

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
BIOQUÍMICA

Camila Pocharski Barbosa

**COVID-19 E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS – UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Porto Alegre

2023

Camila Pocharski Barbosa

**COVID-19 E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS – UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestra em Bioquímica.
Orientador: Prof. Dr. Juciano Gasparotto

Porto Alegre

2023

Espaço destinado para Ficha catalográfica

Dedicatória

Dedico essa Dissertação aos meus pais que sempre me incentivaram de todas as formas. Aos amigos da academia que ajudaram a aliviar a pressão e a comunidade Paz e mel que não desistiu de me manter no foco.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus que me deu força para seguir a cada passo.

A minha família, principalmente meus pais pelo amor, apoio, carinho, confiança, dedicação e incentivo dados a mim, amo vocês e só espero um dia poder retribuir por tanto.

Ao professor José Claudio por todo acolhimento, incentivo, ensinamentos não apenas na vida acadêmica, mas as palavras sábias que levo para a vida. Ao professor Roberto Almeida, que de certa forma deu origem a essa trajetória, agradeço à amizade, as horas de biotério em testes de comportamento, sempre em meio aos estudos de Bioquímica, pelas risadas, mas também os muitos “puxões de orelha”.

Ao meu orientador Juciano Gasparotto que mesmo tão longe fisicamente sempre esteve presente cuidando da minha formação, com ideias e projetos novos. Obrigada por sempre me incentivar a “pensar fora da caixa” sempre com novas ideias e estímulos para minha formação.

A comunidade paz e Mel que sempre se fez presente o máximo possível no meio dessa carga horária confusa e extensa, mas sempre apoiando e intercedendo para que Deus pudesse dar força e capacidade para que tudo ocorresse da melhor forma.

Um carinho especial ao SIAT, todos seus coordenadores, em especial a professora Lavínia por tantos anos de aprendizagem que claramente tem uma participação toda especial nessa trajetória.

Por fim agradeço ao financiamento da CAPES, à UFRGS e demais docentes e discentes do Departamento de Bioquímica, por fazer ciência de alto nível dentro do Brasil.

Apresentação

O trabalho apresentado nesta dissertação foi desenvolvido no Centro de Estudos em Estresse Oxidativo, no Departamento de Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Prof. Dr. Juciano Gasparotto. Esta dissertação é apresentada em três partes, onde cada parte é constituída pelos seguintes itens:

Parte I: Resumo, Abstract (versão do resumo em inglês), Lista de Abreviaturas, Introdução e Objetivos.

Parte II: Metodologia e Resultados. Os resultados são apresentados no formato de um manuscrito de revisão sistemática de literatura na língua inglesa.

Parte III: Discussão, conclusão, perspectivas e referências bibliográficas.

ÍNDICE

Resumo	1
Abstract	2
1 Introdução	4
1.1 COVID-19 e o sistema nervoso central.....	4
1.2 Doenças Neurodegenerativas	7
1.3 COVID-19 e Doenças Neurodegenerativas	8
2 Justificativa	10
3 Objetivos	10
3.1 Objetivos específicos.....	10
4 Metodologia	12
5 Resultados	15
6 Discussão	42
6.1 Relação entre COVID-19 e desenvolvimento de neurodegeneração	42
6.2 Doença neurodegenerativa existente pré-COVID-19.....	46
6.2.1 <i>Infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos previamente diagnosticados com a doença de Parkinson</i>	47
6.2.2 <i>Infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos previamente diagnosticados com a doença de Alzheimer</i>	49
7 Conclusão	51
8 Perspectivas	51
Referências bibliográficas	52

Resumo

A síndrome respiratória aguda grave (SARS) é desencadeada por infecção viral do coronavírus 2 (SARS-CoV-2), também conhecida como COVID-19. A literatura demonstra que as sequelas desencadeadas pela COVID-19 podem atingir diferentes partes do sistema nervoso central, podendo contribuir para o desenvolvimento ou agravamento de processos degenerativos. O objetivo desta dissertação foi realizar uma revisão sistemática da literatura para investigar a relação entre COVID-19 e doenças neurodegenerativas, englobando indivíduos com diagnóstico prévio de doença de Parkinson ou de doença de Alzheimer e indivíduos sem diagnóstico prévio de doenças neurodegenerativas. Esta dissertação inclui um manuscrito em língua inglesa, no qual foi realizada uma revisão sistemática de literatura. A pesquisa foi realizada em três bancos de dados, onde 39 artigos foram incluídos. Os nossos resultados mostraram aumento do desenvolvimento dos sintomas de Parkinson e Alzheimer após a COVID-19 em indivíduos sem um diagnóstico neurodegenerativo prévio. Em indivíduos previamente diagnosticados com Parkinson ou Alzheimer foi evidenciado: a) aumento da mortalidade, b) pacientes com Parkinson ou Alzheimer são mais vulneráveis a serem infectados com COVID-19, c) a COVID-19 agravou os sintomas neurodegenerativos de pacientes diagnosticados previamente com doença de Parkinson ou doença de Alzheimer. De acordo com os nossos resultados, a COVID-19 pode estar associada ao início ou no agravamento do processo degenerativo. Além disso, as doenças neurodegenerativas tornam os indivíduos vulneráveis à infecção de SARS-CoV-2. E por fim, a COVID-19 aumenta a taxa de mortalidade em pacientes com a doença de Parkinson ou doença de Alzheimer.

Palavras chave: SARS-CoV-2; COVID-19; Neurodegeneração; doença de Parkinson; doença de Alzheimer.

Abstract

Severe acute respiratory syndrome (SARS) is triggered by coronavirus 2 viral infection (SARS-CoV-2), also known as COVID-19. Current literature data show that the sequelae triggered by COVID-19 can affect different parts of the central nervous system, and may contribute to the development or worsening of degenerative processes. The aim of this dissertation was to conduct a systematic literature review to evaluate the relationship between COVID-19 and neurodegenerative diseases, comprising individuals with a previous diagnosis of Parkinson's disease or Alzheimer's disease and individuals without a previous diagnosis of neurodegenerative diseases. This dissertation includes an English-language manuscript in which a systematic literature review was conducted. The search was conducted in three databases, where 39 articles were included. Our results showed an increase in the development of Parkinson's and Alzheimer's symptoms after COVID-19 in individuals without a previous neurodegenerative diagnosis. In individuals previously diagnosed with Parkinson's or Alzheimer's disease it was evidenced: a) increased mortality, b) patients with Parkinson's or Alzheimer's disease are more vulnerable to be infected with COVID-19, c) COVID-19 aggravated neurodegenerative symptoms in patients previously diagnosed with Parkinson's disease or Alzheimer's disease. According to our results, COVID-19 may be associated with the initiation or in the aggravation of the degenerative process. In addition, neurodegenerative diseases make individuals vulnerable to SARS-CoV-2 infection. And finally, COVID-19 increases the mortality rate in patients with Parkinson's disease or Alzheimer's disease.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; neurodegeneration; Parkinson's disease; Alzheimer's disease.

Lista de abreviaturas

COVID-19: Doença Coronavírus de 2019

DP: Doença de Parkinson

DA: Doença de Alzheimer

ACE2: Enzima conversora da angiotensina 2

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Sistema Nervoso periférico

SARS: Síndrome Respiratória Aguda Grave

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2

TMPRSS2: Serina protease transmembrana 2

INF- γ : Interferon- γ

PCR: Proteína C-reativa

G-CSF fator estimulador de colônias de granulócitos

CXCL10- Ligante de quimiocina de motivo C-X-C 10

TNF- α : Fator de necrose tumoral- α

18F-FDG PET- 2-18F-fluoro-2-desoxi-D-glicose

PET: Tomografia por emissão de pósitrons

SN- Substancia Nigra

1 Introdução

1.1 COVID-19 e o sistema nervoso central

A doença do coronavírus (COVID-19) é altamente infecciosa causada pelo vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) que desde dezembro de 2019 atingiu proporções pandêmicas causando milhões de mortes no mundo todo (LEON et al., 2020). A COVID-19 é facilmente transmissível, patogênica e por apresentar estas características é uma ameaça à saúde dos seres humanos (DAVIES et al., 2021; PERAMO-ÁLVAREZ et al., 2021). A gravidade da doença depende das condições prévias de saúde do indivíduo que foi infectado, assim como as sequelas da doenças que poderão ocorrer de modo agudo ou crônico. Dentre as sequelas mais comuns estão a fadiga, dificuldade para respirar, fibrose pulmonar e renal, perda de paladar e olfato, que podem ser temporárias ou duradouras (DAVIES et al., 2020; PERAMO-ÁLVAREZ et al., 2021).

Apesar dos sintomas respiratórios serem predominantes na COVID-19, muitos pacientes relatam cefaleia, dor abdominal, diarreia, perda do paladar e do olfato, lesões cutâneas, encefalopatia, delírio e agitação (BOLAY et al., 2020; LUERS et al., 2020; MEINHARDT et al., 2021). A diminuição da responsividade, como nos casos de anosmia, hiposmia, hipogeusia e disgeusia são sintomas iniciais frequentes de infecção por coronavírus e são considerados indicadores iniciais de potencial envolvimento neurológico (KIM et al., 2022). As sequelas no sistema nervoso central (SNC) que permanecem, após a aparente melhora do quadro sistêmico ainda são desconhecidas, porém dependendo da condição de saúde prévia do infectado as sequelas podem ser mais graves, podendo ser o início ou agravamento de um processo neurodegenerativo (HADAD et al., 2022).

Alguns estudos mostraram que o SARS-CoV-2 pode infectar diretamente o encéfalo, através do tronco cerebral, ou através dos nervos olfativos, e essa infecção ocorre mesmo sem nenhum envolvimento pulmonar prévio (BECKMAN et al., 2022). Meinhardt e colaboradores (2021), avaliaram a mucosa olfativa e suas projeções nervosas no SNC em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. Foi identificada a superexpressão de Enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) no bulbo olfativo, tubérculo olfativo, mucosa oral, gânglio trigêmeo, medula oblongata, e cerebelo (MEINHARDT et al., 2021). Os danos encontrados no bulbo olfatório levantaram a hipótese de um possível neurotropismo do SARS-CoV-2 (MEINHARDT et al., 2021). Guedj e colaboradores (2021), utilizando a tomografia por emissão de pósitrons- 2-18F-fluoro-2-desoxi-D-glicose (18F-FDG PET) identificaram hipometabolismo energético principalmente bulbo olfatório (GUEDJ et al., 2021). A 18F-FDG PET vem sendo sugerido como biomarcador quantitativo para avaliar zonas neurotrópicas do vírus (GUEDJ et al., 2021). Utilizando *docking* molecular foi demonstrado que o SARS-CoV-2 pode induzir desequilíbrios no sistema monoaminérgico, ligando-se às enzimas monoaminoxidase, (MAO A e MAO B), com afinidades comparáveis às de seu receptor (ACE2), causando assim uma desregulação significativa na forma como os MAOs interagem com seus substratos fisiológicos (HOK et al., 2022).

O sistema vascular também pode ser afetado pela infecção viral, o que também desencadeia complicações neurológicas, visto que disfunções na barreira hematoencefálica leva a vulnerabilidade das células do sistema nervoso central. O impacto da SARS-CoV-2 no cérebro pode ocorrer de diferentes formas para cada indivíduo, ou seja, não existe um padrão. De fato, as manifestações neurológicas são comuns naqueles indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, independente da gravidade da infecção. Em uma amostra com 214 pacientes, 88 (41,1%)

apresentavam infecção grave e 126 (58,9%) infecção não grave. A análise neurológica destes indivíduos demonstrou que 36,4% dos indivíduos apresentaram alterações neurológicas, sensório-motoras e com comprometimento da consciência, além disso, no SNP e nos músculos esqueléticos também foram evidenciadas alterações, independente da gravidade da infecção (MAO et al., 2020).

Análises post mortem de indivíduos que morreram por complicações da COVID-19 evidenciaram que o bulbo olfatório/giro reto, giro frontal superior, lobo temporal mesial, o hipocampo, amígdala, cerebelo e medula desses indivíduos apresentavam redução de área cerebral (DOUAUD et al., 2022). Outros dados interessantes destacam que 81% dos encéfalos infectados pelo SARS-CoV-2 apresentavam regiões com indicadores elevados de dano hipóxico, os tecidos apresentavam características de Infartos agudos, subagudos ou crônicos, assim como alterações ateroscleróticas, reatividade microglial difusa e com agregados de células T CD3⁺/CD8⁺ (DOUAUD et al., 2022; MAO et al., 2020; THAKUR et al., 2021). Baya e colaboradores (2022), demonstraram que o SARS-CoV-2 induz alterações fenotípicas caracterizadas por redução das projeções celulares de micróglia e astrócitos, além da redução na densidade celular de ambos tipos celulares (BAYAT et al., 2022).

Esses dados corroboram com as análises realizadas por Thakur e colaboradores (2021), e caracterizam o envolvimento de células do sistema imune acompanhadas por sua reatividade. Estes dados convergem para vias de ativação de piroptose, necrose e até mesmo autofagia, neste sentido colaborando ou até mesmo induzindo a morte neural (THAKUR et al., 2021).

A recuperação da COVID-19 parece ser muito mais complexa do que clinicamente é possível constatar, visto que danos ao endotélio e conseqüentemente

as células da glia e neuronais pode ser um início silencioso e indetectável do processo degenerativo.

1.2 Doenças Neurodegenerativas

A gênese das doenças neurodegenerativas ainda é inconclusiva, e deste modo até o momento não existe cura (LAMPTEY et al., 2022). O que dificulta muito o entendimento das neurodegenerativas é o fato de que cada doença apresenta fisiopatologia específica e além disso dentro da fisiopatologia característica de cada doença existe um amplo espectro heterogêneo com alterações fenotípicas que podem ser sutis ou até mesmo completamente distintas, o que faz com que cada paciente possua sintomas distintos (BOEVE et al., 2007). Supõe-se que a maioria dos casos de doença neurodegenerativa seja multifatorial, dos quais os fatores genéticos, as comorbidades, o estilo de vida, a idade e os fatores ambientais, tem destaque neste contexto degenerativo. Recentemente as evidências científicas têm demonstrado que a infecção viral ou bacteriana também pode fazer parte da gama de agentes desencadeadores das doenças neurodegenerativas, como no caso da doença de Alzheimer (DA) e doença de Parkinson (DP) (FRONTERA et al., 2022; LI et al., 2022; TAQUET et al., 2021).

A doença de Alzheimer é um distúrbio neurológico progressivo mais prevalente na população mundial (KNOPMAN et al., 2021). Esta doença leva a atrofia do encéfalo decorrente da morte neuronal de regiões encefálicas relacionadas com o processamento de memórias. A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência – um declínio contínuo no pensamento, nas habilidades comportamentais e sociais que afeta a capacidade de uma pessoa funcionar de forma independente (KNOPMAN et al., 2021). A doença de Alzheimer é biologicamente definida pela

presença de placas contendo o peptídeo β -amilóide e emaranhados neurofibrilares contendo a proteína tau (JACK et al., 2018).

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa com maior prevalência (YANG et al., 2017). Dentre as principais características neuropatológicas da doença estão a morte dos neurônios dopaminérgicos na região pars compacta da substância negra (SN) até o núcleo caudado e no putâmen do corpo estriado dorsal (eixo nigroestriatal) e a presença de inclusões citoplasmáticas de polímeros insolúveis de α -sinucleína que formam agregados tóxicos chamados de corpos de Lewy nos neurônios dopaminérgicos remanescentes (GUZMAN et al., 2010; YANG et al., 2017). A presença dos corpos de Lewy representam a assinatura neuropatológica da doença (ENGELHARDT; GOMES, 2017; WU et al., 2022).

O estágio inicial da DP apresenta um conjunto de sinais e sintomas não motores que prenunciam alterações fisiológicas no indivíduo (período prodrômico), como a perda de olfato, disfunção do sono, distúrbios do humor, constipação e depressão (POEWE et al., 2017; ZAFAR; YADDANAPUDI, 2022). Quando há a diminuição de cerca de 50% dos neurônios dopaminérgicos surgem os sintomas motores clássicos, como a bradicinesia, tremores e rigidez muscular em repouso (MICHEL et al., 2016; VAN DEN EEDEN et al., 2003).

1.3 COVID-19 e Doenças Neurodegenerativas

A ocorrência de uma série de sintomas neurológicos que vão desde confusão mental, comprometimento cognitivo, comprometimento, e delírio foi constatado entre os pacientes com COVID-19 (HAMPSHIRE et al., 2021). Levando isso em conta é possível analisar a hipótese que as sequelas a nível celular podem ser crônicas e sem recuperação. Algumas evidências associam processos infecciosos com o processo

neurodegenerativo (DE CHIARA et al., 2012; ZHOU et al., 2013), somado a isso, o SARS-CoV-2 possui alta capacidade replicativa e capacidade de infectar diretamente neurônios (BECKMAN et al., 2022; PLANTONE et al., 2022).

De acordo com a 'teoria da infecção direta', o vírus infecta as células do sistema nervoso central e causa a morte neuronal ou ativa respostas antivirais. Nessas condições ocorre neuroinflamação, o que desencadearia a morte celular. Neste contexto supõe-se que a reinfecção periódica corresponda a um dano cumulativo servindo para acelerar o processo neurodegenerativo (ABATE et al., 2020).

O SARS-CoV-2 se propaga facilmente infectando múltiplas células, causando alterações nas células imunes periféricas, provocando uma cascata de respostas imunes, resultando finalmente em uma tempestade de citocinas pro-inflamatórias (BAYAT et al., 2022; LI et al., 2020). O dano ao SNC é também atribuível à inflamação sistêmica, disfunção de órgãos periféricos e alterações cerebrovasculares. Essa resposta pró-inflamatória crônica danifica a barreira hematoencefálica, permitindo a entrada indesejada de moléculas neurotóxicas, assim como células *natural killers* (NK) e linfócitos T CD8⁺. Tal mecanismo induz nas células nervosas a sinalização de morte celular (GLASS et al., 2010; HUANG et al., 2021; WALKER, 2018).

Desse modo as células neuronais e gliais se tornam suscetíveis a presença do vírus, o que poderia ser um mecanismo inicial de morte celular. Os mecanismos subjacentes à patogênese viral além de incluir um mecanismo direto, também pode ocorrer de modo indireto, através de inflamação periférica acompanhada por disfunção/lesão da barreira hematoencefálica (BHE), e disfunção de órgãos periféricos (pulmão, rim e fígado) que contribuiriam para a gênese das doenças neurodegenerativas, ou então contribuir para acelerar processo neurodegenerativo.

2 Justificativa

A realização desta dissertação justificasse por:

1- A possibilidade de reunir dados recentes da literatura para compreender e aprimorar o conhecimento sobre a ação da infecção pelo SARS-CoV-2 sob as doenças de Parkinson e Alzheimer em uma literatura ainda escassa.

2- Além disso a realização deste trabalho possibilita a elaboração de novas hipóteses que podem vir a contribuir para a realização de novos estudos e ampliar o entendimento entre a infecção viral e o desenvolvimento da neurodegeneração.

3 Objetivos

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática da literatura para elucidar a relação entre COVID-19 e doenças neurodegenerativas, englobando indivíduos com diagnóstico prévio de doença de Parkinson ou doença de Alzheimer e indivíduos sem diagnóstico prévio de doenças neurodegenerativas.

3.1 Objetivos específicos

- Analisar a relação entre a infecção viral e o desenvolvimento de sintomas relacionados com a doença de Parkinson e doença de Alzheimer em pessoas sem diagnóstico prévio de doenças neurodegenerativas.
- Investigar os efeitos da COVID-19 nos sintomas dos indivíduos previamente diagnosticados com doença de Parkinson ou doença de Alzheimer.
- Investigar os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 na taxa de mortalidade em indivíduos previamente diagnosticados com doença de Parkinson ou doença de Alzheimer.

- Analisar a suscetibilidade de infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos previamente diagnosticados com doença de Alzheimer ou doença de Parkinson.

4 Metodologia

Este estudo é uma revisão sistemática da literatura. A pesquisa incluiu artigos publicados entre Janeiro de 2020 e Agosto de 2022. A pesquisa foi realizada em três bases de dados: PUBMED, Springer Link e SCOPUS. A pesquisa nas bases de dados foi realizada entre Agosto e Setembro de 2022. A estratégia de pesquisa utilizada para compor a pesquisa nas bases de dados foi definida a partir de consultas nas *Medical Subject Headings* (MeSH) e entre os *Health Descriptors* (DeCS), utilizando diferentes combinações das seguintes palavras-chave: “*Alzheimer disease*”, “*COVID-19*”, “*Idiopathic Parkinson disease*”, “*SARS-CoV-2*”, “*neurodegeneration*”, “*viral infection*”, “*risk*”, “*symptoms*”, “*susceptibility*” e “*mortality*”. Os estudos selecionados foram revisados e os procedimentos de extração de dados incluíram a compilação dos seguintes critérios de inclusão: Estudos transversais que mostraram indivíduos saudáveis apresentando sintomas semelhantes aos da doença de Parkinson e da doença de Alzheimer após a infecção de SARS-CoV-2; estudos contendo casos de COVID-19 confirmados em indivíduos que tinham um histórico de Parkinson idiopático ou doença de Alzheimer; além disso foram incluídos estudos que mostraram alterações sintomáticas em indivíduos que já tinham as doenças. Aqui foram incluídos os seguintes estudos: *case-control*, *retrospective case-control*, *cross-sectional*, *Case report*, *multiple case report*, *observational*, *prospective cohort study*.

Os critérios de exclusão foram: estudos experimentais; artigos disponíveis em outras línguas além do inglês; *Grey literature*; artigos abordando apenas o sistema nervoso central e COVID-19, sem correlação com a doença Parkinson ou com a doença de Alzheimer. Os artigos foram cegamente avaliados na plataforma rayyan, disponível em: <https://www.rayyan.ai/>.

Extraímos dados relativos a: tamanho da amostra, concepção do estudo, doença, primeiro autor, ano de publicação, sexo, idade, país de origem, pacientes com COVID-19, sintomas neurodegenerativos ou diagnosticados com DP ou DA, desfecho, e principais resultados. Três investigadores avaliaram os registos independentemente através da leitura do título, resumo e textos completos para seleccionar os estudos. Quaisquer discordâncias foram resolvidas por um quarto revisor. A avaliação da qualidade foi conduzida por 2 autores, que independentemente confirmaram o diagnóstico de DP ou DA ou COVID-19.

Uma ferramenta foi elaborada para obtenção da fonte de evidência, a qual foi aplicada através de formulário *online* do google (Google Docs) para extração de dados, e foi composto com os seguintes critérios:

Ferramenta de obtenção da fonte de evidência

1. Qual foi o MEIO que permitiu a OBTENÇÃO da fonte de evidência? () Acesso aberto. () Acesso institucional. () Não consegui. () Outro.	
2. Primeiro autor:	3. Número de autores:
4. Ano de publicação:	5. Título: (Texto em inglês, salvo se não houver a opção).
6. Palavras-chave:	7. Periódico: (Nome completo - não resumido).
8. País em que foi realizada a pesquisa:	9. Idioma da publicação:
10. Sexo:	11. O conteúdo do artigo pertence a qual área do conhecimento? () Fisiologia. () Bioquímica. () Biologia Molecular. () Neuroquímica. () Outro.
12. Abordagem da pesquisa: () Quantitativo. () Qualitativo. () Misto. () Não relatado.	13. Tamanho da amostra:

14. Concepção do estudo:	15. Duração da estratégia: Indique o número e a unidade (ex. 10 dias, 3 meses).
16. Diagnóstico prévio de DA ou PD:	17: Doença:
18. Diagnóstico de COVID-19: Outros achados importantes relacionados à pergunta de pesquisa:	19. Com base na leitura e avaliação completa da fonte você a classifica como: () Irrelevante e deve ser EXCLUÍDA. () Relevante e deve ser INCLUÍDA.

5 Resultados

Os resultados desta dissertação são apresentados neste capítulo, em formato de um manuscrito de artigo científico, o qual será submetido ao periódico “*Journal of Clinical Neuroscience*” <https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-clinical-neuroscience> . Este manuscrito já está formatado para submissão neste periódico. (status do artigo: a ser submetido).

Artigo: COVID-19 and neurodegenerative diseases: a systematic review focused on Parkinson's and Alzheimer's disease

1 **COVID-19 and neurodegenerative diseases: a systematic review focused**
2 **on Parkinson's and Alzheimer's disease**

3

4 Camila Pocharski Barbosa¹, Fernanda dos Santos Petry¹, José Cláudio Fonseca
5 Moreira¹, Daniel Pens Gelain¹, and Juciano Gasparotto^{2@}

6

7 ¹Centro de Estudos Em Estresse Oxidativo, Departamento de Bioquímica,
8 Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal Do Rio Grande Do
9 Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

10

11 ² Instituto de Ciências Biomédicas - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas,
12 Minas Gerais, Brasil. Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700. CEP: 37130-001.
13 Centro - Alfenas/MG.

14

15 @ Corresponding author:

16 Juciano Gasparotto

17 E-mail: juciano.gasparotto@gmail.com

18 Phone: +55 51 995782530.

19 Twitter: @GasparottoJG.

20 ORCID: 0000-0003-2545-7288

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35 **Abstract**

36 **Background:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease
37 caused by the SARS-CoV-2 virus. SARS-CoV2 is currently responsible for a
38 severe global pandemic. Several neurological manifestations associated with
39 SARS-CoV-2 infection have been described. This process occurs because of its
40 ability to infect central nervous system cells. Once SARS-CoV-2 infects neurons
41 and glial cells, there is increased inflammation and oxidative stress, which may
42 occur in neurodegenerative disorders as Parkinson's and Alzheimer's disease.

43 **Objective:** The aim of this work was to perform a systematic literature review to
44 evaluate the relationship between COVID-19 and neurodegenerative diseases,
45 comprising individuals with no previous Alzheimer's or Parkinson's diseases or
46 prodromal symptoms reported, and individuals with previous diagnosis of
47 Alzheimer's or Parkinson's diseases.

48 **Methods:** This study is a systematic review of the literature. The search included
49 articles published between 2020 and august 2022. The search was carried out in
50 three databases: PUBMED, Springer Link and SCOPUS. Three investigators
51 independently evaluated the records by reading the title, abstract and full texts to
52 select the studies. Any disagreements were resolved by a fourth reviewer.

53 **Results:** Our results showed increased Parkinson's and Alzheimer's symptoms
54 post SARS-CoV-2 infection in individuals without a previous neurodegenerative
55 diagnosis. In individuals previously diagnosed with Parkinson's or Alzheimer's
56 were evidenced: a) increased mortality, b) increased vulnerability to being
57 infected with SARS-CoV-2, c) worsened pre-neurodegenerative symptoms after
58 SARS-CoV-2 infection.

59 **Conclusion:** According to this systematic review, COVID-19 is associated with
60 the onset or worsening of the degenerative process, and the neurodegenerative
61 disease is a risk for infection and increased mortality in persons infected with
62 SARS-CoV-2.

63

64 **Keywords:** COVID-19; Parkinson disease; Alzheimer disease;
65 neurodegeneration

66

67

68

69 1. Introduction

70 The coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a severe acute respiratory
71 syndrome (SARS) caused by the SARS-CoV-2 coronavirus that has reached
72 pandemic proportions since December 2019, causing millions of deaths
73 worldwide [1]. The Central nervous system (CNS) sequelae that remain after the
74 apparent improvement of the systemic symptoms are still unknown. However,
75 depending on the previous health condition of the infected patient, the sequelae
76 can be severe, which includes triggering or aggravating a neurodegenerative
77 process [2]. Brain analyses of individuals who died from SARS-CoV-2 infection
78 showed that the olfactory bulb/rectal gyrus, superior frontal gyrus, mesial
79 temporal lobe, hippocampus, amygdala, cerebellum, and medulla showed
80 reduced brain area, with astrogliosis, and eosinophilia [3]. In addition,
81 neurofibrillary tangles, with and without amyloid plaques, and Lewy bodies were
82 also identified [3].

83 Recent studies have shown that viral or bacterial infection can also be part
84 of the range of triggering agents for neurodegenerative diseases, as in the case
85 of Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD) [4; 5; 6]. Parkinson's
86 disease is the second most prevalent neurodegenerative disorder [7]. Among the
87 main neuropathological features of the disease are the decrease of dopaminergic
88 neurons in the pars compacta region of the substantia nigra (SN) to the caudate
89 nucleus and in the putamen of the dorsal corpus striatum (nigrostriatal axis) and
90 the presence of cytoplasmic inclusions of insoluble polymers of α -synuclein that
91 form toxic aggregates called Lewy bodies in the remaining dopaminergic neurons
92 [8]. Lewy bodies' presence represents the disease's neuropathological signature
93 [8].

94 Alzheimer's is the progressive neurological disorder most prevalent
95 worldwide [9]. Alzheimer's disease is biologically defined by plaques containing
96 the β -amyloid peptide and neurofibrillary tangles containing the tau protein [10].
97 This disease leads to atrophy of the brain resulting from neuronal death in brain
98 regions related to the processing of memories [9].

99 Viruses induce alterations and degenerations of neurons due to their ability
100 to attack the host immune system and nervous tissue regions, implying that they
101 can interfere with the same pathways involved in classical neurodegeneration in
102 humans [11]. SARS-CoV-2 has a high replicative capacity and can directly infect

103 neurons [12; 13]. Upon infecting those of the central nervous system, glial cells
104 and neurons become susceptible to viral responses, which can trigger the
105 reactivity of glial cells resulting in reactive oxygen species and neuroinflammation
106 leading to neuronal death [14]. According to this context, it is possible to analyze
107 the hypothesis that the sequelae of COVID-19 at the cellular level may be chronic,
108 and without recovery.

109 The mechanisms underlying viral pathogenesis, besides including a direct
110 mechanism, may also occur indirectly through peripheral inflammation
111 accompanied by the blood-brain barrier (BBB) dysfunction/lesion and peripheral
112 organ dysfunction (lung, kidney and liver) that would contribute to the genesis of
113 neurodegenerative diseases [15]. In this context, it is assumed that frequent
114 reinfection corresponds to cumulative damage serving to accelerate the
115 neurodegenerative process [14].

116 This work aims to perform a systematic literature review to elucidate the
117 relationship between COVID-19 and neurodegenerative diseases, covering
118 individuals with a previous diagnosis of Parkinson's or Alzheimer's disease and
119 individuals with no previous diagnosis of neurodegenerative diseases in order to
120 provide an overview of the interface between viral infection and
121 neurodegenerative processes.

122

123 **2. Methods**

124 This study is a systematic review of the literature. The search included
125 articles published between January-2020 and August-2022. The search was
126 carried out in three databases: PUBMED, Springer Link, and SCOPUS. The
127 database search was conducted in August and September 2022. The strategy
128 used to compose the search in the databases was defined from consultations in
129 the Medical Subject Headings (MeSH) and between Health Descriptors (DeCS),
130 using different combinations of the following keywords: "Alzheimer disease",
131 "COVID-19", "Control", "Idiopathic" "Parkinson disease", "SARS-CoV-2",
132 "neurodegeneration", "viral infection", "risk" "symptoms", "susceptibility" and
133 "mortality".

134 The selected studies were reviewed, and the data extraction procedures
135 included the compilation of the following inclusion criteria: Cross-sectional studies
136 which showed healthy individuals presenting symptoms similar to those of

137 Parkinson's and Alzheimer's disease after COVID-19; Studies with confirmed
138 COVID-19 who had a history of Idiopathic Parkinson or Alzheimer disease and
139 studies that have shown symptom changes in individuals who had previous
140 diagnosis of these diseases. In addition, the following study designs were
141 included: case-control, retrospective case-control, cross-sectional, case report,
142 multiple case report, observational, and prospective cohort study.

143 Exclusion criteria were: experimental studies; articles in languages other
144 than English; grey literature; and articles regarding only the central nervous
145 system and COVID-19, with no correlation with neurodegeneration. The articles
146 were blindly evaluated in the rayyan platform, available at: <https://www.rayyan.ai/>.

147 We extracted data regarding sample size, study design, disease, first
148 author, publication year, sex, age, country of origin, patients with COVID-19,
149 neurodegenerative symptoms or diagnosed with PD or AD, outcome, and manly
150 results. Three researchers evaluated the records independently by reading the
151 title, abstract and full texts to select studies. Any disagreements were resolved
152 by a fourth reviewer (J.G). Finally, a quality assessment was conducted by two
153 authors, who independently reviewed and confirmed the cases of COVID-19 and
154 neurodegenerative diseases in articles. Due to clinical heterogeneity it was not
155 possible to perform a meta-analysis.

156

157 **3. Results**

158 A total of 39 studies were included from a set of 2139 screened. A flow
159 chart based on the PRISMA Statement is provided in Figure 1.

160 Significant results were reported if they had a result of at least 10% or of
161 statistic difference. In the tables, these results are described in the form of
162 "increased symptoms", "increased mortality", or "increased susceptibility".

163 The association between the impact of COVID-19 and Parkinson's and
164 Alzheimer's disease were divided as follows (detailed in figure 2):

165 (a) effects of COVID-19 in individuals with no previous diagnosed AD or
166 PD or no reported prodromal symptoms (Table 1). Seven articles were included.
167 Of these, 6 are case studies, while one is a population-based cohort study. These
168 studies suggest an association between SARS-CoV-2 infection and an increased
169 risk of developing or accelerating chronic neurodegenerative neurological
170 conditions.

171 b) effects of COVID-19 in individuals previously diagnosed with AD or PD
172 (Table 2, 3, and 4). Thirty-two articles were incorporated into this issue.

173 Table 2 shows the mortality risk after COVID-19 in patients with previously
174 diagnosed AD or PD. Of the nine articles included, 7 highlighted increased
175 mortality in people with PD or AD, and AD was associated with severe COVID-
176 19 complications, especially with mortality. Conversely, two articles described no
177 difference in mortality rate.

178 Table 3 shows the risk for SARS-CoV-2 infection in patients with previously
179 diagnosed AD or PD. Among the eight articles included, 6 highlighted the
180 increased SARS-CoV-2 infection susceptibility in patients having previous PD or
181 AD. Both diseases seem to induce a higher vulnerability or susceptibility to
182 SARS-CoV-2 infection in these individuals. Conversely, two articles rule out the
183 influence of pre-existing AD or PD with COVID-19 infection susceptibility.

184 Table 4 shows the worsening of the neurodegenerative symptoms in
185 individuals with previously diagnosed AD or PD after SARS-CoV-2 infection.
186 Among the 15 articles, 12 highlight worsening of neurodegenerative symptoms
187 after COVID-19. The main worsening happens at a motor level in PD. Two articles
188 show no effects on symptoms after infection.

189 According to the terms used for this work, the prevalence of changes
190 associated with Parkinson's and Alzheimer's disease after infection with SARS-
191 CoV-2 was found. Among the 39 articles selected, only seven demonstrate no
192 changes associated with PD or AD. Therefore, based on the search performed
193 for this article, COVID-19 appears to be associated with the onset or worsening
194 of the degenerative process, and the neurodegenerative disease is a risk for
195 infection and increased mortality in persons infected with SARS-CoV-2.

196

197 **4. Discussion**

198 To our prior knowledge, this is the first systematic review evaluating the
199 relationship between COVID-19 and the development or worsening of symptoms
200 related to Parkinson's or Alzheimer's disease. Furthermore, we also show that
201 people with PD or AD can be more susceptible to SARS-CoV-2 infection, which
202 contributes to the risk of infection compared to people not diagnosed with
203 neurodegenerative diseases.

204 Many neurological symptoms have been reported following the COVID-19
205 cases, and in this paper, we sought to include only the neurological symptoms
206 associated with and evidenced in PD and AD. Neuroimaging and motor
207 evaluation analyses demonstrate central nervous system changes consistent
208 with Parkinson's disease or at least with parkinsonism [16; 17; 18]. Likewise,
209 neuroimaging and cognitive testing analyses demonstrate changes in individuals
210 with AD after a diagnosis of COVID-19 [18; 19].

211 According to our review in Table 1, some individuals began to exhibit
212 cognitive, motor and non-motor symptoms related to Parkinson's or Alzheimer's
213 disease after COVID-19. Notably, such individuals underwent genetic testing to
214 rule out the genetic effects of these diseases. Therefore, COVID-19-positive
215 outpatients have an increased risk of neurodegenerative disorders compared to
216 individuals who have tested negative for the virus. According to Zarifkar et al.,
217 2022, Alzheimer's and Parkinson's disease were, respectively, 3.4 and 2.2 times
218 more frequent in COVID-19 positive patients, 12 months after testing, than in
219 COVID-19 negative individuals. [20].

220 The mechanism for the rapid development of PD- or AD-related symptoms
221 in patients infected with SARS-CoV-2 without prior diagnosis is uncertain, as are
222 the worsening of symptoms and the increased mortality in people with AD or PD.
223 However, some patterns are present in these cases. The inflammatory process
224 triggered by COVID-19 may contribute to accelerating the development of
225 neurodegenerative disorders. Forty-three patients who died from COVID-19 in
226 hospitals, nursing homes or at home showed regions of ischemic lesions (14%),
227 and 86% of patients showed astrogliosis in all regions evaluated. Microglial
228 reactivity and infiltration by cytotoxic T lymphocytes were more pronounced in the
229 brainstem and cerebellum (79%) [21].

230 The SARS-CoV-2 can bind and enter human microglia without viral
231 replication. This interaction of virus and microglia directly induced robust
232 inflammasome activation, even without another priming signal. SARS-CoV-2
233 spike glycoprotein activated the NLRP3 inflammasome in an ACE2-dependent
234 manner [22]. SARS-CoV-2 and spike protein-mediated microglial inflammasome
235 activation was significantly enhanced in the presence of α -synuclein fibrils and
236 was entirely ablated by NLRP3-inhibition [22]. Bioinformatics analysis confirmed
237 favourable binding affinity between alfa-synuclein and SARS-CoV-2 spike (S)

238 and nucleocapsid (N) proteins, and direct interactions were further verified in
239 HEK293 cells. The expression of alfa-synuclein was upregulated, and its
240 aggregation was accelerated by S and N proteins [23].

241 The hypothesis that neuroinflammation can induce a toxic cycle of
242 accumulating β -amyloid and α -synuclein peptides has been well explored in the
243 literature for a long time, not only related to COVID-19 but to other viruses as well
244 [24; 25; 26; 27]. In the context of COVID-19, infection would be the mechanism
245 of neuroinflammation, and the triggered immune response would culminate in the
246 modification of peptides, as in the case of β -amyloid and α -synuclein protein.
247 These alterations could be responsible for inducing or accelerating the
248 degenerative process. Immunohistochemical staining for focal β -amyloid
249 deposits in the neocortex was positive in 10 out of 10 autopsies of hospitalized
250 COVID-19 patients younger than 60 years [28]. Similarly, inflammation and
251 reactive oxygen species can induce alpha-synuclein alteration. Brain
252 inflammation and intracellular α -synuclein aggregates were evaluated in
253 Macaques after SARS-CoV-2 infection. Postmortem analysis demonstrated T-
254 cell infiltration and high microglia reactivity in the parenchyma of all infected
255 animals. In addition, intracellular α -synuclein aggregates were found in the brain
256 [29].

257 Given our current knowledge of neurodegenerative processes, it is
258 possible to state that both Alzheimer's and Parkinson's diseases take many years
259 before neurological and motor symptoms appear, so they are chronic
260 pathologies. Although our review (table 1) shows the onset of AD or PD-related
261 symptoms after COVID-19, this does not demonstrate a causal relationship
262 between SARS-CoV-2 infection and neurodegenerative disease.

263 Since these are chronic diseases, it is difficult to state that it would be
264 possible to develop the pathologies in such a short time after the infection. So, it
265 must be taken into account that perhaps the patients could have a pre-disposition
266 to develop the diseases and, in this case, the infection by SARS-CoV-2 may have
267 accelerated the pre-existing process. In addition, the degenerative process would
268 hardly be induced or accelerated only by a single factor, such as
269 neuroinflammation. On the other hand, some combined factors seem to converge
270 to the negative outcome of SARS-CoV-2 infection, e.g. blood-brain barrier

271 damage accompanied by cellular invasion, hypercoagulable state, elevated
272 systemic pro-inflammatory cytokines and microbiota dysbiosis [30; 31; 32].

273 The most susceptible groups of COVID-19-positive patients with a history
274 of PD and AD are older men with ten or more years of disease duration and other
275 comorbid conditions [33].

276

277 **5. Limitations**

278 First, it was not possible to analyze the duration of PD and AD symptoms
279 after COVID-19. Second, information about the severity of COVID-19 is not
280 reported in most articles, which makes it difficult to associate the severity of
281 infection with neurodegenerative diseases. Third, there is a lack of case-control
282 study to investigate the incidence of neurodegeneration after COVID-19. Finally,
283 the reviewed studies had a high degree of heterogeneity due to differences in
284 clinical characteristics, which could only be partly explained by study design. Due
285 to clinical heterogeneity it was not possible to perform a meta-analysis

286

287 **6. Conclusion**

288 This systematic review demonstrates the incidence of PD- and AD-related
289 symptoms in individuals after SARS-CoV-2 infection. Furthermore, we find an
290 increased susceptibility of individuals with PD or AD to contract it. In addition, we
291 show increased worsening of symptoms and mortality in people diagnosed with
292 AD and PD. It is not yet clear how SARS-CoV-2 affects the long-term health of
293 the central nervous system. One possible explanation is that the SARS-CoV-2
294 neuropathological potential occurs through reactivity caused in immune cells,
295 such as microglia. This effect leads to activation of the NLRP3 inflammasome
296 and cell death. Indeed, the increased mortality and the worsening of symptoms
297 in individuals with a prior history of PD or AD after SARS-CoV-2 infection highlight
298 the neuropathological potential of this virus. Further studies need to be performed
299 to clarify the mechanism of the virus that could be related to the development of
300 neurodegenerative diseases.

301

302 **Declaration of competing interest**

303 The authors declare that they have no known competing financial interests
304 or personal relationships that could have influenced the work reported in this
305 paper.

306

307 **Acknowledgements**

308 We thank the research funding agencies CNPq and CAPES.

309

310 **References**

- 311 [1] A. Sharma, S. Tiwari, M.K. Deb, and J.L. Marty, Severe acute respiratory
312 syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment
313 strategies. *International journal of antimicrobial agents* 56 (2020) 106054.
- 314 [2] R. Hadad, J. Khoury, C. Stanger, T. Fisher, S. Schneer, R. Ben-Hayun, K.
315 Possin, V. Valcour, J. Aharon-Peretz, and Y. Adir, Cognitive dysfunction
316 following COVID-19 infection. *Journal of neurovirology* (2022) 1-8.
- 317 [3] K.T. Thakur, E.H. Miller, M.D. Glendinning, O. Al-Dalahmah, M.A. Banu, A.K.
318 Boehme, A.L. Boubour, S.S. Bruce, A.M. Chong, and J. Claassen, COVID-
319 19 neuropathology at columbia university irving medical center/New York
320 presbyterian hospital. *Brain : a journal of neurology* 144 (2021) 2696-2708.
- 321 [4] J.A. Frontera, A. Boutajangout, A.V. Masurkar, R.A. Betensky, Y. Ge, A.
322 Vedvyas, L. Debure, A. Moreira, A. Lewis, J. Huang, S. Thawani, L. Balcer,
323 S. Galetta, and T. Wisniewski, Comparison of serum neurodegenerative
324 biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID
325 subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's
326 dementia. *Alzheimer's & Dementia* 18 (2022) 899-910.
- 327 [5] M. Taquet, J.R. Geddes, M. Husain, S. Luciano, and P.J. Harrison, 6-month
328 neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of
329 COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records.
330 *The Lancet Psychiatry* 8 (2021) 416-427.
- 331 [6] C. Li, J. Liu, J. Lin, and H. Shang, COVID-19 and risk of neurodegenerative
332 disorders: A Mendelian randomization study. *Translational Psychiatry* 12
333 (2022) 283.
- 334 [7] P. Rizek, N. Kumar, and M.S. Jog, An update on the diagnosis and treatment
335 of Parkinson disease. *CMAJ : Canadian Medical Association journal =*
336 *journal de l'Association medicale canadienne* 188 (2016) 1157-1165.
- 337 [8] E. Engelhardt, and M.D.M. Gomes, Lewy and his inclusion bodies: Discovery
338 and rejection. *Dementia & neuropsychologia* 11 (2017) 198-201.
- 339 [9] D.S. Knopman, H. Amieva, R.C. Petersen, G. Chételat, D.M. Holtzman, B.T.
340 Hyman, R.A. Nixon, and D.T. Jones, Alzheimer disease. *Nature Reviews*
341 *Disease Primers* 7 (2021) 33.
- 342 [10] C.R. Jack, Jr., D.A. Bennett, K. Blennow, M.C. Carrillo, B. Dunn, S.B.
343 Haeberlein, D.M. Holtzman, W. Jagust, F. Jessen, J. Karlawish, E. Liu,
344 J.L. Molinuevo, T. Montine, C. Phelps, K.P. Rankin, C.C. Rowe, P.
345 Scheltens, E. Siemers, H.M. Snyder, and R. Sperling, NIA-AA Research
346 Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.
347 *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 14
348 (2018) 535-562.

- 349 [11] L. Zhou, M. Miranda-Saksena, and N.K. Saksena, *Viruses and*
350 *neurodegeneration. Virology journal* 10 (2013) 172.
- 351 [12] S. Chen, Y. Han, L. Yang, T. Kim, M. Nair, O. Harschnitz, P. Wang, J. Zhu,
352 S.Y. Koo, X. Tang, L. Lacko, V. Chandar, Y. Bram, T. Zhang, W. Zhang,
353 F. He, J. Caicedo, Y. Huang, T. Evans, P. van der Valk, M.J. Titulaer,
354 J.K.H. Spoor, R.L. Furler, P. Canoll, J. Goldman, S. Przedborski, R.
355 Schwartz, D. Ho, and L. Studer, *SARS-CoV-2 Infection Causes*
356 *Dopaminergic Neuron Senescence. Research square* (2021).
- 357 [13] K.S. Lyoo, H.M. Kim, B. Lee, Y.H. Che, S.J. Kim, D. Song, W. Hwang, S.
358 Lee, J.H. Park, W. Na, S.P. Yun, and Y.J. Kim, *Direct neuronal infection*
359 *of SARS-CoV-2 reveals cellular and molecular pathology of*
360 *chemosensory impairment of COVID-19 patients. Emerging microbes &*
361 *infections* 11 (2022) 406-411.
- 362 [14] G. Abate, M. Memo, and D. Uberti, *Impact of COVID-19 on Alzheimer's*
363 *disease risk: viewpoint for research action.* 8 (2020) 286.
- 364 [15] X. Huang, B. Hussain, and J. Chang, *Peripheral inflammation and blood-*
365 *brain barrier disruption: effects and mechanisms. CNS neuroscience &*
366 *therapeutics* 27 (2021) 36-47.
- 367 [16] F. Cavallieri, V. Fioravanti, G. Toschi, S. Grisanti, M. Napoli, C. Moratti, R.
368 Pascarella, A. Versari, A. Fraternali, and M. Casali, *COVID-19 and*
369 *Parkinson's disease: a casual association or a possible second hit in*
370 *neurodegeneration? Journal of neurology* 269 (2022) 59-61.
- 371 [17] M.E. Cohen, R. Eichel, B. Steiner-Birmanns, A. Janah, M. Ioshpa, R. Bar-
372 Shalom, J.J. Paul, H. Gaber, V. Skrahina, and N.M. Bornstein, *A case of*
373 *probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. The Lancet*
374 *Neurology* 19 (2020) 804-805.
- 375 [18] A. Méndez-Guerrero, M.I. Laespada-García, A. Gómez-Grande, M. Ruiz-
376 Ortiz, V.A. Blanco-Palmero, F.J. Azcarate-Diaz, P. Rábano-Suárez, E.
377 Álvarez-Torres, D.V. Pérez, and R. Rodríguez-Montalbán, *Acute*
378 *hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. Neurology* 95
379 (2020) e2109-e2118.
- 380 [19] E.G. Brown, L.M. Chahine, S.M. Goldman, M. Korell, E. Mann, D.R. Kinel, V.
381 Arnedo, K.L. Marek, and C.M. Tanner, *The Effect of the COVID-19*
382 *Pandemic on People with Parkinson's Disease. Journal of Parkinson's*
383 *disease* 10 (2020) 1365-1377.
- 384 [20] P. Zarifkar, C. Peinkhofer, M.E. Benros, and D. Kondziella, *Frequency of*
385 *Neurological Diseases After COVID-19, Influenza A/B and Bacterial*
386 *Pneumonia. Frontiers in neurology* (2022) 1276.
- 387 [21] J. Matschke, M. Lütgehetmann, C. Hagel, J.P. Sperhake, A.S. Schröder, C.
388 Edler, H. Mushumba, A. Fitzek, L. Allweiss, and M. Dandri,
389 *Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem*
390 *case series. The Lancet Neurology* 19 (2020) 919-929.
- 391 [22] E.A. Albornoz, A.A. Amarilla, N. Modhiran, S. Parker, X.X. Li, D.K.
392 Wijesundara, J. Aguado, A.P. Zamora, C.L.D. McMillan, and B. Liang,
393 *SARS-CoV-2 drives NLRP3 inflammasome activation in human microglia*
394 *through spike protein. Molecular Psychiatry* (2022) 1-16.
- 395 [23] Z. Wu, X. Zhang, Z. Huang, and K. Ma, *SARS-CoV-2 Proteins Interact with*
396 *Alpha Synuclein and Induce Lewy Body-like Pathology In Vitro. Int J Mol*
397 *Sci* 23 (2022).

- 398 [24] F. Mégret, C. Prehaud, M. Lafage, P. Moreau, N. Rouas-Freiss, E.D.
399 Carosella, and M. Lafon, Modulation of HLA-G and HLA-E expression in
400 human neuronal cells after rabies virus or herpes virus simplex type 1
401 infections. *Human immunology* 68 (2007) 294-302.
- 402 [25] G.C. Cook, and A. Zumla, *Manson's tropical diseases*, Elsevier Health
403 Sciences, 2008.
- 404 [26] A. Orvedahl, and B. Levine, Autophagy and viral neurovirulence. *Cellular*
405 *microbiology* 10 (2008) 1747-1756.
- 406 [27] D.M. Bonifati, and U. Kishore, Role of complement in neurodegeneration and
407 neuroinflammation. *Molecular immunology* 44 (2007) 999-1010.
- 408 [28] C.H. Rhodes, D.S. Priemer, E. Karlovich, D.P. Perl, and J. Goldman, B-
409 Amyloid deposits in young COVID patients. Available at SSRN 4003213
410 (2022).
- 411 [29] I.H.C.H.M. Philippens, K.P. Böszörményi, J.A.M. Wubben, Z.C. Fagrouch,
412 N. van Driel, A.Q. Mayenburg, D. Lozovagia, E. Roos, B. Schurink, M.
413 Bugiani, R.E. Bontrop, J. Middeldorp, W.M. Bogers, L.-F. de Geus-Oei,
414 J.A.M. Langermans, E.J. Verschoor, M.A. Stammes, and B.E. Verstrepen,
415 Brain Inflammation and Intracellular α -Synuclein Aggregates in
416 Macaques after SARS-CoV-2 Infection, *Viruses*, 2022.
- 417 [30] P. Brundin, A. Nath, and J.D. Beckham, Is COVID-19 a perfect storm for
418 Parkinson's disease? *Trends in neurosciences* 43 (2020) 931-933.
- 419 [31] L. Bernard-Raichon, M. Venzon, J. Klein, J.E. Axelrad, C. Zhang, A.P.
420 Sullivan, G.A. Hussey, A. Casanovas-Massana, M.G. Noval, and A.M.
421 Valero-Jimenez, Gut microbiome dysbiosis in antibiotic-treated COVID-19
422 patients is associated with microbial translocation and bacteremia. *Nature*
423 *Communications* 13 (2022) 1-13.
- 424 [32] M.Y. Abou-Ismaïl, A. Diamond, S. Kapoor, Y. Arafah, and L. Nayak, The
425 hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and
426 management. *Thrombosis research* 194 (2020) 101-115.
- 427 [33] R.J. Khoshnood, A. Zali, A. Tafreshinejad, M. Ghajarzadeh, N. Ebrahimi, S.
428 Safari, and O. Mirmosayyeb, Parkinson's disease and COVID-19: a
429 systematic review and meta-analysis. *Neurological sciences : official*
430 *journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of*
431 *Clinical Neurophysiology* 43 (2022) 775-783.
- 432 [34] I. Faber, P.R.P. Brandão, F. Menegatti, D.D. de Carvalho Bispo, F.B. Maluf,
433 and F. Cardoso, Coronavirus disease 2019 and parkinsonism: a non-post-
434 encephalitic case. *Movement disorders : official journal of the Movement*
435 *Disorder Society* 35 (2020) 1721-1722.
- 436 [35] J.A. Matias-Guiu, C. Delgado-Alonso, M. Yus, C. Polidura, N. Gómez-Ruiz,
437 M. Valles-Salgado, I. Ortega-Madueño, M.N. Cabrera-Martín, and J.
438 Matias-Guiu, "Brain Fog" by COVID-19 or Alzheimer's Disease? A Case
439 Report. *Front Psychol* 12 (2021) 724022.
- 440 [36] G.A. Pimentel, T.G. Guimarães, G.D. Silva, and M. Scaff, Case Report:
441 Neurodegenerative Diseases After Severe Acute Respiratory Syndrome
442 Coronavirus 2 Infection, a Report of Three Cases: Creutzfeldt–Jakob
443 Disease, Rapidly Progressive Alzheimer's Disease, and Frontotemporal
444 Dementia. *Frontiers in neurology* 13 (2022).
- 445 [37] A. Fasano, A.E. Elia, C. Dallochio, M. Canesi, D. Alimonti, C. Sorbera, A.
446 Alonso-Canovas, and G. Pezzoli, Predictors of COVID-19 outcome in
447 Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 78 (2020) 134-137.

- 448 [38] Q. Zhang, J.L. Schultz, G.M. Aldridge, J.E. Simmering, and N.S. Narayanan,
449 Coronavirus disease 2019 case fatality and Parkinson's disease.
450 *Movement Disorders* 35 (2020) 1914.
- 451 [39] S.J. Chung, Y. Chang, J. Jeon, J.I. Shin, T.-J. Song, and J. Kim, Association
452 of Alzheimer's Disease with COVID-19 Susceptibility and Severe
453 Complications: A Nationwide Cohort Study. *Journal of Alzheimer's*
454 *Disease* (2022) 1-10.
- 455 [40] J.A. Matias-Guiu, V. Pytel, and J. Matías-Guiu, Death Rate Due to COVID-
456 19 in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Journal of*
457 *Alzheimer's disease : JAD* 78 (2020) 537-541.
- 458 [41] C.L. Kuo, L.C. Pilling, J.L. Atkins, J.A.H. Masoli, J. Delgado, G.A. Kuchel,
459 and D. Melzer, ApoE e4e4 Genotype and Mortality With COVID-19 in UK
460 Biobank. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and*
461 *medical sciences* 75 (2020) 1801-1803.
- 462 [42] C. Kobylecki, T. Jones, C.K. Lim, C. Miller, and A.M. Thomson,
463 Phenomenology and outcomes of in-patients with Parkinson's disease
464 during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Movement Disorders* 35
465 (2020) 1295.
- 466 [43] A. Antonini, V. Leta, J. Teo, and K.R. Chaudhuri, Outcome of Parkinson's
467 disease patients affected by COVID-19. *Movement Disorders* (2020).
- 468 [44] A. Fasano, E. Cereda, M. Barichella, E. Cassani, V. Ferri, A.L. Zecchinelli,
469 and G. Pezzoli, COVID-19 in Parkinson's disease patients living in
470 Lombardy, Italy. *Movement Disorders* 35 (2020) 1089-1093.
- 471 [45] H. Zhai, Y. Lv, Y. Xu, Y. Wu, W. Zeng, T. Wang, X. Cao, and Y. Xu,
472 Characteristic of Parkinson's disease with severe COVID-19: a study of 10
473 cases from Wuhan. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*
474 128 (2021) 37-48.
- 475 [46] R. Sainz-Amo, B. Baena-Álvarez, I. Pareés, G. Sánchez-Díez, P. Pérez-
476 Torre, J.L. López-Sendón, S. Fanjul-Arbos, E. Monreal, I. Corral-Corral,
477 and N. García-Barragán, COVID-19 in Parkinson's disease: what holds
478 the key? *Journal of neurology* 268 (2021) 2666-2670.
- 479 [47] J.H. Kim, I.B. Chang, Y.H. Kim, C.Y. Min, D.M. Yoo, and H.G. Choi, The
480 Association of Pre-existing Diagnoses of Alzheimer's Disease and
481 Parkinson's Disease and Coronavirus Disease 2019 Infection, Severity
482 and Mortality: Results From the Korean National Health Insurance
483 Database. *Frontiers in aging neuroscience* 14 (2022).
- 484 [48] R. Scherbaum, E.H. Kwon, D. Richter, D. Bartig, R. Gold, C. Krogias, and L.
485 Tönges, Clinical Profiles and Mortality of COVID-19 Inpatients with
486 Parkinson's Disease in Germany. *Movement disorders : official journal of*
487 *the Movement Disorder Society* 36 (2021) 1049-1057.
- 488 [49] R. Wong, and M.A. Lovier, Relationship between dementia, COVID-19 risk,
489 and adherence to COVID-19 mitigation behaviors among older adults in
490 the United States. *International journal of geriatric psychiatry* 37 (2022).
- 491 [50] Y. Hu, H. Yang, C. Hou, W. Chen, H. Zhang, Z. Ying, Y. Hu, Y. Sun, Y. Qu,
492 and M. Feychting, COVID-19 related outcomes among individuals with
493 neurodegenerative diseases: a cohort analysis in the UK biobank. *BMC*
494 *neurology* 22 (2022) 1-12.
- 495 [51] C. Sorbera, A. Brigandi, V. Cimino, L. Bonanno, R. Ciurleo, P. Bramanti, G.
496 Di Lorenzo, and S. Marino, The impact of SARS-COV2 infection on people

- 497 in residential care with Parkinson Disease or parkinsonisms: Clinical case
498 series study. *PLoS one* 16 (2021) e0251313.
- 499 [52] L. Vignatelli, C. Zenesini, L.M.B. Belotti, E. Baldin, G. Bonavina, G. Calandra-
500 Buonauro, P. Cortelli, C. Descovich, G. Fabbri, and G. Giannini, Risk of
501 hospitalization and death for COVID-19 in people with Parkinson's disease
502 or parkinsonism. *Movement Disorders* 36 (2021) 1-10.
- 503 [53] F.D. Flores-Silva, M. García-Grimshaw, S.I. Valdés-Ferrer, A.P. Viguera-
504 Hernández, R. Domínguez-Moreno, D.P. Tristán-Samaniego, A. Michel-
505 Chávez, A. González-Duarte, F.A. Vega-Boada, and I. Reyes-Melo,
506 Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in
507 Mexico City. *PLoS one* 16 (2021) e0247433.
- 508 [54] L. Chiricosta, A. Gugliandolo, and E. Mazzon, SARS-CoV-2 Exacerbates
509 Beta-Amyloid Neurotoxicity, Inflammation and Oxidative Stress in
510 Alzheimer's Disease Patients. *Int J Mol Sci* 22 (2021).
- 511 [55] N.N. Kleineberg, S. Knauss, E. Gülke, H.O. Pinnschmidt, C.E.M. Jakob, P.
512 Lingor, K. Hellwig, A. Berthele, G. Höglinger, and G.R. Fink, Neurological
513 symptoms and complications in predominantly hospitalized COVID-19
514 patients: Results of the European multinational Lean European Open
515 Survey on SARS-Infected Patients (LEOSS). *European journal of*
516 *neurology* 28 (2021) 3925-3937.
- 517 [56] E. Hainque, and D. Gragli, Rapid worsening in Parkinson's disease may hide
518 COVID-19 infection. *Parkinsonism & Related Disorders* 75 (2020) 126-
519 127.
- 520 [57] W.A. Kamel, I.I. Ismail, M. Ibrahim, and J.Y. Al-Hashel, Unexplained
521 worsening of parkinsonian symptoms in a patient with advanced
522 Parkinson's disease as the sole initial presentation of COVID-19 infection:
523 a case report. *The Egyptian journal of neurology, psychiatry and*
524 *neurosurgery* 57 (2021) 1-3.
- 525 [58] V. Leta, M. Rodríguez-Violante, A. Abundes, K. Rukavina, J.T. Teo, C. Falup-
526 Pecurariu, L. Irincu, S. Rota, R. Bhidayasiri, and A. Storch, Parkinson's
527 Disease and Post-COVID-19 Syndrome: The Parkinson's Long-COVID
528 Spectrum. *Movement Disorders* 36 (2021) 1287.
- 529 [59] R. Cilia, S. Bonvegna, G. Straccia, N.G. Andreasi, A.E. Elia, L.M. Romito, G.
530 Devigili, E. Cereda, and R. Eleopra, Effects of COVID-19 on Parkinson's
531 disease clinical features: a community-based case-control study.
532 *Movement Disorders* 35 (2020) 1287-1292.
- 533 [60] C.A. Artusi, A. Romagnolo, G. Imbalzano, A. Marchet, M. Zibetti, M.G.
534 Rizzone, and L. Lopiano, COVID-19 in Parkinson's disease: Report on
535 prevalence and outcome. *Parkinsonism Relat Disord* 80 (2020) 7-9.
- 536 [61] D. Santos-García, M. Oreiro, P. Pérez, G. Fanjul, J.M. Paz González, M.J.
537 Feal Panceiras, C. Cores Bartolomé, L. Valdés Aymerich, C. García
538 Sancho, and M.D.M. Castellanos Rodrigo, Impact of Coronavirus Disease
539 2019 Pandemic on Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Survey of 568
540 Spanish Patients. *Movement disorders : official journal of the Movement*
541 *Disorder Society* 35 (2020) 1712-1716.
- 542 [62] J. Li, X. Long, C. Zhu, R. Wang, S. Hu, T. Wang, J. Li, Z. Lin, and N. Xiong,
543 Management of a Parkinson's disease patient with severe COVID-19
544 pneumonia. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 11 (2020)
545 2040622320949423.

546 [63] J.A. de Marcaida, J. Lahrmann, D. Machado, L. Bluth, M. Dagostine, M.
547 Moro-de Casillas, E. Bortan, S. Kanchana, and M. Alberts, Clinical
548 Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) among Patients
549 at a Movement Disorders Center. *Geriatrics (Basel, Switzerland)* 5 (2020).
550 [64] M.R.L. Monaco, G. Colacicco, J. Marotta, A.R. Bentivoglio, and G.A. Covid,
551 An educational case series of Parkinson's disease during the COVID-19
552 pandemic. *Revue Neurologique* 177 (2021) 134.
553 [65] J. Li, X. Long, H. Huang, J. Tang, C. Zhu, S. Hu, J. Wu, J. Li, Z. Lin, and N.
554 Xiong, Resilience of Alzheimer's Disease to COVID-19. *Journal of*
555 *Alzheimer's Disease* 77 (2020) 67-73.
556 [66] E. Del Prete, A. Francesconi, G. Palermo, S. Mazzucchi, D. Frosini, R.
557 Morganti, P. Coleschi, L.M. Raglione, P. Vanni, and S. Ramat, Prevalence
558 and impact of COVID-19 in Parkinson's disease: evidence from a multi-
559 center survey in Tuscany region. *Journal of neurology* 268 (2021) 1179-
560 1187.
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584

585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635

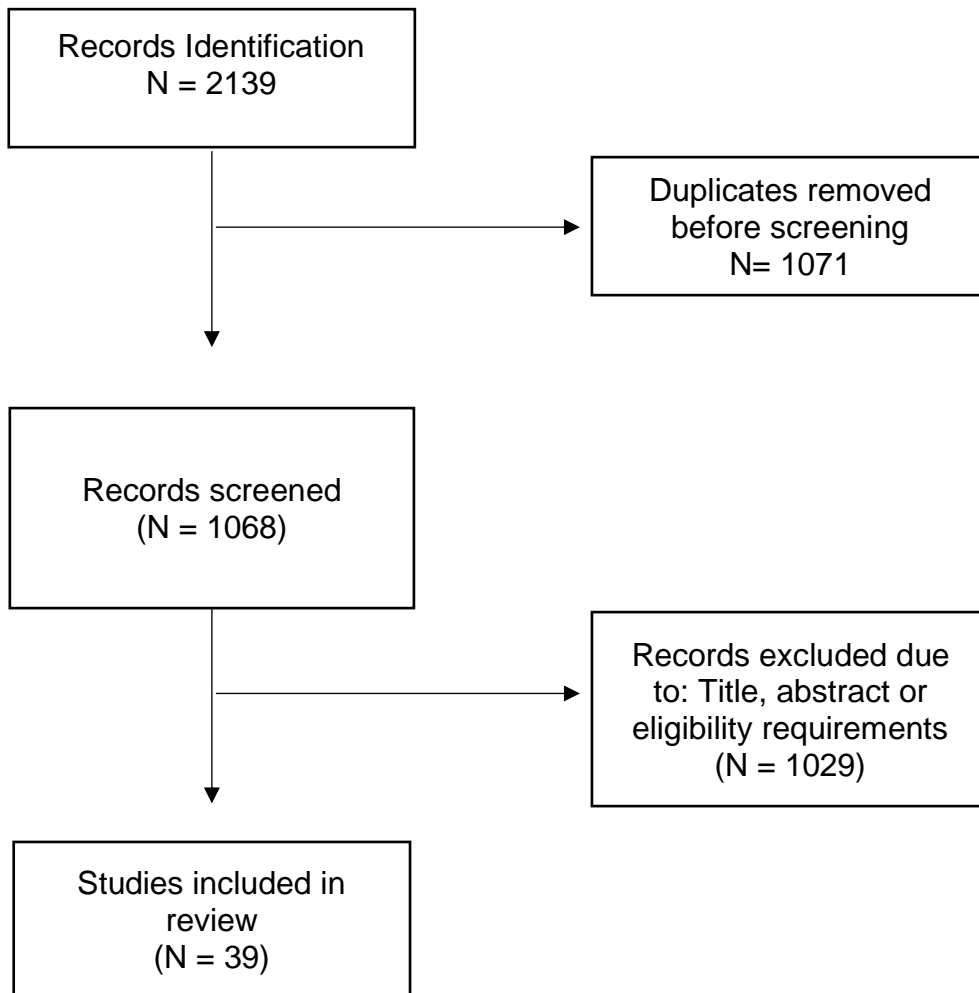
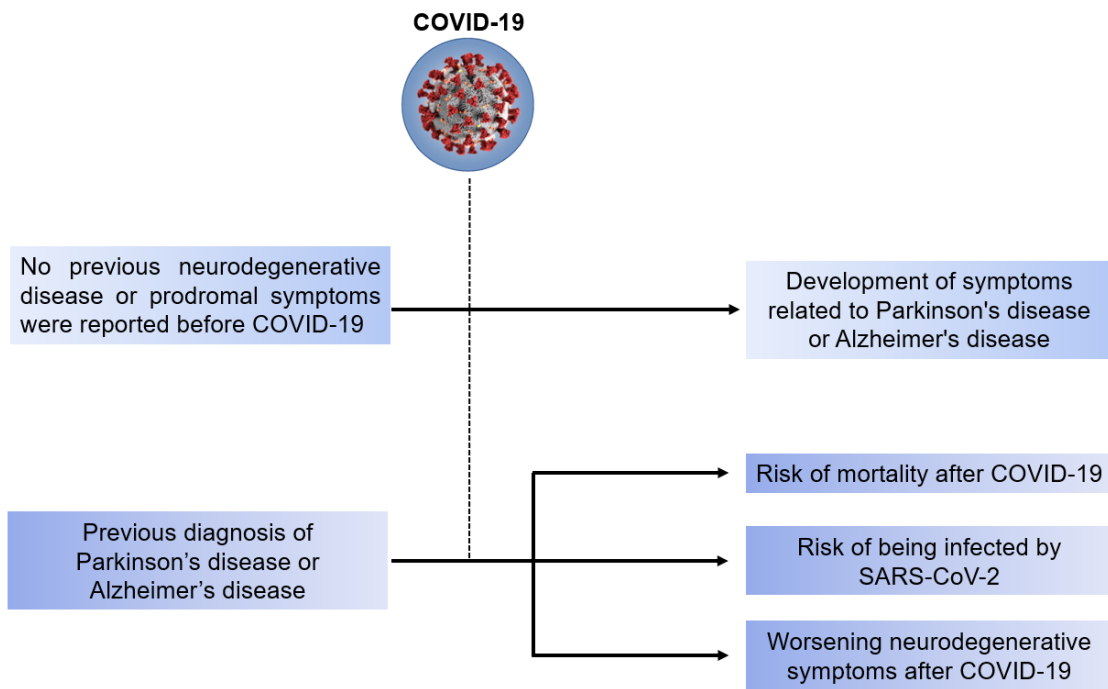


Figure. 1 Flow diagram summarizing the selection of eligible studies

636



637

638

639 **Figure 2.** Main issues investigated

640
641

Table 1. No previous Alzheimer's or Parkinson's diseases or prodromal symptoms reported before COVID-19

Authors & Country	Study design	Purpose of the study	Disease	Sample/age	Outcome and Main Results
[16]. Italy.	Case report	Evaluation of a casual association or a possible second hit on neurodegeneration.	PD	67-year-old man. 45-year-old male	Diagnosis of PD after COVID-19. Neuroimaging: Microvascular changes; Mild bilateral reduction in presynaptic dopaminergic uptake; Decreased dopamine transporter density in both putamen. Motor Symptoms: Resting tremor and bradykinesia.
[17]. Israel.	Case report	Evaluation of Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection	PD	45-year-old male	Diagnosis of parkinsonism after COVID-19. Neuroimaging: Decreased ¹⁸ F-FDOPA uptake in both putamen. Motor symptoms: bradykinesia and rigidity.
[18]. Spain.	Case report	Report a case of a patient infected with SARS-CoV-2 who acutely developed a hypokinetic-rigid syndrome.	PD	58-year-old man	Diagnosis of parkinsonism after COVID-19. Neuroimaging: dopamine transporter (DaT)-SPECT imaging confirmed bilateral asymmetric presynaptic dopamine uptake involving both putamen. Motor symptoms: an asymmetric hypokinetic-rigid syndrome with ocular abnormalities.
[34]. Brazil.	Case report	Evaluation of a patient presenting with parkinsonism after infection with COVID-19.	PD	35-year-old female	Diagnosis of parkinsonism after COVID-19. Neuroimaging: Abnormal dopamine transport scan and levodopa enhancement. Decreased left putamen uptake. Motor symptoms: Right rigidity, bradykinesia and hypophonia, hypomimia, slow saccades and gait difficulty.
[35]. Spain.	Case report	Report a patient with cognitive symptoms that started immediately after COVID-19.	AD	67-year-old woman	Alzheimer's disease-related symptoms following COVID-19. Detailed evaluation combining clinical, cognitive and biomarker studies. Cerebrospinal fluid biomarkers suggest Alzheimer's disease.
[20]. Denmark.	Cohort study	To characterize the frequency and relative risk (RR) of neurodegenerative, cerebrovascular, and immune-	AD and PD	43,375 individuals Age 18 >80. Sex: not detailed	AD and PD related after COVID-19. The RR of Alzheimer's disease and Parkinson's disease was increased 6 and 12 months after a

		mediated diseases in COVID-19 patients and to compare the risk of being diagnosed with a neurological disease after COVID-19.			positive test in COVID-19 positive compared to COVID-negative individuals. Alzheimer's disease was 3.4 times more frequent, and Parkinson's disease was 2.2 times more frequent in COVID-19-positive than COVID-negative individuals 12 months after a COVID-19 test.
[36]. Brazil.	Case report	Assessing the incidence of Neurodegenerative Diseases after Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection	AD and dementia	75-year-old man - case of Creutzfeldt–Jakob. 69-year-old female - with rapidly progressive Alzheimer's Disease 55-year-old man- a patient with frontotemporal dementia.	This report suggests an association between SARS-CoV-2 infection and a higher probability of developing or accelerating neurodegenerative chronic neurologic conditions.

642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663

Table 2. Previous diagnosis of Alzheimer's or Parkinson's diseases. Risk of mortality after COVID-19

Authors & Country	Study design	Purpose of the study	Disease	Sample/age	Outcome and Main Results
[37] Italy	Case-control. Cohort	Assessing the susceptibility of people with PD who have been infected with COVID-19.	PD	117 patients (43 women and 74 males). Age: 71.4 ± 10.8 years.	Increased mortality. The cohort of PD patients with COVID-19 showed overall mortality of 20%, confirming the role of known risk factors such as advanced age and hypertension.
[38]. USA.	Observational	Evaluate case fatality rate	PD	78,355 (female 55.3% vs. 39.8%, age: 50-70), patients with COVID-19. 694 PD.	Increased mortality. Among 78,355 COVID-19 patients without PD, 4290 died compared to 148 of 694 patients with PD (5.5% without PD vs. 21.3% PD).
[39]. Republic of Korea.	Retrospective study	Investigated whether Alzheimer's disease (AD) patients are more susceptible to COVID-19 infection	AD	Among 195,643 study participants, 5,725 participants had AD, and 7,334 participants were diagnosed with COVID-19.	Increased mortality. AD was not associated with increased susceptibility to COVID-19 infection but with severe complications of COVID-19, especially with mortality.
[40]. Spain.	Case-control	Aimed to evaluate the frequency and mortality of COVID-19 in patients with Alzheimer's disease (AD) and frontotemporal dementia.	AD	204 patients (119 female and 85 males, age: 63-89), 15.2% were diagnosed with COVID-19, and 41.9% of patients with the infection died.	Increased mortality. Patients with AD showed a higher risk of death in COVID-19 than patients with frontotemporal dementia. Differences in age and rate of arterial hypertension are two well-known risk factors for severity.
[41]. United Kingdom.	Case-control	Evaluated the ApoE e4 allele association with COVID-19 test positivity and all-cause mortality following test-confirmed COVID-19.	AD	219 747 participants. The mean age was 68.2 years, with 174.667 females (55%).	Increased mortality. ApoE e4e4 genotype was associated with a 4-fold increase in mortality after testing positive for COVID-19.
[42]. United Kingdom.	Observational	Evaluate the impact and outcomes of COVID-19 disease on people admitted to hospital with idiopathic Parkinson's disease (iPD).	PD	Control: 15 males, 12 females PD: 8 males, 5 females Age: 70-90	Increased mortality. High rate of deaths in hospitalized patients with iPD during the pandemic period.
[43].	Case series	Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19.	PD	10 patients – 60% male and 40% female.	Increased mortality.

Italy.				Age: 61-94	PD patients of older age are particularly susceptible to COVID-19, with a substantially high mortality rate (40%). Worsening of motor symptoms and anxiety.
[44]. Italy.	Case-control	Evaluate the risk factors for COVID-19 infection in PD Patients.	PD	1486 patients Patient decryption is not available.	No difference in the mortality rate Mortality in patients with mild to moderate PD does not differ from the general population.
[45]. China.	Case-report	Analyze the clinical characteristics, outcomes, and risk factors affecting the prognosis of PD patients with severe COVID-19 infection.	PD	296 patients with COVID-19 Age: 72.10 ± 11.46. (10 PD patients, 3 male and 7 female).	No difference in mortality rate. There was no significant difference in overall mortality between PD and non-PD patients with severe COVID-19. PD patients with older age, longer PD duration, and late-stage PD may be highly susceptible to critical COVID-19 infection.

666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685

Table 3 – Previous diagnosis of Alzheimer’s or Parkinson’s diseases. Risk of being infected by SARS-CoV-2.

Authors & Country	Study design	Purpose of the study	Disease	Sample/age	Outcome and Main Results
[46]. Spain.	Retrospective case-control	Compare patients with PD and COVID-19 and patients with PD without COVID-19.	PD	211 patients with PD (33 were COVID-19 positive, and 172 were COVID-19 negative. 59% male and 41% female. Age: 73-76.	Increased risk of SARS-CoV-2 infection. Institutionalization and oncologic comorbidity, rather than PD-related variables, increased the risk of developing COVID-19 and impacted its severity. These findings suggest that epidemiological factors and frailty are key drivers of COVID-19 morbidity/mortality in PD.
[5]. United Kingdom.	Retrospective study. case-control	Estimates of incidence rates and relative risks of neurological and psychiatric diagnoses in patients in the 6 months following a COVID-19 diagnosis.	PD and dementia	Cohort size: 236.379 (Male 104.015. Female 131.460. Other 904).	Increased risk of SARS-CoV-2 infection. Regarding individual diagnoses of the study outcomes, the COVID-19 cohort had estimated incidences of 0.11% for parkinsonism, and 17.39 % for dementia. In the group with ITU admission, estimated incidences were 0.26% for parkinsonism, and 19.15% for dementia.
[47]. South Korea.	Case-Control	Aimed to determine whether patients with AD/PD had a higher likelihood of contracting COVID-19 and experiencing worse outcomes.	AD and PD	COVID-19 (n = 8,070) control participants (n = 32,280). AD= 309 COVID-19 positive, and 647 COVID-19 negatives. PD= 52 COVID-19 positive and 109 COVID-19 negative.	Increased risk of SARS-CoV-2 infection. COVID-19 infection was significantly associated with a pre-existing AD diagnosis but not with a pre-existing diagnosis of PD. Patients with pre-existing AD had higher odds of developing severe COVID-19 and dying.
[48]. Germany.	Cross-sectional study	Evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on hospitalized PD patients.	PD	5,210,432 (64,434 PD patients, Male 60.5%, female 39.5% age: 70-90)	Increased risk of SARS-CoV-2 infection. The COVID-19 infection rate was significantly higher in PD patients than in non-PD patients (1.1% vs. 0.6%, p < 0.001.
[49]. USA.	Prospective cohort study	Examine how dementia is associated with COVID-19 risk and adherence to COVID-19 mitigation behaviours and whether mitigation behaviours	Dementia	3257 patients, 57.94% female. Age: 68-86 years.	Increased risk of SARS-CoV-2 infection. Older adults with dementia have a higher risk for COVID-19.

		mediate the relationship between dementia and COVID-19 risk			
[50]. China.	Case-control	Evaluate infection susceptibility to COVID-19 in neurodegenerative disease.	AD, PD and others	96,275 participants (2617 (2.7%) had a pre-pandemic diagnosis of neurodegenerative Disease. 53.0% male and 47.0% female). Age between 66 and 76 years.	Increased risk of SARS-CoV-2 infection. Pre-existing diagnosis of neurodegenerative disease was associated with a subsequently increased risk of COVID-19, especially COVID-19-related death.
[51]. Italy.	Case-control	To evaluate if PD patients are more susceptible than non-PD to take COVID-19 infection.	PD	18 patients (13 PD- 5 non-PD). Male 8, Female 5. Age: (47-76)	No influence of pre-existent neurodegenerative disease with COVID-19 susceptibility. PD does not seem to be a risk factor for taking SARS-COV2 infection.
[52]. Italy.	Case-control	Risk of Hospitalization and Death for COVID-19 in People with Parkinson's Disease or Parkinsonism	PD	696 subjects with Parkinson's disease (409 male and 287 female) and 184 with parkinsonism (105 male and 287 female). Control cohort: 8590 subjects	No influence of pre-existent neurodegenerative disease with COVID-19 susceptibility. Parkinson's disease, per se probably is not a risk factor for COVID-19 hospitalization. Conversely, parkinsonism is an independent risk factor probably because of a more severe health status.

688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701

Table 4. Previous diagnosis of Alzheimer's or Parkinson's diseases. Worsening of neurodegenerative symptoms after COVID-19

Authors & Country	Study design	Purpose of the study	Disease	Sample/age	Outcome and Main Results
[53]. Mexico.	Cross-sectional	Describe the characteristics and predictors for developing in-hospital neurologic manifestations.	PD and others	1,072 cases of COVID. (65% men, mean age 53.2 ± 13 years), 71 patients had pre-existing neurologic diseases. One PD case.	Worsening pre-neurodegenerative symptoms (motor and non-motor) after COVID-19. Pre-existing neurologic disorders were more frequent in those who developed neurologic events during hospitalization. Most common neurologic symptoms: Headache, myalgia, dysgeusia, and Anosmia.
[54]. Italy.	Cohort case-control	Analyze transcriptomic and interactome profiles comparing the COVID-19 cohort against the control cohort and the AD cohort against the AD+COVID-19 cohort.	AD	7 controls and 9 patients died of COVID-19. No information about sex or other comorbidities is available	Worsening pre-neurodegenerative symptoms (cognitive) after COVID-19. SARS-CoV-2 increased the oxidative stress that culminated in enhanced beta-amyloid neurotoxicity. In addition, the study revealed reduced apoptosis that leads to prolonged viral replication.
[55]. Germany.	Case-control	Aimed to assess the clinical relevance by evaluating real-world data from a multinational registry.	AD and PD	6.537 COVID-19 patients (42.3 % female and 57.7% male). The majority of patients were between 46 and 85 years old. 9.6% present neurodegenerative disease.	Worsening pre-neurodegenerative symptoms (motor and non-motor) after COVID-19. Hospitalized COVID-19 patients show that prior neurodegenerative disease increases the risk of an unfavourable short-term outcome.
[56]. France.	Case report	Evaluate the similarity between COVID-19 and Parkinson's disease symptoms.	PD	83-year-old man. A 73-year-old woman.	Worsening pre-neurodegenerative symptoms (motor and non-motor) after COVID-19.
[57]. Kuwait.	Case report	Evaluate symptoms of PD after COVID-19 infection.	PD	56-year-old male.	Worsening pre-neurodegenerative symptoms after COVID-19. The patient presented severe rigidity, dystonic posturing of both feet, and confusion for 4 days.
[58].	Observational	Present the prevalence of post-COVID-19 syndrome in patients with PD.	PD	16 males. 11 females. Age: 50-63.	Worsening pre-neurodegenerative symptoms (motor and non-motor) after COVID-19.

United Kingdom.					
[59]. Italy and others.	Case-control	Evaluate the effects of COVID-19 on PD.	PD	12 cases. 36 controls. Age: 57-74	Worsening pre-neurodegenerative symptoms (motor and non-motor) after COVID-19.
[19]. USA.	Case report - Survey	Survey to assess COVID-19 symptoms and the pandemic's effect among those with and without COVID-19.	PD	5,429 people with PD and 1,452 without PD. COVID-19 diagnoses were reported by 51 people (27 women) and 26 without PD. Age: 30-95.	Worsening pre-neurodegenerative symptoms (motor and non-motor) after COVID-19. Complications were more frequent in people with longer PD duration. People with PD and COVID-19 experienced symptoms of new or worsening motor (63%) and nonmotor (75%).
[60]. Italy	Multiple cases reports	COVID-19 in Parkinson's disease: Report on prevalence and outcome	PD	3 females. 5 males. Age: 63-81	Worsening pre-neurodegenerative symptoms (motor and non-motor) after COVID-19. 50% worsening of PD symptoms. High rate of mortality among PD patients.
[61]. Spain	Observational, cross-sectional study.	This study aimed to know the impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on Spanish patients with Parkinson's disease	PD	568 patients. Age: 30-92. 53.0% females.	Worsening pre-neurodegenerative symptoms (motor and non-motor) after COVID-19. More than half experienced worsening of their symptoms.
[62]. China.	Case report	Investigate susceptible to novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)	PD	83-year-old woman.	Worsening pre-neurodegenerative symptoms (motor and non-motor) after COVID-19. After the diagnosis of COVID-19, this PD patient had worsening motor symptoms, complicated with acute hypoxemic respiratory failure, urinary tract infection, and acute encephalopathy.
[63]. USA.	Retrospective study	Describe the demographic characteristics, presentation, management, and outcome of PD patients infected by COVID-19.	PD	36 patients (23 men and 13 women). Age: median of 74.5 years.	Worsening pre-neurodegenerative symptoms (motor and non-motor) after COVID-19. In patients with movement disorders, the likelihood of hospitalization and death after contracting COVID-19 was more significant than in the general population.
[64].	Case report	PD could influence the course and the result of COVID-19.	PD	5 patients. 82-year-old woman.	Few effects on symptoms after infection.

Italy.				72-year-old man. 95-year-old woman. 56-year-old man.	COVID-19 may not necessarily be associated with poor outcomes in patients with parkinsonism
[65]. China.	Retrospective analysis	Report a retrospective analysis of the clinical characteristics of AD patients with COVID-19 pneumonia.	AD	19 AD patients (13 female). 23 non-AD patients with novel coronavirus pneumonia (9 female). Age: 65–100 years.	No effects on symptoms after infection. AD patients with COVID-19 were in milder conditions with a better prognosis than non-AD patients.
[66]. Italy.	Case-control	To evaluate the prevalence, mortality and case-fatality of COVID-19 in a PD cohort, also exploring possible risk factors	PD	7 cases (3 female and 4 male). 14 control (6 females and 8 males). Age: 67-84.	PD patients did not experience a subjective worsening of symptoms or mortality. A higher prevalence of COVID-19 was found in the PD population.

704

6 Discussão

6.1 Relação entre COVID-19 e desenvolvimento de neurodegeneração

Nesta dissertação investigamos a associação entre a infecção de SARS-CoV-2 no desenvolvimento ou agravamento de processos degenerativos. Analisamos os efeitos da infecção pelo SARS-CoV-2 no desenvolvimento de sintomas relacionado com DP ou DA em pacientes que não apresentavam diagnóstico prévio destas. Além disso, analisamos os efeitos da infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes que já tinham o diagnóstico precoce de PD ou DA. Outra análise realizada foi a constatação que indivíduos diagnosticados com PD ou DA tem maiores risco de serem infectados pelo SARS-CoV-2 em relação a pessoas que não possuem doença de Parkinson ou doença de Alzheimer.

Em indivíduos que não apresentavam sintomas prodromais, foi evidenciado alterações como hipomímia, hipofônica, tremores nas mãos durante repouso, movimentos involuntários, bradicinesia e rigidez bilateral e alteração de marcha após alguns meses da infecção por SARS-CoV-2 (COHEN et al., 2020). Após análise neurológica foi evidenciado o parkinsonismo. As análises por imagem encefálica demonstraram que naqueles indivíduos diagnosticados com Parkinsonismo após a infecção grave de SARS-CoV-2, ocorreu redução no metabolismo do sistema dopaminérgico em todo eixo nigroestriatal, essa característica foi correlacionada com condição semelhante daquela encontrada em pessoas diagnosticadas com doença de Parkinson (BRUNDIN et al., 2020).

Uma das principais características da DP e da DA é a perda progressiva de células neuronais do sistema nervoso central ou periférico (NELSON et al., 2022). A disfunção olfativa é um sintoma característico da COVID-19 e ocorre devido a morte dos neurônios olfativos (DOTY, 2022; HO et al., 2022). A degeneração inicial nas

regiões olfativas e límbicas do cérebro desencadeado pela COVID-19, sugerem um padrão de degeneração semelhante ao observado nos estágios iniciais da doença de Alzheimer, doença de Parkinson e demência por corpos de Lewy (MEINHARDT et al., 2021). Bayat e colaboradores (2020), utilizaram amostras de hipocampo post mortem de pessoas que faleceram em decorrências das complicações da COVID-19, neste trabalho, os autores demonstram a degeneração de células neuronais e mudanças na morfologia das células gliais, além da presença elevada de marcadores de apoptose, queda nos marcadores de neurogênese e mudança na distribuição espacial de neurônios na camada piramifuncional e granular, concluindo que a COVID-19 pode alterar as características morfológicas e a distribuição de astrócitos e micróglia (BAYAT et al., 2022).

É importante destacar que hipomimia mínima, bradicinesia e rigidez, consistentes com o diagnóstico de Parkinsonismo e alguns casos, doença de Parkinson, seria improvável de ocorrer em tão pouco tempo (entre 4 a 10 meses após infecção) (MAKHOUL; JANKOVIC, 2021). Desse modo, a hipótese é que a COVID-19 poderia acelerar um processo pré-existente, onde ainda não havia a manifestação clínica evidente. Essa hipótese se baseia nas evidências que demonstram que a diminuição da inervação dopaminérgica nos gânglios basais ocorre antes do início dos sintomas motores e que é de difícil diagnóstico clínico (MAKHOUL; JANKOVIC, 2021).

O estudo de Zarifkar e colaboradores (2022), avaliou a influência da COVID-19 em doenças neurológicas através da análise de registros de saúde de 2.972.192 indivíduos dinamarqueses. Foi evidenciado que o risco de distúrbios neurodegenerativos e cerebrovasculares, aumentou entre pacientes que testaram positivo para COVID-19 em comparação com pacientes ambulatoriais que testaram negativo para COVID-19. Os indivíduos positivos para COVID-19 apresentaram maior

frequência de *delirium*, e o *relative risk* (RR) elevado para doença de Alzheimer (ZARIFKAR et al., 2022).

Muitos estudos tem sido realizados para entender o mecanismo pelo qual o SARS-Cov-2 infecta as células do SNC e como o vírus pode estar desencadeando processos neurodegenerativos. A enzima conversora de angiotensina 2 parece estar associada com o início ou agravamento do processo degenerativo. ACE2 é uma protease transmembrana que cliva a Angiotensina I e II em peptídeos menores Ang (1-9) e Ang (1-7). As ACE2 estão presentes no epitélio das vias aéreas, parênquima pulmonar, endotélio vascular, rim, intestino delgado e cérebro (BAYAT et al., 2022). ACE2 atua como receptor de entrada para a invasão patogênica de SARS-CoV-2. A ligação entre a proteína *spike* do vírus e ACE2, possibilita que o SARS-CoV-2 infecte as células do hospedeiro (YAN et al., 2020). ACE2 são amplamente encontrados no cérebro, com destaque nas regiões dopaminérgicas, as quais são acometidas na doença de Parkinson (BAYAT et al., 2022). Deste modo a maior densidade de ACE2 em determinadas regiões encefálicas pode determinar locais de maior vulnerabilidade para a infecção do SARS-CoV-2, as quais em modelos resultam em apoptose e necrose (BAYAT et al., 2022; SOTOCA; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, 2020; SUN et al., 2022).

Uma característica do SARS-CoV-2 diretamente relacionada com doenças neurodegenerativas é sua capacidade de se ligar a uma série de proteínas que tem conexão com os processos degenerativo. Através de *docking* molecular foi calculado a probabilidade de ligação proteína-proteína do SARS-CoV-2 S1 com o peptídeo β -amilóide (β A), α -sinucleína, tau, príon e proteína tar de ligação ao DNA que possui 43 kDa (TDP-43). Os resultados demonstraram que a interação do S1 com o β A e com α -sinucleína é mediada por ligações de hidrogênio e que a formação do complexo S1-

α -sinucleína tem maior afinidade e maior probabilidade de ocorrer em relação a formação do complexo S1- β A (IDREES; KUMAR, 2021). Interessantemente, a presença de α -sinucleína fosforilada foi constatada em amostras de biópsia de em cinco pacientes jovens com sequelas pós COVID-19, mas sem características prodrômicas de doença neurodegenerativa (MIGLIS et al., 2022). A presença de α -sinucleína fosforilada cutânea é incomum, o que pode ser um indicador bioquímico e molecular das alterações induzidas pela COVID-19 sob esta proteína. Em outro estudo foi demonstrado que um paciente que desenvolveu sintomas cognitivos imediatamente após a COVID-19, apresentou biomarcadores no líquido cefalorraquidiano altamente sugestivos de doença de Alzheimer (DA) (MATIAS-GUIU et al., 2021).

Outro maneira que o SNC poderia ser afetado pela COVID-19 é de modo indireto, através da inflamação sistêmica. A alta concentração de citocinas pró-inflamatórias como, interleucina-1 β (IL-1 β), interferon- γ (INF- γ), proteína C-reativa (PCR), fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), Ligante de quimiocina de motivo C-X-C 10 (CXCL10), proteína de monócitos 1- α e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) foi constatada durante a infecção por SARS-CoV-2 (PIMENTEL et al., 2022). Os distúrbios inflamatórios tem sido associados com elevado risco de desenvolvimento de DP a DA, portanto a inflamação sistêmica causada pela COVID-19 pode ser um importante fator na desenvolvimento da neuroinflamação e da morte de neurônios dopaminérgicos nigrais e dos neurônios hipotalâmicos (BRUNDIN et al., 2020; WALKER, 2018).

De acordo com nossa revisão sistemática, a maioria dos artigos encontrados, a partir de nossos termos de busca, destacam que existe risco entre a infecção por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento dos sintomas relacionados com a DP ou DA. O

que necessita de esclarecimentos relacionados a estes dados, é a condição de saúde dos pacientes antes da infecção por SARS-CoV-2, pois os indivíduos talvez já apresentavam o processo degenerativo, onde a COVID-19 apenas acelerou o inevitável. Cabe ainda investigações para esclarecer se o desenvolvimento de processos degenerativos está condicionado a infecções virais sequencias ou cumulativas ao longo dos anos, causando sobrecargas metabólicas, e alterações epigenéticas nas células imunes e neuronais.

6.2 Doença neurodegenerativa existente pré-COVID-19

Nossas análises de indivíduos que possuíam diagnóstico prévio de PD ou DA demonstraram alta taxa de mortalidade após infecção por SARS-CoV-2. No Reino Unido a análise de uma coorte de 502.507 participantes demonstrou que indivíduos com doenças neurodegenerativas pré-COVID-19, apresentaram maior risco de morte relacionada à COVID-19 do que outros grupos, sendo os pacientes com DA os mais propensos a óbitos (FATHI et al., 2022; HU et al., 2022; KIM et al., 2022).

A taxa de letalidade pela COVID-19 em pacientes com comorbidades neurológicas pré-existentes é superior em relação aos indivíduos sem comprometimento neurológico (ROMAGNOLO et al., 2021). O risco de mortalidade em indivíduos do sexo masculino, em indivíduos com demência e doença de Parkinson é cerca de 19 vezes maior quando comparado com pessoas sem COVID-19 (KLEINEBERG et al., 2021; RUTTEN et al., 2021). Durante a pandemia obteve-se a maior taxa de óbitos em pacientes hospitalizados com a doença de Parkinson idiopática do que em outras épocas (KOBYLECKI et al., 2020; MATIAS-GUIU et al., 2021).

Nesta dissertação também evidenciamos grande número de artigos indicando que a infecção por SARS-CoV-2 causa a piora nos sintomas da doença de Parkinson e doença de Alzheimer. No texto a seguir, as duas doenças foram descritas separadamente para melhorar a compreensão de cada no contexto da COVID-19.

6.2.1 Infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos previamente diagnosticados com a doença de Parkinson

De acordo com nossa revisão sistemática existem mais artigos abordando os efeitos da infecção de SARS-CoV-2 em indivíduos com a DP do que na DA. Esses resultados podem ser interpretados de dois modos: a) Pacientes com DP são mais suscetíveis aos efeitos da COVID-19, ou b) Devido as características patofisiológicas da DP, principalmente de sintomas motores, essa doença pode ser mais fácil de analisar pela comunidade científica, permitindo o número maior de estudos.

Nesta dissertação constatamos diversos estudos demonstrando a influência da COVID-19 na piora dos sintomas motores e não-motores relacionados com a doença de Parkinson, por exemplo: rigidez severa, bradicinesia, distonia bilateral, alterações comportamentais e características psicóticas na forma de alucinações e delírios são acentuadas. De acordo com Kamel e colaboradores (2021), após um mês da infecção alguns sintomas tendem a melhoram, porém não atingem a pontuação basal de antes da COVID-19 (KAMEL et al., 2021). Outros estudos também demonstraram que a COVID-19 agravou a capacidade locomotora, seguido por quedas, instabilidade postural, disfagia orofaríngea grave, dificuldade de mastigação e deglutição, pneumonia aspirativa, sem alteração cognitiva (HAINQUE; GRABLI, 2020; LEE et al., 2021). O distúrbio do sono REM (*rapid eye movement*) é um sintoma prodromal da doença de Parkinson e foi evidenciado que houve aumento de 2,9 vezes nos casos

de distúrbios do sono REM em indivíduos infectados por SARS-CoV-2 (LIU et al., 2022).

Leta e colaboradores (2021), demonstraram que a infecção de SARS-CoV-2 em indivíduos com a DP acelera os sintomas associados com a doença, onde foram constatados a piora da função motora (51,9%) e o aumento dos requisitos de dose diária levodopa (48,2%), seguidos de fadiga (40,7%), distúrbios cognitivos (22,2%), incluindo dificuldade de concentração e déficits de memória; e distúrbios do sono (22,2%) (LETA et al., 2021).

As taxas metabólicas cerebrais de hiposmia de pessoas com COVID-19 foram comparadas com pessoas diagnosticadas com a doença de Parkinson por Morbelli e seus colaboradores. Os resultados demonstraram que existe muita semelhança entre a hiposmia persistente após a COVID-19 daquela evidenciada na doença de Parkinson, assim como o hipometabolismo energético de regiões dopaminérgicas (MORBELLI et al., 2022).

Uma das possíveis explicações bioquímicas possíveis para entender a influência do SARS-CoV-2 na piora dos sintomas da DP pode ser através do envolvimento da proteína α -sinucleína. A análise de como a presença do fragmento de nove resíduos SFYVYSRVK localizado no terminal C da proteína do envelope do SARS-CoV-2 pode afetar o conjunto conformacional de monômeros de α -sinucleína e a sua estabilidade foi desenvolvida por Jana e colaboradores (2022). O fragmento de proteína viral SK9 pode alterar a conformação da α -sinucleína possibilitando que a estrutura da proteína de três domínios assumira a conformação mais propensa a agregação através de seus motivos, e principalmente leva uma preferência conformacional pela formação de fibrilas (JANA et al., 2022). Outra possível explicação é que a expressão dos genes

receptores de SARS-CoV-2 em pacientes com DP poderia diferir dos indivíduos saudáveis (PAVEL et al., 2020; SORBERA et al., 2021).

6.2.2 Infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos previamente diagnosticados com a doença de Alzheimer

Em nosso trabalho constatamos poucos estudos descrevendo a relação entre DA e COVID-19, porém dos estudos coletados, destaca-se a associação entre infecção por SARS-CoV-2 e mortalidade. A piora dos sintomas não foi tão evidente nos casos de DA quanto nos casos de PD. Acreditamos que essa discrepância possa ser devido as características patofisiológicas da DA, de poucas alterações motoras, portanto dificultando o diagnóstico.

Déficits progressivos na função cognitiva são sintomas comuns da DA, levando ao comprometimento da qualidade de vida diária (DEVLIEGER et al., 2022). Patologicamente, os cérebros com DA são identificados pela deposição do peptídeo β -amilóide em placas senis e pela formação de emaranhados neurofibrilares compostos de proteína tau hiperfosforilada (p-Tau). Isso resulta na perda de sinapses e neurodegeneração que, em última análise, leva a sintomas associados à DA (DETURE; DICKSON, 2019).

A infecção pelo SARS-CoV-2 está associada à sobrecarga oxidativa intracelular, onde as vias neuropatológicas que causam a hiperfosforilação de tau tipicamente associada à DA foram demonstradas como ativadas em pacientes com a COVID-19 (DATTA et al., 2021). Os receptores de rianodina (RyR2) no cérebro de indivíduos com a COVID-19 demonstraram um fenótipo "infiltrante", que pode promover defeitos cognitivos e comportamentais devido ao descontrole na homeostase da cálcio (DATTA et al., 2021). O SARS-CoV-2 S é capaz de induzir

agregação por contato de príons e da proteína tau, levando a hipótese que infecções virais podem contribuir para a disseminação de *misfolding* proteico, disseminando proteínas modificadas e proteopáticas (CHAKRABARTI et al., 2022; IDREES; KUMAR, 2021).

O risco de infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com demência é de 2 a 3 vezes maior em comparação com indivíduos cognitivamente saudáveis (WANG et al., 2022). Ao monitorar o nível de expressão de ACE2, o receptor da célula hospedeira para SARS-CoV-2, se descobriu que a proteína ACE2 é regulada positivamente no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer (DING et al., 2021). A expressão de ACE2 é significativamente maior em pacientes com doença de Alzheimer quando comparado com pacientes sem Alzheimer. Apesar de não encontrar uma correlação entre a gravidade da doença de Alzheimer e a expressão de ACE2, os resultados mostraram que pacientes com doença de Alzheimer podem ser mais propensos a infecção viral (DING et al., 2021). Outro estudo que corrobora com esses dados é o de del Ser 2021, onde foi demonstrado que dentre os casos sintomáticos de COVID-19, esses indivíduos carregavam o alelo APOE ϵ 4 (DEL SER et al., 2021).

Usando genotipagem de 1313 indivíduos com doença esporádica de Alzheimer e 1234 indivíduos de controle, foi confirmado que o locus oligoadenilato sintetase 1 (OAS1) contribuiu para o risco de doença de Alzheimer. O mesmo locus OAS1 tem sido associado com desfechos graves da COVID-19, ou seja, vinculando o risco para COVID-19 e DA. Baseado nesses dados os autores evidenciaram a co-expressão de redes envolvendo interferon gama e fator de necrose tumoral alfa, o que destaca a presença do processo inflamatório nestes contexto (MAGUSALI et al., 2021).

Uma coorte de amostras cerebrais de pacientes com DA que morreram de COVID-19 e DA sem COVID-19 foram comparadas. SARS-CoV-2 em pacientes com

DA resultou principalmente em aumento da resposta imune e modulação do ciclo celular destas células. Esses dados demonstram que o SARS-CoV-2 pode piorar a condição da DA ao aumentar a neurotoxicidade, devido a níveis elevados de inflamação e estresse oxidativo (CHIRICOSTA et al., 2021).

7 Conclusão

Esta revisão sistemática demonstra a incidência de sintomas relacionados com DP e DA em indivíduos após a COVID-19. Demonstramos aqui o aumento do risco de infecção de SARS-CoV-2 em indivíduos com DP ou DA. Além disso, demonstramos o agravamento crescente dos sintomas e do risco de mortalidade em indivíduos diagnosticadas com DP e DA. Estes dados realçam o potencial neuropatológico deste vírus.

Foram encontradas algumas limitações para realização deste estudo: Primeiro, não foi possível analisar a duração dos sintomas de DP e AD após por COVID-19. Em segundo lugar, a informação sobre a gravidade da COVID-19 não é relatada na maioria dos artigos, o que torna difícil associar a gravidade da infecção a doenças neurodegenerativas. Em terceiro lugar, houveram poucos estudos caso-controle para investigar a incidência de neurodegeneração após a infecção pela COVID-19 em indivíduos sem diagnóstico prévio dessas doenças. Finalmente, os estudos tiveram um elevado grau de heterogeneidade devido a diferenças nas características clínicas, devido à heterogeneidade clínica, não foi possível realizar uma meta-análise.

8 Perspectivas

A degeneração evidenciada nos casos de COVID-19, nos possibilitou o levantamento de hipóteses sobre o processo degenerativo durante a realização dessa

dissertação, conforme segue: Alguns indivíduos recuperam rapidamente a capacidade olfativa, enquanto que outros indivíduos podem levar meses, ou até mesmo não recuperar a capacidade olfativa total. Deste modo, é possível especular que a recuperação esteja associada com capacidade de neurogênese dos neurônios olfatórios. Sendo assim, a recuperação mais lenta da capacidade olfativa estaria relacionada com um déficit de neurogênese. Logo, para os indivíduos que não se recuperam em plenitude, ou simplesmente não se recuperam, isto seria um indicador do processo neurodegenerativo, ou ainda mais importante, um indicador de propensão a desenvolver doenças neurodegenerativas, uma vez que a taxa de morte neuronal é muito mais rápida que a taxa de gênese neuronal. Esta hipótese deverá ser elucidada por estudos futuros. Outra perspectiva é investigar os mecanismos bioquímicos relacionados com a infecção por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento da doença de Parkinson ou doença de Alzheimer.

Agencia de fomento

Essa dissertação foi realizada com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Referências bibliográficas

ABATE, G.; MEMO, M.; UBERTI, D. Impact of COVID-19 on Alzheimer's disease risk: viewpoint for research action. 8, p. 286, 2020 2020.

BAYAT, A.-H.; AZIMI, H.; HASSANI MOGHADDAM, M.; EBRAHIMI, V. *et al.* COVID-19 causes neuronal degeneration and reduces neurogenesis in human hippocampus. **Apoptosis**, p. 1-17, 2022.

BECKMAN, D.; BONILLAS, A.; DINIZ, G. B.; OTT, S. *et al.* SARS-CoV-2 infects neurons and induces neuroinflammation in a non-human primate model of COVID-19. **Cell Reports**, 41, n. 5, p. 111573, 2022/11/01/ 2022.

BOEVE, B. F.; SILBER, M. H.; SAPER, C. B.; FERMAN, T. J. *et al.* Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. **Brain**, 130, n. Pt 11, p. 2770-2788, Nov 2007.

BOLAY, H.; GÜL, A.; BAYKAN, B. COVID-19 is a real headache! **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, 60, n. 7, p. 1415-1421, 2020.

BRUNDIN, P.; NATH, A.; BECKHAM, J. D. Is COVID-19 a perfect storm for Parkinson's disease? **Trends in neurosciences**, 43, n. 12, p. 931-933, 2020.

CHAKRABARTI, S. S.; GUPTA, S.; GANGULY, U.; KAUSHAL, A. *et al.* Effects of the SARS-CoV-2 Spike protein on in vitro aggregation of alpha synuclein-probable molecular interactions and clinical implications. **Qeios**, 2022.

CHIRICOSTA, L.; GUGLIANDOLO, A.; MAZZON, E. SARS-CoV-2 Exacerbates Beta-Amyloid Neurotoxicity, Inflammation and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease Patients. **Int J Mol Sci**, 22, n. 24, Dec 19 2021.

COHEN, M. E.; EICHEL, R.; STEINER-BIRMANN, B.; JANAH, A. *et al.* A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. **The Lancet Neurology**, 19, n. 10, p. 804-805, 2020.

DATTA, D.; LESLIE, S. N.; WANG, M.; MOROZOV, Y. M. *et al.* Age-related calcium dysregulation linked with tau pathology and impaired cognition in non-human primates. **Alzheimer's & Dementia**, 17, n. 6, p. 920-932, 2021.

DAVIES, N. G.; ABBOTT, S.; BARNARD, R. C.; JARVIS, C. I. *et al.* Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. **Science**, 372, n. 6538, Apr 9 2021.

DAVIES, N. G.; KLEPAC, P.; LIU, Y.; PREM, K. *et al.* Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. **J Nature medicine**, 26, n. 8, p. 1205-1211, 2020.

DE CHIARA, G.; MARCOCCI, M. E.; SGARBANTI, R.; CIVITELLI, L. *et al.* Infectious agents and neurodegeneration. **Mol Neurobiol**, 46, n. 3, p. 614-638, Dec 2012.

DEL SER, T.; FERNÁNDEZ-BLÁZQUEZ, M. A.; VALENTÍ, M.; ZEA-SEVILLA, M. A. *et al.* Residence, clinical features, and genetic risk factors associated with symptoms of COVID-19 in a cohort of older people in Madrid. **Gerontology**, 67, n. 3, p. 281-289, 2021.

DETURE, M. A.; DICKSON, D. W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. **Molecular neurodegeneration**, 14, n. 1, p. 1-18, 2019.

DEVLIEGER, L.; VANDENBROUCKE, R. E.; VAN HOECKE, L. Recent insights into viral infections as a trigger and accelerator in Alzheimer's disease. **Drug Discovery Today**, p. 103340, 2022.

DING, Q.; SHULTS, N. V.; GYCHKA, S. G.; HARRIS, B. T. *et al.* Protein expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is upregulated in brains with Alzheimer's disease. **International journal of molecular sciences**, 22, n. 4, p. 1687, 2021.

DOTY, R. L. Olfactory dysfunction in COVID-19: pathology and long-term implications for brain health. **Trends in Molecular Medicine**, 2022.

DOUAUD, G.; LEE, S.; ALFARO-ALMAGRO, F.; ARTHOFER, C. *et al.* SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. **Nature**, 604, n. 7907, p. 697-707, Apr 2022.

ENGELHARDT, E.; GOMES, M. D. M. Lewy and his inclusion bodies: Discovery and rejection. **Dement Neuropsychol**, 11, n. 2, p. 198-201, Apr-Jun 2017.

FATHI, M.; TAGHIZADEH, F.; MOJTAHEDI, H.; JAME, S. Z. B. *et al.* The effects of Alzheimer's and Parkinson's disease on 28-day mortality of COVID-19. **Revue Neurologique**, 178, n. 1-2, p. 129-136, 2022.

FRONTERA, J. A.; BOUTAJANGOUT, A.; MASURKAR, A. V.; BETENSKY, R. A. *et al.* Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. **Alzheimer's & Dementia**, 18, n. 5, p. 899-910, 2022/05/01 2022. <https://doi.org/10.1002/alz.12556>.

GLASS, C. K.; SAIJO, K.; WINNER, B.; MARCHETTO, M. C. *et al.* Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. **Cell**, 140, n. 6, p. 918-934, 2010.

GUEDJ, E.; MILLION, M.; DUDOUET, P.; TISSOT-DUPONT, H. *et al.* 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, 48, n. 2, p. 592-595, 2021.

GUZMAN, J. N.; SANCHEZ-PADILLA, J.; WOKOSIN, D.; KONDAPALLI, J. *et al.* Oxidant stress evoked by pacemaking in dopaminergic neurons is attenuated by DJ-1. **Nature**, 468, n. 7324, p. 696-700, Dec 2 2010.

HADAD, R.; KHOURY, J.; STANGER, C.; FISHER, T. *et al.* Cognitive dysfunction following COVID-19 infection. **J Neurovirol**, p. 1-8, May 26 2022.

HAINQUE, E.; GRABLI, D. Rapid worsening in Parkinson's disease may hide COVID-19 infection. **Parkinsonism & Related Disorders**, 75, p. 126-127, 2020.

HAMPSHIRE, A.; TRENDER, W.; CHAMBERLAIN, S. R.; JOLLY, A. E. *et al.* Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. **eClinicalMedicine**, 39, 2021.

HO, C.-Y.; SALIMIAN, M.; HEGERT, J.; O'BRIEN, J. *et al.* Postmortem Assessment of Olfactory Tissue Degeneration and Microvasculopathy in Patients With COVID-19. **JAMA neurology**, 2022.

HOK, L.; RIMAC, H.; MAVRI, J.; VIANELLO, R. COVID-19 infection and neurodegeneration: Computational evidence for interactions between the SARS-CoV-2 spike protein and monoamine oxidase enzymes. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, 20, p. 1254-1263, 2022.

HU, Y.; YANG, H.; HOU, C.; CHEN, W. *et al.* COVID-19 related outcomes among individuals with neurodegenerative diseases: a cohort analysis in the UK biobank. **BMC Neurol**, 22, n. 1, p. 15, Jan 7 2022.

HUANG, X.; HUSSAIN, B.; CHANG, J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. **CNS Neurosci Ther**, 27, n. 1, p. 36-47, Jan 2021.

IDREES, D.; KUMAR, V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: Potential clues to neurodegeneration. **Biochemical and biophysical research communications**, 554, p. 94-98, 2021.

JACK, C. R., Jr.; BENNETT, D. A.; BLENNOW, K.; CARRILLO, M. C. *et al.* NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement**, 14, n. 4, p. 535-562, Apr 2018.

JANA, A. K.; LANDER, C. W.; CHESNEY, A. D.; HANSMANN, U. H. E. Effect of an amyloidogenic SARS-COV-2 protein fragment on α -synuclein monomers and fibrils. **The Journal of Physical Chemistry B**, 2022.

KAMEL, W. A.; ISMAIL, I. I.; IBRAHIM, M.; AL-HASHEL, J. Y. Unexplained worsening of parkinsonian symptoms in a patient with advanced Parkinson's disease as the sole initial presentation of COVID-19 infection: a case report. **The Egyptian journal of neurology, psychiatry and neurosurgery**, 57, n. 1, p. 1-3, 2021.

KIM, J. H.; CHANG, I. B.; KIM, Y. H.; MIN, C. Y. *et al.* The Association of Pre-existing Diagnoses of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease and Coronavirus Disease 2019 Infection, Severity and Mortality: Results From the Korean National Health Insurance Database. **Frontiers in aging neuroscience**, 14, 2022.

KLEINEBERG, N. N.; KNAUSS, S.; GÜLKE, E.; PINNSCHMIDT, H. O. *et al.* Neurological symptoms and complications in predominantly hospitalized COVID-19 patients: Results of the European multinational Lean European Open Survey on SARS-Infected Patients (LEOSS). **European journal of neurology**, 28, n. 12, p. 3925-3937, 2021.

KNOPMAN, D. S.; AMIEVA, H.; PETERSEN, R. C.; CHÉTELAT, G. *et al.* Alzheimer disease. **Nature Reviews Disease Primers**, 7, n. 1, p. 33, 2021/05/13 2021.

KOBYLECKI, C.; JONES, T.; LIM, C. K.; MILLER, C. *et al.* Phenomenology and outcomes of in-patients with Parkinson's disease during the coronavirus disease 2019 pandemic. **Movement Disorders**, 35, n. 8, p. 1295, 2020.

LAMPTEY, R. N. L.; CHAULAGAIN, B.; TRIVEDI, R.; GOTHWAL, A. *et al.* A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics. **Int J Mol Sci**, 23, n. 3, Feb 6 2022.

LEE, M.-Y.; OH, B.-M.; SEO, H. G. Prolonged dysphagia after a COVID-19 infection in a patient with Parkinson disease. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, 100, n. 9, p. 837, 2021.

LEON, D. A.; SHKOLNIKOV, V. M.; SMEETH, L.; MAGNUS, P. *et al.* COVID-19: a need for real-time monitoring of weekly excess deaths. **Lancet**, 395, n. 10234, p. e81, May 2 2020.

LETA, V.; RODRÍGUEZ-VIOLANTE, M.; ABUNDES, A.; RUKAVINA, K. *et al.* Parkinson's Disease and Post-COVID-19 Syndrome: The Parkinson's Long-COVID Spectrum. **Movement Disorders**, 36, n. 6, p. 1287, 2021.

LI, C.; LIU, J.; LIN, J.; SHANG, H. COVID-19 and risk of neurodegenerative disorders: A Mendelian randomization study. **Translational Psychiatry**, 12, n. 1, p. 283, 2022/07/14 2022.

LI, H.-F.; HAO, H.-J.; CHEN, X.-J. Provisional case definitions for COVID-19-associated neurological disease. **The Lancet Neurology**, 19, n. 11, p. 890-891, 2020.

LIU, Y.; PARTINEN, E.; CHAN, N. Y.; DAUVILLIERS, Y. *et al.* Dream-enactment behaviours during the COVID-19 pandemic: an international COVID-19 sleep study. **Journal of Sleep Research**, 2022.

LUERS, J. C.; ROKOHL, A. C.; LORECK, N.; WAWER MATOS, P. A. *et al.* Olfactory and Gustatory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Clin Infect Dis**, 71, n. 16, p. 2262-2264, Nov 19 2020.

MAGUSALI, N.; GRAHAM, A. C.; PIERS, T. M.; PANICHNANTAKUL, P. *et al.* A genetic link between risk for Alzheimer's disease and severe COVID-19 outcomes via the OAS1 gene. **Brain**, 144, n. 12, p. 3727-3741, 2021.

MAKHOUL, K.; JANKOVIC, J. Parkinson's disease after COVID-19. **J Neurol Sci**, 422, p. 117331, Mar 15 2021.

MAO, L.; JIN, H.; WANG, M.; HU, Y. *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol**, 77, n. 6, p. 683-690, Jun 1 2020.

MATIAS-GUIU, J. A.; DELGADO-ALONSO, C.; YUS, M.; POLIDURA, C. *et al.* "Brain Fog" by COVID-19 or Alzheimer's Disease? A Case Report. **Frontiers in Psychology**, p. 5116, 2021.

MEINHARDT, J.; RADKE, J.; DITTMAYER, C.; FRANZ, J. *et al.* Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. **Nature neuroscience**, 24, n. 2, p. 168-175, 2021.

MICHEL, P. P.; HIRSCH, E. C.; HUNOT, S. Understanding Dopaminergic Cell Death Pathways in Parkinson Disease. **Neuron**, 90, n. 4, p. 675-691, May 18 2016.

MIGLIS, M. G.; SELIGER, J.; SHAIK, R.; GIBBONS, C. H. A case series of cutaneous phosphorylated α -synuclein in Long-COVID POTS. **Clinical Autonomic Research**, p. 1-4, 2022.

MORBELLI, S.; CHIOLA, S.; DONEGANI, M. I.; ARNALDI, D. *et al.* Metabolic correlates of olfactory dysfunction in COVID-19 and Parkinson's disease (PD) do not overlap. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, 49, n. 6, p. 1939-1950, May 2022.

NELSON, D. W.; GRANBERG, T.; ANDERSEN, P.; JOKHADAR, E. *et al.* The Karolinska NeuroCOVID study protocol: Neurocognitive impairment, biomarkers and advanced imaging in critical care survivors. **Acta Anaesthesiol Scand**, 66, n. 6, p. 759-766, Jul 2022.

PAVEL, A.; MURRAY, D. K.; STOESSL, A. J. COVID-19 and selective vulnerability to Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, 19, n. 9, p. 719, 2020.

PERAMO-ÁLVAREZ, F. P.; LÓPEZ-ZÚÑIGA, M.; LÓPEZ-RUZ, M. Medical sequels of COVID-19. **Med Clin (Barc)**, 157, n. 8, p. 388-394, Oct 22 2021.

PIMENTEL, G. A.; GUIMARÃES, T. G.; SILVA, G. D.; SCAFF, M. Case Report: Neurodegenerative Diseases After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection, a Report of Three Cases: Creutzfeldt–Jakob Disease, Rapidly Progressive Alzheimer's Disease, and Frontotemporal Dementia. **Frontiers in neurology**, 13, 2022.

PLANTONE, D.; LOCCI, S.; BERGANTINI, L.; MANCO, C. *et al.* Brain neuronal and glial damage during acute COVID-19 infection in absence of clinical neurological manifestations. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, 93, n. 12, p. 1343, 2022.

POEWE, W.; SEPPI, K.; TANNER, C. M.; HALLIDAY, G. M. *et al.* Parkinson disease. **Nature Reviews Disease Primers**, 3, n. 1, p. 17013, 2017/03/23 2017.

ROMAGNOLO, A.; IMBALZANO, G.; ARTUSI, C. A.; BALESTRINO, R. *et al.* Neurological comorbidities and COVID-19-related case fatality: A cohort study. **Journal of the neurological sciences**, 428, p. 117610, 2021.

RUTTEN, J. J. S.; VAN KOOTEN, J.; VAN LOON, A. M.; VAN BUUL, L. W. *et al.* Dementia and Parkinson's disease: Risk factors for 30-day mortality in nursing home residents with COVID-19. **Journal of Alzheimer's Disease**, 84, n. 3, p. 1173-1181, 2021.

SORBERA, C.; BRIGANDÌ, A.; CIMINO, V.; BONANNO, L. *et al.* The impact of SARS-COV2 infection on people in residential care with Parkinson Disease or parkinsonisms: Clinical case series study. **Plos one**, 16, n. 5, p. e0251313, 2021.

SOTOCA, J.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, Y. COVID-19-associated acute necrotizing myelitis. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**, 7, n. 5, Sep 2020.

SUN, C.; HAN, Y.; ZHANG, R.; LIU, S. *et al.* Regulated necrosis in COVID-19: A double-edged sword. **Frontiers in Immunology**, p. 4674, 2022.

TAQUET, M.; GEDDES, J. R.; HUSAIN, M.; LUCIANO, S. *et al.* 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. **The Lancet Psychiatry**, 8, n. 5, p. 416-427, 2021.

THAKUR, K. T.; MILLER, E. H.; GLENDINNING, M. D.; AL-DALAHMAH, O. *et al.* COVID-19 neuropathology at columbia university irving medical center/New York presbyterian hospital. **Brain**, 144, n. 9, p. 2696-2708, 2021.

VAN DEN EEDEN, S. K.; TANNER, C. M.; BERNSTEIN, A. L.; FROSS, R. D. *et al.* Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. **Am J Epidemiol**, 157, n. 11, p. 1015-1022, Jun 1 2003.

WALKER, K. A. Inflammation and neurodegeneration: chronicity matters. **Aging (Albany NY)**, 11, n. 1, p. 3-4, Dec 16 2018.

WANG, F.; XU, J.; XU, S.-J.; GUO, J.-J. *et al.* Analysis and Identification Genetic Effect of SARS-CoV-2 Infections to Alzheimer's Disease Patients by Integrated Bioinformatics. **Journal of Alzheimer's Disease**, 85, n. 2, p. 729-744, 2022.

WU, Z.; ZHANG, X.; HUANG, Z.; MA, K. SARS-CoV-2 Proteins Interact with Alpha Synuclein and Induce Lewy Body-like Pathology In Vitro. **Int J Mol Sci**, 23, n. 6, Mar 21 2022.

YAN, R.; ZHANG, Y.; LI, Y.; XIA, L. *et al.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, 367, n. 6485, p. 1444-1448, 2020.

YANG, X.; QIAN, Y.; XU, S.; SONG, Y. *et al.* Longitudinal Analysis of Fecal Microbiome and Pathologic Processes in a Rotenone Induced Mice Model of Parkinson's Disease. **Front Aging Neurosci**, 9, p. 441, 2017.

ZAFAR, S.; YADDANAPUDI, S. S. Parkinson Disease. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC., 2022.

ZARIFKAR, P.; PEINKHOFER, C.; BENROS, M. E.; KONDZIELLA, D. Frequency of Neurological Diseases After COVID-19, Influenza A/B and Bacterial Pneumonia. **Frontiers in neurology**, p. 1276, 2022.

ZHOU, L.; MIRANDA-SAKSENA, M.; SAKSENA, N. K. Viruses and neurodegeneration. **Virology**, 10, p. 172, May 31 2013.