos na metanálise, comorbidades e prováveis causas para a manifestação das crises e o desfecho de cada paciente.**

<b>Estudo (autor, ano)</b>	<b>Nº de pacientes com COVID-19 e crise convulsiva/Total de casos relatados no artigo</b>	<b>Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) - Comorbidades</b>	<b>Nº de pacientes (% do total de casos relatados no artigo) - Prováveis causas para a manifestação da crise durante e/ou após a infecção pelo SARS-CoV-2</b>	<b>Desfecho</b>
Possible Autoimmune Encephalitis with Claustum Sign in case of Acute SARS-CoV-2 Infection (Ayatollahi, P.; Tarazi, A.; Wennberg, R., 2020)	1/1	1 (100) – NR	1 (100) – Febre; distúrbio metabólico; encefalite autoimune “anticorpo-negativa” pela infecção por SARS-CoV-2.	Alta
Is SARS-CoV-2 Infection a Risk for Potentiation of Epileptic Seizures in Children With Pre-existing Epilepsy? (Brisca, G. <i>et al.</i> , 2020)	2/2	1 (50) – AVE isquêmico perinatal e epilepsia focal (P1); 1 (50) – Síndrome do X frágil e epilepsia ( <i>Status epilepticus</i> recorrente geralmente desencadeado por episódios febris) (P2).	1 (50) – Histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva; febre; efeitos pró-inflamatórios e vasoconstritores pela suprarregulação de componentes do sistema renina-angiotensina; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2 (P1); 1 (50) – Histórico prévio de epilepsia/crise convulsiva; febre; distúrbio metabólico; efeitos pró-inflamatórios e vasoconstritores pela suprarregulação de componentes do sistema renina-angiotensina; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2 (P2).	P1 – Alta; P2 – Alta.
Clinical Characteristics of 5 COVID-19 Cases With Non-respiratory Symptoms as the First Manifestation in Children (Cai, X. <i>et al.</i> , 2020)	2/5	1 (50) – NR (P1); 1 (50) – TCE (P2).	1 (50) – Febre (P1); 1 (50) – Hemorragia subdural traumática; febre (P2).	P1 – Óbito; P2 – Alta.
Electroencephalographic (EEG) features of encephalopathy in the	1/10	1 (100) – NR	1 (100) – Encefalopatia hipóxica	Alta

setting of Covid-19: A case series (Canham, L. J. W. <i>et al.</i> , 2020)				
Multisystem Inflammatory Syndrome in a Child Associated With Coronavirus Disease 19 in The Brazilian Amazon: Fatal Outcome in an Infant (De Farias, E. C. F.; Justino, M. C. A.; De Mello, M. L. F. M. F., 2020)	1/1	1 (100) – Parto/Nascimento prematuro com baixo peso	1 (100) – SIMC-SARS-CoV-2; hipóxia; distúrbio metabólico.	Óbito
Seizure in patients with COVID-19 (Emami, A. <i>et al.</i> , 2020)	2/5	1 (50) – Alergia a leite de vaca (P1); 1 (50) – Baixo peso de nascimento (P2).	2 (100) – Hipóxia; a própria infecção pelo SARS-CoV-2 (P1 e P2); 1 (50) – Febre; glioglioma (P1); 1 (50) – Distúrbio metabólico (P2).	P1 – Alta; P2 – Óbito.
Central Apnea in an Adolescent With COVID-19 (Enner, S. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – Encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2; febre; hipóxia.	NR
COVID-19 Precipitating Status Epilepticus in a Pediatric Patient (Farley, M.; Zuberi, J., 2020)	1/1	1 (100) – TDAH, tiques motores e uma crise convulsiva recente	1 (100) – História prévia de epilepsia/crise convulsiva; a própria infecção pelo SARS-CoV-2.	Alta
Case Report: Benign Infantile Seizures Temporally Associated With COVID-19 (García-Howard, M. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – Variante de <i>frameshift</i> patogênica genética e a própria infecção pelo SARS-CoV-2	Alta
ARDS in an ex-premature infant with bronchopulmonary dysplasia and COVID-19 (Kalyanaraman, M. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Parto/Nascimento prematuro com baixo peso; displasia broncopulmonar.	1 (100) – Hipóxia; SARA.	Alta
Cardiac dysfunction and thrombocytopenia-associated multiple organ failure inflammation phenotype in a severe paediatric case of COVID-19 (Latimer, G. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Deleção do cromossomo 18q e epilepsia.	1 (100) – História prévia de epilepsia/crise convulsiva; febre; a própria infecção pelo SARS-CoV-2; distúrbio metabólico; insuficiência renal aguda; insuficiência hepática; coagulopatia; lesão miocárdica.	Alta
Focal Cerebral Arteriopathy in a Pediatric Patient with COVID-19 (Mirzaee, S. M. M. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2; AVE isquêmico.	Alta
Partial seizure due to COVID19 infection in an infant (Nateghian, A.; Anvari, S., 2020)	1/1	1 (100) – SC. No histórico familiar, o pai do paciente manifestou uma crise convulsiva aos 18 anos de	1 (100) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2; distúrbio metabólico.	Alta



		idade sem qualquer outro problema.		
Characteristic of COVID-19 infection in pediatric patients: early findings from two Italian Pediatric Research Networks (Parri, N. <i>et al.</i> , 2020)	2/130	1 (50) – NR (P1); 1 (50) – NR (P2).	2 (100) – Febre; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2 (P1 e P2).	P1 – Alta; P2 – Alta.
Status epilepticus as a first presentation of COVID-19 infection in a 3 years old boy; Case report and review the literature (Saeed, A.; Shorafa, E., 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – Febre; AVE hemorrágico; SIMC-SARS-CoV-2.	Alta
COVID-19 Infection Presenting as Acute-Onset Focal Status Epilepticus (Swartz, J. A. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – SC	1 (100) – A própria infecção pelo SARS-CoV-2; encefalopatia devido à infecção pelo SARS-CoV-2.	Alta
Epidemiologic and clinical characteristics of 10 children with coronavirus disease 2019 in Changsha, China (Tan, Y.-p.; Tan, B.-y.; Pan, J. <i>et al.</i> , 2020)	1/10	1 (100) – SC	1 (100) – Febre; Síndrome da tempestade de citocinas induzida pelo SARS-CoV-2; insuficiência renal aguda; insuficiência hepática; lesão miocárdica.	Alta
Severe cortical damage associated with COVID-19 case report (Zombori, L. <i>et al.</i> , 2020)	1/1	1 (100) – Síndrome de Cornéia de Lange e epilepsia com crises convulsivas tônico-clônicas breves infrequentes.	1 (100) – História prévia de epilepsia/crise convulsiva; SIMC-SARS-CoV-2.	PI

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Siglas: AVE = Acidente Vascular Encefálico; DRC = Doença Renal Crônica, HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica, HIV = *Human Immunodeficiency Virus*, NR = Não relatado, P1, P2, ... = Paciente 1, Paciente 2, ..., PI = Permanece internado, SARA = Síndrome da Angústia Respiratória Aguda, SC = Sem comorbidades, SIMC-SARS-CoV-2 = Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças associada à infecção pelo SARS-CoV-2, TCE = Traumatismo cranioencefálico, TDAH = Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade.

**APÊNDICE C – Os títulos dos mesmos estudos com pacientes adultos incluídos na metanálise e outras características pertinentes aos pacientes, que incluem os sintomas apresentados durante a fase aguda da infecção, o número de casos fatais e os tipos de crises convulsivas ou epiléticas apresentados na vigência da infecção e/ou no período pós-infeccioso.**

<b>Estudo (autor, ano)</b>	<b>Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção</b>	<b>Casos fatais (%)</b>	<b>Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epilética apresentado</b>
Generalized <i>Status epilepticus</i> as a Possible Manifestation of COVID-19 (Abdulsalam, M. A.; Abdulsalam, A. J.; Shehab, D., 2020)	1 (100) – <i>Status epilepticus</i> tônico-clônico generalizado ( <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes), taquicardia.	0 (0)	1 (100) - <i>Status epilepticus</i> tônico-clônico generalizado ( <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes)
Seizure as the presenting symptom of COVID-19: A retrospective case series (Anand, P. <i>et al.</i> , 2020c)	1 (14,3) – Náusea, vômito (P1); 1 (14,3) – Dispneia (P2); 1 (14,3) – Ageusia/disgeusia (P5); 2 (28,6) - Sem sintomas precedentes da COVID-19 antes da crise, mas depois apresentou febre (P3 e P6); 3 (43) – Febre (P1, P2 e P7); 3 (43) – Fadiga (P1, P5 e P7); 3 (43) – Tosse (P2, P5 e P7); 4 (57,14) – Insuficiência respiratória (P1, P2, P6 e P7); 5 (71) – CTCGs (P1, P2, P3, P4 e P7); 2 (28,6) – Crises focais motoras (P5 e P6); 1 (14,29) – <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes (P7).	1 (14,3)	5 (71) – CTCGs (P1, P2, P3, P4 e P7); 2 (28,6) – Crises focais motoras: inconsciência, desvio do olhar para a esquerda e movimento tônico do braço direito seguido por confusão pós-ictal (P5) e desvio do olhar para a direita, versão da cabeça para a direita, contração muscular rítmica do braço e perna esquerdos (P6); 1 (14,29) – <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes (P7).
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Patients with Coronavirus Disease 2019: Two Cases and A Review of The Literature (Anand, P. <i>et al.</i> , 2020b)	2 (100) – Febre, dispneia, choque séptico com hipotensão, SARA (P1 e P2); 1 (50) – Tosse, cefaleia, hipóxia, crise focal motora (P1); 1 (50) – Insuficiência renal, dor torácica, CTCG (P2).	0 (0)	1 (50) – Crise focal motora – desvio do olhar para a direita, e braço direito e perna direita tremendo (P1); 1 (50) – CTCG – desvio do olhar para a esquerda e movimentos tônico-clônicos generalizados (P2).
Myoclonus in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Case Series (Anand, P. <i>et al.</i> , 2020a)	2 (25) – Náusea, vômito (P2 e P6); 6 (75) – Febre (P1 ao P5 e P7); 6 (75) – Tosse (P1, P3, P4, P5, P6 e P7); 1 (12,5) – Cefaleia (P1); 1 (12,5) – Dor torácica, dor abdominal (P2); 1 (12,5) – Astenia (P3); 1 (12,5) – Confusão mental, alteração da marcha (P8); 2 (25) – Odinofagia (P1 e P2); 4 (50) – Dispneia (P2, P4, P5 e P7); 7 (87,5) – Insuficiência respiratória (P1 ao P7); 4 (50) – Hipóxia (P1, P2, P3 e	1 (12,5)	3 (37,5) - Mioclonia generalizada, induzida por estímulo (P1, P2 e P7); 1 (12,5) – Mioclonia de torso e extremidades superiores, induzida por estímulo (P3); 1 (12,5) – Mioclonia de extremidades superiores, induzida por estímulo (P4); 1 (12,5) – Mioclonia de extremidades superiores e face, espontânea (P5); 1 (12,5) – Mioclonia generalizada, multifocal, induzida por estímulo (P6); 1 (12,5) – Mioclonia generalizada, induzida por praxia; provavelmente perioral (P8).

