

C.Z.U.:616.8-009:616.98:578.834.1COVID

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.10>

COMPLICAȚIILE NEUROLOGICE POST – INFECȚIE COVID-19

¹Ina COJOCARU, cercet. șt., stagiar,¹Oxana GROSU, dr. în șt. med., cercet. șt.,¹Lilia ROTARU, dr. în șt. med., cercet. șt.,¹Galina CORCEA, dr., în șt., med., cercet. șt.,¹Stela ODOBESCU, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,¹Ion MOLDOVANU, dr. hab. în șt. med., prof. univ.¹IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: ina.cojocarui@yahoo.com

Rezumat.

Virusul SARS-CoV-2 este un virus din grupa coronavirusurilor cu afinitate pentru afectarea mai multor sisteme, cum ar fi respirator, cardiovascular, renal, gastrointestinal. Un rol aparte îi revine sistemului nervos, această infecție implicând afectarea sistemului nervos central (SNC) și sistemului nervos periferic (SNP). Principalele căi de transmitere virală fiind calea periferică, calea hematogenă și cea limfatică. Angiotensin convertaza 2 (ACE2) având un rol esențial în patogeneza Covid-19, stă la baza mecanismelor inflamatorii și așa zisei „furtuni de citokine”, influențând dezvoltarea coagulopatiilor și complicațiilor ulterioare, cu invazia virală a țesutului cerebral datorită trecerii de bariera hematoencefalice.

În cadrul articolului am analizat căile principale de invazie virală, cât și complicațiile neurologice dezvoltate, atât cu implicarea sistemului nervos central, cât și a celui periferic. Un rol aparte le revine și tulburărilor funcționale, cognitive, cât și a sindroamelor dureroase de durată post-infecție Covid-19.

Cuvintele cheie: Covid-19, complicațiile neurologice, cefalee, sindromul Guillain-Barre, tulburări cognitive.

Summary. Neurological complications post – COVID-19 infection.

The Sars-CoV-2 virus is from the coronavirus group with an affinity for affecting several systems, such as respiratory, cardiovascular, renal, gastrointestinal. A special role belongs to the nervous system, this infection involving the central nervous system (CNS) and the peripheral nervous system (PNS). The main viral transmission routes are the peripheral, hematogenous and lymphatic routes. Angiotensin convertase 2 (ACE2) has an essential role in the pathogenesis of Covid-19, underlies the inflammatory mechanisms and the so-called “cytokine storms”, influencing the development of coagulopathies and subsequent complications, with viral invasion of brain tissue due to crossing the blood-brain barrier.

In the article, we analysed the main routes of viral invasion, as well as the neurological complications developed, involving both the central and peripheral nervous systems.

Keywords: Covid-19, neurological complications, headache, Guillain-Barre syndrome, cognitive disorders.

Резюме. Неврологические осложнения после инфекции Ковид-19.

Вirus Sars-CoV-2 относится к группе коронавирусов, обладающих способностью поражать несколько систем, таких как дыхательная, сердечно-сосудистая, почечная, желудочно-кишечная. Особая роль принадлежит нервной системе, эта инфекция затрагивает центральную нервную систему (ЦНС) и периферическую нервную систему (ПНС). Основными путями передачи вируса являются периферический, гематогенный и лимфатический пути. Ангиотензинконвертаза 2 (АПФ2) играет существенную роль в патогенезе КОВИД-19, лежит в основе воспалительных механизмов и так называемых «цитокиновых штормов», влияющих на развитие коагулопатий и последующих осложнений, при вирусной инвазии мозговой ткани за счет пересечения гематоэнцефалического барьера. В статье проанализированы основные пути вирусной инвазии, а также развивающиеся неврологические осложнения, затрагивающие как центральную, так и периферическую нервную систему.

Ключевые слова: КОВИД-19, неврологические осложнения, головная боль, синдром Гийена-Барре, когнитивные расстройства.

Introducere.

Pandemia COVID-19 s-a răspândit fulgerător devenind o problemă globală în câteva luni. De la început, OMS ne vorbește despre gravitatea acestei pandemii – care se prezenta ca o urgență de sănătate publică, ca fiind cea mai mare pandemie după cea de gripă din anul 1918. Odată cu identificarea agentului

patogen, identificarea măsurilor de protecție, de izolare, elaborarea vaccinurilor, s-a valorificat importanța nu atât a manifestărilor clinice inițiale, care erau reprezentate prin febră, cefalee, amețeală, insuficiență respiratorie cu pneumonii asociate, tulburări olfactive, cât și importanța majoră a complicațiilor ulterior dezvoltate, atât în primele

săptămâni post-infecție, cât și cele instalate mai târziu în decurs de câteva luni. Complicațiile mai frecvent identificate și descrise au fost cele pulmonare și cardiovasculare, iar cele neurologice au fost mai puțin studiate și analizate [1], [2], [3].

Scopul cercetării a fost analiza critică a literaturii de specialitate publicată referitor la mecanismele patofiziologice și manifestarea clinică a implicării precoce și tardive a sistemului nervos după suportarea infecției COVID 19.

Materiale și metode.

Articolul prezentat este o sinteză narativă a rezultatelor publicate la tema cercetării. Am efectuat o căutare electronică prin intermediul a două baze de date: PubMed și Google Scholar pentru toate tipurile de studii (rapoartele de caz, serii de cazuri, studiu transversal cu o revizuire a literaturii meta-analitice, revizuire sistematică, metaanaliză, studiu retrospectiv, studiu de cohortă, studii caz – control) în care se evidențiază totalitatea complicațiilor neurologice după suportarea infecției Covid-19. Au fost incluse toate articolele publicate de la 1 ianuarie 2020 până la 1 ianuarie 2024, în limba engleză, în reviste cu factor de impact și recenzare riguroasă. Cuvintele de căutare au fost: *complicații neurologice post COVID 19*, *complicații neurologice și infecția Covid-19*. Pe baza criteriilor noastre de căutare, am găsit articole din PubMed (n = 210) și Google Scholar (n = 260). Dintre acestea, autorii G.O. și C.I. au identificat 20 de articole drept duplicate. Am analizat, respectiv, 470 articole după titlu și rezumate și am revizuit literatura full-text conform obiectivului studiului nostru, după eliminarea a 450 de articole care nu aveau informații clinice și nu au îndeplinit obiectivul studiului nostru. Am inclus 20 de articole pentru studiul nostru (fig. 1).

ALGORITMUL

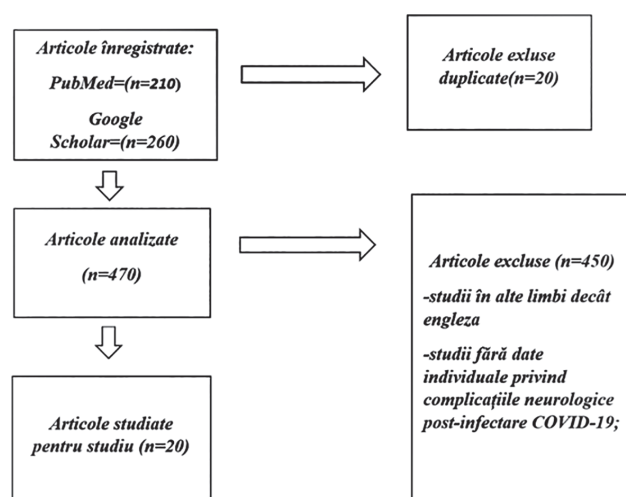


Figura 1. Algoritmul studiului

Rezultate și discuții.

Mai multe studii au încercat identificarea potențialelor căi de invazie/penetrare a virusului SARS-CoV-2 în sistemul nervos, fiind propuse calea hematogenă prin sânge, și calea limfatică cu trecerea barierei hematoencefalice (fig.1) [4]. Căile hematogene și neuronale sunt principalele căi prin care SARS-CoV-2 infectează creierul uman. Receptorul acestui virus este receptorul ACE-2, iar mecanismul prin care provoacă manifestări neurologice este furtuna de citokine cauzată de leziuni mediate imun, leziuni hipoxice și coagulopatii (fig. 2).

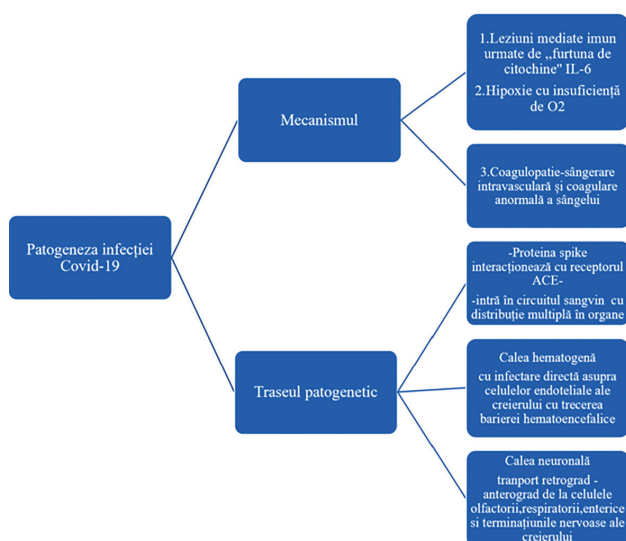


Figura 2. Patogeneza infecției Covid-19

Căile de infectare și mecanismul patogenic al infecției Covid-19

Infecția Covid-19 poate invada direct creierul prin placa cribriformă care este situată aproape de bulbul olfactiv. Virusul SARS-Cov-2 este un virus neurotrop care duce la dezvoltarea timpurie a anosmiei și ageuziei, întâlnite într-un raport mare la pacienții infectați Covid-19. Afinitatea afectării simțului olfactiv este explicată de organizarea anatomică a nervilor și a bulbului olfactiv. Ținând cont de faptul că bulbul olfactiv și inervația olfactivă nu este protejată de dura mater, există o conexiune directă între cavitatea nazală și creier [5], [6], [7].

În cazul caili hematogene, virusul pătrunde în circulație, se leagă de receptori specifici a proteinei spike (receptor ACE2), care se întâlnește în multiple organe, inclusiv în creier ceea ce poate determina o gamă largă de manifestări clinice (fig. 3)

În cadrul articolului am inclus complicațiile neurologice post-infecție Covid-19 de la cele mai frecvente până la cele mai puțin frecvente: accidente vasculare cerebrale ischemice (AVC ischemic) și hemoragice, cefaleea, encefalopatia, convulsiile, tulburările olfatorii, mielita transversală (MT),

encefalomielita acută diseminată (ADEM), sindrom Guillain-Barre (GBS), tulburările cognitive și alte tulburări neurologice funcționale [8][9].

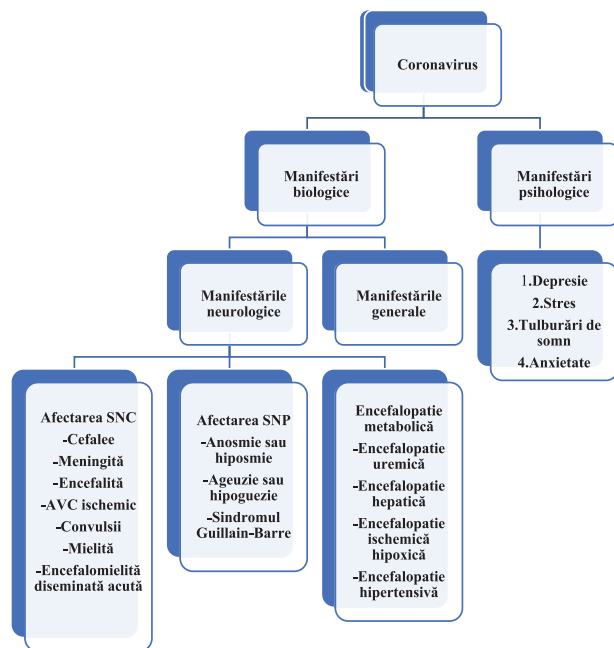


Figura 3. Reprezentare schematică a manifestărilor neurologice ale infecției COVID-19.

