

C.Z.U.: 312.2: 578.834.1 COV-19+616.98 (478)
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.14>

ANALIZA DECESELOR ÎN CONHORTA PACIENŢILOR CE AU SUPORTAT COVID ŞI MANIFESTĂRI NEUROLOGICE: REZULTATELE STUDIULUI ENERGY ÎN REPUBLICA MOLODVA

Oxana GROSU¹ dr. şt. med., cercet. şt.

²Galina ZOLOTCO, medic rezident, cercet. şt. stagiar

¹Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chişinău, Republica Moldova

²Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Catedra Neurologie nr. 1, Chişinău, Republica Moldova

E-mail: oxana.grosu.md@gmail.com

Rezumat.

Introducere: Mai multe studii au evaluat factorii de risc asociaţi cu mortalitatea legată de COVID-19. Factorii de risc importanţi asociaţi cu o rată crescută a mortalităţii includ vârsta înaintată, sexul masculin, fumatul curent, comorbidităţile iniţiale (în special boli renale cronice, respiratorii şi cardio-cerebrovasculare), simptome de dispnee, complicaţii în timpul spitalizării, terapia cu corticosteroizi şi o afecţiune severă.

Scopul cercetării a fost caracterizarea şi analiza cohorţii de pacienţi decedaţi cu manifestări neurologice şi COVID 19.

Materiale şi metode: A fost efectuată analiza cohorţii de pacienţi din Republica Moldova incluşi în Registru internaţional ENERGY. Cohorta Republicii Moldova la momentul publicării includea 200 pacienţi, care au fost evaluaţi telefonic la fiecare 6 luni. Au fost identificaţi 58 pacienţi care au decedat şi au fost incluşi în studiu. Decesele au survenit atât la etapa iniţială cât şi la cea de monitorizare. Datele statistice au fost extrase şi analizate cu ajutorul SPSS.

Rezultate şi discuţii: Vârsta medie a pacienţilor incluşi în lotul de studiu a fost 70.6 ± 12.1 ani. A fost 37 femei (63.8%) şi 21 bărbaţi (36.2%). Subiecţii decedaţi au prezentat comorbidităţi în 91.4% (53p) cazuri fiind după cum urmează: HTA (89.7%), boala coronariană – 29.3% cazuri, DZ tip II – 27.6%, patologii renale (17.2%), hepatice (6.9%), anemia (6.9%), boli pulmonare (3.4%), prezenţa cancerului – 12.1% şi imunosupresie (1.7%). Patologiile neurologice preexistente au fost prezente la 44.8% (26 p) din pacienţii examinaţi, cele mai importante fiind: AVC (27.6%), demenţa (5.2%) şi neuropatie (1.7%). Au fost admişi în secţie Terapie Intensivă – 79.3% pacienţi. Analiza de corelaţie a demonstrat corelaţie pozitivă dintre decesul pacientului şi prezenţa diabetului zaharat ($r=0.163$, $p=0.034$), prezenţa oricăror complicaţii ($r=0.163$, $p=0.034$), pneumonie ($r=0.201$, $p=0.07$) şi necesitatea suportului ventilator ($r=0.206$, $p=0.007$).

Concluzii: Cohorta pacienţilor decedaţi cu COVID 19 şi manifestări neurologice din Republica Moldova are o rată de mortalitate de foarte înaltă (34.3%). Au decedat în special pacienţii cu comorbidităţi, patologii neurologice preexistente, care au prezentat complicaţii pulmonare ce au necesitat suport ventilator şi tratament în terapie intensivă.

Cuvinte cheie: COVID 19, mortalitate, ENERGY, manifestări neurologice.

Summary: Analysis of deaths in the cohort of patients who suffered COVID and neurological manifestations: the results of the energy study in the Republic of Moldova.

Several studies have evaluated risk factors associated with mortality related to COVID-19. Important risk factors associated with an increased mortality rate include older age, male sex, current smoking, baseline comorbidities (especially chronic renal, respiratory, and cardio-cerebrovascular disease), dyspnea symptoms, complications during hospitalization, corticosteroid therapy, and a severe condition.

The aim of the research was to characterize and analyze the cohort of patients who died with neurological manifestations and COVID 19.

