

Complicações Neurológicas oriundas da infecção por SARS-CoV-2: uma revisão da literatura

*Neurological complications from SARS-CoV-2 infection:
a literature review*

Complicaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2: una revisión de la literatura

Vinicius Faustino Lima de Oliveira¹, Elane de Nazaré Magno Ferreira²

1. Discente de Medicina da Universidade Federal do Amapá – UNIFAP. Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde – DCBS. Macapá-AP, Brasil.

2. Biomédica (UFPA), Doutora em Neurociências (UNIFESP), Professora de Histologia e Fisiopatologia no curso de Medicina, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), Macapá-AP, Brasil.

Resumo

Introdução. A COVID-19 é causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), que teve seus primeiros casos relatados em dezembro de 2019. O vírus apresenta material genético constituído de RNA de fita simples. SARS-CoV-2 apresenta capacidade de invasão de tecidos que não estão contidos no sistema respiratório e a invasão do sistema nervoso central vêm sendo documentada na literatura. **Objetivos.** Apontar os sintomas e complicações neurológicas relatados em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. **Método.** A pesquisa foi realizada nas bases de dados PUBMED, EMBASE e Google Acadêmico sem restrição de idiomas. Houve a combinação das palavras-chave "covid-19", "neurology" e "SARS-CoV-2". **Resultados.** Febre estava presente em 48,14% dos pacientes, paresias em 40,74% e estado mental alterado em 33,33% dos indivíduos. Distúrbios do olfato e do paladar estão presentes em 14,81% dos casos. Afasia foi descrita em 7,40% dos pacientes, disartria em 25,92%, ataxia 14,81% e hemiplegia em 22,22% dos casos. Ademais, 48,14% sofreram algum tipo de acidente vascular cerebral (AVC), enquanto 25,92% cursaram com Síndrome de Guillain Barré (SGB) e 14,81% evoluíram com encefalite. **Conclusão.** Ainda há poucas evidências que permitam afirmar com precisão quais são os mecanismos exatos de invasão do tecido nervoso, mas já se tem a evidência que esse processo existe.

Unitermos: COVID-19; SARS-Cov-2; neurologia, Sistema nervoso

Abstract

Introduction. COVID-19 is caused by coronavirus 2 of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2), which had its first cases reported in December, 2019. The virus presents genetic material constituted with single-stranded RNA. SARS-CoV-2 has the ability to invade tissues that are not contained in the respiratory system and the central nervous system invasion has been documented in the literature. **Objectives.** To point out the neurological symptoms and complications reported in patients infected with SARS-CoV-2. **Method.** The research was conducted in PUBMED, EMBASE and Google Scholar without language restriction. There was the combination of the keywords "covid-19", "neurology" and "SARS-CoV-2". **Results.** Fever was present in 48.14% of patients, paresis in 40.74% and altered mental status in 33.33% of individuals. Smell and taste disorders are present in 14.81% of cases. Aphasia was described in 7.40% of patients, dysarthria in 25.92%, ataxia 14.81%, and hemiplegia in 22.22% of cases. In addition, 48.14% suffered some type of stroke, while 25.92% had Guillain Barré Syndrome (GBS) and 14.81% developed encephalitis. **Conclusion.** There is still few evidence to accurately state the exact mechanisms of nervous tissue invasion, but there is already evidence that this process exists.

Keywords: COVID-19; SARS-Cov-2; neurology, nervous system

Resumen

Introducción. COVID-19 es causada por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), que tuvo sus primeros casos notificados en diciembre de 2019. El virus presenta material genético constituido con ARN de una sola cadena. SARS-CoV-2 tiene la capacidad de invadir tejidos que no están contenidos en el sistema respiratorio y la invasión del sistema nervioso central se ha documentado en la literatura. **Objetivos.** Señalar los síntomas neurológicos y las complicaciones notificadas en pacientes infectados con SARS-CoV-2. **Método.** La investigación se llevó a cabo en pubmed, EMBASE y Google Scholar sin restricciones de idioma. Hubo la combinación de las palabras clave "covid-19", "neurología" y "SARS-CoV-2". **Resultados.** La fiebre estuvo presente en el 48,14% de los pacientes, la paresia en el 40,74% y alterada el estado mental en el 33,33% de los individuos. Los trastornos del olfato y del gusto están presentes en el 14,81% de los casos. La afasia se describió en el 7,40% de los pacientes, la disartria en el 25,92%, la ataxia el 14,81% y la hemiplejía en el 22,22% de los casos. Además, el 48,14% sufrió algún tipo de accidente cerebrovascular, mientras que el 25,92% padecía el Síndrome de Guillain Barré (SGB) y el 14,81% desarrollaban encefalitis. **Conclusión.** Todavía hay poca evidencia para indicar con precisión los mecanismos exactos de invasión de tejido nervioso, pero ya hay evidencia de que este proceso existe.

