

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Defeito Cognitivo e COVID-19**Cognitive Defect and COVID-19**José Manuel Araújo^{1, #}, Mariana Branco^{2, #}, Álvaro Machado^{1, *}

1-Serviço de Neurologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

2-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal.

Resumo

O potencial neuroinvasor cada vez mais reconhecido do vírus SARS-CoV-2 levanta inúmeras questões relativas às manifestações neurológicas que pode desencadear.

Neste artigo pretendemos compilar de forma analítica a informação existente na literatura médica relativamente às consequências neurológicas da COVID-19 em geral, aos seus efeitos ao nível da cognição, bem como o impacto nos doentes com défice cognitivo prévio.

Ao longo desta revisão são explorados os efeitos cognitivos diretos e indiretos do vírus no sistema nervoso central, o relevo da demência enquanto comorbilidade, fator prognóstico e modulador das tomadas de decisão relacionadas com o investimento terapêutico. São também revistos os efeitos adversos cognitivos dos fármacos utilizados no tratamento da infeção, bem como a interação dos mesmos com a medicação frequentemente usada em doentes com défice cognitivo e alterações do comportamento. Inclui-se ainda uma reflexão sobre o impacto global desta pandemia na prestação de cuidados de saúde aos doentes com demência e no desenrolar dos ensaios clínicos, numa era de grande investimento de recursos materiais e humanos na investigação de novas modalidades terapêuticas para as doenças neurodegenerativas.

A evidência atualmente existente, ainda que pouco robusta, aponta para que a COVID-19 propicie maior compromisso neurológico do que previsto, obrigando a encará-la como uma provável fonte de dano cognitivo, destacando-se o seu papel como potencial agente etiológico de infeção do sistema nervoso central e doença vascular cerebral. Além disso, a inevitável interferência da pandemia na cadeia de cuidados prestados aos doentes com patologia cognitiva obriga os neurologistas a reinventar algumas práticas, de modo a que potenciais efeitos nefastos, no diagnóstico, tratamento ou monitorização, sejam apropriadamente atenuados.

Abstract

The increasingly recognized neuroinvasive potential of the SARS-CoV-2 virus raises numerous questions regarding the possibility of neurological manifestations.

In this paper our aim is to compiling, in an analytic way, information in the medical literature regarding the neurological consequences of COVID-19 in general, its effects on cognition in particular, and its impact on patients with prior cognitive impairment. The direct and indirect cognitive effects of the virus on the central

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 2, abril-junho 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Review Article, published in Sinapse, Volume 20, Number 2, april-june 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
 © Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Coronavírus;
 COVID-19;
 Doenças Neurodegenerativas;
 Infecções por Coronavírus;
 Perturbações Cognitivas;
 SARS-CoV-2.

Keywords:

Cognition Disorders;
 Coronavirus;
 Coronavirus Infections;
 COVID-19;
 Neurodegenerative Diseases;
 SARS-CoV-2.

Co-primeiros autores / Joint first authors*** Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Álvaro Machado
 Serviço de Neurologia
 Hospital de Braga
 Sete Fontes – S. Victor
 4710-243 Braga, Portugal
alvmac@gmail.com

Recebido / Received: 2020-04-29**Aceite / Accepted:** 2020-05-04**Publicado / Published:** 2020-07-13

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/COVID19/AraujoJM/2020>

nervous system (CNS), the relevance of dementia as a comorbidity and prognostic factor, and its role in therapeutic treatment escalation decision-making are explored. The cognitive adverse effects of drugs used to treat this infection and their interaction with medication often used in patients with cognitive impairment and behavioral changes are also reviewed. A reflection on the overall impact of this pandemic on the provision of health care to patients with dementia and on the conduct of clinical trials, in an era of great investment of material and human resources in research into new therapeutic modalities for neurodegenerative diseases, is also included.

The evidence currently available, although scarce and not very robust, points to the fact that COVID-19 carries a greater risk of neurological compromise than previously thought, forcing it to be seen as a probable source of cognitive damage, highlighting its role as a potential etiological agent of CNS infection and cerebral vascular disease. In addition, the inevitable interference of the pandemic in the chain of care for patients with cognitive disease forces neurologists to reinvent their practice in order to mitigate the potential adverse effects on the diagnosis, treatment and monitoring of these patients.

Introdução

A pandemia que resultou da infeção pelo vírus SARS-CoV-2, o potencial neuroinvasor deste microrganismo, a predileção da doença por pessoas mais idosas, a vulnerabilidade multifatorial dos doentes com demência para a infeção e o efeito destes dois diagnósticos concomitantes nas decisões terapêuticas, sobretudo nas mais invasivas, levam a que devamos refletir sobre o muito que já veio e o muito mais que estará ainda por vir. Abordaremos alguns tópicos selecionados versando a intersecção entre a COVID-19 e a demência. Sabemos que a intersecção é pouco clara mas esperamos que a discussão levantada não o seja e sirva como base reflexiva futura.

Este texto resulta de uma revisão qualitativa da literatura. Assim, após prévia definição dos temas a abordar, que originaram a secção da revisão por temas, procedemos à revisão da literatura existente, utilizando palavras-chave apropriadas na principal base de dados PubMed, cruzando-as de acordo com o tema definido, tendo os artigos sido revistos e selecionados por relevância, bem como referências bibliográficas dos mesmos, não primariamente identificadas pelo método descrito.

A infeção e o impacto neurológico

Embora os coronavírus afetem primariamente o trato respiratório, demonstrou-se a sua capacidade neuroinvasora,¹ sendo objetivada a presença do vírus no LCR de doentes tanto na SARS-CoV^{2,3} como na SARS-CoV-2.¹ O recetor da enzima conversora da angiotensina tipo 2, pre-

sente em neurónios, células da glia e células musculares,⁴ que funciona como recetor funcional para o SARS-CoV-2,⁵ pode explicar este fenómeno. Torna-se possível, deste modo, que a invasão do SNC seja relevante na falência respiratória aguda. Um estudo retrospectivo em Wuhan demonstrou que 1/3 de 214 doentes tiveram manifestações neurológicas (doença vascular cerebral aguda, alterações do estado de consciência e miopia),⁶ existindo também alguma evidência do papel do vírus como causa de AVC que atinge particularmente a população mais jovem.⁷ É ainda de referir que, à semelhança do que já havia ocorrido em infeções por SARS-CoV,⁸ existem já casos reportados de encefalite,⁹ meningite¹⁰ e encefalopatia necrotizante hemorrágica aguda¹¹ no contexto da COVID-19.

A infeção e o impacto cognitivo agudo

Quanto às alterações cognitivas, importa conhecer a verdadeira incidência e severidade dos processos encefalíticos causados pelo vírus, cujos casos começaram recentemente a ser publicados, e as sequelas desses processos a longo prazo. O surgimento de alterações agudas do estado cognitivo (prostração, confusão e *delirium*) mais provavelmente refletirá encefalopatia metabólica secundária, sobretudo em doentes idosos e com compromisso cognitivo de base.^{12,13}

A demência como comorbilidade

Os fatores de risco para infeção severa não estão ainda bem determinados, mas a idade avançada está

bem estabelecida como fator de mau prognóstico.¹⁴ Outros fatores são a presença concomitante de fatores de risco vascular, como diabetes, hipertensão e doença cardiovascular,¹⁵ que são também alguns dos principais fatores de risco para demência vascular e doença de Alzheimer.¹⁶ Desta forma, e apesar de não existirem até à data estudos específicos, é lícito inferir que os doentes com demência são particularmente suscetíveis a infeção grave, não só pela presença destes fatores de risco mas também pela dificuldade em memorizar procedimentos de segurança e regras para evitar o contágio.¹⁷ Também o diagnóstico tende a ser mais tardio, pela maior propensão para quadros atípicos (afebris, sem tosse, sem toracalgie) nas faixas etárias avançadas, pelo que qualquer alteração inexplicada do estado basal do doente deve alertar para a possibilidade de infeção, em todo o curso da pandemia e, em particular, nos doentes institucionalizados.¹⁸ Além disso, a presença de demência pode ter impacto no resultado da ventilação invasiva, podendo condicionar um maior risco de mortalidade (que não é no entanto concordante entre estudos).¹⁹ Por tudo isto, a demência deverá constituir por si só um fator de mau prognóstico - numa amostra de 355 doentes italianos que faleceram devido à infeção, verificou-se que aproximadamente 7% tinham diagnóstico de demência.²⁰

Os antedemenciais, outros psicotrpicos e o tratamento da infeção

Os fármacos até agora utilizados no tratamento da infeção apresentam interações com fármacos usados no tratamento sintomático da demência. O donepezilo, usado em combinação com a cloroquina e a hidroxicloroquina, aumenta o risco de prolongamento do intervalo QT.²¹ Os antimaláricos podem interagir com outros psicotrpicos, nomeadamente com a amisulprida e haloperidol (prolongamento do intervalo QT), fenotiazinas (podem aumentar a sua concentração) e inibidores da recaptção da serotonina (risco de hipoglicemia).²² Já foi também formulada a hipótese de que o uso de medicação psicotrpicica pode aumentar a intensidade e a duração dos sintomas da intoxicação por cloroquina, sendo razoável reduzir o uso destes fármacos ao mínimo possível nestes doentes.²³ O lopinavir e ritonavir interagem com aripiprazol (potencia o efeito tóxico do ritonavir e este aumenta a sua concentração sérica) e com diversos outros fármacos, quer diminuindo (bupropion e olanzapina), quer aumentando

a sua concentração sérica (galantamina, alprazolam, clozapato, buspirona, trazodona, mirtazapina, quetiapina e clozapina).²⁴ A azitromicina interage com amisulprida e haloperidol, aumentando o intervalo QT.²⁵ O remdesivir,²⁶ que recentemente apresentou resultados promissores na análise preliminar de um ensaio clínico em curso,²⁷ e o tocilizumab²⁸ não têm interações com fármacos usados no tratamento da demência.

Efeitos cognitivos dos fármacos utilizados na infeção

É difícil prever o grau de toxicidade neurológica que irá decorrer do uso destes fármacos. São conhecidas manifestações neuropsiquiátricas secundárias ao uso de hidroxicloroquina²⁹ e num estudo caso-controlo a exposição prolongada a este fármaco foi fator de risco para demência de Alzheimer,³⁰ conclusão entretanto contrariada.³¹ Lopinavir e ritonavir foram associados a alteração cognitiva apenas em modelos animais.³² Não é conhecido efeito cognitivo prejudicial do remdesivir. Quanto ao tocilizumab, foram descritos casos de neurotoxicidade manifestada através de leucoencefalopatia e encefalopatia.³³⁻³⁵ O conjunto dos dados existente não permite afirmar de forma robusta a existência de efeitos cognitivos nefastos. Apesar de se prever a sua utilização de modo transitório, o recurso a doses altas e regimes combinados obrigam a precaução e vigilância ativa de neurotoxicidade.

Acesso a tratamento intensivo

O acesso dos doentes com demência a cuidados de intensivismo, em particular a suporte ventilatório mecânico, é uma questão sensível e com relevância crescente nos últimos anos. A conjectura atual acrescentou-lhe maior complexidade face ao cenário previsível de escassez de recursos e necessidade do seu racionamento. A evidência científica acerca deste tema tem sofrido modificações. Se alguns estudos referem a presença de demência como estando associada a mortalidade no doente crítico,^{36,37} outros concluíram que o uso de ventilação mecânica nestes doentes resultou numa taxa de mortalidade menor ou igual que doentes na mesma faixa etária sem demência.^{19,38} Embora com limitações metodológicas estes trabalhos realçam que: 1) o diagnóstico de demência não deve limitar o acesso a este tipo de cuidados; 2) a presença de outras comorbilidades médicas (falência orgânica, cancro) acarreta maior risco de

mortalidade; 3) a seleção rigorosa de doentes com demência pode contribuir para um prognóstico favorável.

Apesar da decisão para iniciar tratamento de suporte invasivo ser habitualmente imediata e realizada por equipas de emergência, o neurologista pode ter um papel na seriação destes doentes pela definição prévia do perfil de doente melhor candidato a este tipo de cuidados. Este perfil deve considerar a etiologia (fundamental, por exemplo, na vulnerabilidade respiratória da demência com corpos de Lewy³⁹), sobrevida previsível, nível de autonomia prévio e estado fisiológico dos restantes órgãos vitais. Não estando definida uma norma orientadora e de acordo com a evidência atual, o diagnóstico de demência não deve impedir, por si só, o acesso a medidas de suporte intensivo.

Efeitos a longo prazo

Estes são ainda largamente desconhecidos. Alguma evidência resulta da análise das complicações ocorridas após outras pandemias provocadas por vírus respiratórios. Existem na literatura trabalhos relativos à morbilidade psiquiátrica em doentes que sofreram falência respiratória durante a epidemia por SARS, destacando a prevalência significativa de perturbação de stress pós-traumático.^{40,41} Um estudo recente que incluiu doentes infetados por COVID-19 e sintomatologia ligeira revelou a presença de quadro psiquiátrico semelhante em 96% dos doentes,⁴² podendo inferir-se que a presença de morbilidade psiquiátrica depende de outros fatores além da gravidade clínica da doença, incluindo aqueles causados pelo seu impacto social e medidas de confinamento. Coloca-se ainda a possibilidade, de à semelhança do SARS, poder vir a ocorrer um quadro caracterizado por fadiga crónica, dor, fraqueza, depressão e alteração do sono.⁴³

O risco de quebra na cadeia de cuidados

A mobilização de recursos para o tratamento de doentes infetados por COVID-19 e a suspensão da atividade assistencial eletiva e não urgente, compromete seriamente a prestação de cuidados aos doentes com defeito cognitivo dada a sua habitual natureza degenerativa e decorrente necessidade de cuidados específicos. Nas várias etapas do acompanhamento destes doentes, identificam-se possíveis pontos de vulnerabilidade⁴⁴: 1) poderá ocorrer uma redução na referenciação destes através dos cuidados de saúde primários e constringido

no acesso a meios complementares de diagnóstico; 2) no tratamento farmacológico, além da possibilidade de falhas no suprimento da medicação, podem aumentar os riscos na prescrição de fármacos utilizados nestas doenças, como inibidores da acetilcolinesterase, antidepressivos e antipsicóticos, pela incapacidade de monitorização correta de potenciais efeitos adversos graves (bradicardia e outros eventos cardiovasculares, sintomas gastrointestinais e quedas); 3) as medidas terapêuticas não farmacológicas como o exercício, atividades sociais, terapia cognitiva e comportamental tornam-se impraticáveis pela necessidade de confinamento e distanciamento interpessoal; 4) a redução do número de consultas e a eventual alteração do seu formato tradicional recorrendo a telemedicina poderá colocar, neste momento, alguns obstáculos na avaliação longitudinal destes doentes, quer no uso de ferramentas convencionais como o exame neurológico, testes e escalas cognitivas, como na manutenção da confiança e dinâmicas que a relação médico-doente-cuidador exige.

Impacto nos ensaios clínicos e projetos de investigação

O impacto da pandemia por COVID-19 nos ensaios clínicos de fármacos para tratamento das doenças neurodegenerativas deve ser motivo de preocupação. Sendo estudos longos e de grande complexidade, muitos deles podem não ser refinanciados ou reiniciados. A incapacidade de realizar consultas e exames dentro dos tempos previstos irá conduzir a desvios aos protocolos. Neste sentido, será importante preservar a sua viabilidade durante o maior tempo possível, tendo como prioridade a segurança dos intervenientes. Poderão ser criados planos de contingência e usadas vias de comunicação alternativas, como consultas remotas através de telemedicina ou administração domiciliária de medicação. A relação próxima entre os elementos das equipas de pesquisa e os doentes pode ser utilizada como meio de educação, promoção e vigilância da saúde dos participantes.⁴⁵

Conclusão

A pandemia atual surge num momento de fulgor e esperança do conhecimento científico relativo às doenças neurodegenerativas. O impacto inicial deste acontecimento, embora temeroso, não pode esmorecer o trabalho até agora realizado. As respostas a este desafio

terão que necessariamente ser múltiplas na sua natureza, articuladas e pragmáticas, para abranger a diversidade patológica, clínica e socio-económica dos doentes com defeito cognitivo. O fortalecimento e ramificação dos canais de comunicação entre os vários níveis de assistência médica e as instituições que, através das suas diferentes valências, prestam serviço de apoio às comunidades numa posição privilegiada de proximidade, afigura-se basilar para que a rede de cuidados se mantenha coesa e inclusiva. Após o amortecimento dos impactos imediatos numa primeira fase, do esforço adaptativo ao contexto de pandemia poderá resultar um efeito catalisador para o desenvolvimento e implantação de novas abordagens e soluções. Desta forma, tornar-se-á emergente o potencial já conhecido de determinadas ferramentas tecnológicas, em particular a utilização de telemedicina no rastreio e acompanhamento de alterações cognitivas⁴⁶ e o uso de aplicações digitais portáteis para monitorização remota de parâmetros biométricos de interesse.⁴⁷

No final desta reflexão e de algumas sugestões lançadas, perante a incerteza que nos cerca, sentimos que independentemente da estratégia seguida esta não deverá ser circunstancial, antes sustentada num conhecimento sempre em evolução, de base essencialmente prospectiva e tão arrojada quanto necessário, para que, no mínimo, aos futuros doentes e aos atuais doentes no futuro, possamos providenciar um nível de cuidados que percebemos como exequível e, se apropriadamente desenvolvido, ultimamente desejável. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

- Sun T, Guan J. Novel coronavirus and central nervous system. *Eur J Neurol*. 2020 (in press). doi: 10.1111/ene.14227.
- Hung EC, Chim SS, Chan PK, Tong YK, Ng EK, Chiu RW, et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem*. 2003;49:2108-9. doi: 10.1373/clinchem.2003.025437
- Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:342-4. doi:10.3201/eid1002.030638
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631-7. doi: 10.1002/path.1570
- Wu C, Zheng S, Chen Y, Zheng M. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV, in the nasal tissue. *MedRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.02.11.20022228
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 (in press) doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *New Eng J Med*. 2020 (in press) doi:10.1056/NEJMc2009787.
- Bohmwald K, Gálvez N, Ríos M, Kalergis A. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386.
- Liu K, Pan M, Xiao Z, Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019-2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2020 (in press). doi: 10.1136/jnnp-2020-323177.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020 (in press). doi: 10.1148/radiol.2020201187.
- Mayne S, Bowden A, Sundvall PD, Gunnarsson R. The scientific evidence for a potential link between confusion and urinary tract infection in the elderly is still confusing - a systematic literature review. *BMC Geriatr*. 2019;19:32. doi: 10.1186/s12877-019-1049-7.
- Hemphill J. Disorders of Consciousness in Systemic Diseases. In: Aminoff J, Josephson S, editors. *Aminoff's Neurology and General Medicine*. Amsterdam: Elsevier; 2014. p.1243-61.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009;72:368-74. doi: 10.1212/01.wnl.0000341271.90478.8e.
- Wang H, Li T, Barbarino P, Gauthier S, Brodaty H, Molinuevo JL, et al. Dementia care during COVID-19. *Lancet*. 2020 (in press). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30755-8.
- D'Adamo H, Yoshikawa T, Ouslander JG. Coronavirus Disease 2019 in Geriatrics and Long-term Care: The ABCDs of COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020 (in press). doi:10.1111/jgs.16445.
- Lagu T, Zilberberg MD, Tjia J, Shieh MS, Stefan M, Pekow PS et al. Dementia and Outcomes of Mechanical Ventilation. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:e63-e66. doi: 10.1111/jgs.14344.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 (in press). doi: 10.1001/jama.2020.4683.
- Donepezil: Drug information. In: Post TW, editor. *Uptodate*. Waltham, MA.2020. [Accessed April 30, 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
- Chloroquine: Drug information. In: Post TW, editor. *Uptodate*. Waltham, MA.2020. [Accessed April 30, 2020]. Avail-

- able from: <https://www.uptodate.com/>
23. Maxwell NM, Nevin RL, Stahl S, Block J, Shugarts S, Wu AH, et al. Prolonged neuropsychiatric effects following management of chloroquine intoxication with psychotropic polypharmacy. *Clin Case Rep.* 2015;3:379-87. doi: 10.1002/ccr3.238.
 24. Lopinavir and ritonavir: Drug information. In: Post TW, editor. *Uptodate.* Waltham, MA.2020. [Accessed April 30, 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
 25. Azithromycine: Drug Information. In: Post TW, editor. *Uptodate.* Waltham, MA.2020. [Accessed April 30, 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
 26. Remdesivir: Drug information. In: Post TW, editor. *Uptodate.* Waltham, MA.2020. [Accessed April 30, 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
 27. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. News&Events. [Accessed April 30, 2020]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
 28. Tocilizumab: Drug information. In: Post TW, ed. *Uptodate.* Waltham, MA.2020. [Accessed April 30, 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
 29. Mascolo A, Berrino PM, Gareri P, Castagna A, Capuano A, Manzo C et al. Neuropsychiatric clinical manifestations in elderly patients treated with hydroxychloroquine: a review article. *Inflammopharmacology.* 2018;26:1141-9. doi: 10.1007/s10787-018-0498-5.
 30. Chou MH, Wang JY, Lin CL, Chung WS. DMARD use is associated with a higher risk of dementia in patients with rheumatoid arthritis: a propensity score- matched case control study. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;334:217–22. doi: 10.1016/j.taap.2017.09.014.
 31. Fardet L, Nazareth I, Petersen I. Chronic hydroxychloroquine/chloroquine exposure for connective tissue diseases and risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:279- 82. doi: 10.1136/annrheumdis-2018 214016.
 32. Gupta S, Knight AG, Losso BY, Ingram DK, Keller JN, Bruce-Keller AJ. Brain injury caused by HIV protease inhibitors: role of lipodystrophy and insulin resistance. *Antiviral Res.* 2012;95:19– 29. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.04.010.
 33. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, Usui T, Ihara M, Kawamata J, et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Intern Med.* 2009;48:1307-9. doi: 10.2169/internalmedicine.48.1926
 34. Yamaguchi Y, Furukawa K, Yamamoto T, Takahashi Y, Tanaka K, Takahashi M. Multifocal encephalopathy and autoimmune-mediated limbic encephalitis following tocilizumab therapy. *Intern Med* 2014;5:879–82.doi: 10.2169/internalmedicine.53.0615
 35. Jewell P, Ansoorge O, Kuker W, Irani SR, Zamboni G. Tocilizumab-associated multifocal cerebral thrombotic microangiopathy. *Neurol Clin Pract.* 2016; 6:e24-e26. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000220
 36. Pisani MA, Redlich CA, McNicoll L, Ely EW, Friedkin RJ, Inouye SK. Short- term outcomes in older intensive care unit patients with dementia. *Crit Care Med.* 2005;33:1371-6. doi: 10.1097/01.ccm.0000165558.83676.48
 37. Milbrandt EB. Dementia: A justification for limiting intensive care? *Crit Care Med.* 2005;33:1457-8. doi: 10.1097/01.ccm.0000166705.61231.b5
 38. Bouza C, Martínez-Alés G, López-Cuadrado T. Effect of dementia on the incidence, short-term outcomes, and resource utilization of invasive mechanical ventilation in the elderly: A nationwide population-based study. *Crit Care.* 2019;23:291. doi: 10.1186/s13054-019-2580-9.
 39. Presti MF, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE, Benarroch EE. Degeneration of brainstem respiratory neurons in dementia with Lewy bodies. *Sleep.* 2014;37:373-8. doi: 10.5665/sleep.3418.
 40. Wu KK, Chan SK, Ma TM. Posttraumatic stress after SARS. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1297–300. doi: 10.3201/eid1108.041083
 41. Mak IW, Chu CM, Pan PC, Yiu MG, Chan VL. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31:318-26. doi:10.1016/j.genhosppsych.2009.03.001.
 42. Bo HX, Li W, Yang Y, Wang Y, Zhang Q, Cheung T et al. Post-traumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychol Med.* 2020 (in press). doi: 10.1017/S0033291720000999.
 43. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011;11:37. doi: 10.1186/1471-2377-11-37.
 44. Brown EE, Kumar S, Rajji TK, Pollock BG, Mulsant BH. Anticipating and Mitigating the Impact of the COVID-19 Pandemic on Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020 (in press). doi: 10.1016/j.jagp.2020.04.010.
 45. (2020), Alzheimer's Disease Research Enterprise in the Era of COVID-19/SARS-CoV-2. *Alzheimer's Dement.* 2020 (in press). doi: 10.1002/alz.12093.
 46. Castanho TC, Amorim L, Zihl J, Palha JA, Sousa N, Santos NC. Telephone-based screening tools for mild cognitive impairment and dementia in aging studies: a review of validated instruments. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:16. doi:10.3389/fnagi.2014.00016.
 47. Bloem BR, Dorsey ER, Okun MS. The Coronavirus Disease 2019 Crisis as Catalyst for Telemedicine for Chronic Neurological Disorders. *JAMA Neurol.* 2020 (in press). doi:10.1001/jamaneurol.2020.1452.