

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Residual Symptoms in Patients After Acute COVID-19, Literature review

Gabija Pajedienė¹, Gintarė Jonuškytė¹, Monika Martusevičienė²

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine*

²*Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Hospital*

Abstract

Background. COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has already affected at least 163 million people worldwide. The most common symptoms are cough, fever, dyspnea, musculoskeletal symptoms (myalgia, joint pain, fatigue), gastrointestinal symptoms, and smell and taste disturbances [1,2,3]. As the part of the population suffering from COVID-19 infection increases, we see more people with residual symptoms of COVID-19 infection.

Aim: to find out the most common residual conditions after COVID-19 and the frequency of occurrence.

Methods: the priority of studies chosen included systematic reviews, then moved on to literature reviews, prospective studies and the last choice – case reports. Literature analysis was performed using Pub Med database, and MeSH terms, such as „COVID-19 sequelae“, „COVID-19 outcomes“, additional terms were chosen based on organ system damage, for example: (COVID-19) AND (cardiovascular) AND (long-term outcomes). Due to the fact, that all studies on this topic are not older than 2 years, we did not need to apply date filter for the articles. Using MeSH terms more than 1500 studies were found. When more detailed filters were applied, and relevant articles were chosen, studies were filtered to the ones used in this study.

Inclusion criteria:

1. All of the patient analyzed were tested positive for SARS-CoV-2 infection using PCR or serological testing.
2. Studies only included humans.

Exclusion criteria:

1. Patients not confirmed SARS-CoV-2 with objective tests.
2. Patients younger than 18 years old.

Results: residual changes in respiratory system – restrictive changes and isolated decrease of DLCO found in pulmonary function tests. Changes in radiologic pulmonary tests were still seen

90 days after COVID-19 disease. Most common cardiovascular outcomes – pericarditis, perimyocarditis, or myocarditis, which causes heart failure, malignant arrhythmias and acute coronary syndromes. Nervous system damage includes the most common symptoms – olfactory and gustatory dysfunction. For 3% to 14% of patients' olfactory dysfunction persists up to 30 to 40 days after onset of symptoms. Systemic neurologic symptoms include headache, myalgia, dizziness, confusion. These symptoms can persist for 55% of the patients up to 3 months after the disease. Severe neurologic complications are less common, they occur up to 18% of COVID-19 patients, the most common of them – acute cerebrovascular complications.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, sequelae, complications.

Liekamieji reiškiniai po ūmios COVID-19 ligos. Literatūros apžvalga

Gabija Pajėdienė¹, Gintarė Jonuškytė¹, Monika Martusevičienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninė

Santrauka

Įvadas: SARS-CoV-2 sukeliama COVID-19 pandemija jau paveikė virš 163 milijonų žmonių visame pasaulyje. Dažniausiai pasireiškiantys COVID-19 ligos simptomai – kosulys, karščiavimas, dusulys, raumenų bei skeleto sistemos simptomai (raumenų skausmas (mialgija), sąnarių skausmas, nuovargis), virškinimo sistemos simptomai bei uoslės ir skonio sutrikimai [1,2,3]. Didėjant COVID-19 infekcija persirgusios populiacijos daliai, sutinkama vis daugiau asmenų, kuriems pasireiškia ir ilgalaikiai COVID-19 infekcijos efektai.

Tikslas: išsiaiškinti dažniausius COVID-19 infekcijos liekamuosius reiškinius, jų pasireiškimo dažnį.

Metodika. Literatūros paieškos prioritetais laikytos sisteminės literatūros apžvalgos, jų neradus, einama prie literatūros apžvalgų, prospektyvinių tyrimų ir galiausiai atvejų analizės. Literatūros analizė atlikta PubMed duomenų bazėje, pagal pasirinktus MeSH terminus „COVID-19 sequelae“, „COVID-19 outcomes“, papildomai pasirenkant terminus pagal organų sistemos pažeidimą, pavyzdžiui: (COVID-19) AND (cardiovascular) AND (long-term outcomes). Kadangi visos publikacijos šia tema yra ne senesnės nei 2 metų, publikacijų nereikėjo rūšiuoti pagal metus. Pagal pirminius raktažodžius rasta daugiau nei 1500 publikacijų, pritaikant konkretesnius raktažodžius bei atsirenkant aktualius tyrimus – išfiltruota iki pagrindinių, panaudotų šioje apžvalgoje.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Visuose tyrimuose analizuotiems pacientams SARS-CoV-2 infekcija patvirtinta PGR tyrimu arba serologiškai.
2. Tyrimai su žmonėmis.

Neįtraukimo kriterijai:

1. Pacientams COVID-19 nepatvirtinta objektyviu tyrimu.
2. Pacientai jaunesni nei 18 metų.

Rezultatai: liekamieji kvėpavimo sistemos pokyčiai – restrikciniai pakitimai bei izoliuotai sumažėjęs DLCO aptinkamas funkciniuose plaučių testuose. Praėjus net 90 dienų nuo persirgtos COVID-19 ligos, vis dar aptinkami pakitimai vaizdiniuose plaučių tyrimuose. Dažniausia širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimai – perikarditas, perimiokarditas ar miokarditas, dėl kurių vystosi širdies nepakankamumas, piktybinės aritmijos ir ūminiai koronariniai sindromai. Dažniausi nervų sistemos pažeidimo simptomai – uoslės ir skonio sutrikimai. Nuo 3% iki 14% pacientų uoslė gali neatsistatyti net praėjus 30-40 dienų nuo simptomų pasireiškimo. Tarp bendrinių neurologinių simptomų vyrauja galvos, raumenų skausmai, galvos svaigimas, sumišimas. Šie simptomai gali išlikti 55% pacientų net praėjus 3 mėnesiams po ligos. Sunkesnės neurologinės komplikacijos pasireiškia iki 18% COVID-19 liga sergančių pacientų, dažniausiai stebimos ūmios cerebrovaskulinės komplikacijos.

Raktiniai žodžiai: COVID-19, SARS-CoV-2, liekamieji reiškiniai, komplikacijos.

Įžanga

2019m. pabaigoje pasaulis pirmą kartą išgirdo apie naują virusą, kuris netikėtai tapo pasauline pandemija. PSO duomenimis dėl COVID-19 ligos jau mirė 3,4 milijonai žmonių visame pasaulyje [4]. SARS-CoV-2 infekcija pademonstravo platų spektrą pažeidimų, darančių įtaką visam organizmui.

Viršutiniai ir apatiniai kvėpavimo takai yra pagrindinė SARS-CoV-2 infekcijos patekimo vieta. Pagrindinė ligos išraiška yra COVID-19 pneumonija, tačiau po ūmios pažeidimo ilgai formuojasi plaučių fibrozė ir lėtinis plaučių funkcijos sutrikimas, o tai lemia pablogėjusią gyvenimo kokybę [5].

Kardiovaskulinės sistemos pažeidimo laipsnis SARS-CoV-2 infekcijos atveju svyruoja nuo nedidelio miokardo pažeidimo iki miokardo infarkto ir mirties. Iki 20–30% pacientų, hospitalizuotų su COVID-19 liga, randamas padidėjęs troponino kiekis [6].

Taip pat daugėja įrodymų apie nervų sistemos – tiek centrinės, tiek periferinės – pažeidimą sergant COVID-19 liga bei tiesioginį ar netiesioginį neuronų pažeidimą, lemiantį ilgalaikius pakitimus. Uoslės ir skonio sutrikimai buvo tarp pirmųjų pastebėtų COVID-19 ligos simptomų, didelės diskusijos apie šių jutimų atsistatymo laiką verda iki šiol. Šiuo tyrimu siekėme apžvelgti liekamuosius reiškinius persirgus COVID-19 liga.

Kvėpavimo sistemos pažeida

COVID-19 infekcijos patofiziologija yra kompleksiška, apimanti kelias organų sistemas, tačiau pagrindinis viruso taikiny – plaučiai. Būtent šis organas ligos metu nukenčia labiausiai, vystantis laipsniškam funkciniam kvėpavimo nepakankamumui, kuris gali būti patvirtintas

kliniškai pasireiškiančia hipoksija bei atlikus autopsijas – jų metu aptinkamos difuzinės alveolių pažeidimos ir trombotinės ar tromboembolinės kraujagyslių okliuzijos [7]. Kvėpavimo sistemos disfunkcija siejama su agresyviausia COVID-19 ligos eiga. Dažniausiai pasireiškiančios patologijos yra kvėpavimo nepakankamumas, plaučių arterijų tromboembolija, pneumonija, plaučių kraujagyslių pažeida bei plaučių fibrozė [8, 9, 10]. Remiantis Frija-Masson ir kolegų retrospektyviai atliktu tyrimu, kuriame buvo analizuojama 50 pacientų, net ir praėjus ūmiam ligos periodui - po 30 dienų nuo persirgtos infekcijos, virš 50% atvejų (27 iš 50 tirtų pacientų) buvo randami pakitimai funkcinuose plaučių testuose su dažniausiai pasitaikančiais restrikciniais pakitimais bei izoliuotu sumažėjusiu plaučių difuziniu pajėgumu anglies monoksidui (DLCO) 26% pacientų [11]. Tai kelia susirūpinimą, nes galima tikėtis potencialiai progresuojančios plaučių fibrozės bei kraujagyslių pažeidimos, kuri galėtų lemti plautinės hipertenzijos vystymąsi. Kito tyrimo, atlikto Zhao ir bendraautorų, kuriame buvo tirti 55 pacientai, praėjus 90 dienų po COVID-19 infekcijos. Su persirgta infekcija susiję simptomai buvo randami 35 iš visų tirtų pacientų bei skirtingo lygio radiologiniai plaučių pakitimai buvo stebimi 39 pacientams kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimuose [12].

Kardiovaskulinės sistemos pažeida

Nors SARS-CoV-2 viruso pagrindinis taikiny – kvėpavimo organų sistema, atrandama vis daugiau sąsajų su šio viruso sukeliama infekcija bei širdies ir kraujagyslių sistema. Daugelis žmonių prieš užsikrečiant COVID-19 liga serga kardiovaskulinės sistemos ligomis ar turi su jomis susijusių rizikos veiksnių (diabetas, arterinė hipertenzija), kurie predisponuoja sunkesnę COVID-19 ligos eigą ir tuo pačiu didesnę pacientų

mirtingumą [13], kita vertus, daliai išsivysto *de novo* širdies raumens pažeidimas, nustatomas tiek aktyvioje ligos fazėje, tiek po persirgtos infekcijos. Atliktų autopsijų metu širdies miokardo biopsijoje aptinkami radiniai nėra specifiniai, tačiau aprašomi kaip „atskiros individualių miocitų nekrozės ir limfocitų infiltratai“ bei „limfocitinis miokarditas“ [14, 15]. Hipotezę, jog SARS-CoV-2 virusas pažeidžia miokardą patvirtina ir tai, jog infekcijos metu dažnai randami padidėję miokardo pažaidos žymenys. 2020 metais Guo ir kolegų atliktame tyrime, kuriame buvo nagrinėjamos 187 pacientų sirgusių COVID-19 liga klinikinės situacijos, 27,8% pacientų patyrė ūmią miokardo pažaidą, kurios metu buvo aptiktas padidėjęs troponino T kiekis [16]. Shi ir kolegų atliktuose tyrimuose ištyrus 416 pacientų, pastebėta, kad apie 20% tirtųjų buvo padidėjęs troponinas I. Šiems pacientams buvo atliktos elektrokardiografijos (EKG) ir visose stebėti patologiniai pokyčiai, būdingi miokardo išemijai – T dantelio nusileidimas ar inversija, ST segmento depresija, Q danteliai [17]. Širdies raumens pažaida kliniškai pasireiškė ūminiais koronariniiais sindromais, piktybinėmis aritmijomis bei širdies nepakankamumo išsivystymu ar paūmėjimu ir buvo siejami su prastesne pacientų prognoze [18, 19]. Konkretūs mechanizmai, kaip infekcijos metu pažeidžiamas miokardas, dar nėra išaiškinti, tačiau manoma, jog tai gali būti siejama su tiesiogine kardiomiocitų pažaida, sisteminiu uždegimu, miokardo intersticine fibroze, interferonų medijuotu imuniniu atsaku, 1 bei 2 tipo T helperių ląstelių padidinta citokinų sinteze ir hipoksija [20]. Kol kas trūksta tęstinių tyrimų, parodančių konkretų ilgalaikį miokardo pažaidos rezultatą, tačiau 2021 metais atlikta 31 tyrimo sisteminė apžvalga teigia, jog 3–26% pacientų po persirgtos SARS-CoV-2 infekcijos išsivystė perikarditas, perimiokarditas ar miokarditas [21]. Vis dėlto, norint spręsti apie

širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimo mastą bei ilgalaikį poveikį būtina tolimesnė analizė.

Nervų sistemos pažaida

Ilgalaikės pasekmės nervų sistemai dar nėra pilnai iširtos, tačiau preliminarūs duomenys leidžia daryti išvadą, jog SARS-CoV-2 viruso sukelta infekcija dažniausiai sukelia lengvus ar vidutinio sunkumo neurologinius sutrikimus. Uoslės ir skonio sutrikimai yra tarp dažniausiai pasireiškiančių simptomų sergant COVID-19 liga. Kaip rodo Tong ir kolegų atlikta metaanalizė, bendras uoslės sutrikimų dažnis yra 52,73%, skonio sutrikimų – 43,93% [22]. Rasta nemažai tyrimų, kuriuose analizuota uoslės atsistatymo trukmė (1 lentelė). Chary ir kolegų atliktame tyrime dalyvavo 115 pacientų, 15-tą dieną pilnas uoslės atsigavimas stebėtas 64% atvejų, dalinis – 33% atvejų, 3% simptomai nepranyko [23]. Kosugi ir kolegų ištyrė 253 pacientus su staigiu uoslės praradimu, sekimas truko vidutiniškai 31 dieną. Visiškas simptomų išnykimas stebėtas 52,6% pacientų, dalinis pagerėjimas – 33,6%, jokio pagerėjimo – 13,9% tiriamųjų [24]. Lechien su kolegomis atliktame tyrime 357 pacientai turėjo uoslės sutrikimų. 79,6% iš jų pasireiškė anosmija (uoslės nebuvimas), 20,4% – hiposmija (dalinis uoslės praradimas). Pacientai vertinti po 29 dienų, nuo simptomų atsiradimo pradžios, visiškai uoslės atgavimas stebėtas 44,0% pacientų, dalinis – 52,6% atvejų, o 3,4% tiriamųjų uoslės sutrikimas išliko daugiau nei 15 dienų [25]. Paderno su bendraautoriais ištyrė 151 pacientą, jų sekimas truko 40 dienų. Iš visų pacientų, kuriems buvo sutrikusi uoslė, 40-tą dieną 83,4% tiriamųjų užfiksuotas pilnas, 12,7% – dalinis pagerėjimas, 3,9% – uoslė neatsistatė [26]. Kiek tiksliai gali išlikti uoslės ir skonio sutrikimas pasakyti dar negalime, trūksta ilgalaikių apžvalgų, be to, didžioji dalis tyrimų koncentruojasi į uoslės praradimą. Visgi yra pavienių studijų, rašančių, jog kai kuriems

pacientams uoslės sutrikimas užregistruojamas ir 8 savaitės nuo simptomų pradžios [27].

1 lentelė. Uoslės sutrikimų išėitys pasibaigus pacientų sekimo laikotarpiui.

Autoriai (tyrimai)	Tyrimo imtis (pacientai)	Visiškas uoslės atgavimas (%)	Dalinis Pagerėjimas (%)	Pagerėjimo nėra (%)	Laikas nuo simptomų atsiradimo (dienos)
Chary et al.	115	64	33	3	15
Kosugi et al.	253	52,6	33,5	13,9	31
Lechien et al.	357	44,0	52,6	3,4	29
Paderno et al.	151	83,4	12,7	3,9	40

Tarp dažniausių nespecifinių ir sisteminių neurologinių simptomų vyrauja galvos skausmai (77%), raumenų skausmai (85%), galvos svaigimas (82%), sumišimas (86%) [28]. Lu ir kolegų atliktame tyrime pacientai su šiais simptomais tirti ūmioje ligos fazėje ir po 3 mėnesių. Antrojo apsilankymo metu išlikę neurologiniai simptomai užfiksuoti 55% pacientų [29].

Yachou ir kolegų atliktoje literatūros apžvalgoje iš 765 COVID-19 liga sergančių pacientų, 18% pasireiškė neurologiniai simptomai ir komplikacijos, tokios kaip encefalopatija, encefalitas, insultas ar Guillain-Barré sindromas (GBS) [30].

Chen ir bendraautorų tyrime aprašyti 274 COVID-19 liga sergantys pacientai, hipoksinė encefalopatija pasireiškė 24-iesiems (8,76%), iš jų tik vienas pacientas išgyveno ir pasveiko [31]. Encefalito atvejų literatūroje nedaug, detaliau aprašyti pavieniai atvejai, kai SARS-CoV-2 infekcija nustatyta smegenų skystyje [32, 33]. Išeminio insulto patogenezė SARS-CoV-2 infekcijos atveju nėra visai aiški, tačiau manoma, jog galimi mechanizmai yra hiperkoaguliacija (dokumentuotas padidėjęs D-dimerų kiekis), citokinių audros ar kardioembolija dėl viruso nulemtu širdies pažeidimo [34].

Metaanalizėje, kurioje apžvelgta 30 tyrimų, viso apimančių 55176 pacientų, insultas pasireiškė 899-iesiems pacientams. Vidutinis insulto kaip COVID-19 ligos komplikacijos dažnis siekė 1,74%. (95% Pasikliautinas intervalas (PI): 1.09-2.51%). Vidutinis mirtingumas dėl insulto tarp COVID-19 liga sergančių pacientų buvo 31.76% (95% PI: 17.77-47.31%) [35]. GBS pasireiškimas COVID-19 ligos atveju yra itin retas, aprašyti pavieniai atvejai. Kadangi GBS dažnai pasireiškia dėl pirminio dirgiklio, dažniausiai infekcijos, tikėtina, jog šiais atvejais būtent SARS-CoV-2 infekcija sukėlė GBS [36, 37]. Šios komplikacijos dažniau pasireiškia sunkia ligos forma sergantiems pacientams. Mappiel ir kolegų atlikta daugiacentrinė analizė parodė, jog 45,2% pacientų su pasireiškusiais neurologiniais simptomais COVID-19 liga buvo sunki ar kritinė. Dažniausi neurologiniai sutrikimai šiems pacientams buvo su COVID-19 liga susijusi encefalopatija (30,2% atvejų), ūminis išeminis cerebrovaskulinis sindromas (25,7%), encefalitas (9,5%), GBS (6,8%) [38].

Išvados

1. Liekamieji kvėpavimo sistemos reiškiniai persirgus COVID-19 liga – restrikciniai pakitimai bei izoliuotai sumažėjęs DLCO

funkciniuose plaučių testuose [11]. Praėjus net 90 dienų nuo persirgtos COVID-19 ligos, vis dar aptinkami pakitimai vaizdiniuose plaučių tyrimuose [12].

2. Kardiovaskulinės COVID-19 ligos komplikacijos – perikarditas, perimiokarditas ar miokarditas, dėl kurių vystosi širdies nepakankamumas, piktybinės aritmijos ir ūminiai koronariniai sindromai [18, 19].
3. Dažniausiai pasireiškiantys nervų sistemos pažeidimo liekamieji reiškiniai – uoslės ir skonio sutrikimai, 3-14% pacientų neatsistato net praėjus 30-40 dienų nuo COVID-19 ligos simptomų pasireiškimo.
4. Tarp bendrinių neurologinių simptomų vyrauja galvos, raumenų skausmai, galvos svaigimas, sumišimas. Šie simptomai gali išlikti 55% pacientų, net praėjus 3 mėnesiams po ligos.

Diskusija

SARS-CoV-2 viruso liekamieji reiškiniai kvėpavimo organų, širdies ir kraujagyslių bei nervų sistemai – akivaizdūs. Kol kas sunku spręsti apie ilgalaikes pasekmes visoms organizmo sistemoms, tačiau autoriai sutaria, jog pacientams, persirgusiems COVID-19 liga su komplikacijomis – reikalingas atidesnis ilgalaikis stebėjimas. Kalbant apie nervų sistemą, įvairūs tyrimai, kuriuose remiamasi neuronų uždegimu bei degradacija, fiksuotais COVID-19 liga sergantiems pacientams kelia hipotezes, jog ilgalaikėje perspektyvoje tokiems pacientams gali padidėti rizika neurodegeneracinių ligų atsiradimui [2, 36]. Šie autoriai siūlo pacientus, kuriems po COVID-19 ligos buvo pasireiškę neurologinių sutrikimų, įtraukti į vėlesnius tyrimus, tiriant dėl demielinizuojančių ir neurodegeneracinių sutrikimų

(polineuropatijų, Parkinsono ligos, išsėtinės sklerozės ir kt.) pasireiškimo.

Literatūra

1. Docherty AB, Harrison EM, Green CA et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with Covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;m1985.
2. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in wuhan, china. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061.
3. Landi F, Barillaro C, Bellieni A, et al. The new challenge of geriatrics: saving frail older people from the SARS-CoV-2 pandemic infection. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(5):466-470.
4. World Health Organization. (2021, May 17). Retrieved from <https://covid19.who.int>.
5. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of Covid-19. *Med Sci Monit*. 2020 Nov;26.
6. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. Covid-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 2020 Nov;17(11):1984–90.
7. D’Errico S, Zanon M, Montanaro M et al. More than pneumonia: distinctive features of SARS-CoV-2 infection. From autopsy findings to clinical implications: a systematic review. *Microorganisms*. 2020 Oct 23;8(11).
8. Sidarta-Oliveira D, Jara CP, Ferruzzi AJ, et al. SARS-CoV-2 receptor is co-expressed

- with elements of the kinin-kallikrein, renin-angiotensin and coagulation systems in alveolar cells. *Sci Rep.* 2020 Dec;10(1):19522.
9. Cobos-Siles M, Cubero-Morais P, Arroyo-Jiménez I et al. Cause-specific death in hospitalized individuals infected with SARS-CoV-2: more than just acute respiratory failure or thromboembolic events. *Intern Emerg Med.* 2020 Nov;15(8):1533–44.
 10. Al-Khawaga S, Abdelalim EM. Potential application of mesenchymal stem cells and their exosomes in lung injury: an emerging therapeutic option for Covid-19 patients. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Oct 15;11(1):437.
 11. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J.* 2020 Aug 6;56(2):2001754.
 12. Zhao YM, Shang YM, Song WB et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of Covid-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020 Aug;25:100463.
 13. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (Covid-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Mar 18.
 14. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Heide RSV. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19 : the first autopsy series from New Orleans. *medRxiv.* 2020.
 15. Wichmann D, Sperhake J, Lütgehetmann M et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with Covid-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020.
 16. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (Covid19). *JAMA Cardiol.* Published online March 27, 2020.
 17. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Cardiac injury in patients with corona virus disease 2019. *JAMA Cardiol.* Published online March 25, 2020.
 18. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1205-1210.
 19. Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Safavi-Naeini P, Razavi M, Miller CC. Effect of high influenza activity on risk of ventricular arrhythmias requiring therapy in patients with implantable cardiac defibrillators and cardiac resynchronization therapy defibrillators. *Am J Cardiol.* 2019;124(1):44-50.
 20. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, et al. Association of influenza-like illness activity with hospitalizations for heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiol.* 2019;4(4):363-369.
 21. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and Covid-19: Possible mechanisms. *Life Sci.* 2020 Jul 15;253.

22. Willi S, Lüthold R, Hunt A, et al. Covid-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2021.
23. Chary E, Carsuzaa F, Trijolet J-P et al. Prevalence and recovery from olfactory and gustatory dysfunctions in Covid-19 infection: a prospective multicenter study. *Am J Rhinol Allergy.* 2020 Sep;34(5):686–93.
24. Kosugi EM, Lavinsky J, Romano FR et al. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in Covid-19. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2020 Jul;86(4):490–6.
25. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (Covid-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;277(8):2251–61.
26. Paderno A, Mattavelli D, Rampinelli V et al. Olfactory and gustatory outcomes in Covid-19: a prospective evaluation in nonhospitalized subjects. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Dec;163(6):1144–9.
27. Otte MS, Eckel HNC, Poluschkin L, Klusmann JP, Luers JC. Olfactory dysfunction in patients after recovering from Covid-19. *Acta Oto-Laryngologica.* 2020 Dec 1;140(12):1032–5.
28. Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. Neurological manifestations in Covid-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci.* 2021 Jan;48(1):66–76.
29. Lu Y, Li X, Geng D et al. Cerebral micro-structural changes in Covid-19 patients – an MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine.* 2020 Aug;25:100484.
30. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in Covid-19 patients. *Neurol Sci.* 2020 Oct;41(10):2657–69.
31. Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 Mar 26;m1091.
32. Moriguchi T, Harii N, Goto J et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020 May;94:55–8.
33. Huang YH, Jiang D, Huang JT. Sars-cov-2 detected in cerebrospinal fluid by PCR in a case of Covid-19 encephalitis. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2020 Jul;87:149.
34. Markus HS, Brainin M. Covid-19 and stroke - A global World Stroke Organization perspective. *International Journal of Stroke.* 2020 Jun;15(4):361–4.
35. Siow I, Lee KS, Zhang JJY, Saffari SE, Ng A, Young B. Stroke as a neurological complication of Covid-19: a systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes and predictors. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2021 Mar;30(3):105549.
36. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology.* 2020 May;19(5):383–4.
37. Virani A, Rabold E, Hanson T et al. Guillain-Barré Syndrome associated with

- SARS-CoV-2 infection. IDCases. 2020;20:e00771.
38. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A et al. Neurologic manifestations associated with Covid-19 : a multicentre registry. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Mar;27(3):458–66.
 39. 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. *Alz Res Therapy*. 2020 Dec;12(1):69.