Palabras clave: COVID-19; SARS-Cov-2; neurología, sistema nervioso

Trabalho realizado na Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), Macapá-AP, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 14/06/2020

Aceito em: 05/10/2020

Endereço de correspondência: Elane NM Ferreira. Av. Um, 183. Residencial Camapá, casa D. Bairro Jardim Marco Zero. CEP 68903-345. Macapá-AP, Brasil. Email: elanemagno@gmail.com

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é a doença resultante da infecção pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), que teve seus primeiros casos na China em dezembro de 2019¹. O vírus apresenta material genético constituído de uma fita simples de RNA de β -coronavírus, com alto grau de similaridade com o SARS-CoV^{2,3}.

A infecção pelo SARS-CoV-2 não se restringe apenas aos órgãos do sistema respiratório e a capacidade de invasão aos tecidos neurológicos tem sido amplamente descrita na literatura, e é mais frequente em casos graves da doença e em indivíduos idosos⁴⁻⁶. Mao *et al* (2020), em um estudo retrospectivo usando prontuários de pacientes de hospitais

localizados em Wuhan e que desenvolveram a COVID-19, relatam que cerca de 36% dos pacientes infectados cursam com manifestações relacionadas ao sistema nervoso central (SNC)⁷.

O presente estudo tem por objetivo apontar os sinais, sintomas e complicações neurológicas relatados em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

MÉTODO

O estudo consiste em uma revisão da literatura, na qual foram incluídos artigos científicos publicados em revistas indexadas, que traziam como tema principal o acometimento neurológico pelo SARS-CoV-2, mediante a aplicação do processo metodológico de identificar, triar, eleger e incluir.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PUBMED, EMBASE e Google Acadêmico sem restrição de idiomas. Houve a combinação das palavras-chave "covid-19", "neurology" e "SARS-CoV-2", concomitante a aplicação de um filtro temporal restringindo os trabalhos produzidos no ano de 2020 e que foram publicados até o dia 30 de maio.

RESULTADOS

As buscas na literatura resultaram na inclusão de 13 artigos que reportavam associação do Sars-CoV-2 com o sistema nervoso por meio de sinais, sintomas e complicações neurológicas. Esses artigos continham o relato de caso de 27

pacientes no total. O sintoma mais comum relatado foi febre, presente em 48,14% dos pacientes, seguido por paresias em 40,74% e estado mental alterado em 33,33% dos indivíduos. Distúrbios do olfato e do paladar estão presentes em 14,81% dos casos. Afasia foi descrita em 7,40% dos pacientes, disartria em 25,92%, ataxia 14,81% e hemiplegia em 22,22% dos casos.

Outros sintomas relevantes presentes foram: hemianopsia homônima (7,4%), dor de cabeça (7,4%), rigidez nuchal (7,4%), inapetência (7,4%), convulsão (7,4%), alodinia distal (3,7%) e síncope (3,7%). A média de idade de pacientes em que o SARS-CoV-2 gerou sintomas neurológicos foi de 55,6 anos. O paciente mais velho desse estudo foi descrito por Avula e colaboradores (2020) e tinha 88 anos, e evoluiu com AVC⁸, enquanto o paciente mais jovem possui 24 anos de idade, teve encefalite e foi descrito por Moriguchi *et al* (2020)⁹.

Quanto aos acometimentos neurológicos relatados na literatura em pacientes infectados com o SARS-CoV-2 que tiveram repercussões neurológicas, 48,14% sofreram algum tipo de acidente vascular cerebral (AVC), enquanto 25,92% cursaram com Síndrome de Guillain Barré (SGB) e 14,81% evoluíram com encefalite. Muhammad e colaboradores (2020), relataram um caso de aneurisma e hemorragia subaracnóidea¹⁰.

Quadro 1. Mostra os principais achados neurológicos de pacientes com SARS-CoV-2 por artigo analisado neste estudo.

