

RECUPERAÇÃO DE DÉFICIT DE MEMÓRIA PÓS-COVID-19: UMA REVISÃO RECOVERY FROM POST COVID-19 MEMORY DEFICIT: A REVIEW

Autores: Sergio Santos Duarte Junior¹, Gabriel Fabrício Fernandes Guarnier², Igor Bruno Rodrigues Cardoso³, Felipe de Castro Felício⁴, Jhullieny Silva Pereira⁵, Ary Carlos Spacoski da Silva⁶, Roberto Monteiro Leitão⁷, Marco Antônio Orsini Neves⁸, Marco Antônio Alves Azizi⁹

¹ Escola de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG); ² Escola de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG); ³ Escola de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG); ⁴ Escola de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG); ⁵ Escola de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG); ⁶ Escola de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG); ⁷ Escola de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG); ⁸ Médico Neurologista, Professor da Escola de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG)
⁹ Médico Angiologista, coordenador do curso de medicina da Escola de Medicina da Universidade Iguazu (UNIG)

Autor Correspondente: Marco Orsini. Universidade Iguazu (UNIG), Nova Iguazu – RJ, Brasil.
Universidade de Vassouras (UniV), Vassouras – RJ, Brasil.
R. Nóbrega, 127-207 – Santa Rosa, Niterói – RJ, 24220-320, Brasil.
Telefone para contato: (21) 98004-9832 - orsinimarco@hotmail.com

RESUMO

Intrdução: Os recentes estudos de caso e estudos observacionais revelaram problemas neurológicos em pacientes COVID-19 gravemente afetados. No entanto, há poucas informações sobre a recuperação mais ampla de problemas cognitivos pós-infecção ou em toda a extensão da gravidade. Neste sentido, o objetivo deste artigo foi descrever o estado da arte sobre o déficit de memória após a infecção por COVID-19. **Materiais e métodos:** Artigo de revisão da literatura, baseado em artigos encontrados nas principais bases de dados científicos: Scielo e MedLine, de 2020 a 2021. **Resultados e discussão:** A partir da análise dos estudos selecionados envolvendo pessoas que se recuperaram, (incluindo aquelas que não relataram mais os sintomas), foi demonstrado que estas também exibiram déficits cognitivos significativos. Eles tiveram um efeito não só para pessoas que haviam sido hospitalizadas, mas também para casos leves, e que não relataram síndrome respiratória aguda grave. **Conclusão:** A evidência atual suporta a ideia de que COVID-19 tem um impacto multissistêmico na cognição humana. Sendo assim, são necessários mais estudos para que seja possível manejar com excelência os doentes neurologicamente afetados pela COVID-19, de modo a restaurar sua dignidade humana.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV2; Déficit cognitivo; Vírus Neurotrópico

ABSTRACT

Introduction: Recent case studies and observational studies have revealed neurological

problems in severely affected COVID-19 patients. However, there is information on broader recovery from post-infection cognitive problems or on the full extent of severity. In this sense, the aim of this article was to describe the state of the art on memory deficit after COVID-19 infection. An integrative review was carried out, based on a search protocol for articles published since the beginning of the pandemic. People who recovered, including those who no longer reported symptoms, exhibited capable cognitive deficits. They had an effect not only for people who were hospitalized but also for mild cases who did not report severe acute respiratory syndrome. Current evidence therefore supports the idea that COVID-19 has a multisystem impact on human cognition. Materials and method: Literature Review based on studies found in the main scientific databases: Medline and Scielo, from 2020 to 2021. Results and discussion: Based on the analysis of the selectionated studies, which includes recovered people (even those who no longer have any symptoms), it was shown that they also exhibited significant cognitive deficit. They have had an effect not only for the hospitalized ones, but also for those who had light symptoms.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Cognitive deficit; Neurotropic Virus

Introdução

A doença coronavírus 2019 (COVID-19) foi detectada pela primeira vez na China em dezembro de 2019 e declarada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (1). O manejo clínico atual da COVID-19 é geralmente baseado em terapia de suporte e tratamento para prevenir a insuficiência respiratória. Existem várias teorias sobre a causa dos sintomas crônicos e persistentes. As hipóteses incluem danos diretos aos órgãos causados pelo vírus, ativação contínua do sistema imunológico após a infecção aguda e partículas de vírus persistentes e duradouras que encontram abrigo seguro dentro do corpo(2). Fato é que a COVID-19 agora é reconhecida por ser uma doença que afeta todos os sistemas e órgãos, incluindo cérebro, pulmões, coração, rins e intestinos(3).

