

Covid-19 e suas repercussões no sistema nervoso: uma revisão narrativa da literatura

Covid-19 and the repercussions to the nervous system: a literature narrative review

Abdeel Roberto Alves da Silva^a, Anna Myrna Jaguaribe de Lima^{b*}

^a Departamento de Biologia, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife - PE, Brasil.

^b Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal. Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife - PE, Brasil.

* Correspondência: anna.myrna@ufrpe.br

RESUMO

Introdução: A COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, pertence à família dos betacoronavírus, e seus sintomas são semelhantes aos da gripe causada pelo vírus influenza, com o pulmão sendo o principal órgão afetado. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura sobre a fisiopatologia da COVID-19, suas repercussões e sequelas no sistema nervoso. **Fonte de dados:** A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Scielo e Web of Science entre julho e outubro de 2020. As palavras-chave utilizadas foram: "sistema nervoso e COVID-19", "sistema nervoso e COVID-19 e fisiopatologia", "complicações neurológicas e COVID-19", "associações neurológicas e COVID-19". **Síntese de dados:** Houve o surgimento de sintomas e comprometimento do sistema nervoso em pacientes após a infecção por SARS-CoV-2. Esses sintomas foram comumente divididos em: comprometimento do sistema nervoso central (SNC), do sistema nervoso periférico e da musculatura esquelética. Estudos apontam a cefaleia como a principal manifestação neurológica, assim como o comprometimento do paladar e olfato. **Conclusão:** Apesar de existirem evidências de neuroinvasão e neurotropismo decorrentes da infecção por SARS-CoV-2, são necessários estudos complementares para uma melhor determinação das manifestações neurológicas centrais e periféricas associadas à COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, belongs to the family of beta-coronaviruses, and its symptoms are similar to those of influenza virus flu, with the lungs being the main affected organ. **Objective:** To conduct a literature review on the pathophysiology of COVID-19, its repercussions, and sequelae in the nervous system. **Data sources:** The research was conducted on the PubMed, ScienceDirect, Scielo, and Web of Science databases between July and October 2020. The keywords used were: "nervous system and COVID-19", "nervous system and COVID-19 pathophysiology", "neurological complications and COVID-19", "neurological associations and COVID-19." **Data synthesis:** Symptoms and involvement of the nervous system emerged in patients after SARS-CoV-2 infection. These symptoms were commonly divided into central nervous system (CNS) involvement, peripheral nervous system involvement, and skeletal muscle involvement. Studies indicate headache as the main neurological manifestation, as well as impaired taste and smell. **Conclusion:** Despite evidence of neuroinvasion and neurotropism resulting from SARS-CoV-2 infection, further studies are needed to better determine the central and peripheral neurological manifestations associated with COVID-19.

HISTÓRICO DO ARTIGO

Enviado: 04 abril 2021

Aceito: 08 maio 2023

Publicado: 13 setembro 2023

PALAVRAS-CHAVE

COVID-19; Sistema nervoso; manifestações neurológicas; neurotropismo

KEYWORDS

COVID19-19; Nervous system; Neurological manifestations; Neurotropism

Introdução

O primeiro caso da Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo coronavírus tipo 2 (SARS-CoV-2) foi documentado no final de dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China¹. Desde então, o vírus infectou aproximadamente 765 milhões de pessoas e causou mais de 6 milhões de mortes até meados de maio de 2023, quando foi classificado como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em março de 2020. A pandemia se estendeu até maio de 2023, quando a OMS declarou o fim da pandemia em todo o planeta².

O vírus SARS-CoV-2 pertence à família dos betacoronavírus, tendo sua origem associada aos morcegos. É semelhante ao vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-1), que atingiu aproximadamente 8.000 indivíduos, apresentando uma taxa de mortalidade de 10%. Outro tipo de coronavírus foi responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), que infectou 2.500 indivíduos, com uma taxa de mortalidade de 35%³. A COVID-19 apresenta sintomas semelhantes à gripe causada pelo vírus influenza, sendo o pulmão o principal órgão afetado. Comumente, pacientes infectados por COVID-19 apresentam sintomas como febre, tosse e dispneia. Além disso, já se sabe que o sistema respiratório não é o único afetado^{4, 5}. Os

sintomas da COVID-19 envolvem o sistema nervoso, circulatório, renal, gastrointestinal, hepático, entre outros. Estudos recentes demonstram que a família dos coronavírus possui certo tropismo pelo sistema nervoso central⁶.

Desta forma, o objetivo do trabalho foi realizar uma análise sobre a fisiopatologia da COVID-19, suas potenciais repercussões e sequelas relacionadas ao sistema nervoso.

Métodos

O estudo consiste em uma revisão narrativa com o objetivo de identificar artigos científicos sobre o impacto do SARS-CoV-2 no sistema nervoso. A pesquisa foi limitada a artigos escritos em inglês, português e espanhol. Foram consultadas as bases de dados Pubmed, Science Direct, Scielo e Web of Science. As seguintes palavras-chave foram utilizadas: "nervous system and COVID-19", "nervous system and COVID-19 and pathophysiology", "neurological complications and COVID-19", "neurological associations and COVID-19". Além disso, alguns estudos foram identificados manualmente para incluir pesquisas adicionais. O período de coleta dos artigos compreendeu de julho de 2022 a maio de 2023.

Inicialmente, foram identificados um total de 144 artigos. Em uma segunda análise, foram encontrados 124 artigos referentes aos anos de 2021 a 2023. Em seguida, os artigos foram lidos, destacando aqueles que apresentavam amostras ou dados relacionados a pacientes que manifestaram uma ou mais condições neurológicas. As revisões encontradas nas bases de dados utilizadas foram excluídas. Os critérios de inclusão foram: amostras com indivíduos de idade igual ou superior a dezoito anos, dados referentes a sintomas ou complicações neurológicas e dados qualitativos relacionados às complicações neurológicas.

Resultados

Fisiopatologia

Diversos estudos apontam que a infecção por SARS-CoV-2 pode afetar o sistema nervoso, embora não seja

um vírus neurotrópico, sintomas e distúrbios neurológicos são apontados em estudos. A encefalite, resultante da SARS-CoV-2 é destacada em alguns relatos isolados, evidenciando o potencial neuro invasivo do vírus^{7,8,9}.

Anormalidades em ressonância magnética (RM) do cérebro foram observadas em 12 pacientes de um total de 27, que apontaram o aumento no sinal do fluido cortical, durante a RM por recuperação de inversão atenuada com fluidos (FLAIR), além de anormalidades da RM por FLAIR na substância branca subcortical e profunda¹⁰. Em outro estudo com 27 indivíduos em estado crítico e ventilação mecânica, 11 pacientes realizaram RM e destes, 10 apresentaram quadro de leucoencefalopatia, também foram observadas micro hemorragias, com no máximo 3mm de tamanho¹¹.

Tabela 1. Principais fisiopatológicas relacionadas ao vírus SARS-CoV-2.

Autores	Ano	Fisiopatologia
De Felice, et al ⁴	2020	Resume a compreensão do impacto do SARS-CoV-2 no SNC.
Butowt & Bilinska ⁶	2020	Epitélio olfatório da cavidade nasal como local provável de maior ligação do SARS-CoV-2; respostas imunológicas rápidas dos neurônios receptores olfatórios nas fases iniciais da doença.
Corad-Artal ⁸	2020	Mutações em genes específicos que aumentam a virulência do SARS-CoV-2, neurotropismo com o sistema nervoso e interação entre o vírus e o hospedeiro
Straburzníski	2023	Cefaleia como o sintoma mais prevalente na COVID-19, relacionando principais fisiopatologias associadas ao sintoma.
Heneka, et al ¹⁵	2020	Resume a compreensão dos sintomas e fisiopatologia até ao dado momento de sua publicação
Ng Kee Kwong, et al ¹⁶	2020	Relaciona evidências recentes sobre a fisiopatologia do COVID-19 e sua relação com o sistema nervoso.
Chigr, et al ¹⁷	2020	Investiga o papel de estruturas do tronco cerebral que estão localizadas no bulbo raquidiano envolvidos na ingestão de alimento e possíveis vias que o SARS-CoV-2 usa para chegar ao tronco cerebral.
Kulakowska	2023	Distúrbios neurológicos e psiquiátricos mais comuns em pacientes com COVID-19 e suas fisiopatologias
Kotfis el al ¹⁹	2020	SARS-CoV-2 como potencial neuro-invasivo em casos de delírio.
Abboud et al ²¹	2020	Sugere movimento do vírus para o cérebro através do bulbo olfatório e possível uso da ACE2 para entrar na célula a partir da proteína pico do SARS-CoV-2 Capacidade de infectar macrófagos e células da glia
Baig, et al ²²	2020	Aponta a densidade da expressão de ACE2 no SNC e a interação que há entre hospedeiro-vírus e relaciona-os com patogênese.
Serrano-Castro et al ²³	2020	Tempestade de citocinas ocasionadas por SARS-CoV-2; Doença neuro degenerativas de origem neuro inflamatória.

Sintomas

Pacientes relatam: dores de cabeça, confusão, perda total ou parcial do paladar, perda total ou parcial do olfato, entre outros, assim como alguns distúrbios neurológicos, sendo eles, a encefalopatia, acidente vascular cerebral (AVC), convulsões, entre outros. O sintoma mais comumente mencionado por pacientes ou relatado em estudos é a dor de cabeça, classificada como cefaleia aguda atribuída à infecção viral sistêmica, afetando aproximadamente 22% a 72% dos indivíduos, com a maioria dos estudos prospectivos relatando uma prevalência de 60% a 70%¹².

Um estudo avaliando dados de 905 indivíduos com dor de cabeça relacionada ao COVID-19 mostrou que 31,1% dos pacientes ainda apresentavam dor de cabeça após um mês, 16,8% após três meses e 16% após nove meses. Esses números foram ligeiramente menores em uma meta-análise recente: 47,1% durante a fase aguda, 10,6% em três meses¹³.

Diversos estudos apontam que a infecção por SARS-CoV-2 pode afetar o sistema nervoso, desencadeando sintomas e distúrbios neurológicos, embora não seja um

vírus neurotrópico. A encefalite resultante da infecção por SARS-CoV-2 é destacada em alguns relatos isolados, evidenciando o potencial neuro invasivo do vírus^{7,8,9}.

Em Wuhan, um estudo realizado com 214 pacientes, destacou as principais manifestações neurológicas em pacientes diagnosticados com a COVID-19. Dentre o total, 78 (36,4%) apresentaram uma ou mais manifestações neurológicas⁵. Os sintomas foram classificados em acometimento do sistema nervoso central (SNC), do sistema nervoso periférico (SNP) e da musculatura esquelética. Sintomas como ansiedade, dor de cabeça, sonolência, comprometimento do paladar, entre outros, foram notificados e investigados.

Em outro estudo realizado com 417 pacientes, foram destacadas disfunções olfativas e gustativas graves relacionadas ao SARS-CoV-2. Dentre eles, 357 (85,6%) apresentaram disfunção olfatória relacionada ao vírus, sendo que 284 (79,6%) apresentaram perda parcial do olfato. Quanto às disfunções gustativas, um total de 342 pacientes (88,8%) relataram deficiência em quatro modalidades de sabor: salgado, doce, amargo e azedo¹⁴.

Em um estudo com 304 pacientes positivos para

SARS-CoV-2 na China, observou-se uma baixa incidência de convulsões¹⁵. Apesar de haver relatos isolados de pacientes apresentando este quadro clínico, também há

uma baixa incidência de doenças cerebrovasculares agudas, como acidente vascular cerebral e hemorragia cerebral.

Tabela 2. Principais sintomas e complicações descritos em pacientes infectados por SARS-Cov-2.

Autores	Ano	Local de estudo	Amostra	Sexo	Sintomas	Complicações
Mao et al ¹	2020	Wuhan, China	214	Masculino e Feminino	<ul style="list-style-type: none"> Tontura Dor de cabeça Consciência prejudicada Pequeno comprometimento do paladar Pequeno comprometimento do olfato Dor no nervo 	<ul style="list-style-type: none"> Doenças cerebrovasculares agudas (acidente vascular cerebral e hemorragia cerebral) Ataxia Convulsões Imunossupressão
Filatov et al ³	2020	EUA	1	Masculino	<ul style="list-style-type: none"> Dor de cabeça Tosse Febre 	<ul style="list-style-type: none"> Encefalopatia
Kandemirli et al ⁵	2020	~	749	Masculino e Feminino	<ul style="list-style-type: none"> Estado mental alterado 	<ul style="list-style-type: none"> Restrição da difusão cortical Leptomeninge Anormalidade subcorticais Acidente vascular cerebral Encefalite
Moriguchi et al ⁷	2020	Japão	1	Masculino	<ul style="list-style-type: none"> Dor de cabeça Fadiga Febre Faringite 	<ul style="list-style-type: none"> Meningite viral/ encefalite
Duong et al ¹⁰	2020	Los Angeles, Estados Unidos	1	Feminino	<ul style="list-style-type: none"> Dor de cabeça Febre 	<ul style="list-style-type: none"> Encefalopatia
Lu et al ¹¹	2020	Hubei, Sichuan e Chongqing, China	304	Masculino e feminino	<ul style="list-style-type: none"> Delírio Alteração do nível de consciência (coma) 	<ul style="list-style-type: none"> Doenças cerebrovascular aguda
Radmanesh et al ²⁴	2020	Nova Iorque, Estados Unidos	27	Masculino e feminino	<ul style="list-style-type: none"> Não informado 	<ul style="list-style-type: none"> Leucoencefalopatia difusa Microhemorragias
Oxley et al ²⁵	2020	Nova Iorque, Estados Unidos	5	Masculino e feminino	<ul style="list-style-type: none"> Tosse Dor de cabeça 	<ul style="list-style-type: none"> Acidente vascular cerebral isquêmico

Sequelas

Em um primeiro estudo, cinco indivíduos apresentaram derrame isquêmico e um hemorrágico, representando cerca de 3% dos pacientes avaliados⁵. Em um segundo estudo, três de treze (23%) pacientes apresentaram derrame isquêmico¹⁶.

É importante destacar o quadro de encefalopatia em pacientes diagnosticados com COVID-19, visto que há relatos de casos que apontam o desenvolvimento desse quadro durante a infecção viral. Em um estudo, um homem de 74 anos com histórico de fibrilação atrial, AVC, doença de Parkinson e doença pulmonar obstrutiva foi submetido a exames após alteração do estado mental, sendo diagnosticado com encefalopatia, apresentando incapacidade de fala e falta de resposta a comandos¹⁷.

Também há relatos isolados de complicações decorrentes da infecção por COVID-19. Por exemplo, o caso de uma jovem de 41 anos que apresentou agravamento da encefalopatia com desorientação e alucinações⁸, e o caso de um jovem de 24 anos que apresentou sintomas característicos como febre, dor de cabeça, fadiga generalizada e faringite, e teve

agravamento por meningite/encefalite⁹. Convulsões, embora incomuns, também foram relatadas como uma complicação da infecção pelo SARS-CoV-2.

Discussão

Houve relatos de pacientes a respeito de dores de cabeça, confusão, perda total ou parcial do paladar, perda total ou parcial do olfato, entre outros, demonstrando que a COVID-19 pode aumentar o risco de desenvolver sintomas neurológicos^{14,15}. Há uma maior frequência de sintomas relacionados ao sistema nervoso central (SNC), que ocorrem no início da doença, com um tempo médio de um a dois dias para o surgimento dos primeiros sintomas¹⁵.

Quanto aos distúrbios olfativos, eles são comumente observados em pacientes durante o período agudo da COVID-19, e supõe-se que a principal causa possa ser a depleção de células sustentaculares causada pelo vírus SARS-CoV-2^{16,17}.

Portanto, o possível comprometimento do sistema nervoso decorrente do SARS-CoV-2 levou a estudos sobre

neuro invasão e neurotropismo, buscando compreender a capacidade do vírus de penetrar e replicar-se em células do tecido nervoso. O SARS-CoV-2 é um vírus que utiliza diversas formas para infectar o corpo humano. Sua entrada na célula hospedeira é mediada pela ligação com o receptor da enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA2), sendo a proteína S do SARS-CoV-2 altamente afim à ECA2¹⁸.

Já em relação à dor de cabeça, esse sintoma pode anunciar complicações graves, como a encefalite relatada em estudos. Tais condições podem ser difíceis de reconhecer durante a COVID-19, especialmente se a dor de cabeça for inicialmente a única queixa¹⁹.

Contudo, os mecanismos que alteram o funcionamento ou a estrutura cerebral na COVID-19 ainda não estão determinados, assim como as lesões nas células endoteliais causadas pelo vírus, que podem levar a síndromes cerebrovasculares. Por meio da análise de RT-PCR (reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa), foi constatado que é comum a ausência do vírus no exame do líquido cefalorraquidiano (LCR). A ausência do vírus nos exames de LCR, apesar de evidenciar inflamações, reforça a possibilidade de a encefalite ocorrer sem a invasão direta do SARS-CoV-2³. Quanto aos sintomas ou manifestações neurológicas relativas a COVID-19 costumam ser frequentes em indivíduos que apresentam comorbidades associadas, como disfunção renal e hepática²⁰.

É importante ressaltar que os mecanismos fisiopatológicos que levam às disfunções olfativas e gustativas em pacientes diagnosticados precisam ser melhor descritos. Apesar de estudos relatarem ocorrência de derrame isquêmico em pacientes mais velhos, com maior presença de comorbidades como diabetes, hipertensão, entre outros, ainda existem casos de AVC em jovens infectados pelo SARS-CoV-2²⁰.

Há evidências de neuro invasão e neurotropismo decorrente da infecção por SARS-CoV-2, contudo, é preciso haver estudos complementares quanto às manifestações neurológicas centrais e periféricas associadas à COVID-19.

Considerações finais

A revisão narrativa da literatura fornece dados acerca das repercussões e as principais sequelas relacionadas ao SARS-Cov-2, com estudos destacando diversas manifestações neurológicas e possíveis sequelas: encefalite, leucoencefalite, meningite, derrame isquêmico e hemorrágico. Quanto aos sintomas, à cefaleia foi comumente citada, assim como, o comprometimento do paladar e do olfato, recorrentes no início da infecção, podendo se estender por dias ou semanas, após o contato com o vírus, evidenciando assim possíveis manifestações neurológicas observadas em paciente positivo para COVID-19. Apesar dos estudos já apresentados, sugere-se que pesquisas acompanhando a evolução destes pacientes, aprofundando o conhecimento sobre as repercussões e as sequelas neurológicas em longo prazo decorrentes da COVID-19.

Conflito de interesses

Os autores declararam não haver nenhum potencial conflito de interesse.

Financiamento

Não houve qualquer financiamento e nem fornecimento de equipamento e materiais.

Referências

1. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
2. Organização mundial da saúde. (2023) folha informativa COVID-19. Retirado de: <www.paho.org/pt/covid>
3. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020 Mar 21;12(3):e7352. doi: 10.7759/cureus.7352.
4. De Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, Munoz DP, Ferreira ST. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends Neurosci.* 2020 Jun;43(6):355-357. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.004.
5. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, Kara S, Akinci C, Kaya D, et al. Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection. *Radiology.* 2020 Oct;297(1):E232-E235. doi: 10.1148/radiol.2020201697.
6. Bilinska K, Butowt R. Anosmia in COVID-19: A Bumpy Road to Establishing a Cellular Mechanism. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Aug 5;11(15):2152-2155. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00406.
7. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
8. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol.* 2020 May 1;70(9):311-322. English, Spanish. doi: 10.33588/rn.7009.2020179.
9. Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol.* 2020 Jul;88(1):1-11. doi: 10.1002/ana.25807.
10. 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 Behav Immun.* 2020 Jul;87:33. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.024.
11. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia.* 2020 Jun;61(6):e49-e53. doi: 10.1111/epi.16524.
12. Straburzyński M, Kuca-Warnawin E, Waliszewska-Prosół M. COVID-19-related headache and innate immune response - a narrative review. *Neurol Neurochir Pol.* 2023;57(1):43-52. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0049.
13. Caronna, E., Ballvé, A., Llauradó, A., Gallardo, V. J., María Arítón, D., Lallana, S, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia.* 2020 Nov;40(13):1410-1421. doi: 10.1177/0333102420965157.
14. Guan W, Ni Z., Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
15. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020 Jun 4;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3.
16. Ng Kee Kwong KC, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci.* 2020 Jul;77:13-16. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.124.
17. Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Jun 3;11(11):1520-1522. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00265.
18. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the

- novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):457-460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
19. Kułakowska A. SARS-CoV-2 and the nervous system. *Neurol Neurochir Pol*. 2023;57(1):3-7. doi: 10.5603/PJNNS.2023.0016.
 20. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020 Apr 28;24(1):176. doi: 10.1186/s13054-020-02882-x.
 21. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg*. 2020 Aug;140:49-53. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.193
 22. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Apr 1;11(7):995-998. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00122.
 23. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Reyes-Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar-Castillo MJ, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic? *Neurologia (Engl Ed)*. 2020 May;35(4):245-251. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.002.
 24. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, Raz E, Loh JP, Hagiwara M, et al. COVID-19-associated Diffuse Leukoencephalopathy and Microhemorrhages. *Radiology*. 2020 Oct;297(1):E223-E227. doi: 10.1148/radiol.2020202040.
 25. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.