Artigo	Nº de casos	Caso	Sinais e sintomas neurológicos	Complicação Neurológica	Idade (anos)	Referência
Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19	01	01	Febre, mialgia, estado mental alterado, rigidez nuchal, sinal de Kernig e Brudzinski positivos	Encefalite	-	Ye 2020 ¹¹
COVID-19 presenting as stroke	04	01	Febre, estado mental alterado, vômito e ingestão oral reduzida	AVC	73	Avula 2020 ⁸
		02	Febre, hemiparesia esquerda, disartria, inapetência	AVC	83	
		03	Estado mental alterado, hemiplegia esquerda e afasia	AVC	80	
		04	Fraqueza e dormência no braço direito e afasia	AVC	88	
Severe brain haemorrhage and concomitant COVID-19 Infection: A neurovascular complication of COVID-19	01	01	Estado mental alterado	Hemorragia subaracnóidea, aneurisma intracraniano	60	Muhammad 2020 ¹⁰
A Case of COVID-19 Encephalitis	01	01	Febre e síncope	Encefalite	40	Huang 2020 ¹²
Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report	01	01	Febre, tetraparesia e paresia facial bilateral	SGB	65	Sedaghat 2020 ¹³
Guillain-Barré Syndrome as a Complication of SARS-CoV-2 Infection	01	01	Paraparesia, alodinia distal e constipação	SGB	70	Coen 2020 ¹⁴

SGB – Síndrome de Guillain Barré. AVC – Acidente Vascular Cerebral

Quadro 1 (cont.). Mostra os principais achados neurológicos de pacientes com SARS-CoV-2 por artigo analisado neste estudo.

Coexistence of Covid-19 and Acute Ischemic Stroke Report of Four Cases	04	01	Paresia facial esquerda, disartria, hemiparesia esquerda e febre	AVC	45	Tunç 2020 ¹⁵
		02	Disartria, hemiparesia direita e febre	AVC	67	
		03	Estado mental alterado, disartria e hemiparesia direita	AVC	72	
		04	Febre, hemi-hipoestesia e ataxia	AVC	77	
Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young	05	01	Hemiparesia, hemiplegia do lado esquerdo, hemianopsia homônima, disartria e déficit sensorial	AVC	33	Oxley 2020 ¹⁶
		02	Estado mental alterado, disfasia, hemiplegia no lado direito, disartria e déficit sensorial	AVC	37	
		03	Estado mental alterado, hemianopsia homônima esquerda, hemiplegia no lado esquerdo e ataxia	AVC	39	
		04	Estado mental alterado, disfasia e hemiplegia no lado direito	AVC	44	
		05	Estado mental alterado, hemiplegia à esquerda e disartria	AVC	49	

SGB – Síndrome de Guillain Barré. AVC – Acidente Vascular Cerebral

Quadro 1 (cont.). Mostra os principais achados neurológicos de pacientes com SARS-CoV-2 por artigo analisado neste estudo.

Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2	05	01	Febre, ageusia, quadriplegia e parestesia dos membros superiores	SGB	-	Toscano 2020 ¹⁷
		02	Febre, diplegia facial, Tetraplegia generalizada, areflexia, parestesia e ataxia	SGB	-	
		03	Febre, tetraparesia e areflexia	SGB	-	
		04	Hiposmia, tetraparesia e ataxia	SGB	-	
		05	Ageusia, anosmia e paraplegia	SGB	-	
Paciente con clínica neurológica como única manifestación de infección por SARS-CoV-2	01	01	Tontura, anosmia e ageusia	-	-	Pellitero 2020 ¹⁸
A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2	01	01	Dor de cabeça, febre, convulsões e rigidez nuchal	Encefalite	24	Moriguchi 2020 ⁹
Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia	01	01	Anosmia e disgeusia	-	25	Politi 2020 ¹⁹
Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020	01	01	Dor de cabeça, febre e convulsão	Encefalite	41	Duong 2020 ²⁰

SGB – Síndrome de Guillain Barré. AVC – Acidente Vascular Cerebral

DISCUSSÃO

Mecanismos de invasão do SNC pelo SARS-CoV-2

Embora já se tenha encontrado o SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano e tecido encefálico de pacientes com a COVID-19^{4,7}, não se tem até o momento a elucidação de como ocorre a invasão dos tecidos nervosos pelo vírus. Acredita-se que possa ocorrer por via transsináptica em células nervosas infectadas, via bulbo olfatório, endotélio vascular infectado ou por leucócitos que migram através da barreira hematoencefálica (BHE)⁶.

A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) foi identificada como o receptor do SARS-CoV-2 no organismo, esta interage a partir da proteína spike (S), por meio do domínio de ligação da proteína S. Células nervosas possuem ECA2 e, portanto, são passíveis de infecção pelo vírus. A ligação do SARS-CoV-2 aos receptores ECA2 na membrana celular é mediada pela proteína spike 1 (S1)^{2,3,7}. O SARS-CoV-2, possui subunidades S1 e S2, com função de interagir e efetuar a ligação em receptores celulares. O resíduo lisina 31 do receptor ECA2 reconhece com muita afinidade o sítio ativo de ligação ao receptor, que possui um resíduo 394 da glutamina. Com a interação uma mudança espacial na proteína spike ocorre e a invasão é concretizada. A ligação de S1 com ECA2 é primordial, mas o domínio S2 é o encarregado da fusão à membrana celular e invasão viral, com consequente ativação de proteases celulares como a transmembranar serina 2 (TMPRSS2). No meio intracelular, após um processo de tradução de proteínas, ocorre quebra

destas para a formação de peptídeos não estruturais. Por fim, a montagem dos novos vírus é efetuada pelo Complexo de Golgi e retículo endoplasmático, com formação de vesículas e exocitose^{3,21-24}.

Uma das hipóteses prováveis da disseminação para tecidos secundários, como o nervoso, é a propagação de forma retrógrada, que consiste na infecção via transináptica através do bulbo olfatório. É baseada na ideia de invasão de nervos periféricos com deslocamento do vírus até alcançar o sistema nervoso central (SNC). Nesse caso, acredita-se que o vírus se liga a estrutura de transporte dos neurônios, os microtúbulos, e seja secretado no espaço sináptico por intermédio da formação de vesículas. No caso do bulbo olfatório, acredita-se que a invasão ao SNC ocorre pela placa cribriforme do osso etmoide^{6,21,25}. Outra hipótese seria a invasão de estruturas bulbares relacionadas à respiração como os núcleos ambíguo e do trato solitário²¹. Estudos recentes, sugerem que células tronco olfativas são portadoras da ECA2, enquanto terminações nervosas da cavidade nasal não, o que significa que não há invasão através de nervos olfatórios e a anosmia é consequência da invasão das células portadoras da ECA2⁵.

Outra forma sugerida de disseminação é via sanguínea, na qual leucócitos e endotélio vascular são infectados. Células endoteliais em vários tecidos do organismo expressam a ECA2, e autópsias de indivíduos mortos pela COVID-19 evidenciam endocitose e exocitose de partículas virais no SNC por células epiteliais^{6,25}. Os linfócitos T podem

ser infectados pelo SARS-CoV-2. Nesse contexto, a inflamação sistêmica causada pela COVID-19 causa um aumento de permeabilidade da BHE, o que permite que células T infectadas penetrem-na em um processo denominado Cavalo de Troia⁶. No SNC, monócitos infectados causam neuroinflamação por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias com posterior ativação e recrutamento microglial ao sítio de inflamação^{5,6,25}.

Manifestações neurológicas da COVID-19

Estudos com pacientes falecidos em decorrência da COVID-19 apontam degeneração neuronal e edema cerebral. A dor de cabeça é um dos sintomas relatados pelos infectados pela COVID-19²¹. A relação fisiopatológica existente entre a COVID-19 e a dor de cabeça ainda não está clara, mas acredita-se que com a neuroinflamação, mecanismos da resposta imune são desencadeados, resultando em liberação de citocinas e quimiocinas, que ativam neurônios sensitivos nociceptivos^{6,21}.

Distúrbios do olfato e paladar se apresentam comuns com relatos de que a anosmia antecede a ageusia^{21,25}. A encefalopatia cursa com disfunção cerebral transitória e manifestação por meio de confusão mental, delírio, letargia ou coma⁶. Quando se trata de COVID-19, esse acontecimento é mais frequente em idosos, portadores de comorbidades, desnutridos, presença de infecção e de riscos vasculares^{5,7}. Distúrbios metabólicos e endócrinos que evoluem com baixas e altas concentrações de sódio, cálcio

ou glicose, disfunções relacionadas a rins e fígado, sepse e a tempestade inflamatória de citocinas aumentam a possibilidade de encefalopatia. Além disso, SARS-CoV-2 proporciona ao paciente episódios de hipoxemia grave, que pode levar a um maior risco de desenvolvimento de encefalopatia^{6,21}. Encefalite foi relatada em paciente que possuía o SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano e que não tinha carga viral em material biológico da nasofaringe. Concentrações séricas altas no líquido cefalorraquidiano de citocinas inflamatórias podem aumentar a permeabilidade da BHE e permitir a entrada do vírus no SNC^{6,21,25}.

O nível de consciência debilitado já está sendo bem documentado e algumas hipóteses de sua origem seria uma lesão direta ao parênquima do tecido nervoso, encefalopatias, desenvolvimento de doenças desmielinizantes e convulsões^{2,6}.

No tocante ao AVC, acredita-se que a fisiopatologia é multifatorial, mas se sabe que a proteína spike interage com receptores ECA2 e que isso pode promover aumento da pressão arterial, que combinado com trombocitopenia, lesão endotelial e distúrbios hematogênicos podem culminar no desencadeamento de AVC isquêmico e hemorrágico⁶. Outro fator que pode contribuir para a ocorrência de acidentes cerebrovasculares é a síndrome da tempestade de citocinas. Achados laboratoriais comuns em pacientes que evoluíram com AVC concomitante a infecção pelo SARS-CoV-2 é número alto de leucócitos, proteína C reativa, lactato, dímero-D e ferritina²¹. Outra complicação neurológica que

vêm sendo documentada na literatura é SGB, em que se acredita que por meio de um mimetismo celular o vírus portador de epítomos muito semelhantes a epítomos de nervos, sensibilizam células imunes autorreativas, resultando na produção de auto anticorpos e provocam lesão neuronal⁶.

CONCLUSÃO

Ainda há poucas evidências que permitam afirmar com precisão quais são os mecanismos exatos de invasão do tecido nervoso, mas já se tem a evidência que esse processo existe. Relatos da concomitância da infecção por COVID-19 com acometimentos neurológicos podem indicar o possível neurotropismo desse vírus.

Ainda é cedo para saber se esse vírus tem capacidade de causar acometimentos a longo prazo por meio de lesão neuronal, o que só será possível afirmar mediante estudos prospectivos futuros acompanhando esses pacientes. Até agora o que se sabe é que a doença está implicada em sintomas e acometimentos neurológicos nos pacientes infectados. Mais estudos são necessários para se esclarecer quais fatores podem contribuir para o acometimento neurológico, além de quais fatores poderiam representar efeito neuroprotetor para os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

1. 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;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
2. 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;11:995-8. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
3. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, *et al*. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020;518:215-20. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
4. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci* 2020;413:1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>
5. Kwong KCNK, Mehta PR, Skukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci* 2020;77:13-6. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.124>
6. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019 A Review. *JAMA Neurol* 2020;77:1018-27. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
7. 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;77:683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
8. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, *et al*. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun* 2020;87:115-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.077>
9. 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;94:55-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
10. Muhammad S, Petridis A, Cornelius JF, Hänggi D. Severe brain haemorrhage and concomitant COVID-19 Infection: A neurovascular complication of COVID-19. *Brain Behav Immun* 2020;87:150-1. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.015>
11. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun* 2020;88:945-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.017>
12. Huang H, Jiang D, Huang JT. SARS-CoV-2 Detected in Cerebrospinal Fluid by PCR in a Case of COVID-19 Encephalitis. *Brain Behav Immun* 2020;87:149. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.012>
13. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci* 2020;76:233-5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>
14. Coen M, Jeanson G, Almeida LAC, Hübers A, Stierlin F, Najjar I, *et al*. Guillain-Barré Syndrome as a Complication of SARS-CoV-2

- Infection. Brain Behav Immun 2020;87:111-2. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.074>
15. Tunç A, Ünlübaşı Y, Alemdar M, Akyüz E. Coexistence of Covid-19 and Acute Ischemic Stroke Report of Four Cases. J Clin Neurosci 2020;77:227-9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.018>
 16. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh P, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. N Engl J Med 2020;382:e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
 17. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020;382:2574-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
 18. Pellitero SE, Ferrer-Bergua L. Paciente con clínica neurológica como única manifestación de infección por SARS-CoV-2. Neurología 2020;35:271-2. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.010>
 19. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. JAMA Neurol 2020;77:1028-9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2125>
 20. 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;87:33. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.024>
 21. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Rev Neurol 2020;70:311-22. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
 22. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. J Infect Public Health 2020;13:667-73. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
 23. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature 2020;581:221-38. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>
 24. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med 2020;26:681-7. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>
 25. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. Brain Behav Immun 2020;87:34-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>