

A Relação entre a Infecção pelo Vírus SARS-CoV-2 e o Sistema Nervoso

Visão Geral da Sintomatologia Neurológica e os Mecanismos Envolvidos na sua Patogénese

Jennifer Evelise Querido da Conceição
Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Alvarez Perez

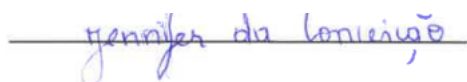
Março de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Jennifer Evelise Querido da Conceição, que abaixo assino, estudante o número de inscrição a40071 do curso de Medicina da Faculdade ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27/03/2023

A handwritten signature in blue ink, reading "Jennifer da Conceição", is written over a horizontal line.

Dedicatória

Dedico esta dissertação de mestrado aos meus amados pais, Ana Laura Querido dos Reis Borges e Fernando Jorge da Conceição. Que foram o meu maior apoio durante estes 6 anos do curso de medicina.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Francisco Alvarez Perez, por ter aceitado orientar o meu trabalho e pelo apoio técnico.

Aos meus pais, Ana Laura Querido dos Reis Borges e Fernando Jorge da Conceição, pelo apoio e amor incondicional.

As minhas irmãs, Jéssica da Conceição e Endany da Conceição por serem as minhas maiores parceiras da vida e a minha maior força.

A minha avó, Francisca Querido dos Reis Borges, por estar sempre ao meu lado mesmo de tão longe.

Aos meus amigos de longa data, que sempre estiveram comigo e por acreditarem sempre em mim Quitéria Barros, Kevin da Rosa, Deila Santos, David Almada e Pauliana Gomes.

Aos meus amigos que fiz ao longo desta caminhada e que continuarão nesta jornada, por apoiarem e incentivarem nos momentos de dificuldade, Noemy Neves, Samara Reis, Ivania Tavares, Sofia Tavares e Mitza Alfama.

À Sofia Baleno, pelo companheirismo e por acreditar em mim.

À Aida, amiga de infância que reencontramos depois de tantos anos, por me motivar e pelo apoio técnico.

Ao Nicoló Barabino por impulsionar ainda mais os meus objetivos e sonhos, por ser um exemplo de positividade e força de vontade.

À minha tia, Dinamene Borges, por ter sido desde sempre meu grande apoio, minha amiga, e por ter sido esta figura de amor para além dos meus pais.

Aos meus tios, Éden Rito, Felisberto Borges e Victor Chantre por me incentivarem, aconselharem e apoiarem.

Ao nosso anjo, Tia Cynthia Aguiar, sentimos muito a sua falta, do seu sorriso e da sua energia solar.

Resumo

Introdução: A pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 trouxe muitos desafios para a população geral e para a comunidade científica. O vírus causou durante dois anos cerca de 753.479.439 casos e 6.812.798 mortes, segundo os dados da OMS. Os casos apresentavam diferentes graus de severidade da doença, desde assintomáticos a quadros clínicos severos com eventual morte. Com o aumento dos casos da covid-19, verificou-se que a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 levava à incidência de inúmeras patologias relacionadas com o sistema nervoso. Desde sintomas ligeiros até efeitos trombóticos cerebrais relevantes com impacto na qualidade de vida. Nesta dissertação de mestrado pretende-se verificar se existe uma relação direta entre o vírus SARS-CoV-2 e o sistema nervoso e compreender as bases fisiopatológicas de algumas das sintomatologias e doenças neurológicas apresentadas no decurso da doença e após a sua resolução.

Metodologia: Pesquisa bibliográfica em plataformas online com análise de artigos entre 2020 e 2023.

Resultados: O vírus através da ACE2 infeta as células que a expressam, as células endoteliais cerebrais, os neurónios, as células gliais e os astrócitos. Para além disso, a inflamação sistémica, com libertação de citocinas e ativação das células do sistema imunitário cerebral levam à neuroinflamação. A neuroinflamação é a base de inúmeras das patologias apresentadas na covid-19, desde cefaleias, convulsões, encefalites e encefalopatias. Para além disso, o estado pró-inflamatório contribui para coagulopatias com desfechos menos favoráveis ou com o desenvolvimento de microtrombos afetando o normal funcionamento cerebral. O neurotropismo do vírus, pela ligação direta a ACE2, está envolvida nas alterações do olfato e paladar e pode levar à SDRA. Na PASC verificamos que um dos mecanismos envolvidos é a inflamação crónica, com aumento da secreção de interferões e citocinas diferentes das da fase aguda, levando a uma desregulação do circuito inibitório GABA, afetando os inúmeros domínios cognitivos, principalmente a função executiva e a memória de curto prazo.

Conclusão: Concluimos que o vírus SARS-CoV-2 tem relação com o sistema nervoso e os principais mecanismos subjacentes ao desenvolvimento destes distúrbios neurológicos são: através da ligação direta do vírus com a ACE2 e a neuroinflamação. Estes dois mecanismos são a base subjacente dos vários distúrbios neurológicos encontrados na doença covid-19.

Palavras-chave

Sistema nervoso, déficits cognitivos, neurotropismo, neuroinflamação e sintomas neurológicos.

Abstract

Introduction: The pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus brought several challenges for the general population and for the scientific community. The virus caused about 753.479.439 cases and 6.812.798 deaths over two years, according to WHO data. The cases of covid-19 had different grades of severity, ranging from asymptomatic disease to critical stage evolving death outcome. With the increase of cases of covid-19 around the world, it was clear that the virus SARS-CoV-2 also caused several pathologies related to the nervous system, from mild symptoms to relevant thrombotic effects on the brain with impact in the quality of life. In this master's thesis, it is intended to verify if there is a direct correlation between the SARS-CoV-2 virus and the nervous system, and to understand the pathophysiological bases of some of the neurologic symptomatology and diseases present during the disease and after its resolution.

Methodology: Bibliographic research on online platforms with analysis of articles between 2020 and 2023.

Results: The virus through the ACE2 infect the cells that express it, the brain endothelial cells, neurons, glial cells and astrocytes. Furthermore, the systemic inflammation with release of cytokines and activation of brain immune system cells leads to neuroinflammation. Neuroinflammation is the basis of many of the neurologic pathologies presented in covid-19, from headaches, seizures, encephalitis and encephalopathies. In addition, the proinflammatory state contribute to coagulopathies, with less favorable outcome or the development of microthrombi affecting normal brain functioning. The neurotropism of SARS-CoV-2, through direct binding to ACE2, is involved in changes of smell and taste and can lead to ARDS. In PASC we verified that one of the mechanism involved is chronic inflammation, with increased secretion of interferons and cytokines different from those of the acute phase, leading to the dysregulation of GABA inhibitory circuit, affecting numerous cognitive domains, mainly the executive function and short-term memory.

Conclusion: We come to the conclusion that the SARS-CoV-2 virus has a relation with the nervous system and the main mechanisms underlying the development of these neurological disorders are: through the direct connection of the virus with ACE2 and neuroinflammation. These mechanisms are the pathophysiological bases of many disorders developed in the context of covid-19 disease.

Keywords

Nervous System, Cognitive impairment, Neurotropism, Neuroinflammation and Neurologic Symptoms.

Índice

Introdução	1
Metodologia.....	2
1. Vírus SARS-CoV-2	3
1.1. Coronavírus	3
1.2. Estrutura do vírus SARS-CoV-2.....	3
1.2.1. Estrutura da proteína S.....	4
1.2.2. Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2)	4
1.3. Replicação do vírus SARS-CoV-2.....	5
1.4. Epidemiologia da Covid 19	5
1.5. O vírus SARS-CoV-2 e as comorbilidades	9
1.6. Manifestações clínicas da covid-19	10
1.7. Diagnóstico da covid-19.....	11
1.8. Complicações da covid-19.....	12
1.9. Tratamento e gerenciamento da covid-19	12
2. Relação entre os Betacoronavírus e a sintomatologia neurológica	15
3. Relação entre o vírus SARS-CoV-2 e o sistema nervoso.....	17
3.1. Mecanismos de invasão do vírus SARS-CoV-2 no sistema nervoso	18
3.1.1. Através da ligação da proteína S do vírus à ACE2	19
3.1.1.1. Migração através da cavidade nasal e via olfativa	21
3.1.1.2. Tráfego através da Barreira Hematoencefálica (BHE)	21
3.1.2. Através das células do sistema imunitário	22
3.2. Mecanismos após invasão do SARS-CoV-2 nos neurónios	25
3.2.1. Vias mitocondriais	26
3.2.2. Autofagia.....	26
3.2.3. Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)	27
4. Manifestações clínicas neurológicas da covid-19	29
4.1. Cefaleias.....	30
4.2. Alteração da consciência e delirium.....	31

4.3.	Alterações do olfato e paladar	34
4.4.	Doença cerebrovascular.....	35
4.5.	Encefalopatia, meningite e encefalite	39
4.6.	Convulsões.....	41
4.7.	Tosse crónica	42
5.	Déficits cognitivos	45
5.1.	Função cognitiva	45
5.2.	Déficits cognitivos	46
5.3.	Efeito da gravidade da doença nos déficits cognitivos.....	47
5.4.	Mecanismos subjacentes aos déficits cognitivos na covid-19.....	48
5.5.	Sequelas neurológicas após a fase aguda da infeção por SARS-CoV-2: déficits cognitivos e fadiga	50
5.6.	Domínios cognitivos mais afetados na PASC	51
5.7.	Lobo frontal e função executiva	53
5.8.	Circuitos neuronais envolvidos na síndrome disexecutiva.....	53
	Conclusão.....	55
	Bibliografia	56

Lista de figuras

Fig.1. Gráfico do número de casos da covid-19 nos diferentes continentes. Retirado do site oficial da OMS.

Fig.2. Gráfico do número de casos da covid-19 na Europa. Retirado do site oficial da OMS.

Fig.3. Gráfico do número de casos confirmados e mortes no mundo. Retirado do site oficial da OMS.

Fig.4. Tabela do número de casos por países. Retirado do site oficial da OMS.

Fig. 5. Mecanismo de invasão do vírus SARS-CoV-2 nas células através da ligação a ACE2 (Imagem adaptada do livro Harrison 21^a edição). (1)

Fig. 6. Imunologia da PASC. Imagem adaptativa do artigo “*The immunology and Immunopathology of COVID-19*”, Revista Science.

Lista de tabelas

Tabela 1. Resultados da presença da alteração de consciência nos doentes que vieram a falecer e nos doentes que recuperaram da covid-19, estudo conduzido por Chen e colegas.

Tabela 2. Resultado da alteração de consciência nos doentes com doença severa e em doentes com doença leve a moderada, estudo conduzido por Mao e colegas.

Tabela 3. Resultados da incidência de delirium, estudo conduzido por Helms e colegas.

Tabela 4. Resultados dos tipos de delirium nos pacientes diagnosticados com delirium no CAM-ICU, estudo conduzido por Helms e colegas.

Tabela 5. Resultado das alterações olfativas, estudo conduzido pelo YO-IFOS

Tabela 6. Resultado das alterações gustativas, estudo conduzido pelo YO-IFOS

Tabela 7. Resultado dos marcadores de inflamação e coagulação (PCR e d-dímeros) nos pacientes com e sem AVC.

Tabela 8. Resultados do estudo transversal avaliando domínios cognitivos de Mendez e colegas.

Tabela 9. Resultado do estudo caso-controle avaliando os domínios cognitivos de Triana e colegas.

Tabela 10. Resultado do estudo transversal avaliando os domínios cognitivos de Woo e colegas.

Tabela 11. Resultado do estudo transversal avaliando os domínios cognitivos de Becker e colegas.

Lista de acrónimos

SARS-CoV-2- Síndrome Respiratória Aguda Severa- Coronavírus 2

SARS-CoV- Síndrome Respiratória Aguda Severa- Coronavírus

MERS-CoV- Síndrome Respiratório do Oriente Médio

HCoV- OC43- Coronavírus humano OC43

HCoV-HKU1- Coronavírus humano HKU1

HCoV-229E- Coronavírus humano 229E

SDRA- Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda

SN- Sistema Nervoso

SNC- Sistema Nervoso Central

SNP- Sistema Nervoso Periférico

BHE- Barreira hematoencefálica

AVC- Acidente vascular cerebral

ACE2- Enzima conversora de angiotensina 2

IECA- Inibidores da enzima conversora de angiotensina

ARA- Antagonistas dos recetores de angiotensina

AST- Aspartato Aminotransferase

ALT- Alanina Aminotransferase

LDH- Lactato Desidrogenase

ERO- Espécies Reativas de Oxigénio

ON- Óxido Nítrico

iNOS- Óxido Nítrico Sintase

IL- Interleucina

TNF- Fator de Necrose Tumoral

TGF- Fator transformador de crescimento

TLR- Toll Like-Receptor

DAMPs- Padrão molecular associado a danos

PAMPs- Padrão molecular associado a patógenos

PRR- Padrão de Reconhecimento de Recetor

BDNF-Fator Neurotrópico Derivado do Cérebro

LCR- Líquido Cefalorraquidiano

CID- Coagulação Intravascular Disseminada

DCV- Doença Cerebrovascular

NDPH- New Daily Persistent Headache

ICDH- International Classification of Headache Disease

GCS- Glasgow Coma Scale

DMS-V- Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

SI- Sistema Imunitário

SII- Sistema Imunitário Inato

DM- Diabetes Mellitus

IMC- Índice de Massa Corporal

UCI- Unidade de Cuidados Intensivos

CAM-ICU- Confusion Assessment Method for the ICU

4-AT - Rapid Clinical Test for Delirium Detection

RASS- Escala de Agitação e Sedação de Richmond

PASC- Sequelas Pós-Aguda na Infecção pelo SARS-CoV-2

YO-IFOS - Young-Otolaryngologists of the International Federation of Otorhinolaryngological Societies

GABA- Gamma-aminobutyric acid

AIT- Acidente isquêmico transitório

APTT– Tempo de tromboplastina ativado

PT- Tempo de protrombina

RM- Ressonância Magnética

EEG- Eletroencefalograma

PCR- Proteína C-reativa

TC-CE- Tomografia computadorizada crânio-encefálica

SRAA – Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

MoCA- Montreal Cognitive Assessment

FAB- Frontal Assessment Battery

TICS-M -Entrevista telefônica modificada para o estado cognitivo

EMT- Estimulação Magnética Transcraniana

Introdução

A pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, que emergiu na cidade de Wuhan, China, trouxe muitos desafios para a população geral e para a comunidade científica. O vírus causou durante dois anos cerca de 753.479.439 casos e 6.812.798 mortes, segundo os dados da OMS. Os casos apresentavam diferentes graus de severidade da doença, desde assintomáticos a quadros clínicos severos com eventual morte.

Com o aumento dos casos da covid-19, verificou-se que a infecção pelo vírus SARS-CoV-2, um vírus essencialmente respiratório, levava a incidência de inúmeras patologias relacionadas com o sistema nervoso. Desde sintomas ligeiros até efeitos trombóticos cerebrais com impacto na qualidade de vida dos doentes. Ultimamente a chamada “Síndrome Long Covid” que afeta em grande parte pacientes jovens com quadro clínico ligeiro a moderado tem chamado a atenção dos médicos neurologistas em todo o mundo, por incluir déficits cognitivos na clínica, como dificuldade na memória, concentração, de terminar tarefas, para além da fadiga constante.

Nesta dissertação de mestrado pretende-se verificar se existe uma relação direta entre o vírus SARS-CoV-2 e o sistema nervoso e compreender as bases fisiopatológicas de algumas das sintomatologias e doenças neurológicas apresentadas no decurso da doença e após a sua resolução.

Com isto, começaremos por caracterizar a virologia básica do SARS-CoV-2, a doença covid-19, explicar os mecanismos de invasão do vírus no sistema nervoso e a sua interação com as células do sistema nervoso. Por fim, pretende-se caracterizar as principais sintomatologias neurológicas manifestadas durante a fase aguda e pós-aguda da covid-19 e os mecanismos da sua patogénese.

Metodologia

Os artigos do trabalho foram obtidos através de uma pesquisa bibliográfica realizada nas plataformas PubMed, Medline, Cochrane Library e Google Scholar, com as palavras-chaves “SARS-Cov-2”, “cognitive impairment” e “neurologic symptoms”. Foram utilizadas, também, revistas científicas Science e Nature.

Com a pesquisa foram selecionados artigos de 2020 a 2023, inclusive, com dados de revisões sistemáticas, de ensaios clínicos aleatorizados e controlados, bem como dados de meta-análises, nas línguas inglesa, espanhola, francesa e portuguesa. Foram, ainda, revistas referências dos artigos selecionados como método aditivo de informação pertinente.

Para informação básica e fundamental sobre o tema, foram utilizados livros e os seguintes sites de entidades oficiais: Organização Mundial da Saúde (OMS), YO-IFOS (Young-Otolaryngologists of the International Federation of Otorhino-laryngological Societies), “Classificação Internacional de Cefaleias”, “Harrison’s Principles of Internal Medicine, Twenty-First Edition (Vol1 & Vol2)” e “Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases, adequadamente referenciados. A extensa pesquisa, recolha e análise de dados essenciais permitiu a redação da presente dissertação.