În cadrul studiului nostru am divizat complicațiile post-Covid în 2 grupuri mari-cu afectare a sistemului nervos central și cele cu afectarea sistemului nervos periferic.

Cefaleea. Conform unor studii durerea de cap se prezintă a fi un simptom nespecific a oricărei infecții virale, având o variație de la 3 la 13% la nivel mondial. Prezența durerii de cap este prima cauză de spitalizare, fiind persistente și asociate cu oboseala ca simptome post - COVID pe termen lung [10]. Durerea de cap se înregistrează până la 40% dintre pacienții infectați cu Covid-19, prezentându-se cu localizare bifrontală sau temporală, de la intensitate moderată până la severă. Durerea de cap asociată cu COVID-19 acut este mai frecventă la femei și la pacienții mai tineri, cu răspuns slab la administrare de analgezice, fiind frecvent asociată cu anosmia și ageuzie cu o durată medie de două săptămâni [11]. Cefaleea și amețelile sunt cele mai frecvent întâlnite semne atât în faza acută, cât și în faza post-acută a infecției SARS-CoV-2. Persoanele cu tulburări primare de cefalee au frecvent dureri de cap atât în faza acută a infecției COVID-19, cât și după vaccinare. În cazul complicațiilor tardive vorbim despre debutul tardiv al cefaleei post- Covid-19, fiind necesară diagnosticarea precoce a complicațiilor neurologice severe, cum ar fi hemoragia subarahnoidiană sau intracerebrală și tromboza venoasă corticală, o complicație neurologică gravă care este din ce în ce mai frecvent

mediatizată. Conform unui studiu prevalența cefaleei post-Covid a fost analizată la diferite intervale de timp – 47,1% la spitalizare, 10.2% la 30 zile, 16,5% la 60 zile, 10.6% la 90 zile și 8,4% la >180 zile.

Conform lui Jordi Gonz'alez-Menacho în cadrul unui studiu observațional compus din 177 pacienți ambulator consultați dintre care 120 de pacienți cu migrenă din antecedente, s-au înregistrat 8 pacienți cu migrenă episodică fără aură cu vârsta medie între 30-72 de ani și 2 pacienți cu migrenă cronică [12] Un studiu național a analizat pacienții cu cefalee și infecție COVID 19 și a prezentat rezultate asemănătoare cu un procent mare de abuz medicamentos în special la cei cu cefalee primară preexistentă [13], [14].

Complicațiile vasculare. Din procesele vasculare cerebrale distingem prezența accidentelor vasculare cerebrale ischemice, trombozele venoase cât și hemoragiile intracerebrale și subarahnoidale. Conform mai multor studii, pacienții senili sunt în grupul de risc, având factori de risc cum ar fi hipertensiunea arterială, patologii cardiovasculare, accidentul vascular cerebral și diabetul zaharat. „Furtuna de citokine” stă la baza patogenezei proceselor vasculare intracerebrale, care sunt condiționate de creșterea raportului dintre neutrofile și limfocite, feritină serică și proteina C reactivă. Tromboza este condiționată de o creștere substanțială a neutrofilelor preponderent extracelular, celulele endoteliale ducând la scăderea sintezei oxidului nitric cu inhibiția aderenței trombocitelor de leucocite. Toate aceste procese duc la tulburări de coagulare cu dezvoltarea ulterioară a accidentelor vasculare cerebrale, fie ischemice sau hemoragice. Într-un centru cu 219 pacienți spitalizați, 4,6% au dezvoltat AVC ischemic și 0,5% pacienți – hemoragie intracerebrală. Complicațiile cerebro-vasculare survin cu creșterea DD-merilor, timpului protrobinic și timpul de tromboplastină parțial activat. În grupa de risc sunt bătrânii cu risc de sindrom vascular ocluziv, tromboză venoasă și embolie pulmonară [15], [16]. Un studiu național a confirmat aceste rezultate [17], [18], [19], [20], [21].

Encefalopatia la pacienții infectați cu Covid-19 se dezvoltă de la câteva ore până la câteva zile, manifestându-se prin inflamație, hipoxie, furtună de citokine, urmată de creșterea nivelului de IL-2 și IL-7, TNF-alfa1. Maladia se manifesta prin tetrapareză, paraplegie, cu afectarea trunchiului cerebral, iar recuperarea completă sau parțială a fost obținută la majoritatea pacienților, însă simptomele reziduale au fost semnificative la unii [22]. Dacă vorbim de encefalopatie acută, aceasta se manifestă clinic prin delir, tulburări de conștiință, tulburări de atenție și tulburări senzorii. Distingem prezența mai

multor tipuri de encefalopatie post-Covid-19, cum ar fi encefalopatia hepatică, encefalopatia uremică, encefalopatia hipoxică ischemică și encefalopatia hipertensivă [23]. Encefalopatia debutează mai frecvent la adulți, 1/3 din pacienți dezvoltând encefalopatie cu manifestări clinice de la alterarea cunoștinței până la delir și convulsii. Se manifestă mai des la pacienți cu implicare concomitentă pulmonară, multiorganică, tulburări metabolice și hipoxice. Conform unui studiu de caz encefalopatia Covid-19, dezvoltată în contextul unui accident vascular cerebral, s-a atestat la un pacient de 74 de ani, care prezenta concomitent maladia Parkinson, fibrilație atrială, bronșită cronică obstructivă. Pacientul prezenta tulburări de conștiință și cefalee pronunțată [24].

Meningita și encefalita. Conform unui studiu se descriu doi pacienți care au dezvoltat meningoencefalită după infectarea Covid-19 în decurs de câteva zile, cu dezvoltare de status epileptic și tulburări neuropsihologice severe. În pofida faptului că în LCR nu s-a confirmat încărcătura virală, manifestările clinice a pacienților și tropismul viral în dezvoltarea meningoencefalitelor a avut o contribuție majoră. Un posibil mecanism care să explice prezentarea encefalitei la acești pacienți poate fi unul para-infecțios, care amintește oarecum de asocierea coronavirusurilor cu encefalomielita acută diseminată și sindromul Guillain-Barré [8].

Encefalomielita diseminată acută de origine virală în contextul infecției Covid-19 poate implica procese demielinizante severe, patogenetic manifestându-se prin „furtuna de citokine”, cu trecere a barierei hematoencefalice și inducerea necrozei și inflamației cerebrale. Depistarea encefalitei virale se efectuează prin depistarea virusului SARS-CoV-2 în LCR. Conform unui studiu s-a prezentat un caz clinic a unei femei în vârstă de 51 ani care în urma infectării cu Covid-19 a prezentat tulburări de conștiință și leziuni demielinizante multifocale acute confirmate la rezonanță magnetică nucleară (RMN), fără modificări în LCR. În urma tratamentului cu imunoglobuline intravenoase, starea generală a pacientei s-a ameliorat substanțial, cu restabilirea deficiențelor neurologice [3]. Conform altui studiu, primul caz de meningoencefalită asociată COVID-19 a fost confirmat în Spania la un bărbat de 24 de ani cu confuzie febrilă severă și convulsii tonico-clonice generalizate în februarie a anului 2020 [25].

Mielita transversă este o manifestare mai rară a infecției COVID 19, cu o incidență de la 1-4 cazuri la 1mln de populație. A fost prezentat cazul unui bărbat de 66 de ani, pacient cu COVID-19 din orașul Wuhan care a dezvoltat mielită transversă manifestată prin

slăbiciune în membrele inferioare, evoluție treptat, incontinență urinară și intestinală. Tratamentul cu IgIV, antibiotice și preparatele antivirale au arătat un indice de recuperare destul de pozitiv. Un alt caz a unui bărbat de 41 de ani care prezenta slăbiciune în toate membrele, retenție urinară și dispnee. La imagistica coloanei vertebrale s-a înregistrat mielită la nivelul cordonului medular cervical. Mielita transversă este o complicație severă, însă spre fericire una destul de rar întâlnită în contextul infecției Covid-19 [26].

Afectarea sistemului nervos periferic post-Covid-19 se poate manifesta prin anosmia sau hiposmie, ageuzia sau hipogeuzia și sindromul Guillain-Barre. Afectarea părții superioare a tractului respirator are loc prin invazia virală directă cu implicarea epiteliului olfactiv. Infecția Covid-19 are afinitate și tropism pentru afectarea receptorilor la nivelul epiteliului olfactiv datorită concentrației mari de angiotensină II ceea ce determină distrugerea celulelor stem neuronale prin apoptoză, cu inducerea anosmiei, hipoosmiei, ageuziei sau hipogeuzia. Pierdere mirosului s-a atestat în 68% din cazuri la pacienții confirmați Covid-19, iar pierderea gustului a fost constată până la 71% [9].

Sindromul Guillain-Barre a fost raportat la pacienții care au suportat infecția COVID 19 [27]. La nivel global fiind cea mai frecventă cauză de paralizie flască instalată acut [28]. Manifestările neurologice pot evolua subacut, de la câteva zile până la câteva săptămâni fiind reprezentate prin paralizie ascendentă rapidă care asociază slăbiciune proximală a membrelor, tulburări de echilibru sau coordonare deficitară a mișcărilor în timpul mersului, parestezii distale la nivelul degetelor membrelor superioare și a celor inferioare, durere accentuată prezentă la majoritatea pacienților cu SGB, hipo sau areflexia, paralizia nervilor cranieni III-VII, IX-XII și disfuncții vegetative reprezentate de: tulburări de ritm cardiac, hipertensiune sau hipotensiune posturală, hipersalivație, anhidroza sau hipersudorație, dereglări ale musculaturii sfincteriene urinare, și constipație [27].

S-au înregistrat 8 cazuri de Covid-19 asociate cu sindromul Guillain-Barre (SGB), raportate în China, Iran și Italia. Primul caz de SGB a fost raportată la un bărbat de 61 de ani din orașul Wuhan, China internat cu slăbiciune acută în picioare și oboseală. Studii de conducere nervoasă și electromiografie au prezentat inflamația rădăcinii nervoase și a nervilor periferici sugerând polineuropatia demielinizantă. Pacientul a fost testat la COVID-19-pozitiv, iar după ce a fost acordat tratamentul, pacientul a prezentat o bună recuperare motorie [29].

Tulburările psihologice și cognitive. Au fost raportate consecințe funcționale Covid-19, din

care fac parte tulburare de stres post-traumatic, anxietatea, insomnia și depresia. Din 402 pacienți, 300 spitalizați și 100 ambulator, 28% au prezentat tulburări de stres post-traumatic, 31% stări depresive, 42% anxietate, 40% insomnie și 20% simptome obsesiv-compulsive[30]. Impactul psiho-emoțional în contextul anxietății de durată de a dezvolta o formă gravă de Covid-19 a invalidizat psihologic populația la nivel mondial [30]. Se constată o frecvență crescută de dezvoltare a tulburărilor cognitive în perioada variantei delta de Covid-19. Tulburările cognitive se manifestă prin tulburări de vorbire-cu scăderea fluentei verbale, tulburări de memorie și de atenție [31]. Este important să fim vigilenți și pregătiți pentru oferirea ajutorului medical complex cu evaluare cognitivă și psihologică la majoritatea pacienților care au suportat infecția Covid-19 [32].

Concluzii.