De todas as formas graves as quais o vírus SARS-COV-2 afeta o corpo, talvez a mais intrigante seja o efeito sobre o funcionamento do cérebro. É cada vez mais evidente que muitos pacientes com diagnóstico de COVID-19 apresentam sintomas neurológicos, desde a perda do olfato e delírio ao risco elevado de sofrer acidente vascular cerebral. Além disso, há também os efeitos mais duradouros no cérebro, que podem incluir a encefalomielite miálgica (ou síndrome da fadiga crônica) e a síndrome de Guillain-Barré(4). Esses efeitos podem ser causados por infecção viral direta no tecido cerebral. No entanto, evidências crescentes sugerem que ações indiretas adicionais que são desencadeadas pelo vírus que infecta as células epiteliais e o sistema cardiovascular, ou via sistema imunológico e inflamação, causando mudanças duradouras para o sistema nervoso após a COVID-19(5).

A maioria dos sintomas associados a uma infecção são, na verdade, resultados de respostas protetoras do sistema imunológico. Sabe-se hoje que as células neuroimunes são necessárias para a função normal da memória, relacionadas a capacidade de reter o pensamento e função normal da memória. Isso também abre caminho para que infecções como a COVID-19 causem sintomas neurológicos agudos e complicações

duradouras para o cérebro(6). As células imunológicas especializadas são ativadas quando há doença, enviando grandes quantidades de sinais inflamatórios, modificando a forma como se comunicam com os neurônios. Isso pode causar uma reação em cadeia onde as conexões neuronais, que são vitais para o armazenamento da memória, são destruídas por essas novas células em forma. As células neuroimunes se ligam entre o neurônios como uma resposta à doença e despeja sinais inflamatório nessas junções,

interrompendo quaisquer mudanças nas conexões entre os neurônios que armazenam nossas memórias. Estas interrupções causadas pelas ações das células neuroimunes, junto com os danos e sinais inflamatórios, podem danificar permanentemente a memória. Isso pode ocorrer devido a danos irreparáveis às conexões neuronais ou mesmo aos neurônios(7).

Uma resposta imune ao COVID-19, portanto, envolve uma grande transmissão de sinais inflamatórios enviados pelo cérebro e o impacto desta doença na memória pode trazer efeitos de curto prazo na capacidade cognitiva (delírio), portanto, transitório; bem como mudanças de longo prazo associadas com a memória, atenção e cognição, portanto, permanentes. Ainda se conhece pouco sobre esta relação. Face a isto, o objetivo do presente estudo é descrever o estado da arte sobre o déficit de memória após a infecção por COVID-19.

Materiais e métodos

Trata-se de uma revisão integrativa. As perguntas de pesquisa foram: “existe uma relação entre infecção por COVID-19 e perda de memória transitória e/ou permanente?”, “Quais os mecanismos que levam à perda de memória na COVID-19?”. Para realizar a revisão foi realizada busca sistemática a partir das bases de dados Medline e SciELO, com artigos disponíveis nos idiomas inglês e português, a partir dos seguintes termos MeSH: [Déficit Cognitivo] OU [Déficit de memória] E [COVID-19]. Dada a escassez de estudos, optamos por não realizar cortes temporais, e fizemos uma busca abrangente para que pudéssemos obter artigos que também tenham incluído a análise do déficit de memória, mesmo que não fosse o único desfecho analisado. O único critério de exclusão, portanto, foi de artigos que não apresentassem qualquer associação direta com a perda de memória. Todo material obtido foi submetido à leitura criteriosa para a confecção do artigo.