1. Vírus SARS-CoV-2

O vírus SARS-CoV-2 emergiu em Wuhan, China, no final do ano de 2019 e espalhou-se pelo mundo causando a pandemia da covid-19 em 2020. O vírus SARS-CoV-2 é um novo coronavírus designado por Síndrome Respiratória Aguda Severa 2. (1,2)

O vírus é membro da linhagem B dos genes de Betacoronavírus, que apenas inclui os vírus altamente patogênicos SARS-CoV e MERS-CoV, mas também contém a linhagem A dos vírus da gripe como HCoV-OC43 e HCoV-HKU1. (1)

SARS-CoV-2 pertence a ordem dos Nidovirales, família Coronaviridae, subfamília Orthocoronavirinae, género Betacoronavirinae e subgénero Sarbecovirus. (2)

1.1. Coronavírus

A família dos coronavírus é denominada Coronaviridae. São vírus que contribuem para doenças respiratórias, muitas vezes com quadro clínico grave. (3)

São conhecidos seis coronavírus humanos. Os vírus menos patogênicos e que causam doença ligeira, como a gripe comum, são: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 e os mais patogênicos, que causam doença grave com pneumonia severa e um possível desfecho fatal são: SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2.(2) O vírus SARS-CoV deu origem a epidemia de 2002-2003, com taxas de mortalidade próximas de 10% e epidemia de MERS-CoV isolado pela primeira vez em 2012, teve aproximadamente 35% de mortalidade. (1,4)

Os coronavírus são considerados microorganismos zoonóticos, com origem nos morcegos, sendo eles os principais reservatórios e são transmitidos a humanos por contato direto ou indireto com os reservatórios animais intermediários. (2,4)

1.2. Estrutura do vírus SARS-CoV-2

Os betacoronavírus são vírus de RNA envelopados, de sentido positivo codificados por um genoma de RNA viral (o maior genoma RNA dos vírus), um único segmento linear de RNA de quase 30.000 nucleotídeos que codifica quatro proteínas estruturais, designadas S (spike), E (envelope), M (membrana) e proteínas N (nucleocapsídeo) e uma poliproteína que é clivada em 16 proteínas não estruturais em células infectadas. (1)

1.2.1. Estrutura da proteína S

A proteína S do vírus SARS-CoV-2 tem a função de mediar a ligação, a fusão e a subsequente entrada do vírus na célula hospedeira. A proteína S é constituída por duas subunidades, a subunidade S1 e a S2. A subunidade S1 medeia a adesão do vírus nas células hospedeiras e a subunidade S2 ajuda na fusão com a membrana da célula hospedeira. (1,2)

A proteína é clivada pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) para facilitar a entrada do SARS-CoV-2, uma protease do tipo furina presente na célula hospedeira cliva a proteína S nas suas duas subunidades (S1 e S2). A proteína S do SARS-CoV-2 medeia também a ligação usando um domínio de ligação ao recetor (RBD) que se liga ao recetor da proteína, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). (1,2)

No estado pós-fusão, as mudanças conformacionais levam a dissociação da subunidade S1 de S2, enquanto S2 sofre uma cascata de eventos de redobramento para formar um trímero estável e alongado. (1)

Alterações genéticas desta proteína podem potencialmente afetar a virulência do vírus e originar diferentes variantes. Desde o início da pandemia já surgiram diferentes variantes do vírus SARS-CoV-2, e elas são divididas em dois grupos. O primeiro grupo inclui as variantes de interesse, com marcadores genéticos específicos que afetam a transmissibilidade, virulência, redução com neutralização por anticorpos adquiridos pela infeção natural ou vacinação e inclui as variantes epsilon, zeta, eta, theta, iota, Kappa, Lambda e mu. O segundo grupo inclui as variantes de preocupação, pois têm a característica de aumentar a transmissibilidade e são elas as variantes alpha, beta, delta, gamma e omicron. (2)

1.2.2. Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2)

A ACE2 é a porta de entrada do vírus na célula, mas também é a condutora de várias reações patofisiológicas do quadro clínico da doença causada pelo vírus. (5)

Ela é uma glicoproteína transmembranar do tipo I, pertence ao sistema renina-angiotensina-aldosterona e o principal papel da ACE2 na fisiologia normal é converter a angiotensina I e a angiotensina II, geradas pela renina e pela ACE em angiotensina. A sua eficiência catalítica é maior sobre a angiotensina II. (1,5)

A ACE2 é amplamente expressa no coração (endotélio das artérias coronárias, miócitos, fibroblastos, adipócitos do epicárdio), vasos sanguíneos (endotélio vascular e células lisas), intestino (células epiteliais), pulmões (células epiteliais da traqueia e brônquios, macrófagos e pneumócitos tipo 2), rins e cérebro.(5)

Há uma regulação negativa da ACE2 resultante da infecção por SARS-CoV-2, o que contribui para a gravidade da doença ao perturbar o sistema renina-angiotensina-aldosterona. (5)

1.3. Replicação do vírus SARS-CoV-2

A replicação do vírus SARS-CoV-2 segue o modelo padrão de replicação utilizada pela família dos coronaviridae, mas com algumas particularidades.

Após a ligação ao recetor e a entrada do vírus na célula hospedeira, ocorre a libertação do genoma viral no citoplasma da célula alvo. Este genoma (RNA de fita simples e polaridade positiva) é utilizado como modelo para tradução pelas ribossomas e gera uma polimerase de RNA dependente de RNA, seguido por uma síntese de modelo de cadeia negativa.(2)

Um conjunto aninhado de 5-7 mRNAs subgenómicos e um RNA genómico de comprimento total é gerado por um mecanismo de transcrição descontínua usando um modelo de fita negativa. As sequências únicas na extremidade 5' dos mRNAs são traduzidas em proteínas não estruturais e proteínas estruturais. Os nucleocapsídeos helicoidais formados pela montagem de moléculas de RNA genómico recém-sintetizadas, as nucleoproteínas dentro do citoplasma brotam através das membranas do retículo endoplasmático contendo proteínas virais, seguidas pelo transporte de viriões maduros em vesículas e sua libertação por fusão com a membrana plasmática.(2)

1.4. Epidemiologia da Covid 19

O vírus proveniente de um reservatório de morcego, foi detetado pela primeira vez em humanos no final de 2019 em Wuhan, China. Desde então, espalhou-se rapidamente por transmissão de humano para humano em todo o mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) designou o SARS-CoV-2 como emergência de saúde pública de interesse internacional em 30 de janeiro de 2020 e declarou o surto como pandemia em 11 de março de 2020. (1)

Em agosto de 2021, o vírus havia causado mais de 200 milhões de casos confirmados e mais de 4,3 milhões de mortes em todo o mundo. O número básico de reprodução (R_0), ou seja, o número de casos secundários com origem num caso primário numa população suscetível a SARS-CoV-2 foi estimado entre 5 e 6, o que é substancialmente maior do que o da gripe sazonal, tipicamente 1 e 2. (1,6)

A disseminação do vírus ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias transmitidas entre pessoas próximas quando estas gotículas entram em contacto com as mucosas. A transmissão do vírus é feita principalmente por via aérea por pequenas partículas de pessoa para pessoa, mas a transmissão a longas distâncias é improvável. Situações que favorecem e facilitam uma maior transmissão do vírus são ambientes densamente povoados. Acredita-se que a transmissão em ambientes externos seja muito menos comum. A transmissão de fômites por contato com superfícies contaminadas é considerada um modo de transmissão possível, mas não dominante; portanto, a lavagem das mãos em ambientes de exposição é recomendada. (1,6)

A proteína S do vírus pode sofrer polimorfismos, resultando em inúmeras variantes com sequências organizadas e com uma estrutura sujeita a constante evolução. Estes polimorfismos têm impacto na sensibilidade dos testes de diagnóstico, eficácia de medicamentos antivirais e tratamentos com anticorpos, ou a eficácia preventiva das vacinas. Algumas variantes podem apresentar maior capacidade de transmissão de uma pessoa para outra ou de causar doença grave ou morte em indivíduos infetados. (1,6)

A probabilidade de morte de uma pessoa infetada (a taxa de letalidade da infecção) varia substancialmente entre os lugares, dependendo dos fatores locais. A idade e a estrutura da população, o número de lares de idosos são fatores que influenciam para o aumento da taxa de letalidade da região. (1)

Um dos principais fatores de risco para doença grave por covid-19 é a idade avançada, normalmente marcada por necessidade de hospitalização, cuidados intensivos e ventilação mecânica. Mais de 95% das mortes por covid-19 ocorrem em pessoas com mais de 45 anos e mais de 80% das mortes ocorrem em pessoas com mais de 65 anos. A maioria dos indivíduos que morrem tem comorbidades pré-existentes. (1)

As disparidades sociais e de saúde pré-existentes colocam alguns grupos de pessoas em maior risco de doença ou morte por covid-19, incluindo pessoas com deficiência e muitos grupos minoritários raciais/étnicos.(1)

Dados epidemiológicos fornecidos pela OMS:

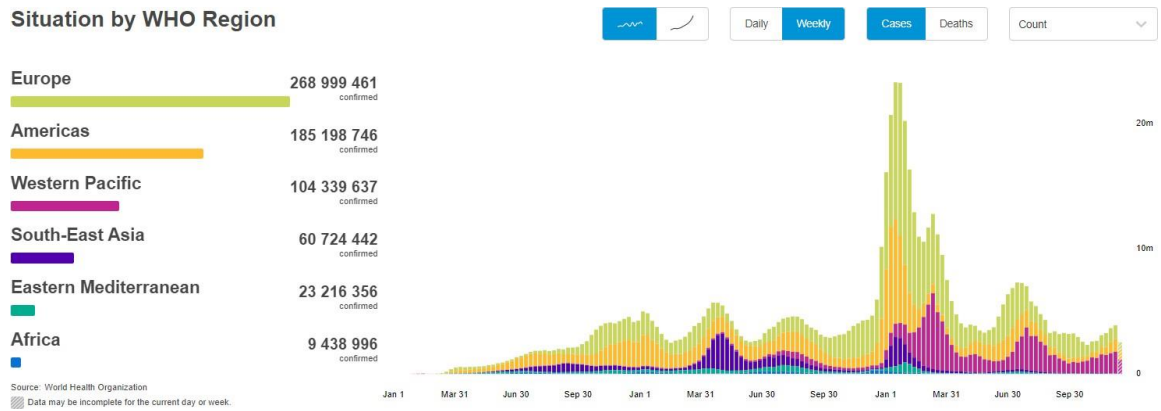


Fig. 1. Este gráfico representa o número de casos da covid-19 nos diferentes continentes do mundo, sendo a Europa o continente mais afetado com 268 999 461 casos confirmados da COVID-19 e o continente Africano o menos afetado com 9 438 996 casos confirmados.

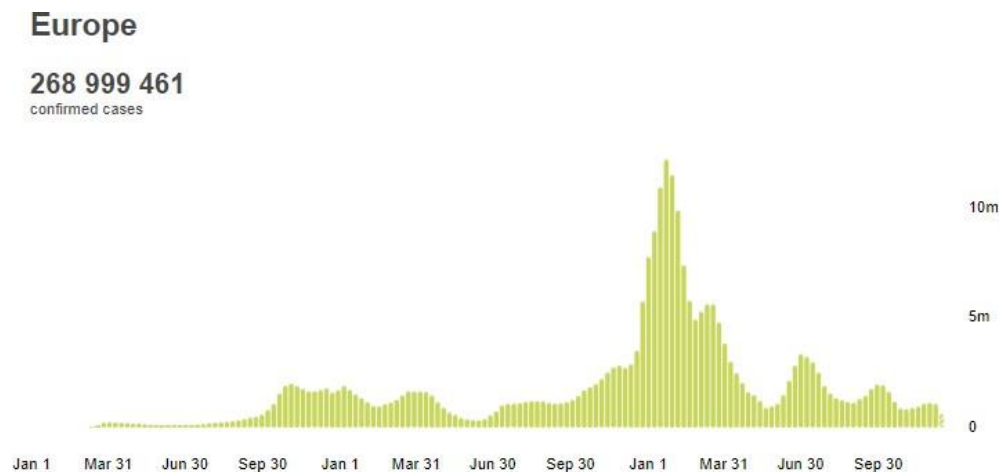


Fig. 2. Na Europa, dos 268 999 461 casos confirmados, o maior número de caso foi relatado em janeiro de 2021.

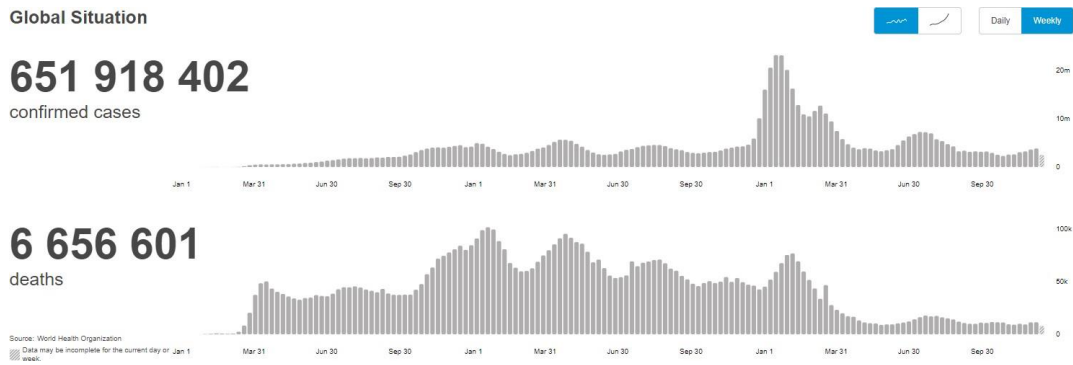


Fig. 3. No mundo inteiro, o total número de casos confirmados até a data é de 651 918 402, com 6 656 601 mortos.

Situation by Region, Country, Territory & Area

Name	Cases - cumulative total	Cases - newly reported in last 7 days	Deaths - cumulative total	Deaths - newly reported in last 7 days	Total vaccine doses administered per 100 population	Persons fully vaccinated with last dose of primary series per 100 population	Persons Boosted per 100 population
Global	651,918,402	3,538,858	6,656,601	10,700	167.73	64.45	30.38
+ By WHO Region							
+ By World Bank Income Group							
United States of America	99 027 628	501 758	1 080 010	2881	197,12	68,3	34,38
India	44 676 678	1069	530 690	27	159,43	68,93	16,19
France	37 988 187	327 753	157 364	765	231,7	78,9	60,69
Germany	37 177 845	215 424	160 611	141	231,3	76,37	62,58
Brazil	36 044 441	293 030	692 461	1012	233,38	79,36	50,33
Republic of Korea	28 534 558	471 879	31 674	376	257,01	87,17	65,63
Japan	27 765 782	943 929	54 365	1542	276,13	81,43	66,67
Global	651,918,402	3,538,858	6,656,601	10,700	167.73	64.45	30.38
Argentina	9 829 236	62 261	130 080	39	242,62	83,72	68,17
Netherlands	8 559 116	3853	22 953	10	207,4	68,69	54,1
Iran (Islamic Republic of)	7 560 629	306	144 672	13	184,27	69,67	37,08
Mexico	7 196 485	12 686	330 834	60	174,56	63,48	44,23
Indonesia	6 713 879	6375	160 488	126	162,02	63,08	24,52
Poland	6 364 708	3865	118 467	48	152,5	59,66	32,87
Colombia	6 330 409	7052	141 996	53	176,46	72,48	28,54
Austria	5 668 157	33 065	21 348	35	227,2	75,02	60,59
Portugal	5 554 058	2605	25 714	55	265,8	86,3	68,16
Greece	5 548 487	47 750	34 779	165	204,1	72,21	55,03
Ukraine	5 354 738	4358	110 766	70	72,4	34,65	1,7
Malaysia	5 021 242	6357	36 824	37	223,45	85,06	50,28

Fig. 4. No mundo, o país com o maior número de casos confirmados são os Estados Unidos da América, estando Portugal no 16º lugar.

1.5. O vírus SARS-CoV-2 e as comorbilidades

Pacientes com comorbilidades pré-existentes podem desenvolver complicações graves com risco de morte associadas a infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Pacientes com idade superior a 60 anos e comorbilidades associadas são a maioria dos casos de doença severa, com aumento da morbidade e mortalidade. Portanto, a presença de comorbilidade pode ser considerada um fator de risco para doença grave na covid-19.

A maioria das outras condições médicas aumenta o risco de doença grave, contudo as condições que aumentam substancialmente o risco são: (1) doenças pulmonares crônicas, incluindo DPOC, asma moderada a grave, fibrose cística, hipertensão pulmonar e doença pulmonar intersticial; (2) cancro ou tratamentos de cancro; (3) imunodeficiência, incluindo imunodeficiência primária causada por defeitos genéticos hereditários ou imunodeficiência secundária ou adquirida causada pelo uso prolongado de corticosteroides, outras drogas imunossupressoras ou infecção pelo HIV tipo 1 (HIV-1); (4) distúrbios hematológicos, incluindo talassemia ou doença falciforme; (5) doença cerebrovascular, como acidente vascular cerebral; (6) comprometimento cognitivo ou outras condições neurológicas; (7) condições cardíacas, incluindo hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, doença arterial coronária e cardiomiopatias; (8) apneia obstrutiva do sono; (9) doenças inflamatórias crônicas, autoimunes e doenças reumáticas; (10) diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2 e (11) doença hepática crônica, especialmente cirrose. (1)

O índice de massa corporal (IMC) elevado aumenta acentuadamente o risco de doença grave por covid-19. Condição de sobrepeso (IMC >25 kg/m², mas <30 kg/m²), obesidade (IMC ≥ 30 kg/m², mas <40 kg/m²) e obesidade grave (IMC de ≥ 40 kg/m²) são fatores de risco para progressivamente aumento de casos graves de covid-19. (1)

O uso de substâncias como álcool, opióides ou cocaína, e tabagismo atual ou anterior aumentam o risco. (1)

Como já foi dito anteriormente, o vírus utiliza a ACE2 presente na superfície das células para a sua invasão. A interação entre a presença de comorbilidades e a gravidade da doença é, em parte, devido a sobreexpressão do recetor da ACE2. Nos pacientes com DM, há um déficit da capacidade fagocítica levando a uma predisposição para aquisição de infeções, mas há também um aumento dos níveis dos ACE2 e protease furina tipo 1. A furina tipo 1 leva a pré-ativação da proteína S com escape do sistema imunológico (SI). A desregulação da resposta imune com o aumento dos recetores de ACE2 e a expressão de furinas levam a um aumento da inflamação pulmonar e diminuição dos níveis de

insulina. A obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) leva a uma diminuição da saturação de oxigênio no sangue, por compromisso da ventilação e inflamação de baixo grau de base, com secreções anormais de citocinas, adipocinas e interferons levando a uma resposta imune anômala. Na DPOC também há um aumento da expressão dos recetores de ACE2, contribuindo para uma doença mais severa com dano estrutural no parênquima pulmonar, imunidade baixa, e aumento da secreção de muco. Na asma há um retardo na resposta imune antiviral, com déficit na secreção de IFN, tornando estes indivíduos mais suscetíveis a complicações graves. Os pacientes hipertensos normalmente utilizam fármacos anti-hipertensivos, como IECA e/ou ARA como tratamento, estes fármacos quando utilizados em alta quantidade/dose ocorre a sobreexpressão dos recetores de ACE2, levando a uma maior suscetibilidade da infecção por SARS-CoV-2. Nos pacientes com covid-19 observa-se um aumento da prevalência de doenças cardiovasculares, principalmente os que desenvolveram quadro clínico grave. A ACE2 está presente nos miócitos, o que pode sugerir uma interação deste órgão com o vírus, para além disso a inflamação sistêmica causada pelo SARS-CoV-2 pode levar a aterosclerose, coagulopatia e instabilidade dinâmica, causando isquemia ou trombozes. A covid-19 pode levar a alterações das enzimas hepáticas, principalmente AST, ALT e LDH. A ACE2 é também encontrada nos hepatócitos, levando a uma interação direta com o vírus. Na covid-19 normalmente não é encontrada padrão de colestase hepática e insuficiência hepática, apenas nos casos severos pode ocorrer dano hepático, e ocorre normalização das enzimas hepáticas sem presença de morbidade hepática. (7)

Os pacientes com comorbilidades devem beneficiar de medidas de vigilância preventiva quando infetados pelo vírus SARS-CoV-2, principalmente da vacinação da covid-19.