Materials and methods: The analysis of the cohort of patients from the Republic of Moldova included in the ENERGY Registry was performed. The Republic of Moldova cohort at the time of publication included 200 patients, who were assessed by telephone every 6 months. 58 patients who died were identified and included in the study. Deaths occurred in both the initial and follow-up phases. Statistical data were extracted and analyzed using SPSS.

Results and discussion: The mean age of the patients included in the study group was 70.6 ± 12.1 years. There were 37 women (63.8%) and 21 men (36.2%). The deceased subjects presented comorbidities in 91.4% (53p) cases, being as follows: hypertension (89.7%), coronary heart disease – 29.3% cases, DM type II – 27.6%, renal pathologies (17.2%), liver (6.9%), anemia (6.9%), lung disease (3.4%), presence of cancer – 12.1% and immunosuppression (1.7%). Pre-existing neurological pathologies were present in 44.8% (26 p) of the examined patients, the most important being: stroke (27.6%), dementia (5.2%) and neuropathy (1.7%). 79.3% of patients were admitted to the Intensive Care Unit. Correlation analysis demonstrated a positive correlation between patient death and the presence of diabetes ($r=0.163$, $p=0.034$), the presence of any complications ($r=0.163$, $p=0.034$), pneumonia ($r=0.201$, $p=0.07$) and the need for ventilation support ($r=0.206$, $p=0.007$).

Conclusions: The cohort of patients who died with COVID 19 and neurological manifestations from the Republic of Moldova has a remarkably high mortality rate (34.3%): patients with comorbidities, pre-existing neurological pathologies, who presented pulmonary complications that required ventilatory support and treatment in intensive care.

Keywords: COVID 19, mortality, ENERGY, neurological manifestations

Резюме: Анализ смертей в когорте больных, перенесших COVID и неврологическими проявлениями: результаты исследования ENERGY в Республике Молдова.

Введение: В нескольких исследованиях оценивались факторы риска, связанные со смертностью от COVID-19. Важные факторы риска, связанные с повышенным уровнем смертности, включают пожилой возраст, мужской пол, курение в настоящее время, исходные сопутствующие заболевания (особенно хронические почечные, респираторные и сердечно-сосудистые заболевания), симптомы одышки, осложнения во время госпитализации, терапию кортикостероидами и тяжелое состояние.

Цель исследования — охарактеризовать и проанализировать когорту пациентов, умерших с неврологическими проявлениями и COVID-19.

Материалы и методы. Проведен анализ когорты пациентов из Республики Молдова, включенных в Международный регистр ENERGY. Когорта Республики Молдова на момент публикации включала 200 пациентов, которые оценивались по телефону каждые 6 месяцев. Выявлено и включено в исследование 58 умерших пациентов. Смертельные случаи произошли как в начальной, так и в последующей фазах. Статистические данные были извлечены и проанализированы с использованием SPSS.

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов, включенных в группу исследования, составил 70.6 ± 12.1 года. Женщин было 37 (63.8%), мужчин 21 (36.2%). Сопутствующая патология была в 91.4% (53п) случаев, из них: АГ (89.7%), ишемическая болезнь сердца – 29.3% случаев, Диабет II типа – 27,6%, патология почек (17.2%), печени (6,9%), анемия (6.9%), заболевания легких (3.4%), наличие рака – 12.1% и иммуносупрессия (1.7%). Ранее существовавшая неврологическая патология присутствовала у 44.8% (26п) обследованных больных, наиболее значимыми из которых были: инсульт (27.6%), деменция (5.2%) и невропатия (1.7%), 79.3% пациентов были госпитализированы в отделение реанимации. Корреляционный анализ показал положительную связь между смертностью больных и наличием сахарного диабета ($r=0,163$, $p=0,034$), наличием каких-либо осложнений ($r=0,163$, $p=0,034$), пневмонией ($r=0,201$, $p=0,07$) и потребностью в поддержке вентилятора ($r=0,206$, $p=0,007$).

Выводы: когорта пациентов, умерших от COVID-19 и неврологических проявлений из Республики Молдова, имеет очень высокий уровень смертности (34,3%). В частности, умерли пациенты с сопутствующими заболеваниями, ранее существовавшей неврологической патологией, у которых развились легочные осложнения, потребовавшие искусственной вентиляции легких и лечения в условиях интенсивной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, смертность, ENERGY, неврологические проявления.

Introducere.

Pandemia COVID-19 continuă să afecteze milioane de oameni la nivel global, cu o povară tot mai mare de morbiditate și mortalitate [1]. În decembrie 2019, primul caz de infecție cu COVID-19 a fost raportat în Wuhan, China. De atunci, boala s-a răspândit rapid în întreaga lume într-o perioadă scurtă de timp. Până la 27 septembrie 2022, un total de 620.846.103 milioane de cazuri au fost confirmate la nivel global, dintre care, 6.541.969 de pacienți au decedat din cauza acestei infecții virale în întreaga lume. Conform datelor, la nivel global, Republica Moldova ocupă locul 28 privind numărul deceselor cauzate de COVID-19. Până la sfârșitul lunii septembrie 2022 s-au confirmat în RM 586.966 de cazuri de COVID dintre care 11.821 decese [1,2].

Pentru a obține o imagine mai precisă a manifestărilor neurologice și a rezultatului infecției cu COVID-19, a fost creat un registru internațional (**ENERGY** - (The Ean Neuro- covid ReGistrY Consortium) de către Academia Europeană de Neurologie în colaborare cu societățile naționale de neurologie. În acest

registru sunt incluși adulții cu infecție COVID-19 suspectată sau confirmată și manifestări neurologice. Către luna septembrie 2022 registrul includea 3500 pacienți din 29 centre [3]

Republica Moldova a aderat la acest registru din decembrie 2020. Către luna septembrie 2022 cohorta Republicii Moldova includea 200 pacienți [4,5]. Obiectivul principal al acestui Registrul internațional este de a furniza date epidemiologice privind manifestările neurologice (simptome/semne și diagnostice) la pacienții cu infecție COVID-19 raportați de neurologi din serviciile de ambulatoriu, camerele de gardă și secțiile spitalelor [6].

Dovezile emergente au arătat că SARS-CoV-2 este un virus neurotrop, atât pentru oameni, cât și pentru animale. Coronavirusurile umane sunt capabile să infecteze culturi primare de celule neuronale umane, astrocite, microglia și oligodendrocitele [7]. Mecanismul manifestărilor neurologice ale COVID-19 se poate datora faptului că SARS-CoV-2 exercită un efect direct asupra receptorilor enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) care sunt distribuiți în țe-

sutul cerebral. Neurotropismul este o caracteristică comună a coronavirusurilor și se poate datora unei acțiuni directe asupra țesutului nervos și/sau unei acțiuni indirecte prin activarea cascadei de citokine și a mecanismelor mediate imun. În plus, simptomele neurologice pot apărea ca o complicație secundară bolilor sistemice sau ca urmare a exacerbării afecțiunilor neurologice preexistente [8].

Pacienții afectați sever sunt mai susceptibili de a dezvolta simptome neurologice decât pacienții care au o boală ușoară sau moderată. În plus, rapoartele de autopsie au dezvăluit edem de țesut cerebral și degenerare neuronală parțială la pacienții decedați, iar pe 4 martie 2020, Spitalul Ditan din Beijing a raportat pentru prima dată un caz de encefalită virală cauzat de un nou coronavirus (CoV) care atacă sistemul nervos central (SNC). Cercetătorii au confirmat prezența SARS-CoV-2 în lichidul cefalorahidian prin secvențierea genomului. Acesta a ilustrat că COVID-19 are potențialul de a provoca leziuni ale sistemului nervos [9].

Primul pas în leziunile cerebrale cauzate de SARS-COV-2 este declanșarea răspunsului inflamator al citokinelor (de exemplu, IL-6, IL-12 și TNF- α) după legarea virusului de ACE2 și proliferarea acestuia în SNC după infectarea care ar putea fi prin calea olfactivă, trans-sinaptică, leucocitară sau hematogenă. SARS-CoV-2 afectează sistemul nervos prin efecte neuropatologice directe și indirecte: lezarea directă a SNC, SNP și țesutului muscular, efecte vasculare indirecte, efecte autoimune para-infecțioase (furtună de citokine) și efecte autoimune post-infecțioase [10]. Mulți factori pot determina severitatea COVID-19, inclusiv încărcătura virală, factori genetici, prezența comorbidităților, vârsta, sexul, utilizarea agenților imunosupresori și imunitatea. S-a considerat că prezența comorbidității și severitatea infecției cu SARS-CoV-2 declanșează rezultate letale la pacienții cu COVID-19 [11].