Resultados e discussão

A evidência clínica par a relação entre déficit cognitivo e infecção por COVID-19 ainda é incipiente. Ainda não há tempo de seguimento suficiente para grandes estudos observacionais. Dito isso essa revisão integrativa é resultado da seleção de 11 artigos, conforme os critérios supracitados. Tais estudos foram captados na base de dados Scielo e Medline, e procuraram reunir diferentes aspectos de evidência.

Há uma provável associação entre a infecção por COVID-19 e a primeira manifestação ou agudização de quadros de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla. Descrito por Wang et al(8), o mecanismo de ação envolve a exacerbação de resposta inflamatória em decorrência da infecção, acelerando processos como poda sináptica, perda neuronal e outras sequelas degenerativas. Há,

ainda, possível ação em vias de sinalização no SNC, principalmente por expressão de receptores de enzima conversora de angiotensina 2 em neurônios glutamatérgicos e GABAérgicos

Interessante notar que as manifestações de longo prazo não requerem doença pré-existente. O relato de caso de Padala et al(9) apresenta idoso com 75 anos que vivia sozinho, mas como vida social ativa, e que praticava exercícios físicos regularmente, e que apresentou piora do estado geral, acompanhada de sintomas depressivos e evoluiu com incapacidade de concentração, lapsos de memória e que levaram a uma restrição importante das atividades instrumentais de vida diária.

Particularmente no que diz respeito à memória, a revisão de Ritchie et al⁽¹⁰⁾ é esclarecedora ao argumentar que o déficit de memória possivelmente não é um dano exclusivamente neurológico, mas associado a distúrbios psiquiátricos e ao agravamento de dificuldades cognitivas pré-existentes. Nesta direção, ainda que procurem explicar o mecanismo associado à lesão do hipocampo, sugerem que mais pesquisas são necessárias para compreender a gama de distúrbios neurológicos associados a COVID-19 e suas manifestações cognitivas; as associações subjacentes entre disseminação viral, alterações pró-inflamatórias associadas e patogênese da doença; a duração e extensão das alterações neurológicas e cognitivas após a resolução da doença viral aguda; a associação entre a gravidade da doença viral e a disfunção cognitiva subsequente; e o efeito de intervenções antivirais, psicológicas e outras (quando disponíveis) na função cognitiva de curto e longo prazo.

O primeiro estudo nacional de vigilância cruzada de especialidades de complicações neurológicas e psiquiátricas agudas de COVID-19, conduzido na Inglaterra Varatharaj et al⁽¹¹⁾, referiu que o estado mental alterado foi a segunda manifestação mais comum nos pacientes pós-COVID-19, compreendendo encefalopatia ou encefalite e diagnósticos psiquiátricos primários, frequentemente ocorrendo em pacientes mais jovens.

Alemanno et al⁽¹²⁾ (2021) entrevistaram 87 pacientes internados em unidades de reabilitação para COVID-19 na Itália, e procederam à Mini Avaliação do Estado Mental (MMSE), Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA), Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão e Medida de Independência Funcional (FIM). Observaram que pacientes com comprometimento funcional grave apresentaram déficits cognitivos e emocionais importantes que podem ter sido influenciados pela escolha da terapia ventilatória, mas principalmente pareceram estar relacionados ao envelhecimento, independentemente dos escores da MIF.

A avaliação realizada por Mao et al⁽¹³⁾ em 214 pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado por laboratório de infecção por coronavírus com síndrome respiratória aguda grave corrobora o achado de que há grande ocorrência de manifestações neurológicas, incluindo alterações físicas, como acidentes vasculares cerebrais e comportamentais, como a perda de memória.