1.6. Manifestações clínicas da covid-19

O curso da doença varia desde infecção assintomática a doença leve, moderada ou grave que requer hospitalização, oxigenoterapia, cuidados intensivos e ventilação mecânica. O início da doença manifesta-se tipicamente dentro de 4 a 5 dias após a exposição e quase sempre dentro de 14 dias. (1)

Uma proporção substancial de pacientes (possivelmente um terço dos infetados) é assintomática, mas esses indivíduos podem propagar a transmissão do vírus. A maioria dos indivíduos com infecção sintomática apresenta doença leve, com sintomas como tosse, febre, mialgia, cefaleia, dispneia, odinofagia e sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos ou diarreia). O início súbito de ageusia e anosmia (perda do paladar e do olfato)

ocorre em um grande número de casos, que normalmente se resolve em semanas a meses. Doença grave, tipicamente requerendo hospitalização e envolvendo pneumonia e manifestações associadas (dispneia, envolvimento radiográfico de mais da metade do pulmão e/ou hipoxia com saturação de oxigênio $\leq 94\%$), é comum. Ocorre doença crítica com manifestações de insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, falência de múltiplos órgãos ou choque que requer cuidados intensivos. (1)

1.7. Diagnóstico da covid-19

O diagnóstico específico da infecção normalmente é feito usando testes moleculares de amplificação de ácido nucleico (PCR-TAAN) de secreções do trato respiratório. Os swabs nasofaríngeos são comumente usados e o teste de saliva foi implementado para triagens de larga escala. (1)

Outros testes laboratoriais mais gerais durante doenças graves ou críticas revelam anormalidades generalizadas consistentes com doenças sistêmicas, incluindo linfopenia e trombocitopenia; marcadores inflamatórios elevados, como interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral α , ferritina e proteína C reativa; enzimas hepáticas elevadas e lactato desidrogenase; marcadores elevados de lesão renal aguda; d-dímeros e tempo de protrombina aumentados; e troponina e creatina fosfoquinase elevadas.(1)

Testes de grau de pesquisa mostram que componentes benéficos da resposta imune adaptativa, incluindo anticorpos e células T, também surgem durante as primeiras 1 a 2 semanas após a exposição. (1)

Os exames imagiológicos, como radiografias de tórax, podem apresentar achados anormais como consolidações e opacidades em vidro fosco, que são distribuídas bilateralmente, especialmente nas regiões pulmonares inferiores, mas também podem ser normais apesar do comprometimento respiratório. A tomografia computadorizada (TC) de tórax apresenta características (opacificações em vidro fosco com ou sem consolidação mista, espessamento pleural, espessamento dos septos interlobulares e broncogramas aéreos) que podem ser sistematicamente interpretadas como típicas, indeterminadas ou atípicas para covid-19. (1)

1.8. Complicações da covid-19

A infecção pode causar complicações graves, a principal complicação em pacientes com doença grave é a síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) que requer oxigenoterapia e ventilação mecânica. As complicações tromboembólicas, como o tromboembolismo venoso, incluindo tromboembolia pulmonar ou trombose venosa profunda, são comuns na doença grave. São relatados eventos decorrentes de trombose arterial, incluindo acidente vascular cerebral agudo ou isquemia dos membros. As complicações cardíacas manifestam-se como insuficiência cardíaca, lesão miocárdica ou arritmias e síndromes cardiovasculares, especialmente choque. A encefalopatia ocorre comumente em pacientes gravemente enfermos, e o delirium na unidade de terapia intensiva reduz a sobrevida global. (1)

Aqueles com doença de covid-19 e marcadores laboratoriais de resposta inflamatória excessiva podem exibir um padrão de febre persistente e doença multiorgânica com alto risco de desfecho fatal. Uma resposta pró-inflamatória excessiva do hospedeiro à infecção por SARS-CoV-2 provavelmente contribui diretamente para a patologia pulmonar e a gravidade da covid-19. Manifestações tipicamente mediadas por autoanticorpos foram relatadas. A doença geralmente é causada pela patogênese viral direta nos tecidos ou pela resposta imune associada, mas também ocorrem infecções bacterianas ou fúngicas secundárias, geralmente como bacteremia ou infecções respiratórias. (1)

1.9. Tratamento e gerenciamento da covid-19

O gerenciamento médico geral da covid-19 é focado em doenças respiratórias graves e manifestações de doenças sistêmicas.

Os antibióticos são utilizados em casos de sobreinfecção bacteriana. São indicados quando o diagnóstico é incerto e, nestes casos, são considerados esquemas empíricos de antibióticos para pneumonia adquirida na comunidade ou associada a cuidados de saúde. O tratamento antiviral empírico para influenza é recomendado para pacientes hospitalizados com suspeita ou com covid-19 confirmada. (1)

Devido ao risco de complicações tromboembólicas, muitos especialistas recomendam profilaxia farmacológica de tromboembolismo venoso para todos os pacientes hospitalizados com covid-19. (1)

Os antipiréticos utilizados são os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e o paracetamol. Inicialmente levantou-se a questão sobre uma possível associação entre o uso de AINEs e piores resultados com covid-19, mas até o momento não há evidência clínica sobre esta associação. (8)

Indivíduos imunodeprimidos possuem maior risco de desenvolver doença grave por covid-19, pelo que deve ser decidido caso a caso se devem ou não continuar com a medicação com os agentes imunomoduladores, como esteroides ou outros medicamentos imunossupressores indicados para condições pré-existentes antes do início da covid-19. Normalmente opta-se por continuar a medicação habitual. (1)

São utilizados fármacos antivirais e imunomoduladores, incluindo anticorpos monoclonais e policlonais, pelo potencial de alterar o curso da doença na fase inicial da infecção. Na fase mais tardia da infecção, anti-inflamatórios são benéficos para o controle da inflamação sistêmica. Ensaios clínicos demonstraram fortes evidências de benefícios clínicos e redução da mortalidade com o uso da dexametasona (anti-inflamatório glucocorticoide), remdesivir (antiviral, análogo de nucleótido), com ou sem uso concomitante do baricitinib (inibidor de JAK 1 e 2) e tocilizumab (anticorpo monoclonal contra o receptor de IL-6). O mesmo ensaio clínico demonstrou evidências de diminuição de hospitalizações ou morte nos pacientes com doença leve a moderada com o uso de molnupiravir (análogo de ribonucleósido oral), fármaco inibe a replicação do vírus. Pacientes com elevado risco de complicações e de doença severa podem beneficiar do uso destes medicamentos. (1)

O tempo de recuperação é afetado pela gravidade da doença, pelas comorbilidades pré-existentes do indivíduo e pela idade. A infecção sintomática leve a moderada, é uma síndrome aguda que se resolve em 2 semanas em cerca de 80% das pessoas. No entanto, na doença grave muitas vezes requerem mais tempo para recuperação, que pode demorar vários meses. Um subconjunto de indivíduos progride para um padrão recorrente ou persistente de sintomas, mais comumente incluindo fadiga, déficits cognitivos, tosse, dispneia ou dor torácica. Diversas consequências a longo prazo para a saúde mental são comuns, devido às medidas de saúde pública usadas para gerenciar a pandemia. (1)

2. Relação entre os Betacoronavírus e a sintomatologia neurológica

A maioria dos Betacoronavírus, tem propensão neuroinvasiva. (9) Vários dados em humanos e animais sugerem que os coronavírus podem ter efeitos neurotrópicos e afetar principalmente o tronco cerebral e o centro cardiorrespiratório medular. (10,11)

Nas epidemias causadas pelos vírus SARS-CoV em 2003 na China e MERS-CoV na Arábia Saudita, ocorreram relatos de sinais e sintomas neurológicos nos doentes infectados. (12) Decorreram estudos que comprovaram a invasão do SN por estes vírus, causando infecção cerebral e podendo desenvolver ou não doença neurológica. (12,13) O vírus SARS-CoV especificamente foi relatada como a causa de inúmeros tipos de doenças neurológicas, incluindo a síndrome de Guillain-Barré, AVC isquêmico e convulsões. (9)

Como SARS-CoV invade as células usando a ACE2, que tem expressão a nível das células respiratórias superiores ciliadas e pneumócitos tipo II, como também nas células do sistema nervoso central (neurónios e células gliais) e células endoteliais, levando à invasão direta do vírus no parênquima cerebral. (14,15)

Investigações demonstraram que o meio principal de invasão cerebral de vários vírus pode ser através da via olfativa, incluindo SARS-CoV, MERS-CoV e HCoV-OC43. Existem investigações experimentais em animais com evidências de que os coronavírus podem atingir o cérebro por meio da infecção pulmonar para o sistema circulatório, por transporte axonal e disseminação transneuronal das terminações nervosas olfativas e trigêmeas no epitélio nasal, e destes para os centros respiratórios medulares ou através dos órgãos circunventriculares (que normalmente não possuem uma BHE) e via gânglios da raiz dorsal e gânglios autônomos, ambos sem BHE. (12,16,17) Estudos confirmaram a replicação direta do SARS-CoV no tecido cerebral e a anatomia patológica do cérebro destes pacientes mostraram que o vírus estava presente no citoplasma de células corticais e dos neurónios hipotalâmicos. (18) As alterações anatomopatológicas do tecido cerebral em pacientes com encefalite causada por SARS-CoV incluíram necrose neuronal, hiperplasia de células gliais e infiltração de monócitos, edema cerebral e degeneração focal de neurónios. Além disso, por imunocoloração de cortes de tecido, eles mostraram que uma monocina induzida por interferon- Γ (Mig) foi expressa em células gliais juntamente com infiltração de monócitos/macrófagos CD68+ e linfócitos T CD3+ no parênquima cerebral. (19)

3. Relação entre o vírus SARS-CoV-2 e o sistema nervoso

O vírus SARS-CoV-2 é um patógeno respiratório, logo afeta principalmente o sistema respiratório, contudo com o aumento exponencial de casos no mundo, verificou-se que a infecção incluía também o envolvimento de outros órgãos, como os rins, trato gastrointestinal, coração e o cérebro. (20)

É evidente a afetação do sistema neurológico na infecção pela covid-19 por apresentar inúmeras patologias relacionadas a este sistema, durante a fase aguda com sintomas menos severos ou com a presença de complicações com evolução desfavorável, como também há evidências da permanência de um conjunto de sintomas após a resolução da infecção, que inclui alguns sintomas neurológicos. (20)

Os sintomas neurológicos mais frequentemente relacionados a covid-19, que também estão relacionadas a outras infecções respiratórias são: cefaleias, anosmia/hisposmia, ageusia/disgeusia. E as complicações neurológicas observadas são alteração do estado de consciência, acidente vascular cerebral (AVC), desmielização e distúrbios neuromusculares. Estes sintomas manifestam-se majoritariamente durante a fase aguda da covid-19 e são sintomas muitas vezes encontrados em pacientes hospitalizados e que podem ser atribuídos a outras doenças com quadro agudo grave associado a distúrbios respiratórios e metabólicos. (20)

Um estudo no Reino Unido em pacientes hospitalizados identificou as condições neurológicas mais comuns como anosmia (perda do olfato), AVC, delirium, encefalite, encefalopatia, síndromes psiquiátricas primárias e síndromes dos nervos periféricos. (21)

Com a subjetividade do início dos sintomas neurológicos em relação à infecção da covid-19, é sugerido diferentes mecanismos fisiopatológicos para a sua origem. Por exemplo, as complicações cerebrovasculares ocorrem concomitantemente ou até mesmo antes do início dos sintomas respiratórios, enquanto que as condições inflamatórias centrais e dos nervos periféricos manifestam-se em média 2 semanas depois, sugerindo que podem resultar de processos peri ou pós-infecciosos. (22)

Nos últimos tempos com a evolução da pandemia, foi constatado que um grupo de sintomas pode persistir por um longo período após a resolução da infecção, prejudicando o bem-estar e a qualidade de vida da população afetada pela doença. (20) Os sintomas neurológicos que fazem parte desta “Síndrome Long Covid” são os déficits cognitivos,

como a atenção prejudicada, dificuldade de memória, dificuldade em realizar tarefas do quotidiano, tempo de reação aumentado, síndrome disexecutiva e outros, como a cefaleia e fadiga constante. Distúrbios psiquiátricos como a depressão e a psicose são encontrados. (20)

Esta “*síndrome long covid*” caracterizada principalmente pela presença dos déficits cognitivos, desenvolve-se em grande número nos jovens com doença inicial leve, previamente saudáveis e fisicamente ativos. (20) As complicações neurológicas mais graves como AVC, são mais frequentes nos pacientes com idade mais avançada e comorbilidades associadas. Este grupo heterogéneo de sintomas coloca a questão se haverá uma predisposição nos indivíduos que acabam por desenvolver déficits cognitivos, se são consequência da infeção pelo SARS-CoV-2 ou se são decorrentes do agravamento de condições preexistentes.(20)

Sendo SARS-CoV-2 um vírus relativamente recente, ainda é incerto se haverá consequências neurológicas imprevistas ao longo do tempo. Com os mecanismos propostos para a fisiopatologia dos sintomas encontrados, como a neuroinflamação e lesão neuronal aguda, foi colocada a hipótese da possibilidade da infeção acelerar ou desencadear o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer ou doença de Parkinson. (20)

3.1. Mecanismos de invasão do vírus SARS-CoV-2 no sistema nervoso

Os mecanismos através dos quais o vírus SARS-CoV-2 utiliza para invadir o sistema nervoso, causando danos no cérebro e desenvolvendo sintomas neurológicos, ainda são amplamente discutidos. No entanto, através da identificação prévia da relação dos Betacoronavírus e o cérebro, foi possível a identificação de alguns destes mecanismos.

O SARS-CoV-2 invade as células através da enzima ACE2, um mecanismo comum com o vírus SARS-CoV. A ACE2 foi originalmente identificada em 2003 como o recetor para SARS-CoV e outros betacoronavírus. (23) Como o SARS-CoV-2 pode infetar o endotélio vascular de órgãos periféricos (rim, pulmão, coração e fígado), isso levanta a questão da interrupção da BHE por infeção direta do endotélio da vasculatura neuronal. (10)

Inicialmente especulavam-se dois principais mecanismos da invasão do SN pelo SARS-CoV-2: o primeiro por migração através da cavidade nasal e via olfativa e a segunda através da BHE.

No entanto, a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) nos pacientes infectados com covid-19 e que apresentam manifestações neuropsiquiátricas, quase falharam uniformemente em detectar o RNA viral por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa. Em vez disso, a preponderância de evidências do LCR e do tecido cerebral sugere que a ativação imunológica e a inflamação no SNC são os principais fatores de doença neurológica na covid-19 aguda. O exame de amostras do LCR de pacientes vivos revela neuroinflamação e respostas neuroimunes aberrantes durante a covid-19 aguda.(20)

3.1.1. Através da ligação da proteína S do vírus à ACE2

O vírus SARS-CoV-2, SARS-CoV e outros Betacoronavírus invadem o sistema nervoso através da proteína S, que liga a ACE2.(24)

O que determina o tropismo celular do vírus é a expressão da ACE2 na célula. Existe a distribuição da ACE2 em diferentes locais no cérebro e é amplamente expressa nos neurónios, astrócitos e oligodendrócitos. (24)

Após a ligação do vírus SARS-CoV-2 à ACE2, há transferência transsináptica do vírus de maneira axial retrógrada para atingir o sistema nervoso central. (24)

Quando o vírus atinge a fenda sináptica, a exocitose e endocitose mediadas por revestimento de membrana e o transporte de vesículas, resultam na transferência transsináptica do vírus de neurónio para neurónio e de neurónio para célula satélite. Além disso, o rápido transporte axonal intracelular retrógrado ou anterógrado que depende de microtúbulos fornece uma base estrutural para posterior transferência do vírus. (9)

A proteína S no virião maduro consiste em duas subunidades associadas não covalentemente: a subunidade S1 liga-se a ACE2 e a subunidade S2, que também inclui um peptídeo de fusão e outras maquinarias de mediação da fusão, ancora a proteína S à membrana. (1)

A ligação da ACE2 por proteínas de entrada viral induz mudanças conformacionais em ambas as subunidades que trazem o vírus e membranas celulares juntas, criando finalmente um poro de fusão que permite que o genoma viral alcance o citoplasma da célula. Na parte interna da subunidade S2, há o 'sítio S2' e o envolvimento da ACE2 pelo vírus expõe este sítio.(1)

As proteínas de entrada viral devem dobrar-se em uma estrutura energeticamente estável, e ainda deve passar por uma transição conformacional subsequente que fornece

energia suficiente para superar a repulsão natural entre o vírus e as membranas celulares. Portanto, a proteína S transita para um chamado estado metaestável, um estado propenso a transformação, para um estado de menor energia antes fusão da membrana. Esta transição da proteína S é ativada por meio de duas etapas de clivagem proteolítica após o envolvimento de ACE2. O primeiro ponto da clivagem está localizado no limite S1-S2, e o segundo está localizado no sítio S2' na subunidade S2. No caso do SARS-CoV-2, o limite S1-S2 é clivado pela furina na célula produtora do vírus, enquanto que a clivagem do sítio S2' ainda requer proteases de células-alvo. A entrada do vírus na célula é, portanto, dependente das proteases da célula-alvo e TMPRSS2 e catepsina L são as duas principais proteases envolvidas na ativação da proteína S. Como o TMPRSS2 é presente na superfície celular, a ativação da proteína S mediada por TMPRSS2 ocorre na membrana plasmática, enquanto que a ativação mediada por catepsina ocorre nos endossomos. (23)

Existem outras moléculas, apresentadas como “fatores de anexo”, porque potencializam a invasão celular do vírus, mas na ausência da ACE2 não conseguem realizar o transporte intracelular do vírus e levar a infecção das células. Estas moléculas são as lectinas do tipo C e dois membros da família de recetores da fosfatidilserina (TIM e TAM). As lectinas estão envolvidas no reconhecimento de uma ampla gama de patógenos e medeiam a adesão intercelular através do reconhecimento de glicanos na superfície do virião. Os recetores TIM e TAM potencializam a entrada de uma ampla gama de vírus envelopados por ligação à fosfatidilserina na membrana do virião. (1)

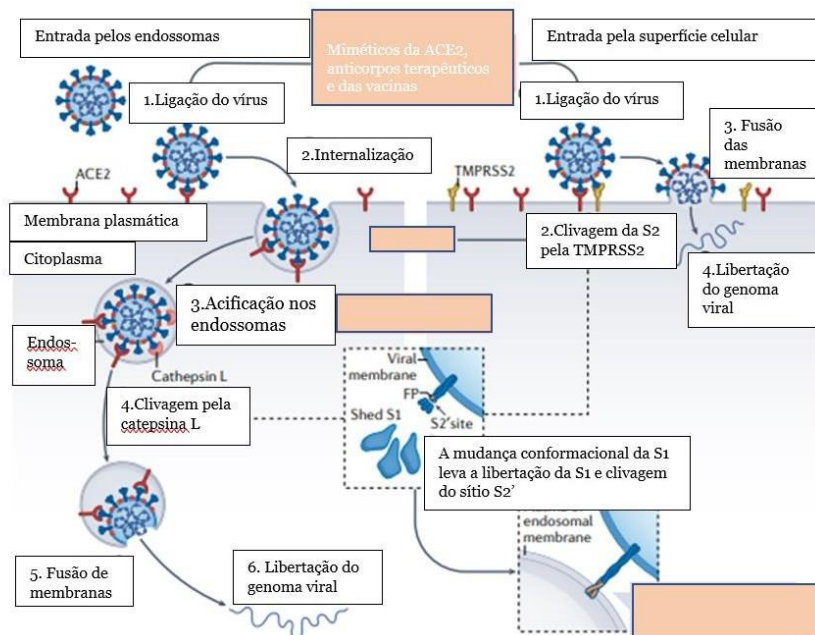


Fig.5. Mecanismo de invasão do vírus SARS-CoV-2 nas células através da ligação a ACE2 (Imagem adaptada do livro Harrison 21ª edição). (1)