Mai multe studii au evaluat factorii de risc asociați cu mortalitatea legată de COVID-19. Factorii de risc importanți asociați cu o rată crescută a mortalității includ vârsta înaintată, sexul masculin, fumatul curent, comorbiditățile inițiale (în special boli renale cronice, respiratorii și cardio-cerebrovasculare), simptome de dispnee, complicații în timpul spitalizării, terapia cu corticosteroizi și o afecțiune severă [12]. Unii autori au menționat că persoanele cu imunitate scăzută prezintă un risc mai mare de detresă respiratorie severă și insuficiență multiplă de organe din cauza COVID-19. O rată mai mare a mortalității a fost observată la pacienții cu hipertensiune arterială [13].

Imunitatea și comorbiditatea sunt factori predispozanți care afectează complicațiile COVID-19 la vârstnici. Unele studii au sugerat că expresia ACE2

este mai mare în plămâni bătrânilor decât în plămâni persoanelor de alte vârste. În plus, rata mortalității este mai mare la grupul de vârstnici. S-a dezvăluit că încărcătura virală este foarte asociată cu vârsta înaintată din cauza imunității slabe, precum și a abundenței relative a expresiei receptorului ACE2 în populația mai în vârstă decât persoanele mai tinere. Pacienții mai în vârstă reprezintă, de asemenea, cantități mai mici de mRNA-uri umane care vizează SARS-CoV-2, permițând astfel virusului să pătrundă și să se replice mai ușor. S-a constatat că pacienții mai în vârstă sunt mai vulnerabili în dezvoltarea manifestărilor neurologice și în agravarea afecțiunilor neurologice preexistente în urma infecției cu SARS-CoV-2 [14].

Un studiu recent a arătat că bărbații au un risc mai mare de sindrom de detresă respiratorie acută severă decât femeile, ratele mortalității variind de la 59% la 75%. Acest lucru poate fi atribuit exprimării mai mari a ACE II la bărbați, care este principalul receptor pentru legarea SARS-CoV-2 de celulele gazdă [10]. Rata mortalității cu COVID-19 este mai mare la pacienții obezi din cauza insuficienței respiratorii și a insuficienței cardiace [15].

Dintre studiile efectuate manifestări neurologice au fost identificate în aproximativ 42% la debutul COVID-19, în 63% la spitalizare și în 82% în orice moment în cursul bolii [16]. Cefaleea și amețelile sunt cele mai frecvente manifestări ale SNC la pacienții cu COVID-19, urmate de encefalopatie [6,17].

Dintre toate manifestările SNC, encefalopatia a fost menționată drept cauza majoră de morbiditate și mortalitate la pacienții adulți și vârstnici cu COVID-19, independent de severitatea complicațiilor respiratorii. Encefalopatia este frecventă la pacienții în stare critică cu COVID-19. Într-un studiu de cohortă pe 2088 de pacienți cu COVID-19 internați într-o unitate de terapie intensivă, delirul a fost frecvent, apărând în 55%. S-a raportat că aproape 20% dintre pacienții infectați cu COVID-19 necesită internare în secțiile de Terapie Intensivă din cauza complicațiilor lor neurologice. Mai mult, acești pacienți reprezintă un risc mai mare de mortalitate [18]. Complicațiile neurologice implică tulburări de conștiență, accident vascular cerebral, anosmie, ataxie și convulsii, encefalopatie acută necrotizantă, meningoencefalită și sindromul Guillain-Barre (GBS), sindromul Miller Fisher și hipogeuze care apar ca urmare a pătrunderii SARS-CoV-2 în neuronii periferici. Incidența accidentului vascular cerebral ischemic acut în rândul pacienților cu COVID-19 este estimată la 2,3%, cu o prevalență comună pentru boala cerebrovasculară acută de 2,6% [19–22].

Unele studii au confirmat că recuperarea după infecția acută cu SARS-CoV-2 nu elimină complet

virusul și s-a constatat că are un risc potențial mai mare pentru deficiențe neuropsihiatrice și neurologice reziduale pe termen lung, inclusiv depresie, tulburare obsesiv-compulsivă, psihoză, boala Parkinson și boala Alzheimer [23].

În ciuda eforturilor științifice și medicale remarcabile de a lupta împotriva pandemiei și după multiple publicații, COVID-19 este încă o provocare pentru multe sisteme de sănătate din întreaga lume [16].

Scopul cercetării a fost caracterizarea și analiza cohortei de pacienți decedați din Republica Moldova, incluși în studiu ENERGY, care au suportat COVID-19 și manifestările neurologice.

Materiale și metode.

A fost efectuată analiza cohortei de pacienți din Republica Moldova incluși în Registrul internațional ENERGY, care au suportat infecția COVID 19 și au prezentat manifestări neurologice. Registrul analizează următoarele variabile: date demografice, prezența comorbidităților/factorii de risc, complicațiile generale ale COVID 19 raportate pe parcursul spitalizării, manifestări neurologice, testele diagnostice (LCR, CT/RMN) și evoluția maladiei. Cohorta Republicii Moldova la momentul publicării includea 200 pacienți, care au fost evaluați telefonic la fiecare 6 luni. Au fost identificați 58 pacienți care au decedat și au fost incluși în studiu. Decesele au survenit atât la etapa inițială cât și la cea de monitorizare. Datele statistice au fost extrase și analizate cu ajutorul SPSS.

Rezultate și discuții.

Vârsta medie a pacienților incluși în lotul de studiu a fost 70.6 ± 12.1 ani. A fost analizate 58 de de-

cese, 37 femei (63,8%) și 21 bărbați (36,2%). În majoritatea cazurilor sursa de infectare cu COVID 19 a fost necunoscută (84,5%), pacienții au fost examinați în spital - 98,3% cazuri. Subiecții decedați au prezentat comorbidități în 91,4% (53p) cazuri fiind după cum urmează: cea mai frecventă - HTA (89,7%), boala coronariană - 29,3% cazuri, DZ tip II - 27,6% din subiecți, patologii renale (17,2%), a ficatului (6,9%), anemia (6,9), boli pulmonare (3,4%), prezența cancerului - 12,1% pacienți și cu imunosupresie (1,7%).

Patologiile neurologice preexistente au fost prezente la 44.8% (26) din pacienții examinați, cele mai importante fiind: AVC (27,6%), demența (5,2%) și neuropatie (1,7%). Au fost admiși în secție Terapie Intensiva - 79,3% pacienți.

În tabelul 1 sunt prezentate manifestările neurologice la subiecții decedați care au suportat COVID 19 din cohorta Republicii Moldova din Registrul ENERGY.

Tabelul 1.

Manifestările neurologice a pacienților decedați cu COVID 19.

Accident vascular cerebral	62,1 %
Tulburări cognitive	44,8 %
Cefalee	41,4 %
Vertigo	24,1 %
Mialgie	6,9 %
Hipersomnolența	12,1 %
Coma	3,4 %
Disexecutiv sindrom	34,5 %
Tulburări de somn	1,7 %