O artigo de Hosey et al⁽¹⁴⁾ descreve os prejuízos na saúde mental e as barreiras para uma vida significativa após a COVID-19. Destacam que a sobrevivência do paciente após a permanência em uma unidade de terapia intensiva (UTI) é complexa, e sugerem que muitos pacientes gravemente enfermos com COVID-19 enfrentarão deficiências físicas, cognitivas e / ou mentais de longa duração.

Já o estudo de Zhou et al⁽¹⁵⁾ teve como objetivo avaliar os impactos do COVID-19 nas funções cognitivas de pacientes recuperados e sua relação com os perfis inflamatórios. As funções cognitivas de todos os sujeitos foram avaliadas por meio de testes neuropsicológicos on-line, incluindo o Trail Making Test (TMT), o Sign Coding Test (SCT), o Continuous Performance Test (CPT) e o Digital Span Test (DST). Os achados indicaram que existem deficiências cognitivas mesmo em pacientes recuperados de COVID-19 e

podem estar possivelmente ligadas aos processos inflamatórios subjacentes.

O relatório de Jaywant et al⁽¹⁶⁾ ratifica que os déficits cognitivos ocorrem em alguns pacientes com COVID-19. Os autores avaliaram a frequência, gravidade e perfil da disfunção cognitiva em pacientes em recuperação de hospitalização prolongada por COVID-19 que necessitaram de reabilitação aguda em regime de internação antes da alta. Embora a interpretação seja limitada pela falta de um grupo comparador, os resultados fornecem uma referência inicial para identificar e caracterizar dificuldade cognitivas após COVID-19, e com base nisso recomendam intervenções fáceis de disseminar que visam a atenção e disfunções executivas.

Finalmente, Miners et al⁽¹⁷⁾ realizaram uma revisão ampliada que procura detalhar os mecanismos pelos quais a COVID-19 pode ter impacto cognitivo de longo prazo. Os autores afirmam, ao final, que não está claro quanto do dano isquêmico é mediado por efeitos diretos ou inflamatórios do vírus na vasculatura do SNC e quanto é secundário à doença cardiorrespiratória extracraniana. No entanto, explicam como há vários aspectos do COVID-19 podem ter impacto sobre a cognição. Defendem que é provável que COVID-19 deixe um legado de complicações neurológicas de longo prazo em um número significativo de sobreviventes e, portanto, o acompanhamento cognitivo destes pacientes é fundamental.

Quadro 1: Descrição dos artigos selecionados a partir de busca sistematizada da literatura (n=xx).

ORIGEM	AUTORES	TÍTULO	PERIÓDICO	RESUMO
Medline	Wang et al ⁽⁸⁾	Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19.	Med Sci Monit	A infecção por SARS-CoV-2 envolve o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP) e direta ou indiretamente danifica os neurônios, levando a sequelas neurológicas de longo prazo, incluindo doença de Alzheimer, doença de Parkinson, e esclerose múltipla.
Medline	Padala et al ⁽⁹⁾	Neuropsychological	Am J Alzheimers DisOther Demen.	Caso clínico com idoso funcionalmente independente e fisicamente ativo com comprometimento cognitivo leve, houve piora dos sintomas de depressão e ansiedade associados às restrições do COVID-19. Declínio funcional também foi observado conforme avaliado por Atividades Instrumentais de Vida Diária.
Medline	Ritchie et al ⁽¹⁰⁾	The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?	Brain Commun	O hipocampo parece ser particularmente vulnerável a infecções por coronavírus, aumentando assim a probabilidade de comprometimento da memória pós-infecção e aceleração de distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer

Medline	Varatharaj et al ⁽¹¹⁾	Neurological	Lancet Psychiatry	A maioria dos pacientes apresentou comprometimento cognitivo meses após a hospitalização com COVID-19. Houve correlação entre os prejuízos cognitivos com problemas cognitivos subjetivos e qualidade de vida, bem como entre as escalas de deficiências cognitivas com disfunção pulmonar e o D-dímerodurante a doença.
Medline	Alemanno et al ⁽¹²⁾	COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience.	Plos One	80% apresentaram déficits neuropsicológicos (MoCA e MEEM) e 40% apresentaram depressão leve a moderada. O Grupo de pacientes que sofreu intubação orotraqueal teve pontuações mais altas do que o grupo que utilizou máscaras de Venturi para funções executivas (p = 0,016), nomeação (p = 0,024), memória de curto e longo prazo (p = 0,010, p = 0,005), abstração (p = 0,024) e orientação (p = 0,034).
Medline	Mao et al ⁽¹³⁾	Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.	JAMA Neurol.	Os sintomas foram graves em 59% dos 214 pacientes avaliados. No total, 78 (36%) tiveram comprometimento neurológico, que foi mais comum em casos graves (46%) do que não graves (30%) e incluiu acidente vascular cerebral, consciência prejudicada, miopatia e dor nevrálgica.
Medline	Hosey et al ⁽¹⁴⁾	Survivorship	Nat Rev Dis Primers.	O comprometimento cognitivo novo ou piora comumente ocorre e persiste em sobreviventes da internação na UTI, incluindo prejuízo cognitivo (prejuízos na memória, atenção e função executiva), com escores de testes neuropsicológicos consistentes com lesão cerebral traumática moderada.
Medline	Zhou et al ⁽¹⁵⁾	The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients	J Psychiatr Res.	Embora não tenham sido encontradas diferenças significativas nos testes, os pacientes com COVID-19 pontuaram mais baixo no número correto da segunda e terceira partes do Continuous Performance Test. Houve tendência de diferença significativa para menor tempo de reação na primeira e segunda parte do instrumento.
Medline	Jaywant et al ⁽¹⁶⁾	Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized	Neuropsychopharmacology	Quarenta e seis pacientes (81%) apresentavam comprometimento cognitivo, variando de leve a grave. Os déficits eram comuns na memória de trabalho (26/47 [55%] dos pacientes), mudança de conjunto (21/44 [47%]), atenção dividida (18/39 [46%]) e velocidade de processamento (14/35 [40%]).

Medline	Miners et al ⁽¹⁷⁾	Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term.	Alzheimers ResTher	Evidências de que a hipoperfusão cerebral acelera o acúmulo de β -amiloide (A β) e está ligada à patologia tau e TDP-43, podendo aumentar o risco de desenvolvimento de doença do corpo de Lewy.
---------	------------------------------	--	--------------------	---

Após pouco mais de um ano lidando com a COVID-19, pode-se dizer que os sintomas e efeitos colaterais variam de pessoa para pessoa. Como a COVID-19 é até o momento um vírus associado à síndrome respiratória, alguns sintomas, como dores no peito e tosse, são esperados⁽¹⁸⁾. Mas outros, como quadros vasculares e neurológicos, são mais intrigantes. Boa parte do destaque para a COVID-19 está nos sintomas agudos e na recuperação. No entanto, muitos pacientes recuperados enfrentam sintomas físicos, cognitivos e psicológicos persistentes bem após a fase aguda⁽¹⁹⁾.

Em sobreviventes de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) devido a insuficiência respiratória aguda ou choque de qualquer causa, um terço das pessoas apresenta um grau de comprometimento cognitivo tão profundo que o desempenho em testes neuropsicológicos é comparável àqueles com lesão cerebral traumática moderada⁽²⁰⁾. É importante notar que já se espera que haja alguns problemas neurológicos em pessoas gravemente doentes, que sofreram um maior trauma pela COVID-19 por cuidados intensivos, ou que foram submetidas a anestesia por longos períodos, mas as pessoas que têm casos leves de COVID-19 - que não precisaram de internação hospitalar - também estão experimentando efeitos colaterais neurológicos do vírus, o que era, até então, inesperado⁽²¹⁾.