3.1.1.1. Migração através da cavidade nasal e via olfativa

A via olfativa (formada pelas células olfativas no epitélio nasal, o nervo olfativo, o bulbo olfativo, o trato olfativo e o córtex olfativo) é considerada a potencial via de entrada do vírus SARS-CoV-2 no cérebro. No epitélio olfativo são encontradas células, como as sustentaculares e células-tronco, que têm nível elevado da ACE2 e TMPRSS2. Estas proteínas são consideradas essenciais para a entrada do SARS-CoV-2 nestas células, encontrando-se expressas tanto na membrana neuronal quanto no citoplasma, fornecendo um mecanismo de transferência transsináptica de SARS-CoV-2, seguindo desta forma a via olfativa e tendo como destino final o córtex olfativo.(9)

Foi realizado um estudo usando camundongos transgênicos para ACE2 humano para estimar a importância do receptor ACE2 no neurotropismo do vírus SARS-CoV-2. Neste estudo demonstraram que o vírus entra no cérebro através do bulbo olfativo e usa rápida disseminação transneuronal para atingir o córtex olfativo, os núcleos dos gânglios da base e do mesencéfalo (rafe dorsal), o núcleo motor dorsal do nervo vago, o núcleo do trato solitário e a área postrema, causando morte neuronal na ausência de encefalite. Um padrão semelhante de invasão cerebral foi demonstrado em cérebros humanos de pacientes com infecção por SARS-CoV. (9)

3.1.1.2. Tráfego através da Barreira Hematoencefálica (BHE)

A BHE é composta principalmente por células endoteliais, membrana basal vascular, pericitos, terminações nervosas dos astrócitos, micróglia e neurônios. Estas células atuam como ponte entre o parênquima cerebral e o sistema cerebrovascular, e são referidas como unidades neurovasculares (NVUs). As células endoteliais são unidas por junção de oclusão, proteínas e moléculas de adesão juncionais, limitando desta forma difusão extracelular e transcelular de moléculas no SNC. (25)

A BHE é considerada uma via de entrada do vírus SARS-CoV-2 no cérebro. Através da ligação do vírus à ACE2, o mecanismo molecular pelo qual o vírus atravessa a BHE e invade o cérebro, podem ser de duas formas: através das células endoteliais vasculares e através das células do sistema imunitário. A proteína ACE2 é extensamente expressa nas células endoteliais do sistema vascular em todo o corpo. (9)

Ocorre a transferência célula-célula do vírus, no entanto, o vírus não replica durante o processo de transferência entre as células endoteliais. A replicação viral é atrasada até

atingir suas células-alvo, como neurónios e células gliais, e liga-se a ACE2 antes de começar a replicar. (9)

As células do sistema imunitário funcionam como outra via para SARS-CoV-2 atravessar a BHE. Este mecanismo requer duas condições: as células do sistema imunitário que expressam ACE2 e as condições nas quais SARS-CoV-2 não replica. Células imunes, incluindo linfócitos, granulócitos e monócitos, todos expressam altamente ACE2. (9)

Estudos demonstraram que o SARS-CoV-2 invade os macrófagos com a ACE2 na superfície. Os macrófagos contendo vírus funcionavam utilizando um mecanismo de “cavalo de Troia” para migrar para outros locais como o SNC para replicação. Este estudo sugere que as células imunes infetadas são uma outra via que transporta o SARS-CoV-2 através da BHE no cérebro. Existe a possibilidade de que o SARS-CoV-2 possa usar células do sistema imunológico para espalhar-se por todo o corpo e atravessar a BHE, um processo muito parecido com o vírus da imunodeficiência humana. (9)

3.1.2. Através das células do sistema imunitário

O SII (Sistema Imune Inato) utiliza o PRR (Radrão de Reconhecimento de Recetores) para detetar a presença do vírus. São utilizadas duas estratégias para o reconhecimento deste vírus. Numa das estratégias células especializadas do sistema imune como as células dendríticas plasmacitoides detetam o genoma do vírus no endossoma através do TLR7 (Toll Like-Receptors 7), outros tipos de TLR's presentes noutras células também conseguem reconhecer o genoma do vírus, o TLR3 (presente numa variedade de células) e TLR8 (presente nas células mieloides). A outra estratégia envolve o reconhecimento do vírus dentro das células infetadas através dos RLR's (Recetores tipo RIG-I). A partir da ligação aos TLR's e RLR's são ativadas as vias de sinalização intracelular à montante levando a transcrição de IFNs, NF-kB, citocinas e quimiocinas. O vírus SARS-CoV-2 utiliza mecanismos que o permite escapar do SII, consequentemente níveis baixos de IFN são detetados nos pulmões e no sangue periférico. A secreção prolongada de IFN durante a fase final da covid-19 está relacionada a piores desfechos da doença, pela indução de quimiocinas e citocinas com recrutamento de infiltrados células inflamatórias. (26)

O papel do sistema imune adaptativo na infeção pelo SARS-CoV-2 é de produzir anticorpos para neutralizar o vírus através do bloqueio da proteína S, impossibilitando a sua ligação com a ACE2 e pode promover a ligação com o complemento. As células T

CD4+ e CD8+ reconhecem antígenos virais, como suas proteínas estruturais e não estruturais. (26)

O termo neuroinflamação corresponde à resposta inflamatória do SNC à lesão ou doença. Engloba as cascatas iniciadas pelas células do sistema imunitário, podendo elas serem células neuronais e não neuronais, todas direcionadas ao objetivo de proteger e preservar a integridade do SNC. Este mecanismo pode levar a uma resposta mal-adaptativa, podendo provocar danos no SNC.

Os mecanismos que podem levar a neuroinflamação são: a sinalização de citocinas periféricas para o SNC através das vias de sinalização imune-cérebro e/ou infecção direta do SARS-CoV-2 do SNC. A proteína S presente nos viriões maduros é alvo das células do sistema imunitário. Em alguns casos da covid-19 ocorre inflamação periférica patológica ou “tempestade de citocinas”, no entanto, em relação à infecção viral direta do SNC, não há evidências que suportam este mecanismo. (27,28)

Estudos de autópsia de pacientes com covid-19 aguda mostram infiltração de macrófagos, linfócitos T CD8+ em regiões perivasculares e ativação microglial generalizada em todo o cérebro. A análise de célula única do tecido cerebral também confirmou a infiltração de linfócitos T CD8+ e a ativação microglial, sem evidência de detecção de RNA de SARS-CoV-2 em células do parênquima cerebral. (3) A análise do LCR de pacientes infetados pelo SARS-CoV-2 mostra aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 e IL-12, que não é observado no plasma sanguíneo. Também há regulação positiva na expressão de genes regulados por interferon em células dendríticas, juntamente com células T ativadas e células natural killer (NK). Na fase subaguda seguinte, os pacientes com manifestações graves apresentam respostas de interferon diminuídas e marcadores de esgotamento de células T no LCR. (20)

Há a expansão clonal específica das células T e anticorpos que reconhecem epítopos da proteína S da SARS-CoV-2 no LCR, estes anticorpos reagem de forma cruzada com antígenos neuronais sugerindo a compartimentalização da resposta imune. (20)

As respostas imunes robustas, generalizadas e específicas do SARS-CoV-2 observadas no SNC são intrigantes na ausência de vírus prontamente detectáveis, sugerindo infecção transitória do cérebro muito cedo na doença ou baixas concentrações de antígeno viral no SNC. Além disso, a ativação sistêmica de células imunes pode levar à expressão aumentada de marcadores de superfície celular que facilitam o tráfego amplificado para o sistema nervoso, mesmo na ausência de antígenos no SNC. (3)

Os macrófagos residentes do cérebro são denominados de microglia e têm a função de regular o desenvolvimento cerebral, manter o network neuronal e de reparar lesões.

A microglia apresenta-se em dois estados: o estado em repouso, em que tem a função de vigilância do microambiente envolvente através da projeção e retração dos seus processos altamente móveis, e o estado ativo quando está na presença de lesões ou doença dentro do SNC. Durante a neuroinflamação, a microglia M1 polarizada produz citocinas pró-inflamatórias e moléculas neurotóxicas, como o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucinas (IL-6, IL-1 β), óxido nítrico (ON) e espécies reativas de oxigénio (ERO). Este estado pró-inflamatório contribui para a disfunção neuronal, enquanto a microglia M2 polarizada secreta mediadores anti-inflamatórios como a IL-10 e fator transformador de crescimento (TGF- β), que estão envolvidos na restauração da homeostase. A neuroinflamação induzida pela microglia tem papel significativo em vários tipos de distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos. (28)

Um estudo realizado com a subunidade S1 da proteína S recombinante do vírus SARS-CoV-2 demonstrou que a microglia BV2 é ativada por esta subunidade através do aumento de Iba-1, que é expressa principalmente pela microglia e aumentada pela ativação destas células. A ativação da microglia BV2 resulta no aumento da libertação de TNF- α , IL-6 e IL-1 β , marcadores da neuroinflamação. A ativação dos processos de neuroinflamação também aumentou a produção do ON mediada pela iNOS, proteína da microglia. O aumento de iNOS/ON está relacionada com uma ampla gama de distúrbios do SNC, incluindo doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla, epilepsia e enxaquecas.(28)

A ativação dos astrócitos também contribui para a neuroinflamação, que é ainda mais pronunciada quando a integridade da BHE está comprometida. De fato, o aumento da permeabilidade da BHE foi observado em pacientes com covid-19. Em tais cenários, é razoável supor que maiores proporções das populações microgliais e astrocíticas seriam ativadas devido à estimulação direta do TLR, e essa inflamação seria promovida por reduções no BDNF. (29)

O estudo demonstrou também o papel da ativação do NF- κ B na neuroinflamação induzida pela proteína S do SARS-CoV-2. O fator de transcrição do NF- κ B regula a síntese de múltiplos genes pró-inflamatórios, incluindo as citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6 e IL-1 β , como também a iNOS. A ativação da sinalização microglial de NF- κ B medeia a síntese de mediadores pró-inflamatórios na microglia através da capacidade da subunidade S1 da proteína S de promover a fosforilação citoplasmática da subunidade p65 e I κ b. Estes efeitos foram bloqueados pelo inibidor de NF- κ B, BAY11-7082. O BAY11-7082 consegue inibir a produção do TNF- α , IL-6, IL-1 β e iNOS/NO na microglia BV2, demonstrando o envolvimento do NF- κ B na neuroinflamação induzida pela proteína S. (27) O inflamassomo NLRP3 pode contribuir para a libertação de citocinas como IL-1 β

na hiperinflamação induzida pela SARS-CoV-2. Na microglia, a ativação do NLRP3 pela ATP extracelular resulta na ativação da caspase-1, que cliva os precursores de IL-1 β e IL-18 para gerar IL-1 β e IL-18 ativos, resultando na neuroinflamação e piroptose. Deste modo, a subunidade S1 da proteína S ativa o inflamassomo NLRP3 e aumenta a atividade da caspase-1 na microglia-BV2, aumentando assim a produção IL-1 β . Estes efeitos são atenuados pelos inibidores do NLRP3, CRID3 e BAY11-7082. (27) A subunidade S1 também é capaz de ativar o p38 MAPK. O estudo demonstrou que com a inibição do p38, pelo seu inibidor (SKF 86002) ocorre a inibição simultânea do aumento da produção de TNF- α e IL-6, sugerindo deste modo o envolvimento do p38 MAPK no efeito pró-inflamatório da microglia-BV2. (27) Este estudo acredita na possibilidade da ativação pela subunidade S1 de sinais à montante que podem ativar ambos a sinalização do NF- κ B e MAPK na microglia. Foram conduzidos experimentos para explorar os potenciais mecanismos envolvidos nesta dupla ativação. Os experimentos demonstraram um aumento na expressão do TLR4 pela S1. Um inibidor da sinalização do TLR4 (TAK 242), inibiu o aumento da produção de ambos TNF- α e IL-6, demonstrando assim o envolvimento do padrão de reconhecimento do recetor (PRR) na neuroinflamação induzida pelo S1. Foi proposto através destes resultados que a neuroinflamação induzida pela S1 na microglia é mediada através da ativação de NF- κ B e p38 MAPK, possivelmente pela ativação do TLR4. (27) Outra investigação injetou de forma intravenosa a subunidade S1 da glicoproteína S do vírus SARS-CoV-2 em ratos e após 5 dias foi encontrado a sua associação com células endoteliais no cérebro juntamente com a ativação de mediadores pró-inflamatórios (caspase-3, IL-6, TNF e a proteína do complemento C5b-9). A subunidade S2 também foi injetada, mas não detetada no cérebro e não induziu a síntese de mediadores pró-inflamatórios nas células endoteliais do cérebro. A subunidade S1 também causou danos nas células endoteliais do cérebro sugerindo que S1 pode ser capaz de induzir DAMPS (*Damage-associated molecular patterns*). (26,27) Estes resultados sugerem que as proteínas virais, independentemente do vírus SARS-CoV-2, podem entrar no cérebro e funcionarem como PAMPS (*Pathogen-associated molecular pattern*) e/ou DAMPS para eliciar respostas imunes neuroinflamatórias. (26,27).

3.2. Mecanismos após invasão do SARS-CoV-2 nos neurónios

Após a invasão do SARS-CoV-2, quando finalmente chega ao seu destino, replica-se rapidamente e depois usa seus mecanismos únicos para causar morte celular ou

comprometimento funcional. Replicação viral rápida, dano celular direto, e ativação do sistema imunológico e mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, são as prováveis causas dos sintomas agudos da covid-19 e podem explicar as sequelas de longo prazo da infecção por SARS-CoV-2. (9)

3.2.1. Vias mitocondriais

As mitocôndrias são as principais organelas celulares das células eucarióticas, são responsáveis pelo processo de respiração celular. Desta forma, mantêm a normal função, dinâmica e a homeostase celular.

O comprometimento funcional das mitocôndrias celulares resulta em apoptose celular, necrose ou disfunção da célula. O genoma do SARS-CoV-2 integra-se na matriz mitocondrial do hospedeiro, resultando em uma interação vírus-mitocôndria que leva à replicação do vírus e aumento da carga viral e transcritos de RNA SARS-CoV-2 com a capacidade de suprimir a resposta imune e promover a replicação do vírus. Eventualmente, as células infetadas, incluindo neurónios, podem sofrer necrose, apoptose ou disfunção devido ao estresse oxidativo e influxo de íões de cálcio, com função mitocondrial prejudicada. A necrose e a apoptose das células hospedeiras infetadas podem reduzir a sobrevivência do vírus, mas simultaneamente esses efeitos resultam em danos ao SNC. (9)

3.2.2. Autofagia

O vírus utiliza dos seus meios de sobrevivência para atingir replicação e disseminação máximas. No período de incubação, o vírus mantém a integridade das células hospedeiras infetadas por meios ainda desconhecidos e, desta forma, impede o início do programa de autofagia e apoptose destas células, garantindo a libertação de um maior número de viriões possíveis.

Com a continuação da infecção, o número de autofagossomos aumenta. Um maior número de autofagossomos é recrutado nas células hospedeiras infetadas para a ativação da apoptose ligada à autofagia, com o objetivo de cortar o circuito de replicação do vírus. Portanto, especula-se que o vírus faça o possível para retardar a formação e agregação de autofagossomos nas células hospedeiras infetadas no início da infecção para usar o tempo disponível para replicar. O vírus, por sua vez, passa a promover a formação acelerada e

a agregação de autofagossomos para ativar a apoptose, utilizando os remanescentes celulares apoptóticos como portadores para acelerar a disseminação viral. (9)

3.2.3. Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)

A ACE2 regula a função cerebral normal estimulando a atividade do fator neurotrófico derivado do cérebro. O BDNF desempenha um papel crítico na atenuação da ativação microglial e da inflamação neuronal, e baixos níveis de BDNF estão associados ao comprometimento cognitivo.

Sabe-se agora que o SARS-CoV-2 diminui a atividade de BDNF mediada por ACE2, possivelmente por atuar como um antagonista competitivo da angiotensina-II por meio da ligação da proteína S- ACE2. Independentemente do mecanismo pelo qual o SARS-CoV-2 inibe a ACE2, é provável que a redução resultante do BDNF cause comprometimento cognitivo. Além disso, a permeabilidade da BHE pode ser aumentada pela IL-6, que pode promover a ativação microglial ao aumentar os efeitos das citocinas séricas no SNC. (29)

4. Manifestações clínicas neurológicas da covid-19

As manifestações neurológicas da covid-19 envolvem o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso periférico (SNP) e a musculatura esquelética.

As manifestações do sistema nervoso mais frequentes na fase aguda da covid-19 incluem: cefaleias, diminuição da capacidade de resposta, fadiga, mialgias, anosmia, hiposmia, hipogeusia e disgeusia. Estes sintomas podem ser indicadores de potencial envolvimento neurológico em pacientes com covid-19. (12)

Insuficiência respiratória, manifestação letal do covid-19 e responsável por milhões de mortes em todo o mundo, é provavelmente de origem neurogênica e pode resultar da invasão viral do par craniano I (nervo olfativo), progredindo para a área do córtex cerebral que constitui o centro do olfato (rinencéfalo), para os centros respiratórios do córtex cerebral e do tronco encefálico.

Doença cerebrovascular, em particular acidentes vasculares cerebrais isquêmicos de grandes vasos, e menos frequentemente trombose venosa cerebral, hemorragia do parênquima cerebral e hemorragia subaracnoidea, geralmente ocorrem como parte de um estado trombótico induzido por ligação viral aos recetores ACE2 no endotélio, causando endotelite generalizada, coagulopatia e trombozes arterial e venosa.