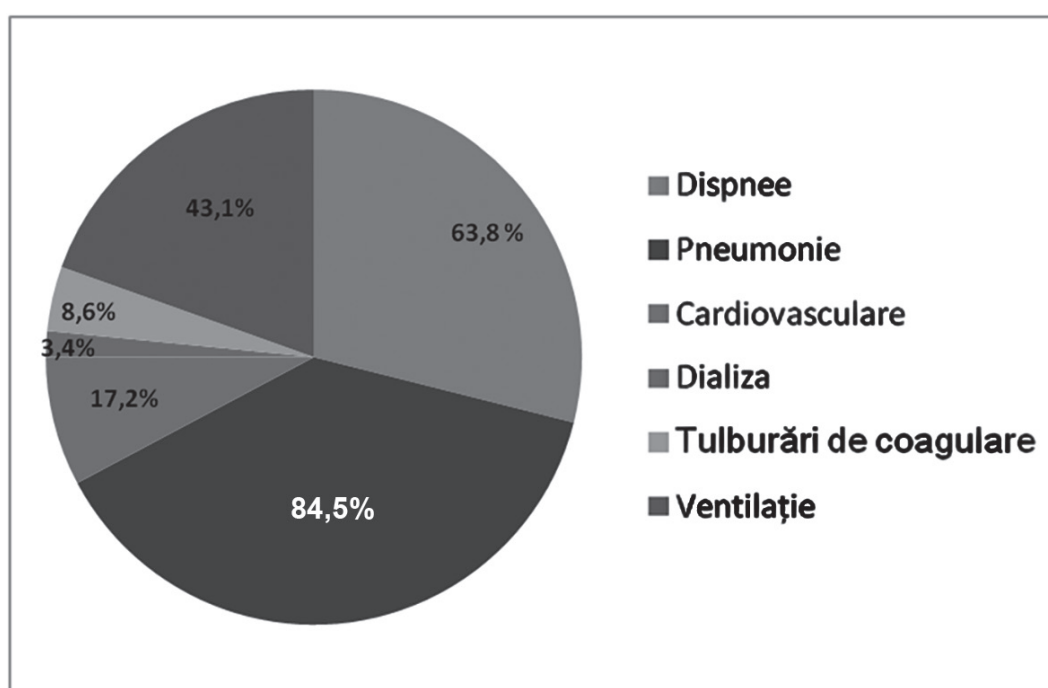


Figura 1. Complicațiile prezente la subiecții incluși în studiu.

Majoritatea pacienților (96,6%) au fost investigați imagistic, cu examinarea LCR în 10,3% cazuri. Complicațiile au fost prezente la 87,9% cazuri, cu predominarea pneumoniei (84,%).

Analiza de corelație a demonstrat corelație pozitivă dintre decesul pacientului și prezența diabetului zaharat ($r=0.163$, $p=0.034$), prezența oricăror complicații ($r=0.163$, $p=0.034$), pneumonie ($r=0.201$, $p=0.07$) și necesitatea suportului ventilator ($r=0.206$, $p=0.007$).

Discuții.

Rezultatele cercetării arată că majoritatea a subiecților decedați care au suportat COVID 19 și manifestări neurologice au fost de vârstă înaintată, cu predominarea femeilor (63,8%), au avut multiple patologii concomitente (91.4%) ce le-au agravat starea de sănătate, printre care bolile cardiovasculare, diabetul zaharat precum și HTA au fost cele mai întâlnite comorbidități cu efect negativ asupra bolii. Jumătate din ei (44.8%) au avut patologii neurologice preexistente, au necesitat admitere la terapie intensivă (79.3%) și au necesitat ventilație artificială (43.1%). Cea mai frecventă complicație care a fost posibil de raportat a fost pneumonia (87.9%). Dintre manifestările neurologice prezentate au fost cel mai frecvent accidentul vascular cerebral (62.1%).

Într-un studiu observațional retrospectiv din Wuhan, China, cuprinzând 86 de pacienți, s-a raportat că bolile neuromusculare, și accidentul vascular cerebral sunt manifestări neurologice comune la pacienții critici cu comorbiditate cerebrovasculară preexistentă [8]. Incidența accidentului vascular cerebral a fost implicată la pacienții vârstnici care prezintă numeroase comorbidități vasculare. În alt studiu retrospectiv de 917 pacienți cu COVID-19 din 56 de spitale din China, comorbiditățile neurologice au fost considerate a fi factorul de risc potențial în dezvoltarea manifestărilor neurologice severe, inclusiv afectarea conștienței și complicațiile cerebrovasculare[9].

Comparând rezultatele statistice a cohortei noastre cu studiile respective, observăm că vârsta înaintată este corelată cu o rată crescută de mortalitate la pacienții cu COVID-19, iar mai mulți factori pot contribui la acest risc de mortalitate, inclusiv diabetul zaharat, complicațiile pulmonare ale infecției COVID 19.

Un studiu de cohortă retrospectiv, care a fost realizat în New York , SUA, a arătat un risc crescut de mortalitate din cauza COVID-19 la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: vârstă înaintată, sex masculin, tahipnee, hipoxie, insuficiență renală, nivel crescut al troponinei și de D- dimerilor. Într-o meta-analiză care cuprinde 1558 de pacienți cu COVID-19 din totalul de 6 studii, boala cerebrovasculară a fost documentată ca un potențial factor de

risc. Într-un alt raport, manifestarea neurologică a fost considerată un factor de risc major la pacienții spitalizați cu COVID-19 în Chicago, SUA[9].

Concluzii.

Cohorta pacienților decedați cu COVID 19 și manifestări neurologice din Republica Moldova are o rată de mortalitate de foarte înaltă (34.3%). Au decedat în special pacienții cu comorbidități, patologii neurologice preexistente, care au prezentat complicații pulmonare ce au necesitat suport ventilator și tratament în terapie intensivă.