Pandemia Covid-19 a generat o multitudine de complicații neurologice, unele instalate timpuriu, altele mai tardiv, fiind cu un pronostic nefavorabil în deosebi la pacienții cu maladii somatice concomitente. Cefaleea este cel mai frecvent raportat simptom în timpul și după suportarea infecției Covid-19. Implicare SNP prin apariția anosmiei, hiposmiei, ageuziei sau hipogeuzia este la fel de frecvent raportată. Pierdere mirosului s-a atestat în 68% din cazuri la pacienții confirmați Covid-19, iar pierderea gustului a fost constată până la 71%. Tulburările de atenție, memorie și concentrare au debutat cu predilecție la pacienții cu maladii neurodegenerative preexistente, sau la cei cu dezvoltarea complicațiilor vasculare cerebrale. Dezvoltarea strategiilor de tratament pentru complicațiile post-COVID-19 este un subiect foarte important. Printre multitudine de simptome pe care le poate prezenta un supraviețuitor COVID-19, oboseala și dispneea sunt probabil cele mai deranjante. Recuperarea fizică și psiho-emoțională are un rol esențial.

Bibliografie.

1. E. Beghi *et al.*, "Approaches to Understanding COVID-19 and its Neurological Associations," *Ann Neurol*, vol. 89, no. 6, 2021, doi: 10.1002/ana.26076.
2. R. Helbok *et al.*, "NeuroCOVID: it's time to join forces globally," 2020. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30322-7.
3. K. Keyhanian, R. P. Umeton, B. Mohit, V. Davoudi, F. Hajighasemi, and M. Ghasemi, "SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation," 2021. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577436.
4. S. Singh, N. Meher, A. Mohammed, M. K. A. A. Razab, L. V. K. S. Bhaskar, and N. M. Nawari, "Neurological infection and complications of SARS-CoV-2: A review," Feb. 03, 2023, *Ediciones Doyma, S.L.* doi: 10.1097/MD.00000000000030284.
5. Y. Leven and J. Bösel, "Neurological manifestations of COVID-19 – an approach to categories of pathology," *Neurol Res Pract*, vol. 3, no. 1, 2021, doi: 10.1186/s42466-021-00138-9.
6. A. Yassin *et al.*, "Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis," *BMC Neurol*, vol. 21, no. 1, 2021, doi: 10.1186/s12883-021-02161-4.
7. G. Nepal *et al.*, "Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review," *Crit Care*, vol. 24, no. 1, 2020, doi: 10.1186/s13054-020-03121-z.
8. S. H. Y. Chou *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, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131.
9. E. Beghi *et al.*, "Short- and long-term outcome and predictors in an international cohort of patients with neuro-COVID-19," *Eur J Neurol*, vol. 29, no. 6, 2022, doi: 10.1111/ene.15293.
10. C. Fernández-de-las-Peñas *et al.*, "The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study," *Cephalalgia*, vol. 41, no. 13, pp. 1332–1341, Nov. 2021, doi: 10.1177/03331024211020404.
11. B. F. Guedes, "NeuroCOVID-19: a critical review," May 01, 2022, *Associação Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S136.
12. J. González-Menacho, M. Villas-Roca, H. Castañé, J. Joven, J. Camps, and S. Iftimie, "Can COVID-19 vaccines relieve severe tension-type headache and migraine?," *Med Hypotheses*, vol. 161, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.mehy.2022.110812.
13. E. Cebotari, O. Grosu, S. Odobescu, L. Rotaru, G. Corcea, and I. Moldovanu, "Medication overuse in patients with headache during the COVID-19 pandemic," vol. 64, no. September, p. 80009, 2021.
14. O. Grosu, "Consumul medicamentos la pacienții cu cefalee în perioada post COVID," *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, pp. 164–169, 2021.
15. E. Beghi *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*, vol. 28, no. 10, 2021, doi: 10.1111/ene.14652.
16. S. Dewanjee, J. Vallamkondu, R. S. Kalra, N. Puuvada, R. Kandimalla, and P. H. Reddy, "Emerging COVID-19 Neurological Manifestations: Present Outlook and Potential Neurological Challenges in COVID-19 Pandemic," 2021. doi: 10.1007/s12035-021-02450-6.
17. O. Grosu, G. Zolotco, and G. Corcea, "Subarachnoid hemorrhage associated with COVID-19 infection," *International Journal of Stroke*, vol. 16, no. 2

- SUPPL, p. 162, 2021, [Online]. Available: papers3://publication/uuid/4C588966-D49E-4B6C-A928-6BD0CECD2FBD
18. V. Popa, O. Grosu, A. Manvelov, and E. Cebotari, "Neurological complications in patients with COVID 19 infections: results of the ENERGY study in Republic of Moldova," no. 1, p. 207, 2021.
 19. O. Grosu, V. Popa, A. Manvelov, and E. Cebotari, "STROKE AS THE MAIN PRESENTATION IN THE MOLDOVAN COHORT OF PATIENTS WITH COVID AND NEUROLOGICAL MANIFESTATION," *International Journal of Stroke*, vol. 16, no. 2, p. 849, 2021.
 20. V. Popa *et al.*, "Preliminary results of the ENERGY study (Ean NEuro-covid ReGistrY) in the Republic of Moldova," vol. 64, no. September, p. 2021, 2021.
 21. C. Cazacu *et al.*, "Cerebral venous thrombosis after COVID-9 infection : case report," *Moldovan medical Journal*, vol. 64, no. September, p. 2021, 2021.
 22. S. Jarius, N. Bieber, J. Haas, and B. Wildemann, "MOG encephalomyelitis after vaccination against severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2): case report and comprehensive review of the literature," *J Neurol*, 2022, doi: 10.1007/s00415-022-11194-9.
 23. A. Chatterjee and A. Chakravarty, "Neurological Complications Following COVID-19 Vaccination," Jan. 01, 2023, *Springer*. doi: 10.1007/s11910-022-01247-x.
 24. B. S. Srichawla, T. Fang, V. Kipkorir, and M. A. Garcia-Dominguez, "Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and posterior reversible encephalopathy syndrome following vaccination: analysis of the VAERS database and systematic review," *Annals of Medicine & Surgery*, vol. 86, no. 3, pp. 1251–1260, Mar. 2024, doi: 10.1097/ms9.0000000000001407.
 25. M. A. Islam, C. Cavestro, S. S. Alam, S. Kundu, M. A. Kamal, and F. Reza, "Encephalitis in Patients with COVID-19: A Systematic Evidence-Based Analysis," Aug. 01, 2022, *MDPI*. doi: 10.3390/cells11162575.
 26. N. Gulati, S. Kapila, L. Bhalla Sehgal, V. Sehgal, and P. LNU, "Myelitis Following COVID-19 Illness," *Cureus*, Aug. 2022, doi: 10.7759/cureus.28134.
 27. M. Yu, S. Nie, Y. Qiao, and Y. Ma, "Guillain-Barre syndrome following COVID-19 vaccines: A review of literature," 2023, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2023.1078197.
 28. M. T. Abuawwad *et al.*, "Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination: A systematic review and analysis of case reports," Mar. 01, 2024, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.clineuro.2024.108183.
 29. B. N. Harapan and H. J. Yoo, "Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19)," 2021. doi: 10.1007/s00415-021-10406-y.
 30. S. Zhao, S. Toniolo, A. Hampshire, and M. Husain, "Effects of COVID-19 on cognition and brain health," Nov. 01, 2023, *Elsevier Ltd.* doi: 10.1016/j.tics.2023.08.008.
 31. C. M. Marra, C. Jose, T. Rudroo, and L. Chamard-Witkowski, "OPEN ACCESS EDITED AND REVIEWED BY Editorial: The NeuroCOVID-syndrome: cognitive and psychological profiles, physiopathology, and impact on neurologically vulnerable populations," 2024, doi: 10.1001/jamaneurol.
 32. B. F. Guedes, "NeuroCOVID-19: a critical review," May 01, 2022, *Associacao Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S136.