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
	P7); 3 (37,5) – Insuficiência renal (P1, P4 e P5); 8 (100) – Crise mioclônica/Mioclonia (P1 ao P8).		
Multifocal laminar cortical brain lesions: a consistent MRI finding in neuro-COVID-19 patients (Anzalone, N. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – SARA, agitação psicomotora, desorientação espacial (confusão mental), CTCG.	NR	1 (100) – CTCG
Non-lesional status epilepticus in a patient with coronavirus disease 2019 (Balloy, G. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Febre, tosse, dispneia, cefaleia, insuficiência respiratória, hipóxia, infecção bacteriana, distúrbio da consciência, confusão mental, distúrbios do comportamento, <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes.	0 (0)	1 (100) – <i>Status epilepticus</i> não convulsivo ( <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes)
Diaphragmatic myoclonus due to SARS-CoV-2 infection (Borroni, B. <i>et al.</i> , 2020)	2 (100) – Febre, tosse, dispneia (P1 e P2); 1 (50) – Dor torácica, crise mioclônica/mioclonia (P1).	0 (0)	2 (100) – Mioclonia diafragmática focal: contrações rápidas involuntárias da parede abdominal, especialmente à noite. Persistência das contrações espasmódicas dos músculos abdominais. Movimentos involuntários paroxísticos do abdômen. Contrações musculares não incapacitantes e de pequena amplitude dos membros esquerdos em manter uma postura (P1); contrações mioclônicas espasmódicas do diafragma (P2).
Extensive cerebral venous sinus thrombosis: a potential complication in a patient with COVID-19 disease (Bolaji, P. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Dispneia, tosse, febre, hemiparesia esquerda, pneumonia por COVID-19, crises focais motoras, <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes.	0 (0)	1 (100) – Crises focais motoras/ <i>Status epilepticus</i> convulsivo ( <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes).
Cerebrovascular accidents indicative of COVID-19 infection: about 4 observations in Guinea (Atakla, H. G. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Hemiparesia esquerda, cefaleia, crise focal motora do dimídio corporal direito, febre, confusão mental, hipertensão arterial, taquicardia, distúrbio de consciência, dispneia, taquipneia, estertores bilaterais nas bases.	1 (100)	1 (100) – Crise focal motora do dimídio corporal direito
COVID-19: The Case of Three Patients with the Same Diagnosis but Different Clinical and Laboratory Features (Atere, M. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – O paciente deu entrada à sala de emergência por causa de um episódio de crise convulsiva, febre, tosse, diarreia, vômito e síncope. O início dos seus sintomas se deu 3 dias antes de sua apresentação. Sua temperatura em casa estava a aproximadamente 38,7 °C, mas foi resolvida com a administração de acetaminofeno (paracetamol). No dia da apresentação, o paciente	0 (0)	1 (100) – Crise não classificada

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
	<p>teve síncope, vomitou e apresentou um episódio de crise convulsiva. Sofreu uma perda involuntária de fezes, mas retomou a consciência passados 30 segundos. No mesmo dia, o paciente também apresentou um episódio semelhante na sala de emergência, mas que durou 2 minutos. Seus sinais vitais iniciais revelaram uma temperatura de aproximadamente 37,3 °C atingindo um pico de cerca de 39,4 °C no dia seguinte.</p>		
<p>Two patients with acute meningoencephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection (Bernard-Valnet, R. <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>1 (100) – Paciente apresentando sintomas semelhantes aos da gripe por 5 dias (tosse, mialgia, astenia leve) sem febre, sintomas psicóticos desenvolvidos de forma aguda. A paciente apresentou uma CTCG. O EEG de rotina revelou <i>Status epilepticus</i> focal não-convulsivo, que foi tratado com clonazepam intravenoso e valproato. Ao ser imediatamente encaminhada para o Centro dos autores do artigo, a paciente aparentou desorientada, com déficit de atenção acentuado, perseverações motoras e verbais e agarramento bilateral, alternando com manifestações psicóticas (hiper-religiosidade com delírios místicos, alucinações visuais).</p>	<p>0 (0)</p>	<p>1 (100) – Uma CTCG. Um exame de EEG de rotina revelou <i>Status epilepticus</i> focal não-convulsivo (<i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes).</p>
<p>Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory <i>Status epilepticus</i> (Carroll, E. <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>1 (100) – Foi inicialmente admitida ao centro médico com confusão, diarreia e tosse.</p>	<p>0 (0)</p>	<p>1 (100) – Crise focal motora na 1ª internação hospitalar (internação pela COVID-19) – movimentos tônicos, espontâneos e simétricos de seus braços e desvio do olhar para a esquerda sem relato de giro da cabeça. Após se recuperar da COVID-19, a paciente apresentou <i>Status epilepticus</i> refratário focal (<i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes).</p>
<p>Encephalopathy and Encephalitis Associated with Cerebrospinal Fluid Cytokine Alterations and Coronavirus Disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020 (Benameur, K. <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>2 (100) – Desenvolvimento de febre, dispneia e tosse. Desenvolvimento posterior de insuficiência respiratória hipóxica, requerendo intubação.</p>	<p>0 (0)</p>	<p>1 (50) – Mioclonia multifocal envolvendo ambos os MMSS (P1). 1 (50) – Mioclonia multifocal afetando ambos os MMSS e ambos os MMII (P2).</p>

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
Electroencephalographic Abnormalities in SARS-CoV-2 Patients (Besnard, S. <i>et al.</i> , 2020)	Não foi especificado. Apenas foi relatado que alguns dos pacientes que apresentaram EEG com padrão encefalopático estavam com distúrbios respiratórios leves a graves associados.	NR	<p>1 (5,88) – Anomalias epiléticas = Crise não classificada (P1);</p> <p>1 (5,88) – Crise de ausência com mioclonia palpebral – alterações em estados gerais de confusão; apresentou muita agitação e teve clonia de pálpebras combinada (P2);</p> <p>13 (76,5) – CTCG ou crise clônica focal nos membros ou mandíbula, perda de consciência prolongada com hipotonia geral = Crise não classificada (do P3 ao P15);</p> <p>1 (5,88) – Crise focal motora à esquerda – alterações em estados gerais de confusão; exibiu inconsciência com clônus do dimídio corporal esquerdo (clônias esquerdas) (P16);</p> <p>1 (5,88) – Anomalias epiléticas. <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes (P17).</p>
Status epilepticus and other EEG findings in patients with COVID-19: A case series (Chen, W. <i>et al.</i> , 2020)	<p>2 (66,7) – Diarreia (ambas as pacientes foram admitidas com 1 semana apresentando este sintoma) (P1 e P2). 1 (33,33) – Foi admitida com dispneia progressiva, mialgias, dor no tórax (peito) e no abdômen por 1 semana.</p> <p>Aproximadamente no momento do registro do EEG, ela também apresentava hipernatremia, uma trombose venosa profunda do fibular esquerdo, sangramento de um hematoma na parede torácica e pneumotórax apical esquerdo (P2). 1 (33,33) – Foi admitido após 1 dia apresentando dispneia e mialgias. Também apresentou um episódio de tremor de corpo inteiro antes da chegada (P3). 1 (33,33) – Dois dias após a paciente ter sido intubada e sedada com infusão de midazolam, ela apresentou necessidades de oxigênio aumentadas, piora do estado mental e movimentos bruscos de corpo inteiro (P1).</p>	NR	<p>1 (33,33) – Apresentou movimentos bruscos de corpo inteiro. Desenvolveu <i>Status epilepticus</i> clínico (com sintomas motores predominantes) com movimentos mioclônicos (P1);</p> <p>1 (33,33) – <i>Status epilepticus</i> não convulsivo (<i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes) (P2);</p> <p>1 (33,33) – <i>Status epilepticus</i> tônico-clônico generalizado (<i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes) – Um episódio de tremor de corpo inteiro (P3).</p>
Electroencephalographic (EEG) features of encephalopathy in the setting of Covid-19: A case series (Canham, L. J. W. <i>et al.</i> , 2020)	<p>5 (100) – Não foram relatados os sintomas específicos apresentados por cada paciente antes e durante a admissão.</p> <p>Provável hipóxia, choque séptico ou crise convulsiva prévia. Provável crescente insuficiência respiratória. 2 (40) – Juntamente à contribuição variada da</p>	1 (20)	<p>1 (20) – Crise focal motora tônica (P1);</p> <p>3 (60) – CTCG (P2, P3 e P4);</p> <p>1 (20) – Crise tônica (P5).</p>

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
Atypical Deep Cerebral Vein Thrombosis with Hemorrhagic Venous Infarction in a Patient Positive for COVID-19 (Chougar, L. <i>et al.</i> , 2020a)	hipóxia, alguns dos pacientes apresentaram lesão renal aguda (na presença de uremia associada) como parte de sua síndrome da COVID-19 (P2 e P3). 1 (20) – Admitido em <i>Status epilepticus</i> (P3). 1 (100) – Foi admitido com hemiparesia esquerda repentina, confusão mental e <i>Status epilepticus</i> refratário. Segundo a família, o paciente estava apresentando sintomas respiratórios leves alguns dias antes.	1 (100)	1 (100) – <i>Status epilepticus</i> refratário ( <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes).
Retrospective Observational Study of Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurological Manifestations (Chougar, L. <i>et al.</i> , 2020b)	1 (6,25) – Pneumonia (P1); 1 (6,25) – Síndrome gripal (P2); 2 (12,5) – <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes (P1 e P2); 14 (87,5) – Crise não classificada. Demais sintomas = NR (do P3 ao P16).	NR	2 (12,5) – <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes (P1 e P2); 14 (87,5) – Crise não classificada (do P3 ao P16).
Acute Hemorrhage After Intracerebral Biopsy in COVID-19 Patients: Report of 3 Cases (Degeneffe, A. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Apresentou somente uma vez um episódio de febre e nenhum sintoma respiratório. Exame neurológico na admissão revelou disartria, paralisia facial esquerda e hemiparesia esquerda. No pós-operatório (após ser submetido à cirurgia para biópsia da lesão cerebral por agulha estereotáxica), apresentou distúrbio da consciência.	1 (100)	1 (100) – CTCG
Covid-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-PET/CT findings (Delorme, C. <i>et al.</i> , 2020)	1 (50) – Os sintomas iniciais da COVID-19 foram febre, tosse e anosmia. Quinze dias após o início da doença, o P1 apresentou agitação psicomotora aguda, síndrome cognitiva e comportamental do lobo frontal, mioclonia dos MMSS e ataxia cerebelar (estática). Paciente submetido a oxigênio suplementar. Houve 12 dias de atraso entre o início da COVID-19 e o aparecimento dos sintomas neurológicos (P1). 1 (50) – Os sintomas iniciais da COVID-19 foram febre, fadiga, anosmia e ageusia. O P2 foi hospitalizado na UTI e intubado devido a	NR	1 (50) – Mioclonia dos MMSS (P1); 1 (50) – <i>Status epilepticus</i> convulsivo generalizado ( <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes) (P2).

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
	<p><i>Status epilepticus</i> convulsivo generalizado 7 dias após os sintomas iniciais da COVID-19. Após a extubação no 39º dia após o início da COVID-19, o exame neurológico mostrou desaceleração psicomotora acentuada, síndrome cognitiva e comportamental do lobo frontal e dispraxia. O paciente foi submetido ao oxigênio suplementar e à ventilação mecânica. Houve um atraso de 7 dias entre o início da COVID-19 e o aparecimento das manifestações neurológicas (P2).</p>		
<p>Fahr's syndrome presenting with seizures in SARS-CoV-2 (COVID-19) pneumonia—a case report (Demir, G. et al., 2020)</p>	<p>1 (100) – Foi admitida ao departamento de emergência apresentando tosse e fadiga. Já hospitalizada, no 2º dia de tratamento com terapia de oxigênio nasal e administração de hidroxicloroquina e oseltamivir, a paciente foi transferida para a UTI devido a dispneia e dessaturação de oxigênio. Ela estava consciente. No 2º dia de internação na UTI, apresentou uma CTGG iniciando a partir do braço esquerdo e se espalhando por todo o corpo. No 3º dia de internação na UTI, a paciente foi intubada traquealmente e mecanicamente ventilada devido à SARAG.</p>	<p>1 (100)</p>	<p>1 (100) – Uma CTGG iniciando a partir do braço esquerdo e se espalhando por todo o corpo.</p>
<p>SARS-CoV-2 Viral Sepsis with Meningoencephalitis (Dharsandiya, M. et al., 2020)</p>	<p>1 (100) – Foi admitido ao hospital com queixas de febre de alto grau e dispneia aos esforços por 4 dias. Na admissão, o paciente estava febril (T - 38,33 °C), teve taquicardia (P – 120/min), taquipneia (RR – 24/min) e uma pressão sanguínea normal. No DH2, ele apresentou agravamento progressivo da dispneia e subsequente hipóxia. No DH6, apresentou confusão. No DH9, o paciente desenvolveu distúrbios autonômicos com episódios paroxísticos de taquicardia-bradicardia e hipertensão-hipotensão.</p>	<p>1 (100)</p>	<p>1 (100) – Crise não classificada.</p>

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia (Dixon, L. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – A paciente foi admitida ao departamento de emergência com episódios fugazes recorrentes de olhar fixo vazio e fala parada associada à flexão de ambos os ombros e uma breve CTCG testemunhada, seguida de consciência reduzida pós-ictal. Pouco após a chegada ao departamento de emergência, a paciente vomitou e manifestou uma nova CTCG. Ela havia retornado de uma viagem ao Afeganistão 3 semanas antes da admissão e desenvolvido dor abdominal transiente e diarreia. Dez dias antes de sua manifestação neurológica, ela desenvolveu uma tosse persistente, dor de garganta, calafrios e cefaleia, com subsequente dispneia e mialgia.	1 (100)	1 (100) – CTCG
New-onset refractory status epilepticus (NORSE) in post SARS-CoV-2 autoimmune encephalitis: a case report (Dono, F. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – O paciente deu entrada no departamento de emergência por febre persistente, dispneia leve e tosse seca iniciados 7 dias antes da admissão. Pela gasometria arterial, apresentou alcalose respiratória (pH: 7.542) com saturação de oxigênio sanguíneo normal (SO <sub>2</sub> : 94,6 %), hipoxemia leve (70,5 mmHg) e hipocapnia (23,4 mmHg).	1 (100)	1 (100) – Contrações mioclônicas espasmódicas frequentes do abdômen e do MID. De acordo com os critérios de Salzburg, foi feito um diagnóstico de <i>Status epilepticus</i> não convulsivo com coma ( <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes).
Rare presentations of COVID-19: PRES-like leukoencephalopathy and carotid thrombosis (Doo, F. X. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – O paciente se apresentou ao hospital com história de 1 semana de tosse produtiva contínua, piora da dispneia, fadiga generalizada, apetite diminuído, episódios de febre, mialgias, calafrios e mal-estar. No pronto-socorro, o paciente estava levemente taquicárdico, taquipneico e com saturação de 88 % em ar ambiente, que melhorou para 96 % em cânula nasal de 4 litros.	NR	1 (100) – Desenvolveu movimentos espasmódicos rítmicos que foram refratários aos estímulos de midazolam, mas pararam com o estímulo de vecurônio. O vídeo EEG foi consistente com <i>Status epilepticus</i> ( <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes).
Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April	1 (100) – Cefaleia, febre, crise não classificada de início recente.	0 (0)	1 (100) – Crise não classificada



Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
2020 (Duong, L.; Xu, P.; Liu, A., 2020)	1 (100) – A paciente foi admitida ao departamento de neurocirurgia com cefaleia, náusea, tontura e crises convulsivas refratárias a drogas. Ela declarou retrospectivamente que teve queixas de gripe leve 2 semanas antes do início das manifestações neurológicas.	NR	1 (100) – Crises convulsivas refratárias a drogas – Crise não classificada.
First Case of Focal Epilepsy Associated with SARS-Coronavirus-2 (Elgamasy, S. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – A paciente deu entrada no departamento de emergência queixando-se de ataques separados em duas manhãs de rigidez muscular dolorosa e espasmos no braço e perna esquerdos. Cada episódio persistiu por alguns segundos sem nenhum sintoma associado. Adicionalmente, a paciente relatou história de dois dias de fadiga, tosse seca leve à noite e dor nas costas nas regiões cervical e torácica. Após avaliação completa no DH1, a paciente estava subfebril (37,4 °C). Nesta fase, a paciente desenvolveu um ataque de câibra semelhante que durou 15 segundos. No mesmo dia, a paciente foi transferida para a unidade de AVE, onde mais tarde vivenciou outro episódio idêntico que durou 30 segundos. No DH2, a temperatura da paciente começou a se elevar, atingindo 37,9 °C, e também foi relatada uma tosse seca leve à noite. No DH3, sua temperatura ultrapassou 38 °C, ela novamente relatou uma tosse seca leve à noite e desenvolveu outro episódio de câibra comparável. No DH4, a paciente desenvolveu uma tosse perceptível, febre (38-38,5 °C) e um episódio de câibra semelhante. Entre o DH6 e o DH9, ela apresentou uma febre persistente (38-39 °C), tosse grave e um episódio de câibra por dia. A câibra muscular era a principal queixa da paciente, e ela a descreveu como extremamente dolorosa. Entre o DH10 e o DH14,	0 (0)	1 (100) – Epilepsia focal associada ao SARS-CoV-2. Dois ataques separados de rigidez muscular dolorosa e espasmos no MSE e MIE antes da admissão. Apesentou mais 9 episódios de câibra semelhantes durante a internação. No DH2, no início da noite, apresentou um ataque de CTCG no MSE e MIE sem quaisquer déficits neurológicos ou perda de consciência. Crises focais motoras do DH1 ao DH9 e no DH12.

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
	<p>todos os sintomas foram obviamente aliviados e a paciente começou a se mobilizar. Entretanto, apresentou outra câibra semelhante no DH12.</p> <p>2 (66,66) – Crise convulsiva foi uma das manifestações de apresentação, que ocorreu no 1º dia (P1 e P3). 1 (33,33) – A crise convulsiva aconteceu durante o curso da admissão hospitalar, no 15º dia (P2). Queixa principal: 1 (33,33) – Crise convulsiva (<i>Status epilepticus</i>) (P1); 1 (33,33) – Febre (P2); 1 (33,33) – Tosse (P2); 1 (33,33) – Estado mental alterado (P3); Sintomas gerais: 2 (66,66) – Febre (P2 e P3); 3 (100) – Tosse (P1, P2 e P3); 3 (100) – Angústia respiratória (P1, P2 e P3); 2 (66,66) – Estado mental alterado (P1 e P3); Outros sintomas/sinais neurológicos: 1 (33,33) – Pupila esquerda 2 mm não-reativa (direita 3 mm reativa) (P3). Outros sinais/sintomas: 1 (33,33) - Secreções aumentadas, estertores bilaterais (P3). 3 (100) – Experimentaram hipóxia.</p>		
Seizure in patients with COVID-19 (Emami, A. <i>et al.</i> , 2020)		3 (100)	3 (100) – CTCG (P1, P2 e P3); 1 (33,33) – Apresentou <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes (P1).
Fulminant encephalitis as a sole manifestation of COVID-19 (Etemadifar, M. <i>et al.</i> , 2020)	<p>1 (100) – O paciente se apresentou ao departamento de emergência com história de cefaleia e sonolência há 3 dias. Sua cefaleia era episódica, bilateral, e associada com náusea e vômito. Ele tornou-se progressivamente sonolento e foi levado para o departamento de emergência. O paciente negou história de febre, entretanto apresenta tosse seca por uma semana. Seu exame mostrou conjuntivite, pressão sanguínea de 90/50 mmHg, frequência cardíaca de 100 batimentos por minuto, saturação de oxigênio a 98 % e temperatura corporal de 37,6 °C. Ele se encontrava sonolento; seguindo comandos, não havia rigidez de pescoço/nuca ou déficit neurológico focal.</p>	1 (100)	1 (100) – CTCG seguida de uma parada cardíaca (na sala de emergência).
Acute encephalopathy with	1 (100) – A paciente foi apresentada ao centro	0 (0)	1 (100) – Crise não classificada – Atividade semelhante a crise convulsiva.

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
<p>elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19. (Farhadian, S. <i>et al.</i>, 2020)</p> <p>First motor seizure as presenting symptom of SARS-CoV-2 infection (Fasano, A. <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>médico acadêmico com confusão mental e atividade semelhante a crise convulsiva. Ela foi observada em casa tendo movimentos descontrolados de início repentino dos membros com desvio ocular seguidos por vários minutos de indiferença ou não responsividade. Três dias antes da admissão, ela apresentou confusão e desorientação. Além disso, ela apresentou febre e congestão nasal por 2 dias antes da admissão. Ao chegar ao departamento de emergência, a paciente estava febril a 38,16 °C. No DH3, a paciente apresentou episódios de febre persistentes e desenvolveu tosse com dispneia, necessitando de suplementação de oxigênio. Ao receber 400 mg de hidroxicloroquina 2 x ao dia por um dia seguido de 200 mg 2 x ao dia por nove dias adicionais, seu quadro de confusão lentamente melhorou. Entretanto, no DH13, ela apresentou piora do seu estado mental e se tornou hipoxêmica. Foi, portanto, tratada com tocilizumab, o inibidor de IL-6, com melhora geral em seu quadro de confusão e em seu estado respiratório.</p> <p>1 (100) – O paciente foi admitido à sala de emergência após uma única crise convulsiva caracterizada por movimentos clônicos no braço direito e perda de consciência. Seus parentes relataram um início súbito de movimentos involuntários e rítmicos envolvendo a mão e o braço direitos durante aproximadamente 1 ou 2 minutos. Após este episódio, foi relatado que o paciente aparentou geralmente enrijecido e perdeu a consciência. Quando acordou, ele se encontrava confuso por cerca de 30 minutos. Na admissão à sala de emergência, o paciente alegou estar sofrendo de</p>	<p>NR</p>	<p>Apresentou em casa movimentos descontrolados de início súbito dos membros com desvio ocular seguidos por vários minutos de indiferença ou não responsividade.</p> <p>1 (100) – Crise focal motora – uma única crise convulsiva caracterizada por movimentos clônicos no MSD e perda de consciência. Seus parentes relataram um início súbito de movimentos involuntários e rítmicos envolvendo o MSD durando aproximadamente 1 ou 2 minutos. Após este episódio, foi relatado que o paciente aparentou geralmente enrijecido e perdeu a consciência. Quando acordou, estava confuso por aproximadamente 30 minutos.</p>

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
<p>conjuntivite nos últimos 10 dias e febre leve na semana passada. Quatro dias depois de receber alta da primeira hospitalização, o paciente foi novamente admitido à sala de emergência alegando tosse, febre alta e dispneia. Sua temperatura corporal estava 38,5 °C, a frequência cardíaca se encontrava em 100 bpm e a saturação de oxigênio periférico a 94 %.</p> <p>1 (100) – A paciente foi admitida ao departamento de emergência devido a distúrbio da consciência. No dia de sua admissão, seu cuidador reportou uma alteração aguda no nível de consciência não relacionada a crises. No DH1, foi observada tosse não produtiva, mas não associada à febre.</p>			
<p>Hemorrhagic stroke and COVID-19 infection: Coincidence or causality? (Fraiman, P. <i>et al.</i>, 2020)</p>		NR	1 (100) – Antes da admissão ou internação, espasmos mioclônicos e episódios esporádicos de CTCGs.
<p>High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms (Franke, C. <i>et al.</i>, 2020)</p>	7 (100) – Crise mioclônica/Mioclonia (do P1 ao P7); 1 (14,29) – Crise não classificada (P5).	NR	1 (14,29) – Mioclonia orofacial (P1); 1 (14,29) – Mioclonia generalizada sensível ao estímulo (P2); 1 (14,29) – Mioclonia sensível ao estímulo do lado direito (P3); 1 (14,29) – Mioclonia orofacial do lado direito (P4); 1 (14,29) – Mioclonia, crise não classificada (P5); 1 (14,29) – Mioclonia facioabraqual do lado direito (P6); 1 (14,29) – Mioclonia generalizada transitória (P7).
<p>A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City (Frontera, J. A.; Sabadia, S.; Lalchan, R. <i>et al.</i>, 2020)</p>	74 (100) – Crise não classificada. Demais sintomas = NR (do P1 ao P74).	NR	74 (100) – Crise não classificada (do P1 ao P74).
<p>EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/ COVID-19: A small case series preliminary report (Galanopoulou, A. S.; Ferastraoaru, V.; Correa, D. J. <i>et al.</i>, 2020)</p>	11 (78,57) – Crise não classificada (do P1 ao P3 e do P7 ao P14); 1 (7,14) – Confusão mental (P1); 1 (7,14) – Febre, insuficiência respiratória (P4); 3 (21,43) – Crise mioclônica/Mioclonia (P4, P5 e P6); 12 (85,71) – Demais sintomas = NR (P2, P3, P5, P6 e do P7 ao P14).	NR	11 (78,57) – Crise não classificada (do P1 ao P3 e do P7 ao P14); 1 (7,14) - Atividade convulsiva mioclônica na face e MSE (P4); 2 (14,29) – Crise mioclônica (P5 e P6).
<p>Neurological reasons for consultation and hospitalization during the COVID-19 pandemic (García-Moncó, J. C. <i>et al.</i>, 2020)</p>	2 (33,33) – CTCG (P1 e P3); 2 (33,33) – <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes (P2 e P4); 2 (33,33) – Crise focal motora (P5 e P6); 2 (33,33) – Insuficiência respiratória (P2 e P5).	2 (33,33)	2 (33,33) – CTCG (P1 e P3); 1 (16,67) – <i>Status epilepticus</i> focal não convulsivo ( <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes) (P2); 1 (16,67) – <i>Status epilepticus</i> não convulsivo ( <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes) (P4); 2 (33,33) – Crise focal motora (P5 e P6).