Contribuție. Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.8007.01.

DEMENTA

Bibliografie.

1. Chou SHY, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, et al. Global Incidence of Neurological Manifestations among Patients Hospitalized with COVID-19 - A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. JAMA Netw Open. 2021;
2. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. Vol. 9, Frontiers in Public Health. 2021.
3. Beghi E, Helbok R, Crean M, Chou SHY, McNett M, Moro E, et al. The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19. Eur J Neurol. 2021;28(10).
4. Popa V, Grosu O, Lisnic V, Gavriluc M, Odainic O, Manvelov A, et al. Preliminary results of the ENERGY study (Ean NEuro-covid ReGistrY) in the Republic of Moldova. 2021;64(September):2021.
5. Grosu O, Popa V, Manvelov A, Cebotari E. Stroke as the main presentation in the moldovan cohort of patients with covid and neurological manifestation. Int J Stroke. 2021;16(2):849.
6. Beghi E, Helbok R, Ozturk S, Karadas O, Lisnic V, Grosu O, et al. Short- and long-term outcome and predictors in an international cohort of patients with neuro-COVID-19. Eur J Neurol. 2022;29(6).
7. Yassin A, Nawaiseh M, Shaban A, Alsherbini K, El-Salem K, Soudah O, et al. Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2021;21(1).
8. Nepal G, Rehrig JH, Shrestha GS, Shing YK, Yadav JK, Ojha R, et al. Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review. Crit Care. 2020;24(1).
9. Geng JS, Yu XL, Bao HN, Feng Z, Yuan XY, Zhang JY, et al. Chronic Diseases as a Predictor for Severity and Mortality of COVID-19: A Systematic Review With Cumulative Meta-Analysis. Vol. 8, Frontiers in Medicine. 2021.
10. Nath A, Smith B. Neurological complications of COVID-19: from bridesmaid to bride TT - Complicações neurológicas do COVID-19: de dama de honra à noiva. Arq neuropsiquiatr. 2020;78(8).

11. Lu L, Zhong W, Bian Z, Li Z, Zhang K, Liang B, et al. A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: A systematic review and meta-analysis. Vol. 81, *Journal of Infection*. 2020.
12. Chidambaram V, Tun NL, Haque WZ, Majella MG, Sivakumar RK, Kumar A, et al. Predictors of Severity and Mortality Among Patients with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J*. 2020;
13. Al Saleh M, Alotaibi N, Schrapp K, Alsaber A, Pan J, Almutairi F, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19: The Kuwait Experience. *Med Princ Pract*. 2022;31(2).
14. Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajighasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. Vol. 350, *Journal of Neuroimmunology*. 2021.
15. Leven Y, Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19 – an approach to categories of pathology. *Neurol Res Pract*. 2021;3(1).
16. Helbok R, Chou SHY, Beghi E, Mainali S, Frontera J, Robertson C, et al. NeuroCOVID: it's time to join forces globally. Vol. 19, *The Lancet Neurology*. 2020.
17. Cebotari E, Grosu O, Odobescu S, Rotaru L, Corcea G, Moldovanu I. Medication overuse in patients with headache during the COVID-19 pandemic. 2021;64(September):80009.
18. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2).
19. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). Vol. 268, *Journal of Neurology*. 2021.
20. Grosu O, Zolotco G, Corcea G. Subarachnoid hemorrhage associated with COVID-19 infection. *Int J Stroke [Internet]*. 2021;16(2 SUPPL):162. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636514382&from=export%0Ahttp://dx.doi.org/10.1177/17474930211041949>
21. Cazacu C, Caliga I, Moldovanu I, Odobescu S, Rotaru L, Corcea G, et al. Cerebral venous thrombosis after COVID-9 infection : case report. *Mold Med J*. 2021;64(September):2021.
22. Popa V, Grosu O, Manvelov A, Cebotari E. NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COVID-19 INFECTIONS: RESULTS OF ENERGY STUDY IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA. 2021;(1):207.
23. Dewanjee S, Vallamkondu J, Kalra RS, Puvvada N, Kandimalla R, Reddy PH. Emerging COVID-19 Neurological Manifestations: Present Outlook and Potential Neurological Challenges in COVID-19 Pandemic. Vol. 58, *Molecular Neurobiology*. 2021.