Dados preliminares mostram que COVID-19 é neuro-invasiva, o que significa que o próprio vírus pode invadir o cérebro e os nervos próximos. Algo tão simples como a perda do olfato, que é um sintoma de COVID-19, indica uma invasão neurológica porque os nervos sensoriais possuem conexão direta com o cérebro⁽²²⁾. Há, ainda, relatos consistentes sobre encefalites causadas por COVID-19. O vírus pode induzir uma resposta imune em larga escala e essa resposta imune pode causar uma tempestade de citocinas, representando uma mobilização excessiva do sistema imunológico. Esta resposta agressiva, em última análise, causa danos a outros órgãos, como cérebro, fígado, rins e coração⁽²³⁾. A COVID, portanto, pode causar danos ao cérebro diretamente pela encefalite, que pode ter consequências devastadoras ou sutis. Além disso, a privação de oxigênio causada pelo quadro respiratório grave e prolongado pode contribuir para a ocorrência do dano cerebral.

Finalmente, há o efeito psicossomático provocado pela doença. Muitas pessoas que se recuperaram do COVID-19 relataram que não se sentem como elas mesmas: experimentando perda de memória de curto prazo, confusão, incapacidade de se concentrar e apenas sentindo-se diferente do que antes de contrair a infecção⁽²⁴⁾. Uma infecção por COVID-19 tem expectativa de ser uma doença grave, portanto, é um grande evento traumático, especialmente se um paciente precisa ficar no hospital e não tem entes queridos por perto para confortá-lo. Isso é especialmente verdade se o paciente estiver intubado ou tiver uma experiência de quase morte. Essa experiência pode causar transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Os sintomas que vemos nesses pacientes são semelhantes àqueles observados em sobreviventes de TEPT: confusão, perda de memória, ansiedade ou depressão⁽²⁵⁾.

Ainda relativo aos possíveis mecanismos, um estudo recente realizado por médicos da Johns Hopkins University e Harvard Medical School identificou a presença de megacariócitos nos capilares cerebrais de indivíduos que morreram por COVID-19. Estas células possuem reconhecida ação na

produção plaquetária, e essa observação nunca havia sido relatada na literatura médica. Supõe-se que essas células podem estar relacionadas a acidentes vasculares cerebrais observados em indivíduos com COVID-19. Portanto, além dos processos inflamatórios subjacentes, é igualmente provável que os pacientes com COVID tenham sofrido derrames silenciosos ou falta de oxigênio que danificaram seus cérebros⁽²⁶⁾. Conforme discutido acima, os derrames causados por COVID são comuns, particularmente em pessoas com mais de 70 anos. Sabemos que os derrames silenciosos ocorrem com frequência e são um fator de risco para grandes derrames e demência. Os derrames silenciosos geralmente afetam a matéria branca do cérebro. Essa rede é essencial para a atenção e, quando está danificada, a atenção continuada é prejudicada⁽²⁷⁾.

Estima-se que o déficit de memória deve melhorar dentro de 3 a 6 meses após se recuperar da infecção. Se eles não se recuperarem dentro de 6 a 12 meses, é provável que lidem com essa vida por toda a vida⁽²⁸⁾. Embora muitas pessoas que se recuperaram do COVID possam retomar suas vidas diárias sem dificuldade - mesmo que tenham alguns déficits de atenção - há várias pessoas que podem ter dificuldades agora ou mais tarde.

A combinação de efeitos diretos do vírus, inflamação sistêmica, derrames e danos a órgãos corporais (como pulmões e fígado) pode até mesmo trazer aos sobreviventes de COVID um risco aumentado de doença de Alzheimer no futuro⁽²⁹⁾. Na vida diária, esses efeitos cognitivos na memória, atenção e funções executivas podem levar a dificuldades no gerenciamento de medicamentos, administração de finanças, compreensão de materiais escritos e até mesmo manter conversas com amigos e familiares⁽³⁰⁾. Portanto, trata-se de problema de longa permanência que requer atenção dos clínicos.

Conclusão

Há evidências de que COVID-19 pode causar alterações de saúde a longo prazo após sintomas agudos, denominado 'COVID longo'. A evidência atual a respeito da avaliação cognitiva detalhada alinha-se com a visão de que existem consequências cognitivas crônicas provocadas pela COVID-19. Indivíduos que se recuperaram de COVID-19 suspeito ou confirmado têm desempenho pior em testes cognitivos em vários domínios do que seria esperado, dados sua idade detalhada e perfis demográficos. Esse déficit é proporcional à gravidade dos sintomas e é evidente entre aqueles sem tratamento hospitalar. Esses resultados devem servir de subsídio para uma pesquisa mais detalhada, investigando a base dos déficits cognitivos em pessoas que sobreviveram à infecção por SARS-COV-2.

Referências

1. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agrò FE. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020; 288(2):192-206.
2. Bchetnia M, Girard C, Duchaine C, Laprise C. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *J Infect Public Health.* 2020; 13(11):1601-1610.
3. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7 (1):11.
4. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177(1-2):51-64.
5. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-783.
6. Almqvist J, Granberg T, Tzortzakakis A, Klironomos S, Kollia E, Öhberg C, Martin R, Piehl F, Ouellette R, Ineichen BV. Neurological manifestations of coronavirus infections - a systematic review. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020; 7(10):2057-2071.
7. Uversky VN, Elrashdy F, Aljadawi A, Ali SM, Khan RH, Redwan EM. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection reaches the human nervous system: How?. *J Neurosci Res.* 2021;99(3):750-777.
8. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020; 26:e928996.
9. Padala KP, Parkes CM, Padala PR. Neuropsychological and Functional Impact of COVID-19 on Mild Cognitive Impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2020; 35:1533317520960875.
10. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun.* 2020; 2(2):fcaa069.
11. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, Sultan M, Easton A, Breen G, Zandi M, Coles JP, Manji H, Al-Shahi Salman R, Menon DK, Nicholson TR, Benjamin LA, Carson A, Smith C, Turner MR, Solomon T, Kneen R, Pett SL, Galea I, Thomas RH, Michael BD; CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7(10):875-882.
12. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, Angelone S, Brugliera L, Tettamanti A, Beretta L, Iannaccone S. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One.* 2021; 16(2):e0246590.
13. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6):683-690.
14. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1):60.
15. Zhou H, Lu S, Chen J, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res.* 2020; 129:98-102.
16. Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology.* 2021; 15:1-6.
17. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther.* 2020; 12(1):170.
18. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop.* 2021; 214:105778.
19. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020 ;7(7):611-627.

20. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-783.
21. 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;12(1):69.
22. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Reyes-Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar-Castillo MJ, Suárez-Pérez J, Jiménez-Hernández MD, Moya- Molina MÁ, Oliver-Martos B, Arrabal-Gómez C, Rodríguez de Fonseca F. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic? *Neurologia (Engl Ed).* 2020;35(4):245-251.
23. Hascup ER, Hascup KN. Does SARS-CoV-2 infection cause chronic neurological complications? *Geroscience.* 2020;42(4):1083-1087.
24. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, Melloni EMT, Furlan R, Ciceri F, Rovere-Querini P; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020; 89:594-600.
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;87:34-39.
26. Nauen DW, Hooper JE, Stewart CM, Solomon IH. Assessing Brain Capillaries in Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurol.* 2021; 12:e210225.
27. Fridman S, Bres Bullrich M, Jimenez-Ruiz A, Costantini P, Shah P, Just C, Vela- Duarte D, Linfante I, Sharifi-Razavi A, Karimi N, Bagur R, Debicki DB, Gofton TE, Steven DA, Sposato LA. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. *Neurology.* 2020;95(24):e3373- e3385.
28. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, Lapperre T, Porsberg CM. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;46:39-48.
29. Triggler CR, Bansal D, Ding H, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front Immunol.* 2021;12:631139.
30. Román GC, Spencer PS, Reis J, Buguet A, Faris MEA, Katrak SM, Láinez M, Medina MT, Meshram C, Mizusawa H, Öztürk S, Wasay M; WFN Environmental Neurology Specialty Group. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci.* 2020; 414: