

Perda de memória associada à infecção viral por SARS-CoV-2: Revisão de literatura

Memory loss associated with viral infection by SARS-CoV-2: Literature review

Pérdida de memoria asociada con la infección viral por SARS-CoV-2: Revisión de literatura

Recebido: 03/03/2022 | Revisado: 10/03/2022 | Aceito: 16/03/2022 | Publicado: 24/03/2022

Ingrid Nascimento Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6390-4969>
Universidade Federal do Paraná, Brasil
E-mail: ingridlima@ufpr.br

Caroline Yumi Yamamoto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5926-1198>
Universidade Federal do Paraná, Brasil
E-mail: yumiiyamamoto@gmail.com

Jennefer de Sousa Luz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5625-0098>
Universidade Federal do Paraná, Brasil
E-mail: jennedrive123@gmail.com

Thayná Cristine de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8591-8798>
Universidade Federal do Paraná, Brasil
E-mail: thaynacristine96@gmail.com

Kleber Fernando Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5102-6273>
Universidade Federal do Paraná, Brasil
E-mail: kleber.ufpr@gmail.com

Resumo

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão de literatura que engloba os achados neurológicos do SARS-CoV-2, principalmente relacionados com a perda de memória, para auxiliar no maior entendimento da doença, e nos possíveis aspectos fisiopatológicos que a originam. Foram pesquisados artigos publicados de 2020 a 2021, através da base de dados PubMed, CAPES, UpToDate e Scielo, usando as palavras chave 'Covid-19', 'Memory', 'Brain Fog', 'Long-Hauler', 'SARS-CoV-2', 'Nervous System', 'Cognitive Deficit', 'Coronavirus', 'Memory-Loss', 'Alzheimer', 'Neuro-Covid', 'Neuro Invasion'. Entre os relatos de perda de memória associados ao COVID-19, a fisiopatologia mais comum encontrada foi a alteração indireta por meio de mecanismos inflamatórios no SNC, seguida de alterações diretas no hipocampo e regiões corticais. Houve também a descrição de "brain fog", alterações cognitivas, cefaleia, distúrbios do sono, alteração de humor, depressão e ansiedade. As mudanças descritas atingiram principalmente os pacientes a longo prazo após o processo de recuperação da doença, mas também foram relatadas alterações agudas. Os achados neurológicos da COVID-19 são semelhantes aos encontrados em outras doenças de etiologia viral. Existe ainda a possibilidade de agravamento de condições clínicas pré existentes como parkinsonismos e alzheimer, além de comorbidades como diabetes, hipertensão e doença renal possibilitarem a piora do quadro clínico dos pacientes. Devemos também nos atentar a possibilidade da manifestação neural inicial da doença ser "brain-frog". Dessa forma, a correlação entre perda de memória e SARS-CoV-2 demanda mais estudos e é importante para a pesquisa científica sobre os achados neurológicos da pandemia atual.

Palavras-chave: Covid-19; Neuro-Covid; Perda de memória.

Abstract

The aim of this article is to review the literature about the neurological symptoms findings of SARS-CoV-2, mainly related to memory loss, to help in a better understanding of the disease and the possible pathophysiological aspects that give rise to it. Articles published from 2020 to 2021 were searched through the PubMed, CAPES, UpToDate and Scielo databases, using the keywords 'Covid-19', 'Memory', 'Brain Fog', 'Long-Hauler', 'SARS-CoV-2', 'Nervous System', 'Cognitive Deficit', 'Coronavirus', 'Memory-Loss', 'Alzheimer', 'Neuro-Covid', 'Neuro Invasion'. Among the reports of memory loss associated with COVID-19, the most common pathophysiology founded was indirect alteration through inflammatory mechanisms in the CNS, followed by direct alterations in the hippocampus and cortical regions. There was also a description of the "brain fog", cognitive alterations, headache, sleep disorders, mood alterations, depression and anxiety. The described changes mainly affected long-term patients after the disease recovery process, but acute changes were also reported. The neurological findings of Covid-19 are similar to those founded in other diseases of viral etiology. There is also the possibility of aggravation of pre-existing clinical conditions such as Parkinsonism and Alzheimer's, in addition to comorbidities such as diabetes, hypertension and kidney disease, enabling the worsening of

the patients clinical condition. We must also pay attention to the possibility that the initial neural manifestation of the disease is “brain-frog”. Thus, the correlation between memory loss and SARS-CoV-2 requires further studies and its really important for scientific research about neurological findings of the current pandemic.

Keywords: Covid-19; Neuro-Covid; Memory loss.

Resumen

El objetivo de este artículo es revisar la literatura que engloba los hallazgos neurológicos del SARS-CoV-2, principalmente relacionados con la pérdida de memoria, para ayudar a comprender mejor la enfermedad y los posibles aspectos fisiopatológicos que la originan. Los artículos publicados de 2020 a 2021 se buscaron a través de las bases de datos PubMed, CAPES, UpToDate y Scielo, utilizando las palabras clave 'Covid-19', 'Memory', 'Brain Fog', 'Long-Hauler', 'SARS-CoV-2', 'Sistema nervioso', 'Déficit cognitivo', 'Coronavirus', 'Pérdida de memoria', 'Alzheimer', 'Neuro-Covid', 'Neuro invasión'. Entre los reportes de pérdida de memoria asociada a Covid-19, la fisiopatología más común encontrada fue la alteración indirecta a través de mecanismos inflamatorios en el SNC, seguida de alteraciones directas en el hipocampo y regiones corticales. También hubo una descripción de la “rana del cerebro”, alteraciones cognitivas, dolor de cabeza, trastornos del sueño, alteraciones del estado de ánimo, depresión y ansiedad. Los cambios descritos afectaron principalmente a pacientes a largo plazo después del proceso de recuperación de la enfermedad, pero también se informaron cambios agudos. Los hallazgos neurológicos de Covid-19 son similares a los encontrados en otras enfermedades de etiología viral. También existe la posibilidad de agravamiento de condiciones clínicas preexistentes como el parkinsonismo y el alzheimer, además de comorbilidades como diabetes, hipertensión y enfermedad renal, lo que posibilita el empeoramiento de la condición clínica de los pacientes. También debemos prestar atención a la posibilidad de que la manifestación neural inicial de la enfermedad sea "rana cerebral". Por lo tanto, la correlación entre la pérdida de memoria y el SARS-CoV-2 requiere más estudios y es importante para la investigación científica sobre los hallazgos neurológicos de la pandemia actual.

Palabras clave: Covid-19; Neuro-Covid; Pérdida de memoria.

1. Introdução

Em meados de dezembro do ano de 2019, é identificado o primeiro caso de uma “pneumonia respiratória” na cidade de Wuhan, capital da província de Hubei na China, na qual o vírus causador foi considerado com grande potencial pandêmico. Já em 26 de fevereiro de 2020 é confirmado, por meio de uma coletiva de imprensa, o primeiro caso de contágio, do então identificado SARS-Cov-2, no Brasil e em 11 de março de 2020 é decretada pela OMS a pandemia da nova doença respiratória, denominada Covid-19 (“Severe Acute Respiratory Syndrome”), devido a rápida disseminação global do vírus.

A síndrome clínica possui características de baixa virulência, mas alta infectividade, gerando desde sintomas leves, como coriza, tosse, espirro e febre, até morte, causada, geralmente, devido a complicações severas da doença, sendo a mais comum, a insuficiência respiratória aguda. Segundo pesquisa realizada pela University Of Medicine - Johns Hopkins, onde um mapa é atualizado com as taxas de morbimortalidade, todos os dias, até a data atual, 20 de fevereiro de 2022, foram registrados 423.321.189 casos e 5.882.880 mortes pelo Novo Coronavírus no mundo, sendo classificada assim, a situação atual, como uma emergência no âmbito da saúde pública.

O Covid-19 é uma síndrome causada pelo retrovírus envelopado de fita simples denominado Coronavírus 2. A sua transmissão ocorre quando uma pessoa contaminada, espalha suas gotículas do nariz ou saliva, através de espirros, fala, tosse, causando uma propagação pessoa-pessoa, por respiração dessas gotículas, ou objeto contaminado-pessoa, levando a parte do corpo que teve contato com o vírus, até alguma região de mucosas. Quando o vírus adentra o organismo e sua contaminação ocorre através da sua conexão no ACE2 (receptor da enzima conversora de angiotensina 2). Assim, apesar dos pulmões serem o primeiro sítio de infecção, o vírus também possui neurotropismo e consegue infectar regiões corticais e hipotalâmicas, o que gera em muitos pacientes uma perda de memória a curto e longo prazo. Outra observação é a capacidade do vírus causar uma Síndrome denominada “Brain Fog”, que seria o conjunto de sintomas neurológicos, relacionados à covid-19, esses seriam causados principalmente pelo turbilhão de citocinas inflamatórias encontradas no organismo durante a infecção.

Sabendo que hoje já se estuda sobre a possibilidade de uma “Síndrome pós Covid-19”, a qual seria caracterizada pela persistência de alguns sintomas, mesmo após a remissão do paciente, compreender como esse mecanismo acontece, é de grande valia, não só para o desenvolvimento de um tratamento eficaz, mas também, para melhor orientar os profissionais da área da

saúde sobre o seguimento desses pacientes, visto que uma reabilitação longa é esperada nesses casos e que tais sintomas, como a perda de memória seja ela de curta ou longo prazo pode afetar de grande forma a qualidade de vida das pessoas. O objetivo deste artigo é fazer uma revisão de literatura que engloba os achados neurológicos causados pela infecção de SARS-CoV-2, principalmente relacionados com a perda de memória, para auxiliar no maior entendimento da doença e seus achados sintomatológicos, e os possíveis aspectos fisiopatológicos que a originam.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura (RNL) que propõe analisar e interpretar a produção científica existente relacionada à perda de memória após a infecção por Covid-19. A RNL sintetiza os conhecimentos através da descrição de temas abrangentes e busca desenvolver conhecimento para contribuir com a realização de novas pesquisas, não exigindo protocolo rígido para sua produção. A busca pelas referências bibliográficas não é pré-determinada e específica, sendo assim selecionados estudos de forma arbitrária com possibilidade de viés de seleção (Cordeiro et al., 2007).

O estudo possui característica qualitativa pois examina dados intensivamente com características descritivas dos resultados (Martins, 2004). Para a condução da pesquisa foi proposto o tema da perda de memória associada com a infecção por Covid-19 e a seguinte questão norteadora: *Quais as principais temáticas abordadas sobre a SARS-CoV-2 envolvendo a perda de memória?* Com o intuito de facilitar a definição dos descritores foi utilizado a estratégia PVO (População, Variável de interesse e Desfecho) sendo a população alvo os positivados pelo vírus, a variável de interesse a educação em saúde e o desfecho a promoção da saúde (Seabra et al., 2019).

Dessa forma, as buscas foram realizadas entre os meses de abril e junho de 2021, por quatro avaliadores independentes, através da base de dados PubMed, CAPES, UpToDate e Scielo. A escolha dessas bases é justificada pela relevância científica nas pesquisas de campo, sendo selecionados os descritores: 'Covid-19', 'Memory', 'Brain Fog', 'Long-Hauler', 'SARS-CoV-2', 'Nervous System', 'Cognitive Deficit', 'Coronavirus', 'Memory-Loss', 'Alzheimer', 'Neuro-Covid' e 'Neuro Invasion', a partir de categorização por título, assunto e data de publicação.

Como critérios de inclusão foram escolhidos trabalhos com a temática escolhida nos idiomas inglês, português, espanhol e francês, com publicação entre os anos de 2020 e 2021, devido a relevância do período sobre a pandemia da Covid-19. Já em relação aos critérios de exclusão foram eleitos trabalhos que não estavam relacionados com a perda de memória ou alterações neurológicas resultantes da infecção por SARS-CoV-2. Após a aplicação dos filtros, foram selecionados 32 trabalhos, entre eles revisões de literatura, artigos científicos e resumos, sendo avaliados e sintetizados os resultados pelos participantes da pesquisa presentes.

Após a triagem por artigos que abordassem as manifestações neurológicas, especialmente a perda de memória, após a infecção pela Covid-19, foram selecionados 32 artigos em que haviam referência direta no objetivo, resumo, assunto ou título, conforme listados na Tabela 1.

Tabela 1 - Artigos selecionados nas bases de dados PubMed, CAPES, UpToDate e Scielo (2020-2021) sobre a ocorrência de perda de memória após infecção pela Covid-19, Brasil.

Autor	Título	Período
Medical Letter on the CDC & FD	Brain fog' following COVID-19 recovery may indicate PTSD	2020
CIACCIO, Marcello et al.	COVID-19 and Alzheimer's Disease	2021
ELKIND, Mitchell SV et al.	COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions	2021
ERMIS, Ummehan et al.	Neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional monocentric study of hospitalized patients	2021
FERRUCCI, Roberta et al.	Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19	2021
FOTUHI, Majid et al.	Neurobiology of COVID-19. Journal of Alzheimer's disease	2020
GARRIGUES, Eve et al.	Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19	2020
GRAHAM, Edith L. et al.	Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers"	2021
HELLMUTH, Joanna et al.	Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. Journal of NeuroVirology	2021
HUMPHREYS, Helen et al.	Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study	2021
JAYWANT, Abhishek et al.	Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19	2021
KINGSTONE, Tom et al.	Finding the 'right' GP: a qualitative study of the experiences of people with long-COVID	2020
LAUER, Stephen A. et al.	The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application	2020
LU, Yiping et al.	Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients—an MRI-based 3-month follow-up study	2020
MARIOTTO, et al.	Nervous system: subclinical target of SARS-CoV-2 infection	2020
MARSHALL, Michael.	How COVID-19 can damage the brain	2020
Mental Health Weekly Digest	MSK researchers learn what's driving 'brain fog' in people with COVID-19	2021
MIKKELSEN, Mark E. et al.	COVID-19: Evaluation and management of adults following acute viral illness	2021
MUSSA, Bashair M.; SRIVASTAVA, Ankita; VERBERNE, Anthony JM.	COVID-19 and Neurological Impairment: Hypothalamic Circuits and Beyond	2021
NAUGHTON, Sean X.; RAVAL, Urdhva; PASINETTI, Giulio M.	Potential novel role of COVID-19 in Alzheimer's disease and preventative mitigation strategies	2020
NOVAK, Peter.	Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: a case report	2020
ØSTERGAARD, Leif.	SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation	2021
PIORE, Adam.	COVID-19 Could Increase Dementia, Other Brain Disorders for Decades to Come; A rise in strange neurological symptoms such as psychosis, tremors, extreme fatigue, phantom smells, dizziness, and 'brain fog' suggest that COVID-19 attacks the brain. The long-term implications are worrisome	2021
Rabbitt, Meghan.	Does Your Brain Feel Foggy? Being forgetful, unfocused, and mind-sluggish can be scary--but science shows that brain fog is super common, especially in these stressful times. Here's why, along with easy, research-backed ways to get back up to speed.	2020
RAHMAN, Mohammad Azizur et al.	Neurobiochemical Cross-talk Between COVID-19 and Alzheimer's Disease	2020
RITCHIE, Karen; CHAN, Dennis; WATERMEYER, Tam.	The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?	2020
SATARKER, Sairaj; NAMPOOTHIRI, Madhavan.	Involvement of the nervous system in COVID-19: The bell should toll in the brain	2020
STEIN, Murray B.	COVID-19: Psychiatric illness	2021
TANCHEVA, Lyubka et al.	Emerging Neurological and Psychobiological Aspects of COVID-19 Infection	2020
TAY, Matthew Zirui et al.	The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention	2020
WANG, QuanQiu et al.	COVID-19 and dementia: Analyses of risk, disparity, and outcomes from electronic health records in the US	2021

Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

A entrada do SARS-CoV-2 no Sistema Nervoso Central (SNC) de pacientes contaminados pelo vírus é a causa dos sintomas neurológicos descritos atualmente. A Barreira Hematoencefálica (BHE) e a barreira sanguínea do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) são redes que protegem o parênquima do SNC contra o vírus. Apesar disso, são elas as principais vias de entrada desse agente, devido a uma adaptação dos vírus para superar esse obstáculo somado à presença de algumas áreas que não são completamente protegidas pela BHE e podem ser locais de entrada do vírus, como o plexo coróide e o hipotálamo (Mussa et al., 2021).

Os vírus inalados podem se locomover através das barreiras epiteliais da mucosa nasal e infectar tecidos orofaríngeos. Por meio do bulbo o vírus chegaria ao hipotálamo, o que explica a grande disseminação do vírus para o SNC, uma vez que o hipotálamo se conecta com quase todas as regiões cerebrais. Essa segunda via explica a presença de antígenos virais em regiões que conectam-se com o bulbo olfatório como: hipotálamo, córtex cerebral, gânglios da base e mesencéfalo (Ciaccio et al., 2021; Mussa et al., 2021).

O potencial neurotrófico do vírus e suas alterações neuroanatômicas descritas, como a perda das áreas CA1 e CA3 hipocâmpais, justificam o déficit cognitivo ocorrido independente dos distúrbios psicológicos, sendo mais associado com a severidade da infecção (Ritchie et al., 2020). Foram descritas as seguintes estruturas neuroanatômicas correlacionadas com perda de memória: volume total de substância cinzenta (GMV), GMVs no opérculo do sulco central, giro do cíngulo direito, hipocampo bilateral, giro temporal transversal esquerdo (Córtex auditivo primário) e difusão média global (Lu et al., 2020).

Ao estudar dados colhidos de 38 pacientes hospitalizados por complicações de SARS-CoV-2, de idade entre 22-74 anos, relacionou-se a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) com o déficit de memória verbal encontrado nesses pacientes. Algumas alterações anatômicas, resultantes da hipoxemia, foram observadas como o aumento do lobo temporal bilateral e de estruturas límbicas relacionadas (Ferrucci et al., 2021). Infere-se que, devido a infecção dos microvasos da substância branca subcortical, ocorrem lesões microscópicas de característica isquêmica hiperagudas e lesões microscópicas e hemorrágicas crônicas no cérebro (Ostergaard et al., 2021; Douaud, 2022).

A partir da ressonância magnética (RM) de 190 pacientes portadores da forma grave da Covid-19 se percebeu que grande parte apresentava indícios de encefalopatia. Após a exclusão de AVC ou lesões crônicas não relacionadas à infecção viral, foram encontradas anormalidades na RM em 37 pacientes, as quais incluem alterações no lobo temporal medial, lesões multifocais associadas à hemorragia e micro-hemorragia da substância branca. Foi exposto em outro estudo a combinação de hipoxemia e inflamação que destroem as funções e estruturas corticais e hipocâmpais e resultam em distúrbios neurológicos. Através da neuroimagem pôde-se associar a atrofia do hipocampo com o declínio cognitivo comum na patologia da doença de Alzheimer (Ciaccio et al., 2021; Elkind et al., 2021; Rahman et al., 2021).

Mesmo havendo conhecimento sobre as áreas neurais afetadas, no momento não há consenso sobre os mecanismos fisiopatológicos associados à Covid-19, sendo então, estabelecido três teorias, a primeira referindo-se a fisiopatologia indireta, a segunda a direta e a terceira sobre ambas.

Levantou-se a dúvida sobre processos neurobiológicos e mecanismos que ocorrem como consequência da Covid-19, no cérebro, nervos cranianos, nervos periféricos e músculos. Dessa forma, demonstrou-se que as manifestações neurológicas dos pacientes com Covid-19 ocorrem principalmente devido a lesões do SNC e Sistema Nervoso Periférico (SNP) por meio de uma chuva de citocinas (como interleucinas 1 e 16, TNF-alfa) que danificam a barreira hematoencefálica, e assim a atravessam, principalmente, onde ela naturalmente é mais fraca como nos lobos temporais (Fotuhi et al., 2020). Durante o curso da infecção da Covid-19, foi observado que os pacientes possuíam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias circulantes, essa exacerbação de um ambiente suscetível à inflamação pode gerar confusão e alteração do nível de consciência. A liberação de citocinas também pode ser causadora de lesão cerebral por meio da ativação microglial. Além disso, nódulos microgliais

marcados e de neurofagia no tecido cerebral estão presentes em alguns portadores da infecção viral por SARS-CoV-2 (Elkind et al., 2021).

Nenhuma partícula viral foi encontrada no LCR, entre os possíveis motivos disso estaria a não manifestação do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) nas células cerebrais. Por esse aspecto, pode-se dizer que muitos dos sintomas observados são gerados como resultado do sistema imunológico agindo na tentativa de combater o vírus. Sendo assim, nota-se a importância da identificação de biomarcadores que comprovem se há atividade imunológica ou infecção viral no cérebro (Marshall, 2020). No estudo conduzido por Stein et al. (2021), em relação à presença do vírus no sistema nervoso, observou-se 841 pacientes hospitalizados com Covid-19, os quais, houve coleta do LCR, e nas amostras não encontrou-se a presença do vírus, indicando que as manifestações no SNC podem ocorrer indiretamente cursando com a inflamação ou efeitos adversos ao tratamento.

Ao comparar os sintomas da imunoterapia com células CAR-T com os sintomas provocados pela neuro-covid foi notado que em ambos os casos os sintomas neurológicos ocorrem dias ou semanas depois (Mental Health Weekly Digest [MHWD], 2021). Dentre as alterações indiretas, é relatado que a resposta imunitária e inflamação excessiva do Covid-19 aceleram a progressão da neurodegeneração cerebral, através de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa, interleucinas IL-1 e IL-6, no qual geram uma tempestade de citocina (Naughton et al., 2020).

Inicialmente, quando acreditava-se que o próprio vírus poderia causar os sintomas neurológicos, pesquisou-se sua presença no SNC, por meio da realização de ressonâncias, tomografias e monitoramento de eletroencefalograma, porém, nada foi encontrado. Posteriormente houve a tentativa de encontrar o vírus no LCR através de punção lombar, porém sem sucesso. Tendo em vista que o vírus não foi localizado no LCR e que há grande semelhança entre a encefalopatia causada pela terapia com “CAR-T cells” e a causada pelo SARS-CoV-2, conclui-se que os sintomas neurológicos seriam causados por altos níveis de citocinas no LCR. Além disso, a existência de marcadores inflamatórios nos pacientes com Covid-19 ainda é uma incógnita, e o resultado foi semelhante aos marcadores encontrados nas pessoas que faziam uso da terapia com células CAR-T, sendo que nos 2 casos ocorreu a chamada “tempestade de citocinas” (MHWD, 2021).

Como a Proteína Spike (S) do SARS-CoV-2 se liga aos receptores ACE2, uma das razões para acreditar no dano direto pelo vírus no SNC é a distribuição desses receptores nas células precursoras de oligodendrócitos e astrócitos (na substância negra e córtex) e nas células endoteliais dos capilares cerebrais, sendo essas as causas de manifestações neurológicas como encefalopatia, encefalite e AVC. Dessa forma, a rede vascular poderia ajudar o vírus a ter acesso ao SNC (Satarker & Nampoothiri, 2020).

A afecção na memória e no processo de leitura a alteração fisiopatológica direta pode ser responsabilizada pela combinação de hipoxemia, ou seja, os baixos níveis de oxigênio sanguíneo, e neuroinflamação, os quais, juntos, destroem, o córtex e hipocampo, estruturalmente. Além disso, associa-se os eventos semelhantes entre Covid e doença de Alzheimer, referindo-se a: ACE1, ACE2, idade, ApoE4, Citocina IL-6, IL-1, Galactin, CKAP4, NO e "Brain Fog" (Rahman et al., 2020). Assim como, demonstrou-se que pacientes com demência são suscetíveis a infecção por vírus e bactérias, sendo relatado afecção diretamente do SARS-CoV 2 ao cérebro, com descrições de encefalopatia, invasão cerebral e trombose (Wang et al., 2021).

Além disso, existem outros mecanismos de patogenia, associado a Covid-19, como lesões devido a coágulos de sangue (Fotuhi et al., 2020). Também houve ocorrência de oclusão dos capilares por neutrófilos, os quais estão envolvidos na resposta imune, principalmente quando ativados. A forte adesão dos neutrófilos aos vasos demonstrou, em modelos animais, prejuízo na função da memória e reduções do fluxo sanguíneo cerebral. No mais, após especular alguns terminais nervosos, de pacientes portadores do SARS-CoV-2, houve captação de partículas virais e conseguiu-se transmiti-las para outro cérebro por meio das conexões cerebrais (Ostergaard, 2021). Portanto, tanto danos fisiopatológicos diretos como indiretos, respectivamente através do dano por hipóxia nas estruturas do lobo temporal, como também por ação de mediadores inflamatórios através das citocinas,

e hiperinflamação causada pela injúria pulmonar ou sepse, podem ser causados pelo SARS-CoV-2 (Ferrucci et al., 2021). Como também, a possibilidade de o dano neuronal poder ser mediado pelo sistema imunológico, através de citocinas, ou uma invasão direta do vírus no sistema nervoso (Mariotto et al., 2020).

Ao estudar 100 pacientes, sendo 50 positivos e 50 já negativados, entre maio e novembro de 2020, percebeu-se que, mesmo não tendo sido hospitalizados por hipoxemia e pneumonia, houve o desenvolvimento de disfunção cognitiva e sintomas neurológicos que perduraram por mais de 6 semanas. Dentre as alterações mais evidentes está a fuga de memória (em 81% dos pacientes), seguido de dor de cabeça (68%), dormência (60%), disgeusia (59%), anosmia (55%) e mialgias (55%). Ao exame neurológico, 53% obtiveram exame anormal, sendo o déficit de memória de curto prazo a alteração mais comum (Graham et al., 2021).

As alterações na memória causadas pelo SARS-Cov-2 foram descritas como uma possível apresentação tardia da doença ou a curto prazo (Ferrucci et al., 2021; Mariotto et al., 2020). Além disso, foi observado nesses casos que as alterações neurológicas são semelhantes àquelas descritas na Doença de Alzheimer (Ciaccio et al., 2021; Rahman et al., 2020; Ritchie et al., 2020).

Assim como pacientes em recuperação de outras doenças críticas, pacientes que tiveram Covid-19 podem apresentar sintomas cognitivos como memória e concentração insuficientes, típicos de Síndrome de terapia pós-intensiva (PICS). Observou-se 100 pacientes que obtiveram alta pós-Covid-19 aguda e 18% destes teriam desenvolvido novos problemas de memória ou agravado condições já existentes. Os sintomas de déficits de concentração e memória persistem por cerca de 6 semanas ou mais em pacientes que ficaram internados devido a infecção viral pelo SARS-CoV-2 (Mikkelsen et al., 2021).

Está sendo documentada a presença de deficiências nas funções cognitivas globais incluindo a atenção, memória e linguagem, em pacientes pós-Covid. Ao acompanhar tais pacientes, a conclusão foi que a recordação imediata, a qual está envolvida com a memória de trabalho, têm um maior comprometimento pela doença do que a recordação de longo prazo (Jaywant et al., 2021; Rebêlo et al. 2022). Os sintomas de déficits de memória citados acima foram associados com os baixos níveis de oxigenação cerebral, quadro que pode ocorrer durante o curso da doença, principalmente em pessoas com disfunção capilar pré-existente e assintomática no tecido cerebral (Ostergaard, 2021).

Para exemplificar a perda de memória em pacientes pós-Covid alguns casos clínicos foram descritos. Em relato, uma paciente afirma que na primeira semana de avaliação seus sintomas incluem dificuldade de foco e esquecimento. 149 dias após o início dos sintomas exibiu déficits na memória de trabalho e de habilidade de atenção média/alta. Outra paciente, em 37 dias após o início dos sintomas da Covid-19, relata dificuldades para encontrar palavras, aprendizado ineficiente e diminuição da organização, tais sintomas persistiram por cerca de 72 dias (Hellmuth et al., 2021).

O termo utilizado para denominar o conjunto de sintomas neurológicos causados pela Covid-19 é chamado "Brain Fog". Os sintomas mais descritos são dores de cabeça, perda de memória de curto prazo e confusão, podendo ocorrer também convulsões e psicose. Esses sintomas geralmente surgem depois de algumas semanas após o contato com o vírus (MHWD, 2021). Juntamente com o "Brain Fog", houve manifestações associadas a dificuldade de concentração relacionada com redução transitória de oxigenação sanguínea e cerebral. A disfunção capilar moderada pode resultar em lapsos de memória como também pode haver associação com visão borrada e síndrome da hipoperfusão ortostática, incluindo distúrbio de humor e síndrome dolorosa complexa regional (Ostergaard, 2021).

A confusão do "Brain-Fog" pode estar incluída em situações cotidianas, através do esquecimento de tarefas simples, o qual gera dias improdutivos. Isso pode ser justificado devido ao estresse crônico, como uma proteção cerebral, que conseqüentemente fadiga o hipocampo e gera morte celular em regiões cerebrais importantes (Rabbitt, 2020). Além disso, pode ter origem psicológica/psiquiátrica, uma vez que pacientes que sobreviveram a SARS e MERS (causadas por outros coronavírus) tiveram mais propensão ao transtorno de estresse pós-traumático. Sendo assim, outros sintomas neurológicos podem ser

associados ao estresse pós-traumático, tanto devido a terapias intensivas, quanto pelos efeitos da pandemia, como também poderiam ser causados por efeitos diretos do vírus ou intervenção médica (Satarker & Nampoothiri, 2020).

Relata-se que muitos pacientes podem não ter sintomas neurológicos perceptíveis no início, enquanto outros podem manifestá-los antes mesmo dos sintomas respiratórios. Os sintomas de curto e de longo prazo de Covid-19 (como depressão, TOC, insônia, declínio cognitivo, envelhecimento acelerado, doença de Parkinson, ou doença de Alzheimer no futuro) são classificados como “Neuro-Covid” (Fotuhi et al., 2020).

A partir disso, foi proposta a adoção de uma classificação de três estágios da infecção viral causada pelo SARS-CoV-2:

- Neuro-Covid Estágio I: O dano do vírus é limitado ao dano direto a células epiteliais do nariz e da boca e os sintomas incluem perda transitória de olfato e paladar.
- Neuro-Covid Estágio II: Ocorre uma inflamação devido ao SARS-CoV-2, com uma produção de citocinas nos pulmões, inicialmente, e percorre por todos os órgãos do corpo através dos vasos sanguíneos. Essas citocinas levam à formação de coágulos que causam danos no cérebro.
- Neuro-Covid Estágio III: alta quantidade de citocinas (“tempestade de citocinas”) que danifica a BHE, que protegeria os vasos sanguíneos do cérebro. Dessa forma, marcadores inflamatórios e partículas de vírus invadem o cérebro e os pacientes podem desenvolver convulsões, confusão, coma ou encefalopatia (Fotuhi et al., 2020).

AVC, hemorragia cerebral e perda de memória são quadros não muito raros em doenças graves, porém dada a dimensão da Covid-19 no mundo, esperamos um número muito grande de pessoas que convivem com esses sintomas ou poderão desenvolver em algum momento. Levando em consideração que o SARS-CoV-1 afetou o SNC em 0,04% das pessoas e MERS em 0,2%, se as taxas do Covid-19 forem semelhantes a estas, em abril de 2021 (149 milhões de casos confirmados no mundo), estaríamos falando de 59 mil a 298 mil pessoas nessa condição (Marshall, 2020).

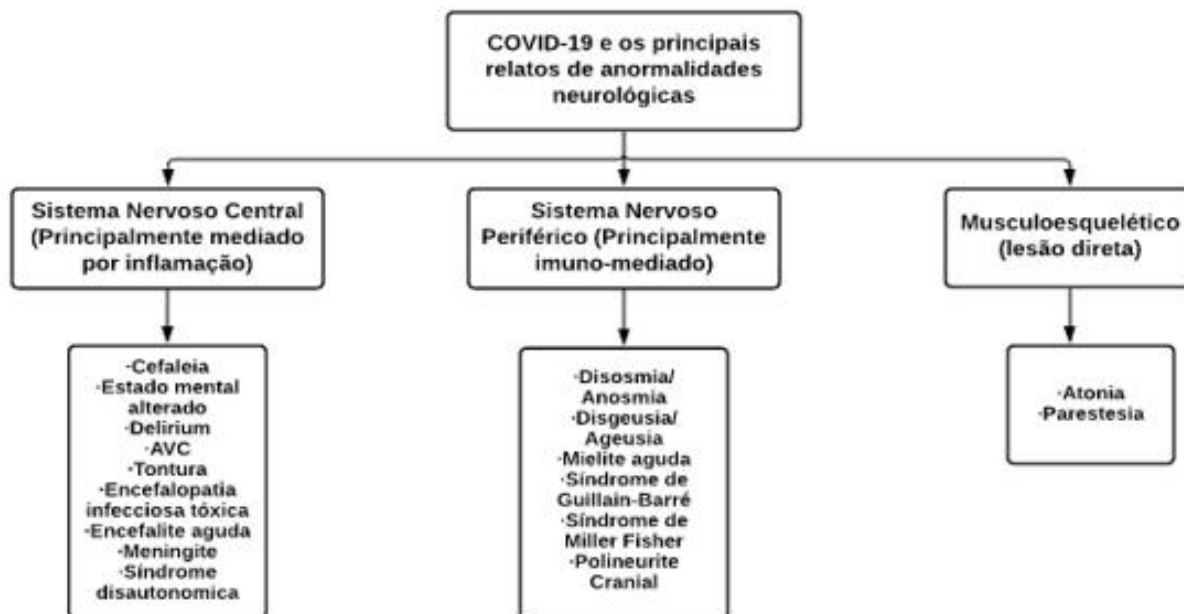
A encefalopatia é uma consequência comum em pacientes que foram acometidos pela infecção viral do SARS-CoV-2. Dentre 509 pacientes hospitalizados pela Covid-19, 31,8% apresentaram encefalopatia, sendo maioria do sexo masculino, portadores de fatores de risco e com mais idade. Complicações neurológicas também seriam comuns, principalmente em pacientes hospitalizados pela Covid-19, sendo que mais de 80% destes podem apresentar sintomas neurológicos em algum momento, durante a infecção (Elkind et al., 2021). Além disso, pacientes portadores do Novo Coronavírus podem ter sintomas psicológicos associados, como: ansiedade, depressão e Transtorno do estresse pós-traumático.

Inferiu-se que, de 100 pacientes participantes de um estudo pós-covid, 24% desenvolveram Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (Mikkelsen et al., 2021). Outro problema comum observado em pacientes pós-covid é o déficit cognitivo persistente, o qual acomete em maior proporção pacientes que durante o curso da doença aguda relataram delirium. Destaca-se também que os pacientes que passaram por intubação e ventilação mecânica prolongada, possuem maior inclinação para o aparecimento de déficit cognitivo posterior a infecção aguda por SARS-CoV-2, devido a complicações cerebrovasculares que essa causa (Jaywant et al., 2021).

Independente de como a Covid-19 afeta o SNC não há dúvida dos sintomas neuropsiquiátricos que essa doença causa. Sintomas os quais podem ser divididos em iniciais como perda do olfato e do paladar, mialgia e dores de cabeça, e sintomas tardios como o comprometimento do estado mental, AVC, e outros relacionados a desmielinização neural. Outras complicações incluem encefalite, encefalomielite, meningite e síndrome de Guillain-Barré (Tancheva et al., 2020).

Visto as diversas complicações neurológicas possivelmente encontradas na infecção causada por Covid-19, são demonstradas abaixo (Figura 1) as mais comuns:

Figura 1 - Complicações Neurológicas na Covid-19.



Fonte: Figura adaptada pelos autores (Sheraton M, Deo N, Kashyap R, Surani S. A, 2020). A figura demonstra as principais complicações neurológicas que podem ocorrer durante a infecção pelo SARS-COV-2, tanto no Sistema Nervoso Central, no Periférico e no sistema músculo esquelético.

Avaliando os sintomas após a alta de 120 pacientes com Covid-19, 55% relataram fadiga, 42% dispneia, 34% perda de memória, 28% dificuldade de concentração e 30,8% distúrbios do sono (Garrigues et al., 2020). Conclui-se que pacientes hospitalizados devido a complicações da Covid-19 após 110 dias da alta ainda possuem sintomas persistentes (Novak, 2020).

4. Conclusão

Com base nos achados pesquisados, pode-se inferir, que o vírus SARS-Cov-2, através de seus mecanismos fisiopatológicos, que podem ocorrer de forma indireta, por meio de um turbilhão de citocinas inflamatórias e hipoxemia cerebral, ou por forma direta de ação do vírus, ou ainda ambas, tem o poder de alterar o SNC, quando ocorre a infecção, pois mostrou-se que esse possui um certo neurotropismo, devido à sua ligação com os receptores ACE2, encontrados no cérebro, fazendo com que haja uma certa modificação, principalmente, nas regiões corticais e hipotalâmicas. Com essas interferências, os indivíduos acometidos poderão apresentar perda da memória, tanto de curto, como de longo prazo.

Outra síndrome apresentada pelos pacientes infectados, seria a “Brain Fog”, na qual o termo dado é definido como o conjunto de sintomas de caráter neurológico que pode ser desenvolvido durante o curso da doença ou até mesmo após a sua cura, sendo os sintomas mais comuns o déficit cognitivo, confusão, perda de memória de curto e longo prazo, dores de cabeça e os mais incomuns, mas que podem ocorrer encontram-se as convulsões e a psicose.

Provou-se também que a infecção por SARS-Cov-2, se comporta como outras síndromes virais, nas quais a presença de comorbidades pré-existentes pode afetar o curso da doença de forma negativa. No caso do acometimento pelo Novo Coronavírus, a encefalopatia seria o sintoma neurológico mais recorrente.

Dessa forma, com o intuito primordial de uma possibilidade no desenvolvimento de tratamento e seguimento melhores para os pacientes que estão em curso da Covid-19, e apresentam os sintomas de afecção do SNC, ou que já se apresentam curados, mas com sequelas neurológicas, para que assim, haja uma melhora na qualidade de vida de tais indivíduos, além do auxílio no curso clínico para os profissionais que atuam na linha de frente de combate. Portanto, percebe-se também, que há uma

necessidade de maiores pesquisas sobre as ações da Covid-19, no SNC, voltadas para perda de memória, visto que é uma doença ainda muito recente e em curso em âmbito mundial.

Espera-se que esse trabalho possa contribuir para haja maior entendimento sobre o acometimento neuronal da covid-19, principalmente, relacionado a perda de memória, tanto de curto como de longo prazo, e que por meio disso, melhores tratamentos possam ser desenvolvidos, através de pesquisas, como essa realizada, melhorando assim, a qualidade de vida dos pacientes que possuem a doença ou que já passaram por essa.

Referências

- CDC & FDA (2020). "Brain fog' following COVID-19 recovery may indicate PTSD." Medical Letter on the CDC & FDA, 25 Oct. 2020, p. 1. Gale Academic OneFile, link.gale.com/apps/doc/A638720595/AONE?u=capes&sid=AONE&xid=51578ae4
- "Brain fog' following COVID-19 recovery may indicate PTSD." Medical Letter on the CDC & FDA, 25 Oct. 2020, p. 1. Gale Academic OneFile, link.gale.com/apps/doc/A638720595/AONE?u=capes&sid=AONE&xid=51578ae4.
- Ciaccio, M., Lo Sasso, B., Scazzone, C., Gambino, C. M., Ciaccio, A. M., Bivona, G., & Agnello, L. (2021). COVID-19 and Alzheimer's Disease. *Brain Sciences*, 11(3), 305.
- Cordeiro, A. M., Oliveira, G. M. D., Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 34, 428-431.
- Douaud, G., Lee, S., Alfaro-Almagro, F. et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. (2022). *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>
- Elkind, M. S., Cucchiara, B. L., Korolnik, I. J., Rabinstein, A. A., & Kasner, S. E. (2021). COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions. *UpToDate*, *abr*.
- Ermis, U., Rust, M. I., Bungenberg, J., Costa, A., Dreher, M., Balfanz, P., & Schulz, J. B. (2021). Neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional monocentric study of hospitalized patients. *Neurological research and practice*, 3(1), 1-12.
- Ferrucci, R., Dini, M., Groppo, E., Rosci, C., Reitano, M. R., Bai, F., & D'Arminio Monforte, A. (2021). Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. *Brain Sci*. 2021, 11, 235.
- Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S., & Raji, C. A. (2020). Neurobiology of COVID-19. *Journal of Alzheimer's disease*, 76(1), 3-19.
- Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., Le Bot, A., Hamon, A., Gouze, H., ... & Nguyen, Y. (2020). Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *Journal of Infection*, 81(6), e4-e6.
- Graham, E. L., Clark, J. R., Orban, Z. S., Lim, P. H., Szymanski, A. L., Taylor, C., & Korolnik, I. J. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Annals of clinical and translational neurology*, 8(5), 1073-1085.
- Hellmuth, J., Barnett, T. A., Asken, B. M., Kelly, J. D., Torres, L., Stephens, M. L., & Peluso, M. J. (2021). Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *Journal of neurovirology*, 27(1), 191-195.
- Humphreys, H., Kilby, L., Kudiersky, N., & Copeland, R. (2021). Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study. *BMJ open*, 11(3), e047632.
- Jaywant, A., Vanderlind, W. M., Alexopoulos, G. S., Fridman, C. B., Perlis, R. H., & Gunning, F. M. (2021). Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*, 46(13), 2235-2240.
- Kingstone, T., Taylor, A. K., O'Donnell, C. A., Atherton, H., Blane, D. N., & Chew-Graham, C. A. (2020). Finding the 'right' GP: a qualitative study of the experiences of people with long-COVID. *BJGP open*, 4(5).
- Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., & Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals of internal medicine*, 172(9), 577-582.
- Lu, Y., Li, X., Geng, D., Mei, N., Wu, P. Y., Huang, C. C., & Yin, B. (2020). Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients—an MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine*, 25, 100484.
- Mariotto, S., Savoldi, A., Donadello, K., Zanzoni, S., Bozzetti, S., Carta, S., & Ferrari, S. (2020). Nervous system: subclinical target of SARS-CoV-2 infection. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(9), 1010-1012.
- Marshall, M. (2020). How COVID-19 can damage the brain. *Nature*, 585(7825), 342-343.
- Martins, H. H. T. (2004). Metodologia qualitativa de pesquisa. *Educação e pesquisa*, 30(2), 289-300.
- MHWD (2021). "MSK researchers learn what's driving 'brain fog' in people with COVID-19." *Mental Health Weekly Digest*, 22 Feb. 2021, p. 59. Gale Academic OneFile.
- Mikkelsen, M. E., Abramoff, B., Elmore, J. G., & Kunins, L. (2021). COVID-19: evaluation and management of adults following acute viral illness. *UpToDate*.

- Mussa, B. M., Srivastava, A., & Verberne, A. J. (2021). COVID-19 and neurological impairment: hypothalamic circuits and beyond. *Viruses*, 13(3), 498.
- Naughton, S. X., Raval, U., & Pasinetti, G. M. (2020). Potential novel role of COVID-19 in Alzheimer's disease and preventative mitigation strategies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 76(1), 21-25.
- Novak, P. (2020). Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: a case report. *Eneurologicalsci*, 21, 100276.
- Østergaard, L. (2021). SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiological reports*, 9(3), e14726.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*.
- Piore, A. (2021). "COVID-19 Could Increase Dementia, Other Brain Disorders for Decades to Come; A rise in strange neurological symptoms such as psychosis, tremors, extreme fatigue, phantom smells, dizziness, and 'brain fog' suggest that COVID-19 attacks the brain. The long-term implications are worrisome." *Newsweek*, vol. 176, no. 6, 19 Feb. 2021, p. NA. *Gale Academic OneFile*.
- Rabbitt, M. (2020). "Does Your Brain Feel Foggy? Being forgetful, unfocused, and mind-sluggish can be scary--but science shows that brain fog is super common, especially in these stressful times. Here's why, along with easy, research-backed ways to get back up to speed." *Prevention*, vol. 72, no. 12, Dec. 2020, p. 48+. *Gale Academic OneFile*.
- Rahman, M. A., Islam, K., Rahman, S., & Alamin, M. (2021). Neurobiochemical cross-talk between COVID-19 and Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 58(3), 1017-1023.
- Rebêlo, V. C. N., Lemos, M. P. R., da Silva, E. K. R., de Andrade Mesquita, L. S., Cabral, P. U. L., de Carvalho, A. F. M., & Arisawa, E. A. L. S. (2022). Síndrome pós Covid-19: estudo de caso. *Research, Society and Development*, 11(2), e43811225969-e43811225969.
- Ritchie, K., Chan, D., & Watermeyer, T. (2020). The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain communications*, 2(2), fcaa069.
- Satarker, S., & Nampoothiri, M. (2020). Involvement of the nervous system in COVID-19: The bell should toll in the brain. *Life Sciences*, 262, 118568.
- Seabra, C. A. M., Xavier, S. P. L., Sampaio, Y. P. C. C., Oliveira, M. F. D., Quirino, G. D. S., & Machado, M. D. F. A. S. (2019). Educação em saúde como estratégia para promoção da saúde dos idosos: Uma revisão integrativa. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 22.
- Stein, M. B. (2021). COVID-19: Psychiatric illness. *Available at*.
- Tancheva, L., Petralia, M. C., Miteva, S., Dragomanova, S., Solak, A., Kalfin, R., & Nicoletti, F. (2020). Emerging neurological and psychobiological aspects of COVID-19 infection. *Brain sciences*, 10(11), 852.
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 363-374.
- Velasco, I. T. & Studart, A. (2021). *Medicina de Emergência. Abordagem Prática*. (15a ed.).
- Wang, Q., Davis, P. B., Gurney, M. E., & Xu, R. (2021). COVID-19 and dementia: Analyses of risk, disparity, and outcomes from electronic health records in the US. *Alzheimer's & Dementia*, 17(8), 1297-1306.