Existem relatos isolados de convulsões, encefalopatia, meningite, encefalite e mielite.(12)

As manifestações neurológicas da covid-19 são altamente variáveis e podem ocorrer antes do diagnóstico ou como uma complicação da infecção viral. Os pacientes que apresentavam sintomatologia neurológica como complicação da covid-19 são os mesmos pacientes com quadro clínico mais grave, com sinais vitais anormais na admissão hospitalar e com marcadores inflamatórios e de coagulopatia elevados. Neste grupo tiveram mais casos de alteração do estado de consciência, lesões cerebrais isquêmicas e convulsões em comparação com os pacientes com sintomatologia neurológica logo no quadro inicial da covid-19. (30)

4.1. Cefaleias

A cefaleia é uma manifestação comum nas infeções respiratórias, sendo ela um dos sintomas neurológicos mais frequentes nos doentes com covid-19. (31)

Cerca de metade dos pacientes infetados pelo vírus SARS-CoV-2 são afetados por este sintoma durante a fase aguda. Normalmente este sintoma é mais comum em pacientes jovens e pacientes com doença leve a moderada, não hospitalizados. E também em pacientes com cefaleia primária anteriormente diagnosticada e naqueles com outros sintomas neurológicos durante a fase sintomática da covid-19 (anosmia, ageusia e mialgias). (32)

Na fase sintomática da covid-19, a cefaleia é geralmente um dos primeiros sintomas a manifestarem-se, podendo ser o único sintoma da doença. Nos pacientes com cefaleia primária já diagnosticada (enxaqueca, cefaleias tipo tensão, entre outras), os pacientes relatam como tendo características diferentes do habitual, embora sendo semelhantes em alguns aspetos às cefaleias de tensão e enxaquecas, sendo de início insidioso, bilateral, de intensidade moderada a severa e de qualidade do tipo pressão ou aperto, podendo estar associadas a fotofobia, fonofobia, náuseas e vômitos. (32)

Nesses casos de infeção leve a moderada, podemos considerar que a cefaleia está associada à infeção sistémica. De acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias, a cefaleia associada a infeção sistémica é: “cefaleia de duração variável causada por infeção sistémica, habitualmente acompanhada por outros sintomas e/ou sintomas clínicos de infeção”. (33)

Os mecanismos envolvidos na cefaleia causada pelo SARS-CoV-2 podem ser explicados pela ação direta do microrganismo, com envolvimento das células do sistema nervoso central, do sistema imunitário e endoteliais, concomitantemente com mediadores inflamatórios, ou pelo efeito da febre e pelos pirógenos endógenos e exógenos. Existem também os mecanismos indiretos causadores da cefaleia como a desidratação, inflamação sistémica, hipoxia e distúrbios metabólicos. (31,33)

A cefaleia pode surgir de forma secundária às complicações neurológicas da covid-19, como doença cerebrovasculares, encefalite, hipertensão intracraniana e meningite. Há a possibilidade de distinguir estes casos mais graves de cefaleias associadas a covid-19 através da presença de sinais de alarme, como cefaleia de início súbito, cefaleia provocada pela manobra de valsalva, cefaleia progressiva, associada ao exame neurológico anormal (com exceção de anosmia e mialgia), resistente à terapêutica e associada a convulsões. Na suspeita de cefaleia com maiores complicações neurológicas,

é aconselhado a requisição de mais exames complementares de diagnóstico, como a punção lombar com análise do LCR e exames imagiológicos do cérebro. (32)

A cefaleia persistente associada à covid-19, pode ser classificada como NDPH (*New Daily Persistent Headache*). A NDPH é definida como cefaleia crónica despoletada por uma doença aguda e é descrita pela Classificação Internacional de Cefaleias como sendo persistente desde o início agudo, ocorre de forma diária, não apresenta características únicas, tendo características tanto de cefaleias tipo tensão quanto de enxaquecas. (33,34)

Critérios de diagnóstico da NDPH, segundo ICHD: (33)

- a. Cefaleias persistentes que cumprem os critérios B e C da Sociedade Internacional de Cefaleias 2018.
- b. Início distinto e recordado, com a dor tornando contínua e incessante dentro de 24 horas;
- c. Presença da cefaleia por período maior de 3 meses;
- d. Não preenche critérios de outros diagnósticos da ICHD-3.

4.2. Alteração da consciência e delirium

A alteração da consciência deve-se à diminuição quantitativa da vigília, com alteração da capacidade de manter o estado de alerta e coerência do pensamento. A avaliação do estado de consciência faz-se através do GCS (*Glasgow Coma Scale*), que avalia a resposta ocular, verbal e motora.

Dois estudos relataram que a ocorrência da alteração da consciência verificava-se mais comumente em casos graves e possivelmente fatais, dos que tiveram resolução com recuperação total. (12)

Chen e colegas, estudaram os sintomas iniciais em uma coorte de 113 mortes por covid-19 em comparação com 161 pacientes que se recuperaram; (35)

Alteração da consciência em casos fatais	Alteração da consciência entre aqueles que se recuperaram
22%	1%

Tabela 1. Resultados da presença da alteração de consciência nos doentes que vieram a falecer e nos doentes que recuperaram da covid-19, estudo conduzido por Chen e colegas. (35)

Mao e colegas, estudaram em 214 pacientes infetados pelo SARS-CoV-2, 126 com doença leve a moderada e 88 com doença severa. (36)

Consciência prejudicada nos pacientes com doença severa (88)	Consciência prejudicada nos pacientes com doença leve a moderada (126)
14,8%	2,3%

Tabela 2. Resultado da alteração de consciência nos doentes com doença severa e em doentes com doença leve a moderada, estudo conduzido por Mao e colegas. (36)

O delirium é um distúrbio neuropsiquiátrico caracterizado por um estado confusional agudo, associado frequentemente com declínio funcional e sofrimento. É a manifestação da encefalopatia aguda e pode ser denominada por lesão cerebral aguda, distúrbio cerebral agudo e alteração do estado mental. Os pacientes com maior risco de delirium são aqueles que apresentam maiores vulnerabilidades como a idade avançada, exposição a fatores de stress como a infecção e certos medicamentos. (37)

A definição de delirium de acordo com a DMS-V é: “alteração aguda no estado mental com curso flutuante de desatenção, distúrbios de consciência e pensamentos desorganizados”. (37)

O delirium na unidade de cuidados intensivos (UCI) inclui distúrbios flutuantes na atenção e na cognição que se desenvolvem em um curto período e não são devido a um distúrbio neurocognitivo pré-existente. O delirium demonstrou estar associado a piores resultados em pacientes com quadro clínico grave, com internações hospitalares mais longas, levando a um aumento do risco de sequelas cognitivas de longo prazo, distúrbios neuropsiquiátricos e morte. (37,38)

O delirium em paciente sem diagnóstico prévio de demência pode sugerir perda cognitiva subjacente e pode resultar em danos cognitivos como a própria demência. Os pacientes previamente diagnosticados com demência, quando desenvolvem o delirium, têm um declínio significativo comparando com os doentes sem déficits cognitivos subjacentes. Distúrbios cognitivos pré-existentes diminuem o limiar para a instalação do delirium, o que explica o motivo dos pacientes com demência serem mais predispostos a sua incidência.(37)

A identificação de uma causa orgânica é importante no diagnóstico de delirium porque ajuda a diferenciar o delirium de psicose, que é um distúrbio psiquiátrico de causa não orgânica. As causas subjacentes que contribuem para a manifestação do delirium podem

variar em cada paciente e normalmente ocorre a alteração da homeostase do cérebro, havendo uma interação entre a predisposição do indivíduo e as mudanças que ocorrem na doença aguda, com alteração dos neurotransmissores cerebrais. A idade, os distúrbios metabólicos, distúrbios hidroeletrólíticos, uremia, insuficiência hepática, hipoxia e hipercapnia e condições neurológicas como AVC's, encefalopatia, meningite, lesões cerebrais, entre outras causas, podem levar ao seu desenvolvimento. Neurotransmissores como a acetilcolina, serotonina, GABA e dopamina estão alteradas no delirium (37)

Foram desenvolvidas ferramentas que permitem o diagnóstico de delirium de forma eficiente e são eles a CAM (*confusion assessment method*) e a 4-AT (*Rapid Clinical Test for Delirium Detection*). A ferramenta de diagnóstico mais utilizada é a CAM e temos a versão original, curta e da UCI.(37)

Dos pacientes com SDRA internados na UCI pela doença covid-19, 84% pode vir a desenvolver características neurológicas, principalmente manifestações delirantes. (38)

Helms e colegas, investigaram a incidência do delirium e outros sintomas neurológicos nos pacientes da UCI do hospital universitário de Strasbourg. Foram incluídos no estudo 150 pacientes internados na UCI, com idade média de 62 anos e 10 pacientes (6,7%) foram excluídos por uso permanente de bloqueadores neuromusculares.

Dos 140 pacientes, houve incidência de delirium (com uma combinação de distúrbios de cognição agudos e de consciência), estado de agitação apesar da perfusão de sedativos e neuropilépticos e sinais do trato corticoespinal. (38)

Alterações neurológicas	Total de pacientes (140)
Delirium	118 pacientes (84,3%)
Agitação	88 pacientes (62,8%)
Sinais do trato corticoespinal	89 pacientes (63,6%)

Tabela 3. Resultados da incidência de delirium, estudo conduzido por Helms e colegas. (38)

Foi utilizado o score CAM-ICU em 122/140 pacientes (87,1%), 4 pacientes não puderam ser avaliados por não falarem francês e 14 pacientes faleceram sem serem pontuados (RASS – 4/– 5). Delirium foi diagnosticado em 97/122 pacientes (79,5%) com base em CAM-ICU positivo pelo menos uma vez durante a internação na UCI. (38)

Tipo de Delirium	Total de pacientes diagnosticados com delirium no CAM-ICU (97 pacientes)
Delirium hiperativo	84 pacientes (86,6%)
Delirium hipoativo	13 pacientes (13,4%)

Tabela 4. Resultados dos tipos de delirium nos pacientes diagnosticados com delirium no CAM-ICU, estudo conduzido por Helms e colegas. (38)

Com a descontinuação dos bloqueadores neuromusculares, um estado de agitação (RASS + 3/+ 4) foi avaliado por pelo menos 1 dia em 84 dos 122 pacientes avaliados com CAM-ICU e nos 4 não avaliados pelo CAM-ICU (88 pacientes/126, 69,8%). Essa agitação exigiu o uso prolongado de agentes neurolépticos e sedativos durante uma média de 5 dias, impedindo o desmame da ventilação e responsável pela extubação acidental em 11/140 pacientes (7,9%) (38)

Foi realizado RM cerebral em 28 pacientes, que demonstrou aumento dos espaços subaracnoideos em 17/28 (60,7%), anormalidades da substância branca no parênquima cerebral em 8 pacientes e anormalidades na perfusão em 17/26 pacientes (65,4%), 42 EEG realizados demonstraram padrões inespecíficos com diminuição da atividade cerebral, principalmente na região frontal, o exame do LCR demonstrou padrão inflamatório em 18/28 pacientes. (38)

Portanto, a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 está frequentemente associada ao delirium, levando a sedação sustentada e ventilação mecânica, com pior prognóstico. (38)

4.3. Alterações do olfato e paladar

Anosmia e hiposmia referem, respetivamente, a ausência e a diminuição da capacidade de sentir cheiro. Ageusia e disgeusia é a incapacidade de sentir gosto normalmente ou à alteração dessa capacidade. (12)

Em várias infecções virais ocorrem estes distúrbios do olfato e do paladar, inclusive sendo os agentes mais comuns os outros tipos de coronavírus, como também os rinovírus, vírus parainfluenza e Epstein-Barr vírus (EBV). A alteração do olfato pode ocorrer através da inflamação da mucosa nasal com rinorreia também presente. (39) Na covid-19, estes sintomas são frequentes nos pacientes infetados, e normalmente ocorrem sem a associação de rinorreia e congestão nasal, sendo esta forma não semelhante ao que ocorre com os outros agentes. (39) A partir deste sintoma surgiu a

hipótese de que o vírus SARS-CoV-2 invade o sistema nervoso através da via olfativa, sendo assim, a via olfativa poderia indicar o potencial neurotrópico da covid-19. (40)

A insuficiência respiratória em casos graves da covid-19 pode ser explicado através do neurotropismo viral do vírus, invadindo o nervo olfativo (nervo craniano I), a área olfativa do cérebro, o tronco cerebral levando a este desfecho. (12,40)

A YO-IFOS (*Young-Otolaryngologists of the International Federation of Otorhinolaryngological Societies*) conduziu um estudo epidemiológico internacional, com um total de 417 pacientes, os dados clínicos foram colhidos dos hospitais de diferentes cidades e países da Europa para caracterizar os distúrbios olfativos e do paladar dos pacientes infetados com covid-19. Dos 417 pacientes, 357 (85,6%) apresentavam alteração olfativa e 342 pacientes tiveram alteração do paladar. (39)

Alteração olfativa	Total dos pacientes (357)
Anosmia	79,6%
Hiposmia	20,4%

Tabela 5. Resultado das alterações olfativas, estudo conduzido pela YO-IFOS (39)

Alteração gustativa	Total dos pacientes (342)
Ageusia	78,9%
Disgeusia	21,1%

Tabela 6. Resultado das alterações gustativas, estudo conduzido pela YO-IFOS. (39)

Dos 247 pacientes com infecção clinicamente resolvida o distúrbio olfativo persistia em 63% dos casos e de 59 pacientes com infecção curada 44% teve uma taxa de resolução rápida destes distúrbios. (39)

4.4. Doença cerebrovascular

As investigações realizadas mostraram uma relação entre o vírus SARS-CoV-2 e o aumento de risco de eventos trombóticos, como o tromboembolismo venoso e arterial. Este aumento é associado ao exacerbado estado pró-inflamatório, hipóxia, imobilização e coagulação intravascular disseminada (CID), com anormalidades dos d-dímeros e das plaquetas, aumentando desta forma o risco de doença cerebrovascular. (12,41)

Os AVC's isquêmicos e hemorrágicos são considerados possíveis complicações neurológicas em pacientes com quadro clínico severo a crítico da covid-19. Geralmente estes pacientes apresentam fatores de risco como idade avançada e comorbilidades que condicionam o sistema vascular, como a hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo e antecedentes de AVC anterior ou AIT. (36,41)

Foi determinado que o vírus SARS-CoV-2 liga-se ao recetor ACE2 nas células endoteliais, causando uma resposta inflamatória massiva aumentando a vasoconstrição e causando danos nas extremidades dos órgãos, levando a isquemias. Esta ligação do SARS-CoV-2 ao recetor ACE2 nas células endoteliais pode explicar a patogénese das hemorragias do parênquima cerebral e subaracnoidea nos pacientes com covid-19. Esta ligação pode resultar na destruição destes recetores, comprometendo a integridade da BHE e diminuindo os recetores, tendo assim um impacto negativo no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), afetando a regulação da pressão arterial. (42)

O SARS-CoV-2 está relacionado com um estado de hipercoagulabilidade. A inflamação pulmonar progride para a tempestade de citocinas nos casos mais severos. A covid-19 aguda pode causar vários tipos de quadros clínicos desde assintomáticos até quadros mais severos evoluindo para a morte, frequentemente a doença pode envolver o sistema homeostático. A inflamação pulmonar severa pode causar danos na vasculatura pulmonar e desenvolver trombos pulmonares durante o curso da doença. Há uma elevada incidência de tromboembolismo venoso (TEV) em doentes hospitalizados com covid-19, principalmente os com quadro clínico severo. A incidência de complicações trombóticas é relativamente alta em pacientes com covid 19 na UCI. Os que tiveram monitorização com eco doppler dos membros inferiores demonstraram alta incidência de trombose venosa profunda (TVP), e apesar da administração da trombofilaxia a incidência continuava alta. (43)

O efeito pró-coagulante do vírus parece ser o resultado das respostas inflamatórias exacerbadas encontradas na covid-19 e do dano endotelial. Pacientes com pneumonia causada pela covid-19 apresentam a coagulação anormal, com níveis de fibrinogénio e d-dímeros aumentados, e frequentemente trombocitopenia ligeira. Um grupo de pacientes com covid-19 pode apresentar tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) anormal. O aPTT diminuído está frequentemente relacionado com o aumento do Fator VIII (FVIII), como resposta da fase aguda. Em pacientes com quadro clínico severo, há probabilidade do desenvolvimento de CID, com aumento ligeiro do TP e aPTT. O fibrinogénio tende a permanecer normal ou aumentado, é um achado anormal. (43)

Na covid-19 há um padrão não clássico da CID, diferente da CID clássica encontrada na sépsis bacteriana ou trauma. Há, portanto, um prolongamento mínimo do aPTT e/ou TP, a trombocitopenia ligeira (com contagem plaquetária entre $100-150 \times 10^9 /L$), e é rara a presença de hipofibrinogenemia e hiperfibrinogenemia é incomum. Foram encontradas três fases da coagulopatia associada a covid-19: fase 1, com aumento dos d-dímeros, fase 2, com aumento dos d-dímeros associado ao prolongamento ligeiro do TP/INR e aPTT e trombocitopenia ligeira e fase 3, com análises laboratoriais progredindo para a CID clássica.(43)

A trombocitopenia detetada nos pacientes com covid-19 é geralmente ligeira (contagem de plaquetas entre $100-150 \times 10^9 /L$) e é encontrada maioritariamente nos pacientes com doença severa, em 58–95% dos casos. A trombocitopenia é ligeira provavelmente pela ação do mecanismo compensatório, com o aumento da produção das plaquetas em resposta às alterações de coagulação e à inflamação sistêmica. Trombocitopenia severa é raramente relatada nos casos de covid-19. Os mecanismos envolvidos na trombocitopenia estão relacionados ao consumo excessivo, relacionado ao dano endotelial e formação de agregados plaquetários (possivelmente por formação de microtrombos na vasculatura pulmonar), mas também há a hipótese da supressão da produção pela medula óssea e clearance pelas células do sistema imunitário. Estudos demonstraram que os pacientes com trombocitopenia têm um valor de volume plaquetário médio (VPM) relativamente maior do que os pacientes com covid-19, mas sem trombocitopenia. Um aumento do VPM indica a presença de plaquetas “novas” na circulação, em resposta a trombocitopenia, exceto nos casos congênitos de distúrbios da plaqueta. Portanto, há presença de plaquetas reticuladas na circulação, ou seja, plaquetas imaturas, que têm maior volume e o tamanho das plaquetas correlaciona-se com o número de recetores na membrana e ATP que têm um potencial homeostático aumentado. (43)

Estudos relataram que pacientes com quadro clínico severo da covid-19 apresentavam contagem plaquetária menor em relação aos doentes sem quadro clínico severo. E doentes não sobreviventes apresentavam ainda menores valores de contagem plaquetária.(43)

A pneumonia pela covid-19 está associada a disrupção do endotélio, pelo dano direto do vírus e/ou ativação endotelial pelas citocinas. Este dano leva a expressão do fator tecidual e ativação da cascata de coagulação. Estes eventos agravam a oxigenação, causando hipoxia local, que por sua vez leva a mais danos endoteliais, estabelecendo desta forma a um circuito de feedback tromboinflamatório positivo. O endotélio danificado ou ativado leva a libertação do fator von Willebrand (vWF), que pode ligar-se

às plaquetas e levar a formação de microtrombos. Foi relatado o aumento do vWF e FVIII nos pacientes com covid-19.

Os pacientes com covid-19 têm tipicamente níveis elevados de fibrinogênio e d-dímeros. Os d-dímeros refletem a formação de trombos de fibrina e fibrinólise. O aumento marcado dos d-dímeros na covid-19 reflete a ativação da coagulação pela virémia e a “tempestade de citocinas”.

Há um aumento dos marcadores sanguíneos de inflamação e coagulação nos pacientes com covid-19 e AVC, sugerindo que a inflamação endotelial e a coagulopatia contribuem para esses eventos. De fato, a disfunção vascular sistêmica pode caracterizar a covid-19 aguda grave e tem o potencial de contribuir para manifestações de falência de sistemas de órgãos e inflamação sistêmica naqueles mais gravemente doentes. É plausível que formas subtis de disfunção vascular generalizada, incluindo microangiopatia trombótica (coágulos sanguíneos microscópicos) no cérebro, possam levar a sintomas neurológicos mesmo na ausência de acidente vascular cerebral clinicamente aparente. Além disso, o exame de RM de alto campo do tecido cerebral demonstra danos microvasculares em estruturas plausivelmente relacionadas a manifestações neurológicas da covid-19, consistentes com ativação endotelial e lesão vascular generalizada observada em outros órgãos. (20)

Foi demonstrado que o SARS-CoV-2 causa infecção de células endoteliais e endotelite; assim, a endotelite vascular sistêmica promove vasoconstrição, edema e um estado pró-coagulante com importantes implicações relevantes para o AVC cerebrovascular. (44,45) O endotélio vascular é um órgão parácrino, endócrino e autócrino ativo, indispensável para a regulação do tônus vascular e a manutenção da homeostase vascular. A disfunção microvascular endotelial leva à vasoconstrição com subsequente isquemia do órgão, inflamação com edema tecidual associado e um estado pró-trombótico. A disfunção endotelial também é um fator importante para a aterosclerose. (45,46)

Um estudo em Wuhan nos pacientes com AVC e sem AVC evidencia os seguintes resultados: valores da proteína C-reativa (PCR) e d-dímeros, marcadores de inflamação. No caso de d-dímeros, também de eventos trombóticos e CID encontravam-se maiores em pacientes que tiveram AVC do que em casos sem AVC. (20)

Pacientes com AVC	Pacientes sem AVC
Valores de PCR média = 51,1 mg/L, variação = 1,3–127,9 mg/L	Valores de PCR 12,1 mg/L, 0,1–212,0 mg /EU
Valores de D-dímeros média = 6,9 mg/L, faixa = 0,3–20,0 mg/L	Valores de D-dímeros 0,5 mg/L (faixa = 0,1–20,0 mg/L)

Tabela 5. Resultado dos marcadores de inflamação e coagulação (PCR e d-dímeros) nos pacientes com e sem AVC.

Mao e colegas, realizaram um relatório onde descreveram 214 pacientes com covid-19 aguda em Wuhan, incluindo 58,9% (idade média de 58,7 anos) casos graves e 41,1% (idade média de 49,9 anos) pacientes não graves. No total, 78 pacientes (36,4%) tiveram acometimento neurológico, ocorrendo mais frequentemente no grupo de doença grave. Seis pacientes (2,4%) tiveram doença cerebrovascular aguda, sendo 5 deles casos graves (5,5%) que ocorreram 9 dias após o início (intervalo = 1–18 dias). A tomografia computadorizada (TC) do cérebro confirmou 4 acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e 1 hemorragia cerebral. O AVC afetou mais mulheres (6/11) que eram significativamente mais velhas ($71,6 \pm 15,7$ anos) em comparação com $52,1 \pm 15,3$ anos no grupo sem AVC; mais fatores de risco vascular estavam presentes, incluindo história de hipertensão arterial, diabetes e doença cerebrovascular prévia. (36)

4.5. Encefalopatia, meningite e encefalite

A encefalopatia é um distúrbio encefálico em uma ou várias de suas funções (alteração da consciência, crise convulsiva, quadro confusional e déficits focais agudos), causada por uma doença sistêmica, habitualmente reversível.(47)

A encefalite é a inflamação do parênquima cerebral, com afetação encefálica habitualmente focal, com ou sem envolvimento meníngeo, por diferentes causas (infeciosa, inflamatória, autoimune, paraneoplásica, etc.). Clinicamente caracteriza-se pela presença de febre, cefaleias e sintomas de disfunção encefálica (confusão, convulsões, déficits motores, entre outros). O diagnóstico efetua-se mediante neuroimagem, análises laboratoriais, EEG e punção lombar para a análise do LCR. (47,48) A meningite é a inflamação das meninges (habitualmente a aracnóide), com causas semelhantes às da encefalite e clínica sugestiva de envolvimento neuronal, mas

sem características de envolvimento focal, exceto se envolvimento concomitante do parênquima cerebral. Nos casos de envolvimento simultâneo do parênquima cerebral, denomina-se de meningoencefalite.

Existem pelo menos três tipos de encefalite/encefalopatia induzida pela covid-19. A encefalite viral causada pela infecção direta do vírus no SNC, a encefalopatia induzida pela inflamação sistêmica, com rápido início de sintomatologia neuropsiquiátrica e a encefalite autoimune, que desenvolve-se depois de um certo período de tempo após a infecção. (49) Existem poucos relatos de meningite ou encefalite com demonstração de SARS-CoV-2 no LCR ou no cérebro. A TC cerebral não mostrou edema cerebral ou lesões. O LCR mostrou 10 células mononucleares e 2 polimorfonucleares por μ /L. O RT-PCR do LCR foi positivo por SARS-CoV-2, mas o teste de swab nasofaríngeo foi negativo. A RM cerebral mostrou imagens DWI/FLAIR hiperintensas no lobo temporal medial direito e no corno inferior do ventrículo direito, consistentes com encefalite e ventriculite. (49)

A Sociedade Espanhola de Neurologia (SEN) conduziu um estudo retrospectivo, descritivo e observacional de um total de 232 pacientes com sintomatologia neurológica, dos quais 51 dos pacientes com quadro clínico compatível com encefalopatia e encefalite (21,9%). Destes 51 pacientes, 30 eram do sexo masculino (58,8%) e 21 do sexo feminino (41,2%), com idade média de 69,1 anos. Antecedentes neurológicos foram encontrados em 15 pacientes (29,4%), destacando 4 pacientes (7,8%) com antecedentes de epilepsia, 4 pacientes (7,8%) com declínio cognitivo em diferentes graus e outros 4 pacientes (7,8%) com AVC's prévios. (47)

Um total de 49 estudos relataram 109 casos de encefalites em pacientes com covid-19. Foram realizadas punção lombar em 104 pacientes, pelo menos uma vez e 54 destes pacientes apresentavam pleocitose na análise do LCR. RM anormal foi descrita em 75 pacientes, sem um padrão e extensão da lesão específico, mas afetando predominantemente os lobos temporal e frontal. Alguns casos apresentam micro-hemorragias ou lesões isquêmicas subtis em várias regiões. Foram observadas em 24 casos alterações simétricas em ambos os hemisférios cerebrais, outros apresentavam alterações assimétricas ou unilateral. A TC-CE foi anormal em 27,8% dos casos e EEG em 90,2% dos pacientes examinados. (50)

4.6. Convulsões

É questionado a associação da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e o aumento de risco da recorrência ou o desenvolvimento das convulsões. A infecção expõe o paciente a condições que apresentam riscos para a ocorrência de episódios de convulsões, como a febre, hipóxia e sépsis. Pacientes com o curso da doença mais severo, com possíveis complicações como a encefalopatia hipóxica, eventos cerebrovasculares e neuroinflamação exuberante, podem levar ao desenvolvimento de convulsões agudas. (51)

Estudos recentes sugeriram que pacientes com distúrbios neurológicos pré-existent, incluindo a epilepsia, durante a covid-19 podiam levar a exacerbação dos problemas neurológicos e a doença covid-19 severa. (52) Fatores externos ao vírus podem contribuir para esta exacerbação, como a falta ou a diminuição da qualidade de acompanhamento médico e o declínio da saúde mental durante o período da quarentena. (52)

A apresentação da convulsão “de novo” nos indivíduos com não é uma manifestação comum, no entanto, pode apresentar-se de várias formas como focal-motor, tónico-clónica, mal-epilético e estado epilético não convulsivo. Exceto nos indivíduos com doença covid-19 severa e alterações no seu estado mental. (52)

A ILAE (*International League Against Epilepsy*) estabeleceu uma força tarefa para a covid-19, fornecendo informações e achados importantes entre a doença e as convulsões. Nos pacientes com epilepsia, a infecção e a febre, no geral, podem aumentar a frequência e a severidade das convulsões. Em relação às novas convulsões existem ainda poucos relatos. (51)

Para além das condições provenientes de uma infecção, levantou-se a questão sobre mecanismos intrínsecos do vírus SARS-CoV-2 que possam induzir a incidência das convulsões. Através da ligação a ACE2 e a invasão do vírus na célula, pode existir uma regulação positiva dos componentes do SRAA no hipocampo nos pacientes com ELT (epilepsia do lobo temporal). A função da ACE afeta o sistema cinina-caliceína, os recetores B1 e B2 das cininas são amplamente expressos no hipocampo dos pacientes com ELT. (51) Estudos mostram evidências de um efeito pró-convulsivante da angiotensina II, como também evidências da indução dos recetores AT1 e AT2 em regiões específicas do cérebro. O recetor AT1 está relacionado com efeitos pró-inflamatórios e vasoconstritores. Uma regulação negativa da ACE2, a enzima responsável pela conversão da angiotensina II em angiotensina, durante a infecção pelo SARS-CoV-2 pode contribuir para o aumento da suscetibilidade das convulsões, fazendo com que a angiotensina seja

processada pela ACE. Os IECA como enalapril podem reduzir a severidade da epilepsia nestes doentes. (51)

Além disso, a neuroinflamação contribui para o impacto da sinalização inflamatória no limiar da convulsão e a Il-6 está associada com a ocorrência de convulsões febris.(51)

4.7. Tosse crónica

A tosse é um dos sintomas mais comuns da covid-19 na fase aguda, no entanto a tosse pode persistir por semanas ou meses após a infeção pelo vírus SARS-CoV-2 e muitas vezes é acompanhada da fadiga crónica, déficits cognitivos, dispneia entre outros sintomas. (53)

A tosse persistente após a infeção pelo vírus SARS-CoV-2, é um dos sintomas mais reportados por pacientes após a covid-19, independentemente do quadro clínico durante a sua fase aguda. (53)

Durante a fase aguda da covid-19, a tosse foi reportada em cerca de 60-70% dos pacientes sintomáticos. A tosse, em conjunto com a anosmia, ageusia, fadiga e perda de apetite, formam um quadro clínico inicial altamente sugestivo da infeção por SARS-CoV-2. Um estudo demonstrou que o período de tempo do início da infeção até o aparecimento da tosse era de um dia, e que a tosse persistia por cerca de 19 dias. Em 5% dos pacientes a tosse persistiu por um período de tempo maior, 4 semanas ou mais.(53)

A presença concomitante de tosse, anosmia e ageusia sugere um mecanismo neuro inflamatório na patogénese da covid-19. Sendo o reflexo da tosse mediado pelo nervo vago, interações entre o vírus e o nervo vago através da via aérea, com consequente neuroinflamação, representa os potenciais primeiros eventos para a iniciação da tosse.(53)

No manejo inicial de pacientes com tosse crónica pós-covid, é importante a exclusão de causas patológicas e estruturais, como dano fibrótico no parênquima pulmonar ou dano nas vias aéreas. A fibrose pulmonar pode aumentar o reflexo sensitivo da tosse em resposta da estimulação mecânica da parede torácica. (53)

O neurotropismo do vírus, neuroinflamação e a neuromodulação causada pelo vírus no nervo vago sensorial ou no encéfalo podem ser os mecanismos subjacentes da tosse crónica encontrada em alguns pacientes infetados previamente pela covid-19. (53)

O reflexo dá-se pela ativação de terminações nervosas periféricas sensitivas do nervo vago, levando a informação ao núcleo solitário do cérebro e o núcleo trigêmeo na medula espinhal, para além de envolver um controle consciente mínimo. Na tosse crónica, há o conceito da hipersensibilidade, que envolve a sensibilização das vias da tosse pela amplificação dos sinais aferentes para o cérebro. (53)

Portanto, os mecanismos neuronais da hipersensibilidade são importantes no desenvolvimento da tosse crónica pós-covid. A hipótese apresentada é que o vírus SARS-CoV-2 infeta os neurónios sensitivos através da ligação a ACE2, levando a neuroinflamação e interações neuro imunes como mecanismos da hipersensibilidade da tosse. (53)

O gene da ACE2 é encontrado no gânglio da raiz dorsal dos neurónios sensitivos no gânglio torácico, alguns destes neurónios inervam os pulmões. A expressão da ACE2 foi notavelmente encontrada num conjunto de neurónios nociceptivos que expressam CALCA (*calcitonin related polypeptide alpha*) ou P2RX3 (*purinergic receptor P2X3*), e subtipos comparáveis de neurónios do gânglio sensitivo do nervo vago são importantes para a indução da tosse. Alguns neurónios sensitivos do nervo vago, incluindo os que estão envolvidos no reflexo da tosse, possuem um fenótipo molecular semelhante aos neurónios do gânglio da raiz dorsal, o que pode levar a conclusão que os neurónios sensitivos do nervo vago expressam a ACE2. (53)

A neuroinflamação é induzida pela “tempestade de citocinas” e ativação das células da microglia. No SNP, as células envolvidas na imunidade inata podem invadir os neurónios e causar inflamações, alterando a atividade dos neurónios sensitivos e induzindo a tosse de uma forma persistente, uma outra forma, é através ligação das partículas virais e os TLR presentes nos neurónios sensitivos, levando a abertura dos TRP (*Transient receptor potential channels*), oferecendo um mecanismo de interação direta entre o patógeno e os neurónios, que potencialmente altera a atividade normal do neurónio independentemente da invasão do vírus nas células. (53)

Sendo assim, a tosse crónica idiopática após covid-19, descrita como síndrome de hipersensibilidade da tosse, possui características de hipersensibilidade central e periférica. Este mecanismo é suportado pela imagiologia funcional do cérebro com estimulação das vias aéreas com agonista TRPV1, capsaicina, que demonstraram um aumento da atividade neuronal no cérebro dos indivíduos com esta síndrome. (53)

5. Déficits cognitivos

5.1. Função cognitiva

O córtex cerebral contém aproximadamente 20 bilhões de neurónios espalhados por uma área de 2,5 m². As áreas sensoriais e motoras primárias constituem 10% do córtex cerebral. As restantes áreas são agrupadas por áreas seletivas de modalidade, heteromodais, paralímbicas e límbicas, coletivamente conhecidas como córtex de associação. O córtex de associação medeia os processos integrativos que servem à cognição, emoção e comportamento. (1)

Cinco redes de grande escala definidas anatomicamente são mais relevantes para a prática clínica: (1) uma perisilviana dominante esquerda rede para linguagem, (2) uma rede parietofrontal dominante à direita para orientação espacial, (3) uma rede occipitotemporal para reconhecimento facial e de objetos, (4) uma rede límbica para memória episódica e modulação emocional e (5) uma rede pré-frontal para o controle executivo da cognição e comportamento. (1)

Os lobos frontais podem ser subdivididos em componentes motor-pré-motor, pré-frontal dorsolateral, pré-frontal medial e orbitofrontal. Os termos síndrome do lobo frontal e córtex pré-frontal referem-se apenas aos últimos três desses quatro componentes. Estas são as partes do córtex cerebral que apresentam maior expansão filogenética em primatas, especialmente em humanos. As áreas pré-frontal dorsolateral, pré-frontal medial e orbitofrontal, juntamente com as estruturas subcorticais com as quais estão interconectadas (ou seja, a cabeça do caudado e o núcleo dorsomedial do tálamo), formam coletivamente uma rede de larga escala que coordena aspetos da cognição e do comportamento humano. (1)

A fadiga refere-se à experiência subjetiva de cansaço físico e mental, falta de energia, fraqueza muscular, reações lentas, sonolência e déficit de concentração. (1,54) No contexto da medicina clínica, a fadiga é praticamente definida como dificuldade em iniciar ou manter atividade mental ou física voluntária. (1)

5.2. Déficits cognitivos

Os déficits cognitivos, juntamente com a fadiga, dispneia e sintomas psiquiátricos, fazem parte da clínica da “Síndrome Long Covid” ou “Sequelas Pós-Aguda da Infecção pelo SARS-CoV-2”, conhecida como PASC. Segundo a OMS, é uma condição que ocorre em indivíduos com provável infecção pelo vírus SARS-CoV-2, usualmente três meses do início da infecção com sintomas persistentes de duração de, pelo menos, dois meses e sem outro diagnóstico provável. A *American Centers for disease Control and Prevention* define a síndrome como uma ampla gama de novos problemas de saúde experienciados pelos pacientes quatro semanas ou mais da infecção da covid-19. (26,55)

No “*brain fog*”, como são denominados os sintomas do espectro cognitivo, os sintomas mais frequentemente encontrados são a perda de memória, dificuldade de concentração e síndrome disexecutiva. Estes déficits cognitivos têm uma apresentação complexa e de duração variável. (55,56)

Na infecção pelo vírus SARS-CoV-2 há a apresentação de déficits cognitivos durante a fase aguda e após a fase aguda. Os déficits cognitivos encontrados durante a fase aguda estão muitas vezes relacionados com a gravidade do quadro clínico e relacionam-se com confusão e delirium, muitas vezes encontrados nestes pacientes. Após a resolução da fase aguda, os indivíduos muitas vezes acabam por desenvolver déficits cognitivos com queixas subjetivas ao longo do tempo. Esta afetação da função cognitiva não está implícita apenas nestes pacientes que tiveram um quadro clínico mais severo, com idade mais avançada e possivelmente com algum tipo de déficit cognitivo prévio. Aproximadamente 81% dos sobreviventes da SDRA apresentam déficits cognitivos e após três meses, 40% destes doentes apresentavam déficits cognitivos ligeiros e 26% tinham déficits cognitivos moderados. (57) Relatos de casos e séries de casos exploraram a cognição e relataram pontuações baixas em funções executivas, atenção, memória e fluência verbal durante a fase aguda da covid-19. (58) As alterações mentais agudas são uma das síndromes clínicas associadas a covid-19 e é definida como a alteração aguda na personalidade, comportamento, cognição e consciência. A encefalite viral foi identificada em alguns pacientes com covid-19, e está relacionada com o desenvolvimento de perdas cognitivas agudas e sequelas persistentes. (56)

Uma revisão sistemática de 57 estudos com 250.351 pacientes previamente diagnosticados com covid-19 com critérios de inclusão para PASC, demonstrou que a idade média dos pacientes que desenvolveram PASC era de 54.4 anos, 56% eram do sexo

masculino e 79% foram hospitalizados durante a fase aguda da covid-19. Aos 6 meses, 54% destes pacientes apresentam pelo menos um sintoma da PASC. Os pacientes não hospitalizados que desenvolveram PASC eram principalmente mulheres de idade média. Numa vigilância de 445 pacientes da covid-19 não hospitalizados na Dinamarca, 36% dos participantes sintomáticos reportaram sintomas persistentes, como a fadiga, dificuldade de memória e de concentração, com um seguimento de 4 semanas ou mais. (26) Estes sintomas têm um grande impacto na funcionalidade e na qualidade de vida.