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
SARS-COV-2 infection during pregnancy, a risk factor for eclampsia or neurological manifestations of COVID-19? Case report (Garcia Rodriguez, A. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – CTCGs, cegueira repentina, sintomas de cegueira cortical.	NR	1 (100) – CTCGs
Acute new-onset symptomatic seizures in the context of mild COVID-19 infection (Gaughan, M. <i>et al.</i> , 2020)	1 (50) – Rouquidão durante a admissão anterior em um hospital. Após a alta hospitalar, apresentou uma CTCG e foi apresentado em outro hospital. No serviço de emergência, manifestou uma outra crise convulsiva com duração de 30 s. O exame clínico, neste serviço, revelou sonolência e desorientação sem sinais clínicos lateralizantes (P1). 1 (50) – Mal-estar por dois dias antes da apresentação. Foi apresentada ao serviço de emergência devido a uma primeira CTCG prolongada. Na ambulância, apresentou uma CTCG adicional que durou 3 min. A paciente teve uma encefalopatia prolongada com desorientação e bradifrenia, resultando em uma internação prolongada (P2).	0 (0)	2 (100) – CTCGs (P1 e P2)
SARS-CoV-2-Associated Acute Hemorrhagic, Necrotizing Encephalitis (AHNE) Presenting with Cognitive Impairment in a 44-Year-Old Woman without Comorbidities: A Case Report (Ghosh, R. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Desenvolveu uma febre com mialgia, tosse seca, hipogeusia e hiposmia após retornar de umas férias no Sul da Índia 10 dias antes de sua admissão. Quando seus sintomas diminuíram dentro de 3 dias, depois de se tornar afebril, ela ficou confusa, desorientada e aprática e desenvolveu um distúrbio de memória e pensamento. Ela experimentou uma primeira CTCG juntamente com perda do controle esfinteriano, perda de resposta ao áudio-visual e a estímulos de dor e perda de consciência.	1 (100)	1 (100) – CTCG
Verapamil as treatment for refractory status epilepticus secondary to PRES syndrome on a SARS-Cov-2 infected patient	1 (100) – O paciente foi apresentado à clínica ambulatorial com astenia, tosse seca e febre. Foi diagnosticado com pneumonia bilateral grave devido à infecção pelo	NR	1 (100) – Crises focais motoras conscientes, descritas como desvio oculocefálico esquerdo e movimentos clônicos do MSE, que cessaram espontaneamente. Em seguida, uma nova crise convulsiva de início focal motora com comprometimento da

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
(Gómez-Enjuto, S. <i>et al.</i> , 2020)	SARS-CoV-2. No DH15, ele sofreu duas crises cconvulsivas motoras conscientes focais. Em seguida, também apresentou uma nova crise convulsiva de início motor focal com comprometimento da consciência. Após a administração de verapamil, recuperou completamente a consciência, mas desenvolveu cegueira cortical e paralisia do MSE.		consciência. <i>Status epilepticus</i> refratário focal secundário à PRES ( <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes).
Autoimmune Encephalitis Concomitant with SARS-CoV-2 Infection: Insight from <sup>18</sup> F-FDG PET Imaging and Neuronal Autoantibodies (Grimaldi, S. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Apresentou-se com artralgia difusa progressiva e uma dor de garganta (DH0). No DH8, o paciente sofreu um episódio de febre de 38 °C-38,5 °C. No DH17, ele começou a desenvolver tremor de ação bilateral nos MMSS. No DH18, o tremor piorou, envolvendo os MMII e o tronco, tornando-se impossível de se andar e de se sentar, levando o paciente a ser admitido ao hospital. Nos últimos dias de sua internação, ele apresentou sonolência pelo tratamento com clonazepam em gotas orais, introduzido para ajudar a reduzir a mioclonia, mas que foi interrompido.	0 (0)	1 (100) – Tremor de ação bilateral nos MMSS que piorou, envolvendo os MMII e o tronco. O exame neurológico revelou uma síndrome cerebelar subaguda (tremor de ação, ataxia, disartria e dismetria de membro superior) associada à mioclonia difusa espontânea, afetando principalmente os membros proximais e piorando com movimento, e também sensível a estímulos.
Chronic subclinical spondylotic myelopathy exacerbated by COVID-19: A case report (Guadarrama-Ortiz, P. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Febre, retenção urinária, constipação fecal, crise mioclônica/mioclonia, paraparesia.	0 (0)	1 (100) – Movimentos mioclônicos em ambos os MMII
Encephalopathy and seizure activity in a COVID-19 well controlled HIV patient (Haddad, S. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Febre subjetiva intermitente de 38 a 38,2 °C desde 6 dias antes da admissão até o DH1; tosse seca iniciando 6 dias antes da admissão e cessando 2 dias antes; fadiga iniciando 6 dias antes da admissão e se estendendo até o DH2; calafrios desde 3 dias antes da admissão até o DH1. No DH1: dor abdominal, náuseas, vômito e confusão (até o DH2 e depois no DH6 e DH7). Agitação no DH2 e depois do DH5 ao DH10 (dia da alta); ptose do lado esquerdo de início recente no no DH2; CTCG complicada por uma laceração da língua, levando	0 (0)	1 (100) – CTCG complicada por uma laceração da língua.

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
COVID-19 and the Brain: Acute Encephalitis as a Clinical Manifestation (Haider, A. <i>et al.</i> , 2020)	à parada respiratória no DH2; diarreia no DH7 e DH8. 1 (100) – Foi admitido ao hospital após experimentar múltiplas novas crises convulsivas seguidas por confusão persistente. Segundo a família, o paciente experimentou confusão intermitente e comportamento estranho, como permanecer olhando para as paredes, por dois dias antes do início das crises convulsivas. Ao exame físico, o paciente estava confuso.	0 (0)	1 (100) – Novas crises convulsivas seguidas por confusão persistente – Crise não classificada
A Case of Covid-19 Respiratory Illness with Subsequent Seizure and Hemiparesis (Hamidi, A. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Foi apresentado com cinco dias de tosse progressiva, febre e dispneia. Na chegada à sala de emergência, o paciente estava com febre de 39 °C, e estava em angústia respiratória grave (insuficiência respiratória hipóxica). Após ser admitido para a UTI, o paciente permaneceu febril. No DH9, ele desenvolveu uma breve CTCG com redução pós-ictal em movimentos do lado esquerdo mais do que do lado direito (hemiparesia). No exame neurológico, ele apresentou hemiplegia do lado esquerdo e movimentos espontâneos diminuídos no lado direito. No dia seguinte (DH10), o paciente teve outra CTCG que durou um minuto, com deterioração adicional em seu estado mental e fraqueza. Após este segundo episódio de crise convulsiva, ele permaneceu não responsivo apesar de ter desmamado da sedação.	1 (100)	1 (100) – CTCGs
Covid-19-associated acute haemorrhagic leukoencephalomyelitis (Handa, R. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Foi admitido ao hospital com queixas principais de febre por 5 dias, início agudo de fraqueza rapidamente progressiva dos MMSS e MMII desde 3 dias e <i>sensorium</i> alterado desde 1 dia. Apresentou um episódio de CTCGs na emergência.	1 (100)	1 (100) – CTCGs
Acute Symptomatic Seizures in Critically Ill Patients with COVID-19: Is There an Association?	1 (50) – Apresentou-se ao serviço de emergência com a queixa principal de dor intensa ou grave no MID e febre (39,17 °C na	1 (50)	1 (50) – Crises focais motoras – Vários episódios de atividade clônica do MSE e agravamento da encefalopatia com declínio no nível de consciência (P1);

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
(Hepburn, M. <i>et al.</i> , 2020)	apresentação). Apesar da terapia com antibióticos devido à drenagem cirúrgica de um abscesso epidural na coluna, o paciente continuou apresentando episódios de febre de alto grau e insuficiência respiratória hipoxêmica aguda, necessitando transferência para a UTI para intubação. No segundo dia pós-operatório, ele sofreu vários episódios de atividade clônica do MSE e agravamento da encefalopatia com declínio no nível de consciência como evidenciado por sonolência aumentada e incapacidade de seguir comandos (P1). 1 (50) – Apresentou-se ao serviço de emergência com um histórico de 10 dias de dispneia progressiva, estado mental alterado e fraqueza generalizada. Na admissão, encontrava-se hipóxico e febril. Foi intubado por insuficiência respiratória hipoxêmica aguda. No DH5, foram observados eventos de espasmos da pálpebra direita e da face direita. Movimentos clônicos faciais direitos (P2).		1 (50) – Crises focais motoras – Eventos de espasmos da pálpebra direita e da face direita. Movimentos clônicos faciais direitos. Crises convulsivas frequentes de EEG foram capturadas de forma independente mais da região frontal-temporal esquerda do que da direita, crises essas que eventualmente progrediram para <i>Status epilepticus</i> focal. A maioria das crises foram não convulsivas ( <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes) (P2).
Seizures as The Initial Presentation of COVID-19: A Novel Case of Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (Ho, K. S. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – O paciente apresentou, como manifestação inicial da COVID-19, um episódio de crises convulsivas de início recente. Ele havia endossado o agravamento da fadiga e episódios de cefaleia com uma diminuição do apetite nas duas semanas anteriores. Não havia história de tosse, sintomas respiratórios e nem de episódios de crises semelhantes anteriormente. Ao exame, o paciente estava obtundido e afebril (37,3 °C). Ele aparentava visivelmente dispneico, com uma saturação de oxigênio de 85 % em ar ambiente. Alteração mental prolongada.	NR	1 (100) – CTCG de início recente. Movimentos tônico-clônicos de todas as extremidades, seguidos por um período de confusão.
Delirium as a presenting feature in COVID-19: Neuroinvasive	2 (100) – Confusão mental, febre, delírio (P1 e P2); 1 (50) – Cefaleia, <i>Status epilepticus</i> com sintomas	NR	1 (50) – <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes (P1); 1 (50) – Uma crise não classificada e uma CTCG (P2).



Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
infection or autoimmune encephalopathy? (Hosseini, A. A. <i>et al.</i> , 2020)	motores predominantes (P1); 1 (50) - Dificuldades de comunicação verbal, crise convulsiva (não classificada), disfasia, desorientação, déficit de atenção acentuado ou não, distúrbio de memória, CTEG, hiposmia, ageusia/disgeusia (P2).		
A Case of Coronavirus Disease 2019 Presenting with Seizures Secondary to Cerebral Venous Sinus Thrombosis (Hussain, S. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – O paciente foi levado ao serviço de emergência com quatro episódios de crises convulsivas clínicas tônicas generalizadas.	0 (0)	1 (100) – Crises tônicas generalizadas
Covid-19 systemic infection exacerbates pre-existing acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) (Hussein, O.; Elazim, A. A.; Torbey, M. T., 2020)	1 (100) – A paciente estava apresentando confusão grave e murmúrios de dois dias de duração. Ela também apresentava fraqueza generalizada à direita>esquerda (localizando com o braço esquerdo, recuando levemente com o braço direito e ambos os MMII). Três dias após a alta para a instalação de reabilitação, a paciente retornou ao hospital com uma recorrência de sua encefalopatia grave associada à febre. Foi intubada devido ao agravamento progressivo de seu estado mental e de seu estado respiratório. Ao longo da internação, após apresentar leve melhora com a administração de imunoglobulinas intravenosas por 5 dias, a paciente recebeu um tubo de traqueostomia devido a secreções respiratórias aumentadas persistentes no cenário de encefalopatia persistente.	NR	1 (100) – Crises focais motoras – Na internação devido à COVID-19, o EEG mostrou novas ondas poliespicais periódicas posteriores direitas que ocasionalmente evoluíram para breves crises convulsivas clínico-eletrográficas focais.
Acute Seizures Occurring in Association With SARS-CoV-2 (Hwang, S. T. <i>et al.</i> , 2020)	1 (33,33) – Apresentou-se ao atendimento de urgência queixando-se de febre, tosse, vômito e mal-estar. Três dias depois, ela foi trazida de emergência devido a uma confusão progressiva (estado mental alterado). Ela estava febril. Após a resolução dos três episódios de CTEGs, a paciente permanecia febril, demandando intubação por insuficiência respiratória	0 (0)	1 (33,33) – <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes – CTEGs consecutivas associadas a rigidez de corpo inteiro, pupilas dilatadas, espuma na boca e mordida na língua com até 6 minutos de intervalo, quadro relacionado a <i>Status epilepticus</i> (P1);  1 (33,33) – Crise focal motora com evolução para tônico-clônica bilateral (P2);

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
	<p>hipoxêmica (P1). 1 (33,33) – Foi admitida após duas CTCGs com não responsividade pós-ictal. Tinha passado por 3 dias de cefaleia, vômito, tosse e mal-estar precedentes. Quando foi admitida pelas crises, encontrava-se febril. Sob observação, a paciente sofreu duas CTCGs adicionais (P2). 1 (33,33) – Foi admitida por diarreia, febre, mal-estar, tosse e dispneia. Na chegada ao hospital, estava febril e hipoxêmica. Ela descompensou e necessitou de intubação devido à síndrome da dificuldade respiratória aguda. No DH27, ela foi extubada, mas permaneceu confusa, com a psicomotricidade desacelerada e incapaz de seguir comandos (P3).</p>		1 (33,33) – <i>Status epilepticus</i> não convulsivo ( <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes) (P3).
<p>Frequency of Neurological Presentations of Coronavirus Disease in Patients Presenting to a Tertiary Care Hospital During the 2019 Coronavirus Disease Pandemic (Iltaf, S.; Fatima, M.; Salman, S. <i>et al.</i>, 2020)</p>	1 (100) – Crise não classificada. Demais sintomas = NR.	NR	1 (100) – Crise não classificada
<p>A case of COVID-19 infection presenting with a seizure following severe brain edema (Kadono, Y. <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>1 (100) – O paciente foi transferido para a sala de emergência por uma contração intermitente na mão esquerda e face. Uma semana antes da internação, ele sentiu uma saliência no couro cabeludo. Dois dias antes da internação, ele notou a perda de olfato. Na manhã do dia da internação, estava com dormência na mão esquerda e no rosto e acionou a ambulância. Na ambulância, estava levemente febril (37,5 °C). Logo após a chegada, ele apresentou uma crise convulsiva, começando com um movimento brusco de sua mão esquerda e depois de todo o corpo (crise convulsiva focal consciente). Após a crise convulsiva, o paciente alegou anosmia. No DH1, o paciente sofreu de</p>	0 (0)	1 (100) – Crise focal motora sem perda da consciência – Começou com um movimento brusco da mão esquerda e depois de todo o corpo.

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
<p>Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report (Karimi, N.; Razavi, A. S.; Rouhani, N., 2020)</p>	<p>uma febre de 38,5 °C e hipóxia, e foi iniciado em terapia de oxigênio.</p> <p>1 (100) – Foi admitida com CTEG na sala de emergência da Neurologia. Queixou-se de ter apresentado tosse seca cinco dias antes da admissão. E de ter apresentado febre (38 °C axillar) e fadiga três dias antes da admissão. A primeira CTEG da paciente ocorreu durante o sono, dois dias antes da internação. Então, crises recorrentes (cinco vezes) aconteceram aproximadamente a cada 8 horas. Além disso, um ataque de crise convulsiva surgiu no hospital, no momento da internação. Ao término da crise, a paciente estava sonolenta e confusa por 30 minutos a 1 hora. No momento da hospitalização no serviço de emergência, a temperatura corporal estava a 38,8 °C.</p>	<p>NR</p>	<p>1 (100) – CTEGs</p>
<p>A 30-year-old male with COVID-19 presenting with seizures and Leukoencephalopathy (Khan, Z. <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>1 (100) – O paciente foi levado para o serviço de emergência após sua esposa tê-lo visto grunhir, cair da cama e subsequentemente apresentar movimentos convulsivos. Na admissão ao serviço de emergência, o paciente estava com febre (T = 38,5 °C). No exame, ele estava não responsivo e seus olhos permaneceram abertos durante todo o tempo com mioclonia bilateral da extremidade superior. No DH17, começou a se queixar de dor na perna e um ultrassom duplex confirmou uma trombose venosa profunda bilateral. Desenvolveu hematúria devido à administração intravenosa de heparina sódica. Um dia após receber alta da 1ª internação, o paciente foi levado de volta ao hospital devido a agravamento da dificuldade respiratória, com saturação de oxigênio a 84 % em ar ambiente. Foi diagnosticado com embolia pulmonar aguda, exigindo a colocação</p>	<p>0 (0)</p>	<p>1 (100) – CTEG e crise mioclônica/mioclona – Em casa, o paciente grunhiu, caiu da cama e subsequentemente apresentou movimentos convulsivos. No exame, já no serviço de emergência, seus olhos permaneceram abertos durante todo o tempo com mioclonia bilateral da extremidade superior.</p>

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
Postinfectious brainstem encephalitis associated with SARS-CoV-2 (Khoo, A. <i>et al.</i> , 2020)	<p>de um filtro de veia cava inferior. Após ter recebido alta novamente, o paciente retornou ao hospital por uma terceira vez com confusão mental, alucinações visuais e auditivas e confabulação.</p> <p>1 (100) – Duas semanas antes da apresentação ao hospital, a paciente havia desenvolvido tosse não produtiva, febre e mialgias. Havia ainda experimentado dois dias de diarreia. Apesar desses sintomas terem gradualmente melhorado, sete dias depois ela desenvolveu movimentos involuntários, inicialmente na mão direita e braço superior. Nas 48 horas seguintes, esses movimentos se tornaram constantes e generalizados, envolvendo a face e todos os quatro membros (mioclonia generalizada). Embora soubesse inglês fluentemente, ela começou a falar apenas em seu árabe nativo, antes de desenvolver dificuldades de fala progressivas e confusão crescente. Ao longo deste tempo, ela também descreveu piora da visão com dificuldade de leitura, lutando para focar ou se concentrar, e visão dupla intermitente (diplopia). Nas 24 horas anteriores à admissão, ela experimentou alucinações visuais bem formadas de pessoas na casa e vendo objetos voando ao redor da sala (declínio cognitivo).</p>	0 (0)	1 (100) - Mioclonia disseminada (generalizada) e sensível a estímulos envolvendo a língua e todos os quatro membros, associada à hiperecplexia sem habituação a estímulos táteis, visuais e auditivos. Havia uma gama completa de movimentos oculares extraoculares com sincinesia oculo-facial associada. Os movimentos sacádicos dos olhos foram interrompidos por vibração ocular e espasmo de convergência proeminente com miose na fixação visual.
Imaging Features of Acute Encephalopathy in Patients with COVID-19: A Case Series (Kihira, S. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Apresentou-se com angústia ou dificuldade respiratória (40 % em ar ambiente e necessitou de intubação no serviço de emergência). Desorientação aguda confirmada no dia da admissão.	0 (0)	1 (100) – Crises focais motoras
Cerebral venous thrombosis: Atypical presentation of COVID-19 in the young (Klein, D. E. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Foi apresentada com duas CTCGs com confusão pós-ictal. Relatou ter apresentado, antes da admissão, tosse, febre de baixo grau, leve dispneia e uma leve cefaleia por duas semanas. Ao exame inicial, ela estava afebril,	0 (0)	1 (100) – Duas primeiras CTCGs com confusão pós-ictal. Uma terceira CTCG com desvio do olhar para a direita, abertura forçada dos olhos, movimentos tônicos dos membros e perda da consciência. Foi observada paralisia do lado direito pós-ictal.

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
	ligeiramente agitada e queixando-se de dor no pescoço. Enquanto sob observação no serviço de emergência, ela sofreu uma terceira CTEG com desvio do olhar para a direita, abertura forçada dos olhos, movimentos tônicos dos membros e perda da consciência. Observou-se paralisia do lado direito pós-ictal. No dia seguinte à internação, ela continuou a apresentar níveis crescentes e decrescentes de excitação e queixou-se de diplopia. A paciente desenvolveu paralisia abducente bilateral e papiledema bilateral.		
Alpha coma EEG pattern in patients with severe COVID-19 related Encephalopathy (Koutroumanidis, M. <i>et al.</i> , 2020)	4 (100) – Insuficiência respiratória, crise não classificada (do P1 ao P4); 3 (75) – Pneumonia (P1, P2 e P4); 1 (25) – Sepsis bacteriana sobreposta (P1); 1 (25) – Hemorragia subaracnóidea (P2).	NR	4 (100) – Crise não classificada (do P1 ao P4)
Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient (Le Guennec, L. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Foi admitido à UTI por <i>Status epilepticus</i> necessitando de intubação endotraqueal, precedido por uma história de tosse, febre e anosmia por 5 dias. Apesar de o paciente ter melhorado após uma semana, permitindo o desmame da ventilação mecânica, ele apresentava sinais de síndrome do lobo frontal, incluindo perseverações verbais e comportamento de imitação, e estava sonolento por vários dias após a extubação.	NR	1 (100) – <i>Status epilepticus</i> orbitofrontal. O traçado do EEG realizado na admissão foi sugestivo de um <i>Status epilepticus</i> não convulsivo ( <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes).
Lacunar Stroke as the Sole Manifestation of COVID-19 (Lester, J. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Parestesia, monoparesia, disartria, paralisia facial central direita, bradicinesia predominantemente no lado esquerdo, crise focal motora, AVE lacunar.	0 (0)	1 (100) – Crise focal motora
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in COVID-19 Disease: a Case-Report (Llansó, L.; Urra, X., 2020)	1 (100) – Apresentou síndrome da angústia respiratória do adulto. Desenvolveu pneumonia bilateral e, além disso, múltiplas complicações, tais como parada cardiorrespiratória, superinfecção bacteriana, hiponatremia, hemoptise maciça requerendo	1 (100)	1 (100) – Crise focal motora – Só foi mencionado que o exame de EEG mostrou lentificação focal e descargas epileptiformes em ambas as áreas occipitais e descartou <i>Status epilepticus</i> não convulsivo.

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
	<p>embolização e lesão renal aguda. Dez dias após a iniciação do tratamento com imunodepressores (anakinra e tocilizumab), ela desenvolveu confusão mental sem febre, cefaleia prévia ou distúrbios visuais. Com a melhora dos sintomas ao longo dos dias subsequentes devido a um firme controle da pressão sanguínea, quando os infiltrados radiológicos pioraram, e os reagentes de fase aguda aumentaram no sangue, uma hemorragia alveolar difusa foi diagnosticada por lavagem broncoalveolar, com suspeição de síndrome hemofagocítica.</p>		
<p>Encephalopathy as neurological involvement of SARS-COV-2 infection (Lo Monaco, M. R. <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>1 (100) – Uma semana antes da admissão, o paciente apresentou uma tosse que foi tratada com claritromicina, mostrando algum benefício inicial. Subsequentemente, o estado do paciente piorou, e ele passou a ser tratado com cefazolina. Após a deterioração adicional da função respiratória, ele foi transportado ao hospital. Foi encaminhado ao setor de emergência por súbito início de febre de mais de 38 °C, distúrbio de consciência, a dificuldade de falar e estado de sono desafiando o despertar. No serviço de emergência, o paciente manifestou uma CTGG tratada com diazepam. Na apresentação, encontrava-se febril (38,5 °C), taquicárdico e minimamente excitado.</p>	<p>0 (0)</p>	<p>1 (100) – CTGG</p>
<p>Alteración del nivel de conciencia puerperal: ¿puede el COVID-19 ser causa de síndrome de encefalopatía posterior reversible? (López Pérez, V. <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>1 (100) – A paciente foi admitida por febre, tosse e dispneia de três dias de evolução. Aumento de tosse e dispneia no segundo dia da admissão. Posteriormente desenvolveu dispneia de repouso com taquipneia progressiva e deterioração da mecânica ventilatória com uso de musculatura acessória. Na UTI específica para pacientes com COVID-19, após a extubação, apresentou uma síndrome</p>	<p>0 (0)</p>	<p>1 (100) – Crise focal motora – Mobilização assimétrica de MID.</p>

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
	confusional hipoativa com desorientação temporo-espacial sem outra focalidade. Já na enfermaria, desenvolveu discreta hemiparesia direita, distúrbio de consciência e aumento da sonolência, que foi piorando de forma progressiva, e afasia motora intercalada com períodos de agitação, que condicionaram deterioração respiratória. Novamente na enfermaria, após a alta da 2ª passagem pela UTI, apresentou desatenção, apatia e mobilização assimétrica de MID. Durante sua estadia no hospital, apresentou episódios de hipertensão arterial, diagnosticados de quadro hipertensivo do periparto.		
Continuous electroencephalography characteristics and acute symptomatic seizures in COVID-19 patients (Louis, S. <i>et al.</i> , 2020)	1 (33,33) – CTCG (P1); 1 (33,33) – Crise não classificada (P2); 1 (33,33) – Crise focal motora (P3).	1 (33,33)	1 (33,33) – CTCG (P1); 1 (33,33) – Crise não classificada – “estremecimento da sobrelanceira com estalar os lábios” (P2); 1 (33,33) – Crise focal motora – EEG epiléptico mostrando atividade delta rítmica lateralizada hemisférica esquerda de até 1,5 Hz de frequência (P3).
New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study (Lu, L.; Xiong, W.; Liu, D. <i>et al.</i> , 2020)	1 (50) – Distúrbio de ansiedade aguda, crise não classificada (P1); 1 (50) – Crise mioclônica/Mioclonia (P2).	NR	1 (50) – Crise não classificada – Espasmos corporais bilaterais com duração de cerca de 1 minuto, com desvio da boca, mas sem prejuízo da consciência (P1); 1 (50) – Mioclonia bilateral nos membros sem comprometimento da consciência (P2).
Seizure with CSF lymphocytosis as a presenting feature of COVID-19 in an otherwise healthy young man (Lyons, S. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – O paciente foi levado ao hospital em seguida a uma crise convulsiva. Havia se queixado de mialgia, letargia e febre por três dias. Em tentativa de levantar da cama em casa, ele experimentou tontura com visão turva e dupla e sentiu que suas pernas estavam muito fracas para permitir que ele andasse. Ele então manifestou uma CTCG com duração de 1 minuto. Ao acordar da crise, estava confuso e agressivo. Estava febril (38,5 °C), mas o seu exame respiratório estava normal. Dentro de seis horas sua confusão se resolveu sem déficits e um exame neurológico normal.	0 (0)	1 (100) – CTCG

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study (Mao, L.; Jin, H.; Wang, M. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Crise não classificada. Demais sintomas = NR.	NR	1 (100) – Crise não classificada
Serotonin syndrome in two COVID-19 patients treated with lopinavir/ritonavir (Mas Serrano, M. <i>et al.</i> , 2020)	2 (100) – Pneumonia bilateral, delírio, distúrbio da consciência, taquicardia, diaforese, crise mioclônica/mioclonia (P1 e P2); 1 (50) – Hipertensão arterial, retenção urinária, disfasia (P1); 1 (50) – Febre, dispneia, hipertermia, confusão mental (P2).	NR	1 (50) – Mioclonia multifocal facial, apendicular e axial (P1); 1 (50) – Mioclonia multifocal do membro de amplitude moderada (P2).
Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19 (Monti, G. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – O paciente apresentou no dia 23 de fevereiro um início agudo de sintomas psiquiátricos (confabulações e ideias delirantes). Ele tinha febre (38 °C). No dia 28 de fevereiro, surgiram crises convulsivas motoras focais com comprometimento da consciência e discinesia/automatismos orofaciais. Apesar de ter recebido tratamento com diazepam seguido por doses adequadas de ácido valproico e lacosamida, o paciente subitamente desenvolveu um <i>Status epilepticus</i> refratário necessitando de admissão à UTI.	0 (0)	1 (100) – Crises motoras focais com comprometimento da consciência e desenvolvimento súbito de um <i>Status epilepticus</i> refratário/Super <i>Status epilepticus</i> refratário com ausência de consciência ( <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes).
Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series (Morassi, M. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Tosse, febre, SARA, distúrbio da consciência, confusão mental, crise focal motora, distúrbios do comportamento.	0 (0)	1 (100) – Crise focal motora
A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 (Moriguchi, T. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – O paciente teve cefaleia, fadiga generalizada e febre. Quatro dias depois, houve um agravamento de seus sintomas prévios, cefaleia e dor de garganta. Mais quatro dias a frente, ele foi encontrado em casa deitado no chão em seu vômito e com distúrbio de consciência (inconsciente). Foi imediatamente transferido para o hospital por ambulância. Durante este transporte de emergência, ele manifestou CTCGs transitórias por	0 (0)	1 (100) – CTCGs transitórias durante o transporte ao hospital. Durante o tratamento de emergência, apresentou múltiplas crises epiléticas (crise não classificada).



Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
	aproximadamente 1 minuto. Na chegada ao hospital, apresentou rigidez de pescoço óbvia. Durante o tratamento de emergência, o paciente precisou de intubação endotraqueal e ventilação mecânica por causa de múltiplas crises epiléticas. Foi transferido para a UTI com o diagnóstico clínico de meningite e pneumonia viral. No DH15, o paciente ainda continuava em tratamento contra pneumonia bacteriana e distúrbio da consciência devido à encefalite associada ao SARS-CoV-2 na UTI.		
Subcortical Myoclonus in Coronavirus Disease 2019: Comprehensive Evaluation of a Patient (Muccioli, L. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Paciente com um histórico de 1 semana de febre e tosse deu entrada ao serviço de emergência com dispneia. Após 1 semana apresentou dificuldade respiratória, o que o levou a ser admitido à UTI e submetido à ventilação mecânica invasiva. Dois dias após a alta da UTI, o paciente se tornou marcadamente agitado. O seu estado mental normalizou em 48 horas, entretanto, neste momento ele desenvolveu mioclonia multifocal eliciada por ação e estímulos táteis, predominante nos músculos do membro inferior proximal direito, impedindo sua habilidade de ficar em pé.	NR	1 (100) – Mioclonia subcortical incapacitante, possivelmente secundária a envolvimento do tronco encefálico – mioclonia multifocal eliciada por ação e estímulos táteis, predominante nos músculos do membro inferior proximal direito, impedindo a habilidade do paciente de ficar em pé.
Liver abnormality may develop cerebral vein thrombosis in COVID-19 (Neshin, S. A. S. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Cefaleia, CTGG, distúrbio da consciência, TVC.	0 (0)	1 (100) - CTGG
Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms (Neumann, B.; Schmidbauer, M. L. <i>et al.</i> , 2020)	4 (66,67) – Distúrbio da consciência (P1, P2, P4 e P5); 2 (33,33) – Crise não classificada (P2 e P6); 1 (16,67) – <i>Status epilepticus</i> não classificado (P1); 1 (16,67) – Crise clônica (P3); 1 (16,67) – <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes (P4); 2 (33,33) – CTGGs (P4 e P5); 1 (16,67) – Confusão mental (P6).	NR	1 (16,67) – <i>Status epilepticus</i> refratário ( <i>Status epilepticus</i> não classificado), nível de consciência diminuído (P1); 2 (33,33) – Crise não classificada (P2 e P6); 1 (16,67) – Crise clônica (P3); 1 (16,67) - CTGGs e nível de consciência diminuído durante crises não-convulsivas. Diagnóstico neurológico de <i>Status epilepticus</i> não-convulsivo ( <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes) (P4); 1 (16,67) – Nível de consciência diminuído, CTGGs (P5).
Autism and COVID-19: A Case Series in a	1 (100) – Febre, tosse, polipneia, crise focal motora.	NR	1 (100) – Crise focal motora que evoluiu para uma CTGG.

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
Neurodevelopmental Unit (Nollace, L. <i>et al.</i> , 2020)			
Cerebral Venous Sinus Thromboses in Patients with SARS-CoV-2 Infection: Three Cases and a Review of the Literature (Nwajei, F. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Febre, tosse, angústia no peito, insuficiência respiratória, TSVC.	0 (0)	1 (100) – Crise focal motora
Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19 (Parauda, S. C. <i>et al.</i> , 2020)	2 (100) – SARA, insuficiência respiratória, hipóxia, insuficiência renal, hipertensão arterial (P1 e P2); 1 (50) – Afasia global, distúrbio da consciência, CTEG, <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes (P1); 1 (50) – Dispneia, tosse, infarto do miocárdio, delírio, crise focal motora (P2).	0 (0)	1 (50) – CTEG; <i>Status epilepticus</i> focal não-convulsivo com origem no quadrante posterior esquerdo ( <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes) (P1); 1 (50) – Crises focais motoras subclínicas com origem no quadrante posterior direito (P2).
EEG findings in COVID-19 related encephalopathy (Pasini, E. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – SARA, anóxia, distúrbio da consciência, <i>Status epilepticus</i> não classificado.	NR	1 (100) – <i>Status epilepticus</i> pós-anóxico ( <i>Status epilepticus</i> não classificado)
Convulsive status epilepticus as a possible symptom of COVID-19 in a patient with intellectual disability and autistic spectrum disorder (Peña-Salazar, C. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Febre, tosse, dispneia, pneumonia, hepatite secundária à infecção, <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes (tônico-clônico), crise atônica.	0 (0)	1 (100) – <i>Status epilepticus</i> tônico-clônico ( <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes); crise atônica.
Generalized myoclonus in COVID-19 (Rábano-Suárez, P. <i>et al.</i> , 2020)	3 (100) – Febre, anosmia, crise mioclônica/mioclonia (P1, P2 e P3); 2 (66,67) – Insuficiência respiratória (P1 e P2); 2 (66,67) – Sonolência (P1 e P3); 2 (66,67) – Pneumonia (P2 e P3); 1 (33,33) – Hipersonia (P2); 1 (33,33) – Ageusia/disgeusia, mialgia, dispneia (P3).	NR	1 (33,33) – Mioclonia generalizada, com abalos positivos e negativos (P1); 1 (33,33) – Mioclonia generalizada (P2); 1 (33,33) – Mioclonia generalizada (desenvolveu movimentos bruscos em seu rosto e membros) (P3).
COVID-19-associated delayed posthypoxic necrotizing leukoencephalopathy (Radmanesh, A.; Derman, A.; Ishida, K., 2020)	1 (100) – Dispneia, tosse, pneumonia, hipóxia, necrose tubular aguda, infecção bacteriana, sepse bacteriana, confusão mental, crise mioclônica/mioclonia.	NR	1 (100) – Movimentos mioclônicos difusos ocasionais
Pseudo Bulbar Palsy a Rare NEURO-COVID Presentation (Rgeeb, A.; Al-Mudhafer, S.; Al-Saffar, H. A., 2020)	1 (100) – Febre, sonolência, anorexia, desidratação, CTEG, disartria, irritabilidade, desorientação, taquicardia sinusal.	0 (0)	1 (100) – CTEG

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry (Romero-Sánchez, C. M.; Díaz-Maroto, I.; Fernández-Díaz, E. <i>et al.</i> , 2020)	3 (33,33) – Crise focal motora (P1, P2 e P3); 3 (33,33) – Crise não classificada (P4, P5 e P6); 3 (33,33) – Crise mioclônica/Mioclonia (P7, P8 e P9); 9 (100) – Demais sintomas = NR (do P1 ao P9).	NR	3 (33,33) – Crise focal motora (P1, P2 e P3); 3 (33,33) – Crise não classificada (P4, P5 e P6); 3 (33,33) – Tremor mioclônico envolvendo a parte superior do corpo, unilateral ou bilateral, além de alteração do nível de consciência (P7, P8 e P9).
Post-Hypoxic Myoclonus after COVID-19 Infection Recovery (Ros-Castelló, V. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Foi admitida por causa de uma história de 5 dias de febre e dispneia. Na admissão, apresentou taquipneia e sua saturação de oxigênio basal estava 87 %. Dois dias após a admissão, a paciente foi intubada devido à hipoxemia sem parada cardiorrespiratória. Um mês após a admissão, apresentou mioclonia progressivamente incapacitante em MMSS e mioclonia negativa em MMII levando a quedas.	NR	1 (100) - Mioclonia progressivamente incapacitante em MMSS e mioclonia negativa em MMII levando a quedas. Espasmos repentinos, breves (mioclonia positiva) nos MMSS presentes em repouso, enquanto mantendo a postura e durante a ação.
COVID-19-associated acute cerebral venous thrombosis: clinical, CT, MRI and EEG features (Roy-Gash, F. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Febre, tosse, anosmia, afasia motora, hemiplegia do dimídio corporal direito, TVC aguda, <i>Status epilepticus</i> (não classificado).	1 (100)	1 (100) – <i>Status epilepticus</i> clínico ( <i>Status epilepticus</i> não classificado)
Death due to COVID-19 in a patient with diabetes, epilepsy, and gout comorbidities (Safdarian, A. R.; Momenzadeh, K. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Foi admitido à UTI com síndrome respiratória aguda, febre alta (39,6 °C) e dispneia grave. No segundo dia da admissão, sua temperatura corporal estava em 38,8 °C. No DH3, teve uma febre de 38 °C. Infecção do trato urinário assumida como sendo devido às comorbidades subjacentes. Desenvolveu falência de múltiplos órgãos induzida pela COVID-19.	1 (100)	1 (100) – Crise não classificada
Epileptiform activity and seizures in patients with COVID-19 (Santos de Lima, F.; Issa N.; Seibert, K. <i>et al.</i> , 2020)	3 (75) – Crise não classificada (P1, P3 e P4) – Tremor corporal (P4); 2 (50) – <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes (P1 e P3); 1 (25) – Crise mioclônica/Mioclonia (P2).	1 (25)	1 (25) – <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes (P1); 1 (25) – Abalos mioclônicos corporais frequentes (P2); 1 (25) – Crise não classificada; <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes (P3); 1 (25) – Crise não classificada (P4).
Clinical, Radiological, and Molecular Findings of Acute Encephalitis in a COVID-19 Patient: A Rare Case Report (Sattar, S. B. A. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – O paciente deu entrada ao serviço de emergência com a queixa principal de febre de baixo grau, intermitente e progressiva pelos últimos sete dias. A febre estava associada com tosse não	0 (0)	1 (100) – CTCGs

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
	<p>produtiva e agravamento de dispneia. Em sinais vitais de triagem de emergência, sua saturação de oxigênio estava em 89 % na oximetria de pulso e, portanto, o paciente foi colocado em oxigênio suplementar via cânula nasal. Durante sua internação no hospital, a condição de saúde do paciente piorou, e ele desenvolveu SARA; ele foi intubado e submetido a um ventilador no DH7. Dois dias após a extubação, isto é, no DH20, o paciente apresentou um episódio de CTCGs que durou um minuto. Na avaliação, ele estava confuso e minimamente responsivo.</p>		
<p>Multiple Thrombotic Events in a 67-Year-Old Man 2 Weeks After Testing Positive for SARS-CoV-2: A Case Report (Shawkat, A. <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>1 (100) – Dor de garganta, cefaleia, febre, dores corporais, diarreia, confusão mental de início súbito, disartria, hipóxia, CTCG, PCR, pneumonia, enfisema, embolia pulmonar bilateral aguda, disfunção ventricular direita (cardiopatía).</p>	<p>1 (100)</p>	<p>1 (100) – CTCG</p>
<p>Neurological Complications Among Native Americans with COVID-19: Our Experience at a Tertiary Care Academic Hospital in the U.S. (Shekhar, R. <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>4 (100) – Confusão mental (do P1 ao P4); 3 (75) – Febre (P1, P2 e P4); 3 (75) – Crise não classificada (P1, P2 e P3); 2 (50) – Hipóxia, insuficiência respiratória, pneumonia (P1 e P3); 1 (25) – Taquicardia, tosse, calafrios, fadiga (P1); 1 (25) – Dor abdominal (P2); 1 (25) – <i>Status epilepticus</i> não classificado (P4).</p>	<p>0 (0)</p>	<p>3 (75) – Crise não classificada (P1, P2 e P3); 1 (25) – <i>Status epilepticus</i> não classificado (P4).</p>
<p>EEG findings and clinical prognostic factors associated with mortality in a prospective cohort of inpatients with COVID-19 (Skorin, I. <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>2 (50) – <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes (P1 e P2); 2 (50) – Crise focal motora (P3 e P4).</p>	<p>NR</p>	<p>2 (50) – <i>Status epilepticus</i> sem sintomas motores predominantes: <i>Status epilepticus</i> não-convulsivo bifrontal (P1) e <i>Status epilepticus</i> não-convulsivo frontal direito (P2); 1 (25) – Crise focal motora (lobo bifrontal) (P3); 1 (25) – Crise focal motora (lobo temporoparietal direito) (P4).</p>
<p>COVID-19 Presenting with Seizures (Sohal, S.; Mansur, M., 2020)</p>	<p>1 (100) – Deu entrada com queixas de fraqueza e tontura após experimentar um episódio de hipoglicemia. Desenvolveu agravamento do estado respiratório com trabalho aumentado de respiração e confusão mental. Tornou-se hipotenso. No DH3, apresentou múltiplos episódios de movimentos tônico-clônicos de suas</p>	<p>1 (100)</p>	<p>1 (100) – Crises focais motoras – Múltiplos episódios de movimentos tônico-clônicos de suas extremidades superiores e inferiores. O EEG de 24 hs mostrou seis crises convulsivas temporais esquerdas e ondas agudas temporais esquerdas que eram epileptogênicas. Movimentos tônicos das extremidades superiores.</p>

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19 (Somani, S.; Pati, S. <i>et al.</i> , 2020)	<p>extremidades superiores e inferiores que duraram por muitos minutos. Nos 2 dias seguintes, o paciente apresentava movimentos tônicos das extremidades superiores 2-3 vezes ao dia. O paciente estava persistentemente febril ao longo de toda a admissão.</p> <p>2 (100) – Confusão mental, insuficiência respiratória, <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes (P1 e P2); 1 (50) - Taquicardia, hipertensão arterial, letargia, febre, mialgia, tosse (P1); 1 (50) – Pneumonia, hipotermia, bradicardia, hipotensão, distúrbio da consciência, sepse, falência de múltiplos órgãos (P2).</p>	1 (50)	2 (100) – <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes (P1 e P2) – <i>Status epilepticus</i> mioclônico com coma (P2).
Clinical characteristics of 30 COVID-19 patients with epilepsy: A retrospective study in Wuhan (Sun, M.; Ruan, X.; Wang, P. <i>et al.</i> , 2020)	<p>12 (52,17) – Fadiga (do P2 ao P5 e do P11 ao P18); 11 (47,83) – Náusea, Vômito (do P2 ao P5 e do P11 ao P17); 14 (60,87) – Febre (do P1 ao P5 e do P11 ao P19); 5 (21,74) – Tosse, Dispneia (P1, P6, P11, P12 e P13); 8 (34,78) – Cefaleia (do P1 ao P4 e do P11 ao P14); 4 (17,39) – Insuficiência renal (do P18 ao P21); 3 (13,04) – Dor torácica (P1, P6 e P12); 23 (100) – Crise não classificada (do P1 ao P23); 3 (13,04) – Parestesia (P6, P16 e P17); 12 (52,17) – SARA (P1, do P6 ao P12 e do P20 ao P23); 4 (17,39) – Tontura (P1, P11, P12 e P13); 1 (4,35) – Embolia pulmonar (P23); 9 (39,13) – Afasia motora (P4, P5, P6 e do P11 ao P16); 3 (13,04) – Hipertensão arterial (P19, P20 e P21); 10 (43,48) – Distúrbio da consciência (do P1 ao P5 e do P11 ao P15); 1 (4,35) – Hemorragia subaracnóidea (P15); 4 (17,39) – Angústia no tórax (P1, P2, P6 e P11); 8 (34,78) – Obstáculo de atividade ou paralisia (do P1 ao P4 e do P14 ao P17); 3 (13,04) – Incontinência urinária ou fecal (P5, P6 e P17); 4 (17,39) – Expectoração (P6, P11, P12 e P13); 9 (39,13) – Lesão hepática (do P7 ao P10 e do P19 ao P23).</p>	10 (43,48)	23 (100) – Crise não classificada (do P1 ao P23)

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
Olfactory gyrus intracerebral hemorrhage in a patient with COVID-19 infection (Thu, S. S.; Matin, N.; Levine, S. R., 2020)	1 (100) – O paciente deu entrada no hospital com 6 crises convulsivas, cada uma com duração inferior a um minuto, consecutivas, vários minutos de intervalo – <i>Status epilepticus</i> de início focal. O exame inicial do Serviço de Emergência Médica revelou um desvio do olhar para a esquerda e uma CTcG testemunhada. O paciente teve perda persistente do olfato e do apetite durante a internação.	NR	1 (100) – <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes – Seis crises convulsivas, cada uma com duração inferior a um minuto, consecutivas, vários minutos de intervalo – <i>Status epilepticus</i> de início focal com uma paralisia de Todd. O exame inicial do Serviço de Emergência Médica revelou um desvio do olhar para a esquerda e uma CTcG testemunhada. O EEG mostrou ondas agudas frequentes e múltiplas crises convulsivas eletrográficas nas regiões frontal e temporal anterior direita.
The PANDEMYC Score. An Easily Applicable and Interpretable Model for Predicting Mortality Associated With COVID-19 (Torres-Macho, J. <i>et al.</i> , 2020)	8 (100) – Crise não classificada (do P1 ao P8). Demais sintomas = NR (do P1 ao P8).	0 (0)	8 (100) – Crise não classificada (do P1 ao P8)
Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study (Varatharaj, A. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Crise não classificada. Demais sintomas = NR.	NR	1 (100) – Crise não classificada
Presentación neurológica severa en COVID-19 (Vásquez-Colina, A., 2020)	1 (100) – O paciente ingressou pela emergência do hospital, com um tempo de doença de 3 dias de evolução, que iniciou com sintomas gerais, como mal-estar geral, mialgias e hiporexia. No dia seguinte ao dia em que ingressou no hospital, apresentou febre, para a qual se automedicou. Logo apresentou leve dor faríngea e tosse seca pouco exigente. Foi diagnosticado com faringite. No dia em que foi admitido ao hospital, amanheceu com febre, calafrios e desorientação, que se associaram a vômitos alimentícios, motivo pelo qual ele foi ao hospital. Ao exame físico de admissão, sua temperatura corporal estava 37,8 °C. Ele encontrou-se orientado em pessoa e local, mas não no tempo, com leve tremor e sem sinais de focalização. Duas horas depois de ter sido admitido na emergência, o paciente	1 (100)	1 (100) – CTcG, sem relaxamento de esfíncteres.

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
	apresentou uma CTGG, sem relaxamento de esfíncteres. Na hora da primeira crise convulsiva, apresentou um segundo episódio de crise das mesmas características, seguido por alteração de consciência e dessaturação. O paciente evoluiu com maior comprometimento neurológico, sem responder ao estímulo verbal e não responder a perguntas simples, e se associou à deterioração do padrão ventilatório. Mesmo após o início do tratamento proposto para COVID-19 e da anticoagulação profilática, o paciente evoluiu com maior comprometimento neurológico e respiratório. Persistiu febril.		
Report of EEG Finding on Critically Ill Patients with COVID-19 (Vespignani, H. <i>et al.</i> , 2020)	3 (100) – Crise mioclônica/Mioclonia (P1, P2 e P3); 1 (33,33) – Anóxia (P1); 2 (66,67) – Hipóxia (P2 e P3); 1 (33,33) – Insuficiência renal (P3).	2 (66,67)	3 (100) – Atividade convulsiva mioclônica breve (P1, P2 e P3) – Coma, mioclonia facial e ocular (P1); coma, mioclonia facial (P3).
Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report (Vollono, C. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Crise mioclônica/Mioclonia, <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes, afasia motora, paralisia facial, febre.	0 (0)	1 (100) – Crise mioclônica/Mioclonia e <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes – Abalos (espasmos) mioclônicos contínuos da face direita (da pálpebra direita e do lábio superior) e membros direitos/Crises focais subentrantes/ <i>Status epilepticus</i> focal
Allograft infiltration and meningoencephalitis by SARS-CoV-2 in a pancreas-kidney transplant recipient (Westhoff, T. H. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Febre, tosse, diarreia, fadiga, crise não classificada.	0 (0)	1 (100) – Crise não classificada
Creutzfeldt-Jakob disease in a man with COVID-19: SARS-CoV-2-accelerated neurodegeneration? (Young, M. J. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Febre, confusão mental, alteração da marcha, disfasia, mutismo, hemiplegia direita, crise mioclônica/mioclonia, sonolência, agitação psicomotora.	1 (100)	1 (100) – Abalos mioclônicos intermitentes do MSD que progrediram para mioclonia multifocal espontânea.
SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions (Zanin, L. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – A paciente foi encontrada inconsciente em casa. Com a chegada do resgate, ela recuperou a consciência e se tornou inquieta. No serviço de emergência, anosmia e ageusia foram referidos por vários dias antes. Foi admitida à Unidade Neurocirúrgica e, após poucas horas, a paciente clinicamente deteriorou. A	0 (0)	1 (100) – Crises focais motoras – Crises convulsivas iniciando a partir da região frontotemporal direita e se difundindo no hemisfério homólogo contralateral (mostradas pelo EEG).

<b>Estudo (autor, ano)</b>	<b>Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção</b>	<b>Casos fatais (%)</b>	<b>Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado</b>
	gasometria arterial revelou uma hipóxia normocápnica grave. Portanto, ela foi intubada.		

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Siglas: AVE = Acidente Vascular Encefálico, CTCG(s) = Crise(s) tônico-clônica(s) generalizada(s), DHnº = dia de hospital nº, EEG = Eletroencefalograma, IL = interleucina, MID = Membro inferior direito, MIE = Membro inferior esquerdo, MMII = Membros inferiores, MMSS = Membros superiores, MSD = Membro superior direito, MSE = Membro superior esquerdo, NR = Não relatado, P1, P2, ... = Paciente 1, Paciente 2, ..., PCR = Parada cardiorrespiratória, SARA = Síndrome da Angústia Respiratória Aguda, TSVC = Trombose do Seio Venoso Cerebral, TVC = Trombose Venosa Cerebral, UTI = Unidade de Terapia Intensiva.



**APÊNDICE D – Os títulos dos mesmos estudos com pacientes pediátricos incluídos na metanálise e outras características pertinentes aos pacientes, que incluem os sintomas apresentados durante a fase aguda da infecção, o número de casos fatais e os tipos de crises convulsivas ou epilépticas apresentados na vigência da infecção e/ou no período pós-infecçioso.**

<b>Estudo (autor, ano)</b>	<b>Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção</b>	<b>Casos fatais (%)</b>	<b>Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado</b>
Possible Autoimmune Encephalitis with Claustrium Sign in case of Acute SARS-CoV-2 Infection (Ayatollahi, P.; Tarazi, A.; Wennberg, R., 2020)	1 (100) – Febre, fadiga, inapetência, sonolência, confusão mental, retenção urinária, CTCG, erupção macular, desorientação, comprometimento da memória recente, fraqueza difusa, contrações mioclônicas envolvendo principalmente o lado direito da face e o MID, novas mudanças comportamentais (humor eufórico, riso inapropriado, ansiedade e insônia), dor torácica, dispneia, prurido generalizado intenso.	0 (0)	1 (100) – CTCGs (durante a 1ª internação e 6 dias após receber alta da 1ª internação). Contrações mioclônicas envolvendo principalmente o lado direito da face e o MID (durante a 1ª internação). Episódios frequentes de abalos mioclônicos ou clônicos faciais inferiores do lado direito ou ocasionalmente bilaterais (durante a 2ª internação).
Is SARS-CoV-2 Infection a Risk for Potentiation of Epileptic Seizures in Children With Pre-existing Epilepsy? (Brisca, G. <i>et al.</i> , 2020)	1 (50) – Febre, rinite, <i>Status epilepticus</i> focal motor (P1). 1 (50) – Febre, crises convulsivas focais prolongadas ( <i>Status epilepticus</i> focal) (P2).	0 (0)	1 (50) – <i>Status epilepticus</i> focal motor (com sintomas motores predominantes) (P1); 1 (50) – Crises convulsivas focais prolongadas – <i>Status epilepticus</i> focal (com sintomas motores predominantes) (P2).
Clinical Characteristics of 5 COVID-19 Cases With Non-respiratory Symptoms as the First Manifestation in Children (Cai, X. <i>et al.</i> , 2020)	1 (50) – Agitação psicomotora, vômito, náusea, diarreia, apatia, sonolência, crise convulsiva subentrante, disfunção múltipla de órgãos (fígado, rim, miocárdio, coagulação sanguínea, intestino), choque séptico, insuficiência respiratória aguda, distensão abdominal óbvia (P1); 1 (50) – Um episódio de 6 horas de crise convulsiva subentrante (P2); 2 (100) – Febre (P1 e P2).	1 (50)	2 (100) – Crise convulsiva subentrante (P1 e P2)
Electroencephalographic (EEG) features of encephalopathy in the setting of Covid-19: A case series (Canham, L. J. W. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Hipóxia, insuficiência respiratória, CTCG.	0 (0)	1 (100) – CTCG
Multisystem Inflammatory Syndrome in a Child Associated With Coronavirus Disease 19 in The Brazilian Amazon: Fatal	1 (100) – Febre, irritabilidade, letargia, tosse, diarreia, hipóxia, CTCG, choque hemodinâmico, coagulopatia, lesão miocárdica, falência múltipla	1 (100)	1 (100) – CTCG

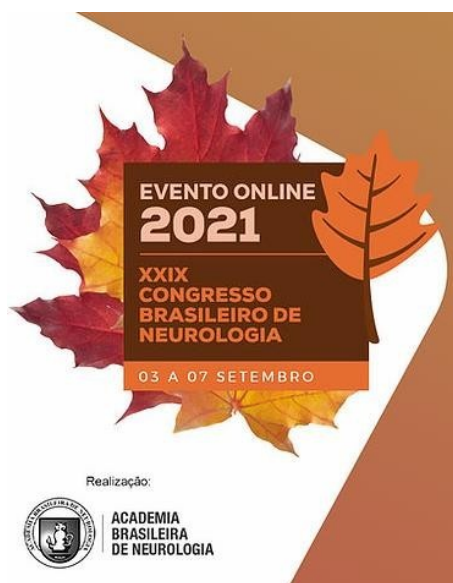
Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
Outcome in an Infant (De Farias, E. C. F.; Justino, M. C. A.; De Mello, M. L. F. M. F., 2020)	de órgãos, hipotensão, dispneia, síndrome gripal, taquicardia.		
Seizure in patients with COVID-19 (Emami, A. <i>et al.</i> , 2020)	2 (100) – Hipóxia, confusão mental, CTCG (P1 e P2); 1 (50) – Febre, vômito, náusea, <i>Status epilepticus</i> febril, disartria, dor abdominal (P1); 1 (50) – SARA (P2).	1 (50)	2 (100) – CTCGs (P1 e P2); 1 (50) – <i>Status epilepticus</i> febril (com sintomas motores predominantes) (P1).
Central Apnea in an Adolescent With COVID-19 (Enner, S. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Febre, congestão nasal, mialgia, CTCGs, letargia, hipóxia, dispneia.	NR	1 (100) – CTCGs
COVID-19 Precipitating Status Epilepticus in a Pediatric Patient (Farley, M.; Zuberi, J., 2020)	1 (100) – Náusea, vômito, <i>Status epilepticus</i> focal, dor abdominal, distúrbio da consciência, SARA.	0 (0)	1 (100) – <i>Status epilepticus</i> focal – Crise convulsiva focal do lado esquerdo com movimento rítmico do braço esquerdo e piscar do olho esquerdo, que esteve ocorrendo por 30 minutos ( <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes).
Case Report: Benign Infantile Seizures Temporally Associated With COVID-19 (García-Howard, M. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Febre, rinorreia, tosse, diarreia, crises focais motoras afebris.	0 (0)	1 (100) – Crises convulsivas repetidas afebris (sem febre). Primeiro e segundo episódios – Crises focais motoras com comprometimento da consciência e percepção – O primeiro episódio foi de movimentos clônicos da face com postura tônica das extremidades e trismo, sem consciência. O segundo episódio consistiu em olhar fixo, movimentos clônicos da face e extremidades direitas e movimentos repetidos de sucção da boca. Terceiro episódio – Crise focal motora – O terceiro episódio consistiu em desvio de olho tônico vertical, movimentos clônicos dos músculos faciais e postura tônica de quatro membros em extensão.
ARDS in an ex-premature infant with bronchopulmonary dysplasia and COVID-19 (Kalyanaraman, M. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Tosse, congestão nasal, insuficiência respiratória, taquipneia, hipóxia, SARA, CTCG, PCR bradicárdica, lesão renal.	0 (0)	1 (100) - CTCG
Cardiac dysfunction and thrombocytopenia-associated multiple organ failure inflammation phenotype in a severe paediatric case of COVID-19 (Latimer, G. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Febre, CTCG, choque hemodinâmico, lesão renal, lesão hepática, coagulopatia, lesão miocárdica, SARA, falência múltipla de órgãos.	0 (0)	1 (100) – CTCGs
Focal Cerebral Arteriopathy in a Pediatric Patient with COVID-19 (Mirzaee, S. M. M. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – CTCGs, hemiparesia direita, disartria.	0 (0)	1 (100) – CTCGs (um início recente)
Partial seizure due to COVID19 infection in an	1 (100) – Diarreia, tosse, crises focais motoras com sonolência pós-ictal.	0 (0)	1 (100) – Crise focal motora recorrente – As crises convulsivas ocorreram no estado de vigília e na forma de

Estudo (autor, ano)	Nº de pacientes (%) - Sintomas apresentados na fase aguda da infecção	Casos fatais (%)	Nº de pacientes (%) – Tipo de crise convulsiva ou epiléptica apresentado
infant (Nateghian, A.; Anvari, S., 2020)			inclinação dos lábios e piscadelas e movimentos clônicos dos membros por alguns segundos.
Characteristic of COVID-19 infection in pediatric patients: early findings from two Italian Pediatric Research Networks (Parri, N. <i>et al.</i> , 2020)	2 (100) – Febre, crises convulsivas febris não classificadas (P1 e P2).	0 (0)	2 (100) – Crise não classificada (P1 e P2).
Status epilepticus as a first presentation of COVID-19 infection in a 3 years old boy; Case report and review the literature (Saeed, A.; Shorafa, E., 2020)	1 (100) – Febre, <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes, CTCGs, hipotensão, taquicardia, taquipneia.	0 (0)	1 (100) – Crises convulsivas repetidas induzidas por febre – <i>Status epilepticus</i> com sintomas motores predominantes (primeira apresentação). Secreção oral espumosa e movimento espasmódico de mãos e pés cerca de 30 minutos antes da admissão ao hospital. Na sala de emergência – Dois episódios de CTCGs que duraram 1 minuto com cerca de 5 minutos de intervalo. Em seguida, crises convulsivas repetidas. Na UCIP – Outra CTCG. Crises convulsivas não paravam, mesmo com tratamento.
COVID-19 Infection Presenting as Acute-Onset Focal Status Epilepticus (Swarz, J. A. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – <i>Status epilepticus</i> focal de início agudo, febre, náusea, vômito.	0 (0)	1 (100) – <i>Status epilepticus</i> focal de início agudo (com sintomas motores predominantes)
Epidemiologic and clinical characteristics of 10 children with coronavirus disease 2019 in Changsha, China (Tan, Y.-p.; Tan, B.-y.; Pan, J. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Febre, náusea, vômito, crises convulsivas febris não classificadas, lesão hepática, lesão renal, lesão miocárdica.	0 (0)	1 (100) – Crise não classificada
Severe cortical damage associated with COVID-19 case report (Zombori, L. <i>et al.</i> , 2020)	1 (100) – Tosse, febre, dispneia, sinais de sepse (choque séptico), lesão renal, rabdomiólise, ceratite óptica, insuficiência respiratória, hipóxia, SARA, taquicardia, taquipneia, <i>Status epilepticus</i> não convulsivo (sem sintomas motores predominantes).	0 (0)	1 (100) – <i>Status epilepticus</i> não convulsivo (sem sintomas motores predominantes) – DH25 – Desenvolveu um episódio de taquicardia com aperto de boca e dilatação pupilar. DH27 – Teve novos episódios de taquicardia e taquipneia. Após a repetição do EEG no DH31, outros episódios de crises epiléticas suspeitas persistiram durante a semana seguinte. Crises epiléticas de início tardio. Um monitoramento de EEG contínuo pode ter revelado <i>Status epilepticus</i> não convulsivo por um período de tempo maior do que o clinicamente aparente.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Siglas: CTCG(s) = Crise(s) tônico-clônica(s) generalizada(s), DHnº = dia de hospital nº, EEG = Eletroencefalograma, NR = Não relatado, P1, P2, ... = Paciente 1, Paciente 2, ..., PCR = Parada cardiorrespiratória, SARA = Síndrome da Angústia Respiratória Aguda, UCIP = Unidade de Cuidado Intensivo Pediátrico.

## APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO A – XXIX Congresso Brasileiro de Neurologia



PO 101148

### GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES AND MYOCLONIC SEIZURES AS THE FIRST SYMPTOM IN A CHRONIC RENAL TRANSPLANT PATIENT WITH COVID-19: A CASE REPORT

Nogueira BMG<sup>1,2</sup>; Rego CCS<sup>1,2</sup>; Andraus MEC<sup>1,2</sup>; Pereira VCSR<sup>1,2</sup>; Aguiar TS<sup>1,2</sup>; Souza JPBM<sup>1,2</sup>; Leon<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; <sup>2</sup>Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; <sup>3</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

\*E-mail: bmicgonza@gmail.com

**Case Presentation:** A 44-year-old, hypertensive and with chronic kidney disease and a kidney transplanted 13 years ago woman, was taken to the Emergency Department (ED) due to a first episode of bilateral tonic-clonic (BTC) seizure. She had fever and dyspnea and during the examination, she presented bilateral spontaneous and sound and tactile stimulus-induced myoclonic jerks in the upper and lower limbs and eyelids myoclonus that evolved to a second BTC seizure. A cranial computed tomography (CT) was normal and a chest CT showed ground-glass lesions. A nasopharyngeal swab RT-PCR testing was positive for SARS-CoV-2. An electroencephalogram performed in the ED showed only artifacts. Cerebral spinal fluid (CSF) analysis was negative for SARS-CoV-2. The abdominal and pelvic CT scans showed densification and blurring of the perirenal fat, evidencing peri-graft pyelonephritis. The patient evolved with worsening renal function and metabolic acidosis. She was treated with antibiotics and her clinical condition improved after the beginning of hemodialysis sessions and prescription of valproic acid. She remained stable throughout the hospital stay, without new seizures, and was discharged 39 days after admission. **Discussion:** Seizures are not common in patients with SARS-CoV-2 infection, and according to MAO et al. (2020), correspond to 0.5% of neurological manifestations. However, Anand et al. (2020a), in a multicenter study, described 8 cases of patients who had myoclonic seizures during infection, and in another study (2020b) 7 cases of patients with COVID-19 who had seizures, of which 5 had generalized BTC seizures, and 3 of the 7 cases had already history of prior epilepsy. Also, Abdulsalam; Abdulsalam; Shehab (2020) reported the case of a patient with generalized tonic-clonic status epilepticus as a possible initial manifestation of COVID-19. According to Asadi-Pooya (2020), several may be the causes for the onset of seizures in patients with COVID-19, such as hypoxia, central nervous system infection, cerebrovascular insults, organ failure, electrolyte and metabolic disturbances, as likely in the case reported here. **Final Comments:** Provoking factors for seizures in patients with COVID-19 may include electrolyte disturbances, metabolic factors, systemic illness, fever and possibly direct effects of the virus. Clinicians should be vigilant for the infection by SARS-CoV-2 in patients who present with seizures, which may precede respiratory symptoms.

## APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO B – XXX Congresso Brasileiro de Neurologia



### One more case report of a patient with COVID-19 and encephalopathy associated with possible Lance-Adams syndrome without cardiac arrest

Bruno Miceli Gonzalez Nogueira<sup>1</sup>; Cláudia Cecília da Silva Rêgo<sup>1,2</sup>; Maria Emilia Cosenza Andraus<sup>2</sup>; Valéria Coelho Santa Rita Pereira<sup>2</sup>; Tiago Silva Aguiar<sup>2</sup>; Jorge Paes Barreto Marcondes de Souza<sup>1,3</sup>; Soniza Vieira Alves-Leon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Translational Neuroscience Laboratory, Federal University of the State of Rio de Janeiro.

<sup>2</sup>Clementino Fraga Filho University Hospital, Federal University of Rio de Janeiro, Neurology Department, Epilepsy Center.

<sup>3</sup>Clementino Fraga Filho University Hospital, Federal University of Rio de Janeiro, Neurosurgery Department, Epilepsy Center.

Correspondence: sonizavieiraalvesleon@gmail.com

**Case Presentation:** A diabetic, hypertensive, with heart and chronic renal disease and ex-smoker 78-year-old man was admitted to the emergency department with acute dyspnea, sweating and fever. A chest CT scan revealed hypo-expanded lungs, atelectasis signs in the bilateral lower lung lobes, right pleural effusion and cardiomegaly. A new chest CT showed diffuse and bilateral ground-glass opacities and a nasopharyngeal swab RT-PCR for SARS-CoV-2 was positive. The patient evolved with lowering of consciousness level associated with left upper limb rapid and repetitive movements described as myoclonus. The electroencephalogram (EEG) showed a diffuse slowing, in the theta/delta range, and periods of generalized attenuation confirming an encephalopathy pattern. There is no previous cardiac arrest. The patient died a few weeks later, after clinical worsening and complications of his renal condition.

**Discussion:** We report a rare case of COVID-19 infected patient with severe hypoxia evolving with decrease of consciousness level and focal myoclonus. There are several studies in the literature showing the occurrence of *de novo* epileptic seizures in SARS-CoV-2 infection, which was not confirmed in this case (DELORME *et al.*, 2020; DIXON *et al.*, 2020; SOMANI *et al.*, 2020). On the other hand, Lance-Adams syndrome is associated with severe hypoxemic states of different etiologies and seems to be reported in very few COVID-19 patients. (MUDDASSIR *et al.*, 2021). **Final Comments:** The present case is representative about the severe outcome associated to nervous system involvement and includes the COVID-19 hypoxemic state among the differential diagnosis of Lance-Adams syndrome without previous cardiac arrest. Biological mechanism associated with the severe outcome is still a challenge to be understood and this report may contribute adding up to a few cases describing so far.