5.3. Efeito da gravidade da doença nos déficits cognitivos

Inicialmente desconfiava-se que os pacientes com quadro clínico severo, com SDRA e submetidos à ventilação mecânica apresentavam uma maior suscetibilidade de desenvolver déficits cognitivos. No entanto, um estudo realizado para associar quadros severos da covid-19 e déficits cognitivos em pacientes com SDRA e tratados com ventilação mecânica na UCI, não encontrou correlação entre as pontuações de funções cognitivas nas escalas de MoCA (Montreal Cognitive Assessment) e de FAB (Frontal Assessment Battery) e a ventilação mecânica. As alterações cognitivas encontradas na fase aguda da covid-19 estavam relacionadas com as alterações sistêmicas encontradas na doença crítica. (59) Outro estudo realizado em pacientes hospitalizados com gravidade da doença moderada a severa e com dependência funcional um mês após a alta, constatou que os pacientes que foram submetidos à ventilação mecânica tiveram um melhor desempenho cognitivo do que aqueles que receberam oxigenoterapia. O primeiro grupo de pacientes apresentou desempenho significativamente superior em funções visuoespaciais/executivas, memória de curto e longo prazo, abstração e orientação. Tal acontece provavelmente porque os pacientes com SDRA submetidos a terapia intensiva sofriam menos de hipóxia cerebral e, portanto, apresentavam menos sequelas cognitivas do que aqueles tratados com ventilação não invasiva. (58)

Um estudo transversal investigou a incidência de déficits cognitivos em pacientes jovens pós-covid-19 e com quadro clínico ligeiro a moderado. Foram recrutados 18 pacientes (idade média de 42,2 anos) com 20-105 dias (média de 85 dias) após a recuperação da covid-19, com quadro clínico ligeiro a moderado e foi testado juntamente com outro grupo de dez indivíduos saudáveis de idade média de 38,4 anos. Foi utilizado a escala TICS-M (Entrevista telefônica modificada para o estado cognitivo), com uma pontuação total de 50 pontos e foram testados quatro domínios (1. orientação, 2. memória de curta e longa duração, 3. atenção e memória semântica, 4. compreensão e repetição, linguagem e concentração). Os pacientes pós-covid-19 tiveram pontuações mais baixas no TICS-M

(média de 38.83/50 pontos) em comparação com os controlos (média de 45.8 /50). Os domínios mais afetados foram memória de curta duração, atenção e concentração/linguagem. Dos 18 pacientes, 14 tiveram déficits cognitivos ligeiros e com pior performance do TICS-M. As queixas dos pacientes mais reportadas foram: 50% (9 pacientes) com déficits de atenção, 44% (8 pacientes) com déficits de memória de curta duração, 27,8 % (5 pacientes) dificuldades em encontrar palavras, 16,7% (3 pacientes) fadiga, 11% (2 pacientes) com mudanças de humor severas e 5,6% (1 paciente) com falta de energia, fobia e pensamentos incoerentes. Este estudo tentou encontrar preditores da incidência dos déficits cognitivos, mas verificaram que o número de sintomatologia somática, a gravidade do quadro clínico da covid-19, a idade e o sexo são independentes do desenvolvimento destes déficits. Os marcadores inflamatórios, como a PCR, ferritina, d-dímeros e níveis de Il-6 durante a fase aguda não são preditores significativos do desenvolvimento dos déficits cognitivos. (60)

Da mesma forma, Miskowick e colegas investigaram a frequência, a severidade e o padrão dos déficits cognitivos 3-4 meses pós-covid-19. Foram incluídos no estudo 29 pacientes previamente hospitalizados pela covid-19, não foi encontrada nenhuma associação entre a gravidade do quadro clínico da covid-19 e os déficits cognitivos. A gravidade foi avaliada em termos de duração da hospitalização, oxigenoterapia durante a hospitalização ou outros marcadores de gravidade. No entanto, encontraram correlação entre o comprometimento cognitivo global e a síndrome disexecutiva com a gravidade dos sintomas respiratórios e o deterioramento da função pulmonar. Além disso, níveis mais altos de d-dímeros correlacionaram-se com pior memória verbal e velocidade psicomotora. (61)

De acordo com os estudos apresentados, os sintomas cognitivos inicialmente relacionavam-se principalmente com doentes com quadro clínico severo que provavelmente sofreram hipoxia e necessitaram de ventilação mecânica, mas eles também são encontrados nos pacientes jovens com quadro clínico ligeiro a moderado, deste modo, o desenvolvimento dos déficits cognitivos não está relacionado com a severidade da doença. (55)

5.4. Mecanismos subjacentes aos déficits cognitivos na covid-19

As hipóteses para o desenvolvimento da PASC, incluindo os déficits cognitivos são: 1. antígenos virais ou vírus persistentes e RNA viral nos tecidos levando a uma inflamação

crónica, 2. o desencadeamento da autoimunidade após infeção viral aguda, 3. disbiose do microbioma e 4. dano tecidual não reparável. As proteínas virais do SARS-CoV-2 e/ou RNA foram detetados em vários órgãos, como o trato respiratório, o coração, os rins, o trato gastrointestinal, nódulos linfáticos e cérebro. (26) É encontrado nível aumentado do NLC (cadeia leve do neurofilamento) no soro dos pacientes infetados por SARS-CoV-2, o que indica dano cerebral na covid-19, apesar da ausência do vírus. (57)

Outras condições que podem contribuir para o desenvolvimento da PASC são: o peso psicológico causado durante a pandemia (elevada mortalidade, quarentena, distanciamento social, etc.), como também as intervenções médicas, principalmente a ventilação mecânica. (56)

Estudos demonstraram que algumas citocinas inflamatórias, incluindo IL-6, TNF- α e IL-1 β , estão aumentadas nos pacientes com PASC. Os interferões, IFN- β e IFN- λ 1 permanecem aumentados 8 meses após a infeção nos pacientes com PASC comparando com grupos de controlo. Combinações de IFN- β , PTX3, IFN- γ , IFN- λ 2/3 e IL-6 foram associadas com PASC com elevada precisão. (26)

O vírus SARS-CoV-2 invade o SNC e ativa respostas imunes no cérebro podendo alterar a sinalização neuronal e morte celular causando distúrbios da conectividade neuronal. Os marcadores inflamatórios elevados na fase aguda não foram relacionados com a incidência dos déficits cognitivos, portanto uma desregulação crónica do metabolismo do SI e a composição das citocinas diferente da encontrada na fase aguda, podem ser a base do processo subjacente da PASC. Estudos realizados in vitro demonstraram que estas citocinas podem ativar mecanismos de resposta ao stress, que interrompe a plasticidade sináptica, função da memória e neurogénese hipocampal. (60,62,63) A resposta inflamatória crónica por estímulos do vírus persistentes, pode causar danos insidiosos dos tecidos com alteração da sinalização dos neurónios. (64)

Um estudo longitudinal revelou características temporais da carga viral e respostas imunes. Foram encontrados três tipos de perfis que influenciam a evolução e a severidade da covid-19. O tipo 1 é caracterizado por níveis baixos de citocinas pró-inflamatórias e aumento dos genes de reparação tecidual presentes na doença moderada com eventual recuperação. O tipo 2 e 3 são caracterizados por citocinas pró-inflamatórias elevadas (o tipo 3 apresentava um maior aumento), presentes na doença severa e eventual morte. A carga viral aumentada estava altamente associada com IFN α , IFN γ e TNF. Estes achados sugerem possível papel patológico associado a defesa imunológica do hospedeiro. As análises dos fatores solúveis no plasma demonstraram diferença na composição dos fatores imunes dos pacientes com covid-19, tendo marcadores preditivos

precoces e diferentes dinâmicas entre os diferentes tipos de respostas imunes nos desfechos da doença moderada e severa. Foi observada uma correlação entre as citocinas relacionadas com a via de inflamação, com liberação principalmente das citocinas IL-1 β e IL-18. (62)

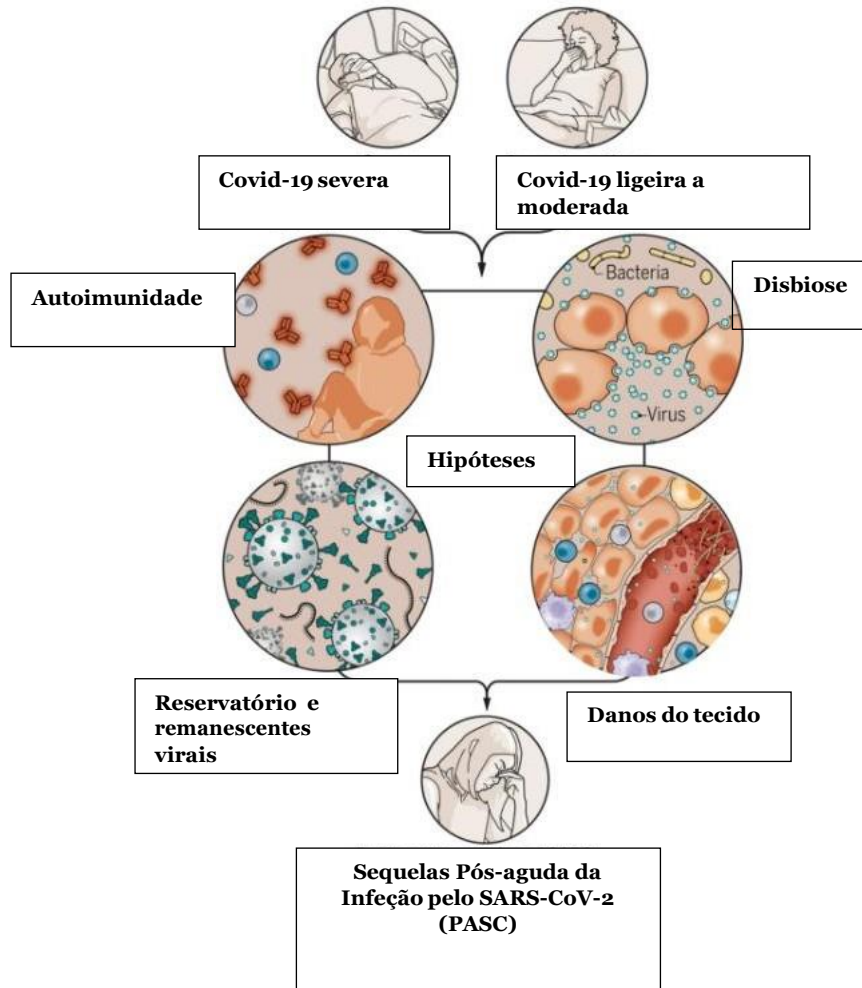


Fig.6. Imunologia da PASC. Imagem adaptativa do artigo “*The immunology and Immunopathology of COVID-19*”, Revista Science. (26)

5.5. Sequelas neurológicas após a fase aguda da infecção por SARS-CoV-2: déficits cognitivos e fadiga

Como já vimos anteriormente, evidências crescentes sugerem que alguns pacientes exibem uma plétora de sintomas neurológicos duradouros após a resolução da fase aguda da infecção pelo vírus SARS-CoV-2, que fazem parte da PASC. Uma síndrome disexecutiva sugestiva de envolvimento do lobo frontal estabelece-se, com alterações de

atenção, orientação, memória, comportamento, linguagem, percepção e movimentos mal-organizados sob comando. (12,58) A função executiva é um termo abrangente de gestão de processos cognitivos, que compreende a capacidade de pensamento que leva ao planeamento, razão, resolução de problemas, manejo da vida quotidiana, memória de trabalho e raciocínio. As áreas cerebrais envolvidas nesta capacidade estão interconectadas e influenciadas pelas atividades de várias regiões cerebrais e algumas áreas estão associadas com a emoção e stress. (65)

5.6. Domínios cognitivos mais afetados na PASC

Já foram realizadas investigações com o objetivo de definir os domínios cognitivos mais afetados na PASC. De seguida iremos analisar os resultados de estudos transversais e de caso-controle que demonstram quais são estes domínios. (58)

Um estudo transversal em 179 pacientes com doença covid-19 moderada a severa hospitalizados no departamento de pneumologia ou UCI, com idade média de 57 anos, reportou que 58,7% apresentava critérios para déficits cognitivos moderados e 18,4% apresentava déficits cognitivos severos 2 meses após a infeção. Foram utilizadas ferramentas para avaliar a aprendizagem, memória de curta e longa duração, fluência verbal e memória de trabalho (função executiva). Os domínios cognitivos mais afetados foram memória de curta duração e fluência verbal semântica. (66)

Domínios afetados	Déficit moderado	Déficit severo
Aprendizagem/ memória de curta duração	38%	11,2%
Memória de longa duração	11,8%	2,8%
Fluência verbal semântica	34,6%	8,4%
Memória de trabalho	6,1%	1,1%

Tabela 8. Resultados do estudo transversal avaliando domínios cognitivos de Mendez e colegas. (66)

Um estudo de caso-controle realizado por Triana e colegas investigou os domínios cognitivos mais afetados em 42 pacientes, com idade compreendida entre 18-42 anos, previamente infetados pela covid-19 utilizando MoCA, comparando com 100 indivíduos saudáveis. Foi avaliada a função visuoespacial, fluidez fonética, abstração verbal, memória de curto prazo, concentração, memória de trabalho e orientação espacial e

temporal. Os resultados sugerem uma diminuição do rendimento cognitivo nos indivíduos com covid-19, particularmente a memória, a atenção e abstração. As diferenças encontradas no rendimento cognitivo dos pacientes com covid-19 prévia e indivíduos saudáveis demonstraram ser estatisticamente significativas. (67)

Domínios cognitivos	Pacientes covid-19 (42)	Indivíduos saudáveis (100)
Função visuoespacial	4,23 (0,947)	4,25 (0,989)
Atenção sustentada	0,88 (0,331)	0,90 (0,302)
Atenção	4,51 (1,381)	5,07 (1,166)
Memória	1,78 (1,388)	2,78 (1,567)
Abstração	1,41 (0,706)	1,71 (0,574)

Tabela 9. Resultado do estudo caso-controle avaliando os domínios cognitivos de Triana e colegas. (67)

Um estudo previamente relatado, realizado por Woo e colegas em 18 pacientes jovens após covid-19 com idade média de 42,2 anos e com doença ligeira a moderada. Dos 18 pacientes, 14 tiveram déficits cognitivos ligeiros e com pior performance do TICS-M. Demonstrou que os domínios mais afetados através da escala TICS-M foram memória de curta duração, atenção e concentração/linguagem. (60)

Déficits cognitivos	Porcentagem dos pacientes que relataram os déficits
Atenção	50%
Memória de curta duração	44%
Dificuldades em encontrar palavras	27,8%

Tabela 10. Resultado do estudo transversal avaliando os domínios cognitivos de Woo e colegas. (60)

Um estudo transversal, realizado por Becker e colegas, em 740 pacientes com covid-19 com idade superior a 18 anos e idade média de 49 anos e sem histórico de déficits cognitivos prévios. Os domínios cognitivos avaliados foram a atenção, memória de trabalho, função executiva e a linguagem através de medidas neuropsicológicas válidas. Os domínios cognitivos mais afetados foram, por ordem decrescente, a memória de curta duração, seguida da memória de longa duração, fluência categórica e velocidade de

processamento.(68) Pacientes hospitalizados apresentavam déficits de atenção, função executiva, fluência categórica e de memória (a curto e longo prazo). (68)

Déficits cognitivos	Porcentagem
Velocidade de processamento	18% (133 pacientes)
Função executiva	16% (118 pacientes)
Fluência fonética (linguagem)	15% (111 pacientes)
Fluência categórica	20% (148 pacientes)
Memória de curta duração	24% (178 pacientes)
Memória de longa duração	23% (170 pacientes)

Tabela 11. Resultado do estudo transversal avaliando os domínios cognitivos de Becker e colegas.

5.7. Lobo frontal e função executiva

Há evidências de que o vírus pode preferencialmente e diretamente atacar os lobos frontais do cérebro, como sugerido pela síndrome disexecutiva e a alteração do comportamento em alguns casos. Métodos complementares de diagnóstico confirmaram a afetação dessa região do cérebro pela infecção. A RM evidenciou hipoperfusão do lobo frontotemporal, no EEG foram encontradas ondas lentas na região frontal, e hipometabolismo na região frontal pelo 18 FDG-PET. (69)

5.8. Circuitos neuronais envolvidos na síndrome disexecutiva

Déficits cognitivos estão presentes nos distúrbios psiquiátricos, são um dos “*hallmarks*” do envelhecimento e fazem parte do quadro clínico das doenças neurodegenerativas. Estas alterações podem ser explicadas por uma via subjacente comum, uma vez que foi encontrada a alteração do circuito inibitório GABA nos déficits cognitivos. Investigações realizadas em humanos identificaram as alterações que afetam o circuito GABA nos distúrbios cerebrais e no envelhecimento, com alteração deste circuito, reduz-se a atividade neuronal e celular com consequências na cognição. (70)

Existe uma disrupção dos processos corticais relacionados com a degeneração do circuito GABA inibitório intracortical dentro do córtex motor cerebral em diversos distúrbios neurológicos, como a esclerose múltipla, encefalopatia hepática, esclerose lateral

amiotrófica, que experienciam também fadiga profunda, demência frontotemporal, onde a síndrome disexecutiva é uma das características da doença. (71) A concentração de GABA no córtex frontal está relacionada com a memória de trabalho. (72)

O neurotransmissor GABA (*Gamma-aminobutyric acid*) é o principal neurotransmissor inibitório e tem função fundamental no sistema nervoso central do corpo humano. Ele está envolvido em quase todo o processamento e codificação neuronal no cérebro humano. Influencia diretamente os potenciais de membrana através de recetores GABA-A iônicos e modula a atividade neuronal de curto e longo prazo via recetores GABA-B acoplados à proteína G, modificando a plasticidade sináptica e da rede. (72)

Diferentes tipos de déficits cognitivos encontram-se afetados pela concentração intracortical do neurotransmissor GABA no córtex frontal. A neuroinflamação provocada pelo vírus SARS-CoV-2 pode ser a causa dos distúrbios do circuito inibitório GABAérgico intracortical. Outro mecanismo causador pode ser a diminuição dos neurónios colinérgicos excitatórios que projetam para os interneurónios GABAérgicos da área motora (M1). (71)

Uma investigação realizada por investigadores italianos utilizou a EMT (Estimulação Magnética Transcraniana) para a investigação da integridade funcional de circuitos inibidores intracorticais dentro do córtex motor primário (M1) num grupo de pacientes que recuperam da covid-19 com complicações neurológicas e que apresentavam fadiga e a síndrome disexecutiva como sequelas duradouras. O estudo apresentou evidência de importante declínio neurofisiológico dos circuitos GABAérgicos intracorticais em pacientes que recuperaram da covid-19 com várias manifestações neurológicas e que apresentavam fadiga e síndrome disexecutiva. O estudo ainda aponta que houve uma redução da inibição dentro da área do córtex motor. (71)

Uma outra investigação examinou a relação entre a concentração de GABA no córtex frontal e occipital e a função cognitiva no contexto de envelhecimento cognitivo normal. Utilizaram como método de triagem o MoCA, um instrumento de rastreio cognitivo muito sensível. O MoCA avalia muitos domínios cognitivos como a atenção, memória de trabalho, memória verbal, fluência, etc. Muitos destes domínios fazem parte da função executiva, o que torna este instrumento ideal para a avaliação de distúrbios do córtex frontal. Como resultado, esta investigação demonstrou que quanto maior a idade, maior eram as alterações apresentadas na ativação frontal e nas funções cognitivas mediadas frontalmente. Portanto, conseguiram demonstrar uma relação entre as concentrações de GABA na região frontal do córtex e a performance cognitiva no MoCA. (72)

Conclusão

Ao longo desta dissertação, verificamos que o vírus SARS-CoV-2 tem influência direta na sintomatologia neurológica desenvolvida no decurso e após a resolução da fase aguda da doença. O vírus através da ACE2 infeta as células que a expressam, as células endoteliais cerebrais, neurónios, gliais, astrócitos. Para além disso, a inflamação sistémica, com libertação de citocinas e ativação das células do sistema imunitário cerebral levam ao desenvolvimento da neuroinflamação.

A neuroinflamação é a base de inúmeras das patologias apresentadas na covid-19, desde cefaleias, convulsões, encefalites e encefalopatias. Para além disso, o estado pró-inflamatório contribui para coagulopatias, com desfechos menos favoráveis ou com o desenvolvimento de microtrombos afetando o normal funcionamento cerebral.

O neurotropismo do vírus, pela ligação direta a ACE2, está envolvida nas alterações do olfato e paladar e tem efeito no desenvolvimento da SDRA.

Na PASC verificamos que um dos mecanismos envolvidos é a inflamação crónica, com aumento da secreção de interferões e citocinas diferentes das da fase aguda, levando a uma desregulação do circuito inibitório GABA, afetando os inúmeros domínios cognitivos, principalmente a função executiva e memória de curto prazo.

Com isso, chegamos a conclusão que o vírus SARS-CoV-2 tem relação com o sistema nervoso e os principais mecanismos subjacentes ao desenvolvimento destes distúrbios neurológicos são: através da ligação direta do vírus com a ACE2 e a neuroinflamação.

Bibliografia

1. *Harrison's Principles of Internal Medicine, Twenty-First Edition (Vol1 & Vol2)*. (n.d.).
2. Ravi, V., Saxena, S., & Swagatika Panda, P. (2022). *Basic virology of SARS-CoV-2*. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2022.02.005>
3. Brian, D. A., & Baric, R. S. (2005). Coronavirus Genome Structure and Replication. *CTMI*, 287, 1–30.
4. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. (n.d.).
5. Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., & Angeli, F. (2020). *The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection*. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>
6. Koelle, K., Martin, M. A., Antia, R., Lopman, B., & Dean, N. E. (2022). The changing epidemiology of SARS-CoV-2. In *Science* (Vol. 375, Issue 6585, pp. 1116–1121). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.abm4915>
7. Ejaz, H., Alsrhani, A., Zafar, A., Javed, H., Junaid, K., Abdalla, A. E., Abosalif, O. A., Ahmed, Z., & Younas, S. (2020). COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*, 13, 1833–1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
8. Moore, N., Bosco-Levy, P., Thurin, N., Patrick Blin, ., & Cécile Droz-Perroteau, . (2021). SYSTEMATIC REVIEW NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Safety*, 44, 929–938. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01089-5>
9. Wang, F., Kream, R. M., & Stefano, G. B. (2020). Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Medical Science Monitor*, 26. <https://doi.org/10.12659/MSM.928996>
10. Tian, S., Xiong, Y., Liu, H., Niu, L., Guo, J., Liao, M., & Xiao, S. Y. (2020). Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology*, 33(6), 1007–1014. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>
11. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory

- distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
12. Román, G. C., Spencer, P. S., Reis, J., Buguet, A., Faris, M. E. A., Katrak, S. M., Láinez, M., Medina, M. T., Meshram, C., Mizusawa, H., Öztürk, S., & Wasay, M. (2020). The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. In *Journal of the Neurological Sciences* (Vol. 414). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116884>
 13. Natoli, S., Oliveira, V., Calabresi, P., Maia, L. F., & Pisani, A. (2020). Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *European Journal of Neurology*, 2020, 1764–1773. <https://doi.org/10.1111/ene.14277>
 14. Calabrese, F., Pezzuto, F., Fortarezza, F., Hofman, P., Kern, I., Panizo, A., von der Thüsen, J., Timofeev, S., Gorkiewicz, G., & Lunardi, F. (n.d.). *Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists*. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02886-6/Published>
 15. Singal, C. M. S., Jaiswal, P., & Seth, P. (2020). SARS-CoV-2, More than a Respiratory Virus: Its Potential Role in Neuropathogenesis. In *ACS Chemical Neuroscience* (Vol. 11, Issue 13, pp. 1887–1899). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00251>
 16. Desforges, M., le Coupanec, A., Dubeau, P., Bourgouin, A., Lajoie, L., Dubé, M., & Talbot, P. J. (2019). *Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?* <https://doi.org/10.3390/v12010014>
 17. Li, Y.-C., Bai, W.-Z., Hirano, N., Hayashida, T., & Hashikawa, T. (2012). Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: Ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. *Virus Research*, 163, 628–635. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.12.021>
 18. Ding, Y., Wang, H., Shen, H., Li, Z., Geng, J., Han, H., Cai, J., Li, X., Kang, W., Weng, D., Lu, Y., Wu, D., He, L., & Yao, K. (2003). Rapid Communication The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *Journal of Pathology J Pathol*, 200, 282–289. <https://doi.org/10.1002/path.1440>
 19. Xu, J., Zhong, S., Liu, J., Li, L., Li, Y., Wu, X., Li, Z., Deng, P., Zhang, J., Zhong, N., Ding, Y., & Jiang, Y. (2005). *Mig as a Mediator for Brain Damage Caused by*

- SARS • CID Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus in the Brain: Potential Role of the Chemokine Mig in Pathogenesis.* 1089.
20. Serencha spudich, Avindra Nath (2022). Nervous system consequences of covid-19. DOI: [10.1126/science.abm2052](https://doi.org/10.1126/science.abm2052)
 21. Varatharaj, A., Thomas, N., Ellul, M. A., Davies, N. W. S., Pollak, T. A., Tenorio, E. L., Sultan, M., Easton, A., Breen, G., Zandi, M., Coles, J. P., Manji, H., Al-Shahi Salman, R., Menon, D. K., Nicholson, T. R., Benjamin, L. A., Carson, A., Smith, C., Turner, M. R., ... Plant, G. (2020). Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry*, 7(10), 875–882. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
 22. Ross Russell, A. L., Hardwick, M., Jeyantham, A., White, L. M., Deb, S., Burnside, G., Joy, H. M., Smith, C. J., Pollak, T. A., Nicholson, T. R., Davies, N. W. S., Manji, H., Easton, A., Ray, S., Zandi, M. S., Coles, J. P., Menon, D. K., Varatharaj, A., Mccausland, B., ... Galea, I. (2021). Spectrum, risk factors and outcomes of neurological and psychiatric complications of COVID-19: a UK-wide cross-sectional surveillance study. *Brain Communications*, 3(3). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab168>
 23. Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (n.d.). *Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells.* <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>
 24. Bourgonje, A. R., Abdulle, A. E., Timens, W., Hillebrands, J. L., Navis, G. J., Gordijn, S. J., Bolling, M. C., Dijkstra, G., Voors, A. A., Osterhaus, A. D. M. E., van der Voort, P. H. J., Mulder, D. J., & van Goor, H. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). In *Journal of Pathology* (Vol. 251, Issue 3, pp. 228–248). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
 25. Chen, Y., Yang, W., Chen, F., & Cui, L. (2022). COVID-19 and cognitive impairment: neuroinvasive and blood–brain barrier dysfunction. In *Journal of Neuroinflammation* (Vol. 19, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02579-8>
 26. Merad, M., Blish, C. A., Sallusto, F., & Iwasaki, A. (n.d.). *The immunology and immunopathology of COVID-19.*
 27. Frank, M. G., Nguyen, K. H., Ball, J. B., Hopkins, S., Kelley, T., Baratta, M. v., Fleshner, M., & Maier, S. F. (2022). SARS-CoV-2 spike S1 subunit induces neuroinflammatory, microglial and behavioral sickness responses: Evidence of PAMP-like properties. *Brain, Behavior, and Immunity*, 100, 267. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2021.12.007>

28. Olajide, O. A., Iwuanyanwu, V. U., Adegbola, O. D., & Al-Hindawi, A. A. (2022). SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein S1 Induces Neuroinflammation in BV-2 Microglia. *Molecular Neurobiology*, 59(1), 445–458. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02593-6>
29. Alnefeesi, Y., Siegel, A., Lui, L. M. W., Teopiz, K. M., Ho, R. C. M., Lee, Y., Nasri, F., Gill, H., Lin, K., Cao, B., Rosenblat, J. D., & McIntyre, R. S. (2021). Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. In *Frontiers in Psychiatry* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.621773>
30. Pinna, P., Grewal, P., Hall, J. P., Tavarez, T., Dafer, R. M., Garg, R., Osteraas, N. D., Pellack, D. R., Asthana, A., Fegan, K., Patel, V., Connors, J. J., John, S., & Silva, I. da. (2020). Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *Journal of the Neurological Sciences*, 415. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116969>
31. Bobker, S. M., & Robbins, M. S. (2020). *Residents And Fellows: Opinions In Headache Education COVID-19 and Headache: A Primer for Trainees*. <https://doi.org/10.1111/head.13884>
32. Sampaio Rocha-Filho, P. A. (2022). Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management. *Headache*, 62(6), 650–656. <https://doi.org/10.1111/head.14319>
33. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE CEFALÉIAS 3ª Edição-2014 Tradução portuguesa da: *International Classification of Headache Disorders ICHD-3 beta-2013 Apoio*. (n.d.).
34. Sampaio Rocha-Filho, P. A., & Voss, L. (2020). Persistent Headache and Persistent Anosmia Associated With COVID-19. In *Headache* (Vol. 60, Issue 8, pp. 1797–1799). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/head.13941>
35. Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., Ma, K., Xu, D., Yu, H., Wang, H., Wang, T., Guo, W., Chen, J., Ding, C., Zhang, X., Huang, J., Han, M., Li, S., Luo, X., ... Ning, Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *The BMJ*, 368. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M1091>
36. Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683–690. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2020.1127>
37. Setters, B., & Solberg, L. M. (n.d.). *Delirium*. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.04.010>

38. Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Schenck, M., Severac, F., Clere-Jehl, R., Studer, A., Radosavljevic, M., Kummerlen, C., Monnier, A., Boulay, C., Fafi-Kremer, S., Castelain, V., Ohana, M., Anheim, M., Schneider, F., & Meziani, F. (2020). Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: A cohort analysis of ICU patients. *Critical Care*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03200-1>
39. Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., de Siati, D. R., Horoi, M., le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., el Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., ... Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(8), 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
40. Li, Y. C., Bai, W. Z., & Hashikawa, T. (2020). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. In *Journal of Medical Virology* (Vol. 92, Issue 6, pp. 552–555). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
41. Jin, H., Hong, C., Chen, S., Zhou, Y., Wang, Y., Mao, L., Li, Y., He, Q., Li, M., Su, Y., Wang, D., Wang, L., & Hu, B. (2020). Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke & Vascular Neurology*, 5, 382. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000382>
42. Padda, I., Khehra, N., Jaferi, U., & Parmar, M. S. (n.d.). *The Neurological Complexities and Prognosis of COVID-19*. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00527-2/Published>
43. Wool, G. D., & Miller, J. L. (2021). The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. In *Pathobiology* (Vol. 88, Issue 1, pp. 15–27). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000512007>
44. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. In *The Lancet* (Vol. 395, Issue 10234, pp. 1417–1418). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
45. Bonetti, P. O., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2003). Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. In *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (Vol. 23, Issue 2, pp. 168–175). <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000051384.43104.FC>

46. Flammer, A. J., Anderson, T., Celermajer, D. S., Creager, M. A., Deanfield, J., Ganz, P., Hamburg, N. M., Lüscher, T. F., Shechter, M., Taddei, S., Vita, J. A., & Lerman, A. (2012). The assessment of endothelial function: From research into clinical practice. *Circulation*, *126*(6), 753–767. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>
47. Abenza Abildúa, M. J., Atienza, S., Carvalho Monteiro, G., Erro Aguirre, M. E., Imaz Aguayo, L., Freire Álvarez, E., García-Azorín, D., Gil-Olarte Montesinos, I., Lara Lezama, L. B., Navarro Pérez, M. P., Pérez Sánchez, J. R., Romero Delgado, F., Serrano Serrano, B., Villarreal Vitorica, E., & Ezpeleta Echávarri, D. (2021). Encefalopatías y encefalitis durante la infección aguda por SARS-CoV2. Registro de la Sociedad Española de Neurología SEN COVID-19. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, *36*(2), 127. <https://doi.org/10.1016/J.NRL.2020.11.013>
48. Montemurro, N., Ricciardi, L., Scerrati, A., Islam, A., Cavestro, C., Alam, S. S., Kundu, S., Kamal, M. A., & Reza, F. (2022). *Encephalitis in Patients with COVID-19: A Systematic Evidence-Based Analysis*. *11*, 2575. <https://doi.org/10.3390/cells11162575>
49. Takayoshi Shimohata. *Neuro-COVID-19*. (2021). <https://doi.org/10.1111/cen3.12676>
50. Zamani, R., Pouremamali, R., & Rezaei, N. (2022). Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. *Reviews in the Neurosciences*, *33*(4), 397–412. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2021-0082>
51. *COVID-19 and seizures: Is there a link?* (2020). <https://doi.org/10.1111/epi.16656>
52. Asadi-Pooya, A. A., Simani, L., Shahisavandi, M., & Barzegar, Z. (n.d.). *COVID-19, de novo seizures, and epilepsy: a systematic review*. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04932-2/Published>
53. Kian, P., Chung, F., Song, W.-J., Hui, C. K. M., Hull, J. H., Birring, S. S., Mcgarvey, L., Mazzone, S. B., & Chung, K. F. (2021). *Personal View Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses*. 533. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00125-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00125-9)
54. Ortelli, P., Ferrazzoli, D., Sebastianelli, L., Engl, M., Romanello, R., Nardone, R., Bonini, I., Koch, G., Saltuari, L., Quartarone, A., Oliviero, A., Kofler, M., & Versace, V. (2021).

55. Lechner-Scott, J., Levy, M., Hawkes, C., Yeh, A., & Giovannoni, G. (2021). Long COVID or post COVID-19 syndrome. In *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (Vol. 55). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103268>
56. Awan, H. A., Najmuddin Diwan, M., Aamir, A., Ali, M., di Giannantonio, M., Ullah, I., Shoib, S., & de Berardis, D. (2021). SARS-CoV-2 and the Brain: What Do We Know about the Causality of ‘Cognitive COVID? *Journal of Clinical Medicine*, 10(15). <https://doi.org/10.3390/JCM10153441>
57. Baazaoui, N., & Iqbal, K. (2022). COVID-19 and Neurodegenerative Diseases: Prion-Like Spread and Long-Term Consequences. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 88, 399–416. <https://doi.org/10.3233/JAD-220105>
58. Crivelli, L., Palmer, K., Calandri, I., Guekht, A., Beghi, E., Carroll, W., Frontera, J., García-Azorín, D., Westenberg, E., Winkler, A. S., Mangialasche, F., Allegri, R. F., & Kivipelto, M. (2022). Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. In *Alzheimer’s and Dementia* (Vol. 18, Issue 5, pp. 1047–1066). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/alz.12644>
59. *Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19.* (n.d.). <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325173>
60. Woo, M. S., Malsy, J., Pöttgen, J., Seddiq Zai, S., Ufer, F., Hadjilaou, A., Schmiedel, S., Addo, M. M., Gerloff, C., Heesen, C., Schulze Zur Wiesch, J., & Friese, M. A. (2020). Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Communications*, 2(2). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205>
61. Miskowiak, K. W., Johnsen, S., Sattler, S. M., Nielsen, S., Kunalan, K., Rungby, J., Lapperre, T., Porsberg, C. M., Miskowiak, K., & Sattler, S. (2021). Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology*, 46, 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019>
62. Lucas, C., Wong, P., Klein, J., Castro, T. B. R., Silva, J., Sundaram, M., Ellingson, M. K., Mao, T., Oh, J. E., Israelow, B., Takahashi, T., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Mohanty, S., Wang, H., Wyllie, A. L., Vogels, C. B. F., ... Iwasaki, A. (2020). Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*, 584(7821), 463–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>
63. Chen, Y., Yang, W., Chen, F., & Cui, L. (2021). Brain profiling in murine colitis and human epilepsy reveals neutrophils and TNF α as mediators of neuronal

- hyperexcitability. *Journal of Neuroinflammation*, 19, 222. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02579-8>
64. Raman, B., Bluemke, D. A., Lüscher, T. F., & Neubauer, S. (2022). Long COVID: Post-Acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. In *European Heart Journal* (Vol. 43, Issue 11, pp. 1157–1172). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>
65. Blair, C. (2017). Educating Executive Function. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science*, 8(1–2). <https://doi.org/10.1002/WCS.1403>
66. Méndez, R., Balanzá-Martínez, V., Luperdi, S. C., Estrada, I., Latorre, A., González-Jiménez, P., Feded, L., Bouzas, L., Yépez, K., Ferrando, A., Hervás, D., Zaldívar, E., Reyes, S., Berk, M., & Menéndez, R. (2021). Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *Journal of Internal Medicine*, 290(3), 621–631. <https://doi.org/10.1111/joim.13262>
67. triana. (n.d.).
68. Becker, J. H., Lin, J. J., Doernberg, M., Stone, K., Navis, A., Festa, J. R., & Wisnivesky, J. P. (2021). Assessment of Cognitive Function in Patients after COVID-19 Infection. *JAMA Network Open*, 4(10). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645>
69. Toniolo, S., di Lorenzo, F., Scarioni, M., Frederiksen, K. S., & Nobili, F. (2021). Is the Frontal Lobe the Primary Target of SARS-CoV-2? *Journal of Alzheimer's Disease*, 81(1), 75–81. <https://doi.org/10.3233/JAD-210008>
70. Prévot, T., & Sibille, E. (2020). Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders. *Molecular Psychiatry* 2020 26:1, 26(1), 151–167. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0727-3>
71. Versace, V., Sebastianelli, L., Ferrazzoli, D., Romanello, R., Ortelli, P., Saltuari, L., D'acunto, A., Porrazzini, F., Ajello, V., Oliviero, A., Kofler, M., & Koch, G. (2021). *Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.001>
72. Porges, E. C., Woods, A. J., Edden, R. A. E., Puts, N. A. J., Harris, A. D., Chen, H., Garcia, A. M., Seider, T. R., Lamb, D. G., Williamson, J. B., & Cohen, R. A. (n.d.). *Frontal Gamma-Aminobutyric Acid Concentrations Are Associated With Cognitive Performance in Older Adults*. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc>