

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Gabriel Dias Françaço

**SARS-COV-2 COMO AGENTE PROMOTOR DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
POSSÍVEIS INTER-RELAÇÕES ENTRE A PATOGENIA DAS DUAS DOENÇAS -
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

São Paulo

2022

Gabriel Dias Françaço

**SARS-COV-2 COMO AGENTE PROMOTOR DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
POSSÍVEIS INTER-RELAÇÕES ENTRE A PATOGENIA DAS DUAS DOENÇAS -
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Ronaldo Luis da Silva como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2022

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Françoço, Gabriel Dias

SARS-COV-2 como agente promotor da doença de ALZHEIMER: possíveis inter-relações entre a patogenia das duas doenças - uma revisão sistemática / Gabriel Dias Françoço. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.

66 p.

Orientação de Ronaldo Luis da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2022.

1. Covid-19 2. Doença de Alzheimer 3. Doenças neurodegenerativas 4. SARS-CoV-2 5. Sistema nervoso central I. Silva, Ronaldo Luis da II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.2414

Gabriel Dias Françaço

**SARS-COV-2 COMO AGENTE PROMOTOR DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
POSSÍVEIS INTER-RELAÇÕES ENTRE A PATOGENIA DAS DUAS DOENÇAS -
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

São Paulo, 10 de novembro de 2022.

Professor Orientador (Ronaldo Luis da Silva)

Professor Examinador Externo (Antônio Di Petta)

Professora Examinadora Interna (Danila Torres Leite)

DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho a todas as mais de 6 milhões de vítimas da Covid-19 no Brasil e no mundo, tal como aos seus familiares e amigos, além dos recuperados que se encontram hoje com sequelas da doença. Que o conhecimento obtido por meio desse trabalho contribua à ciência e pesquisa em sua essencial atividade como forma de prevenir maiores danos à saúde de nossa população que tanto já foi acometida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por tornar possível toda a minha trajetória até o presente momento pelo qual tanto aguardei. Deixo a minha gratidão também à toda minha família e amigos, que me apoiaram e motivaram a continuar em cada momento de dificuldade e necessidade ao longo do percurso. Por fim, agradeço a todos os meus professores e mestres que transmitiram com zelo e amor todo esse rico conhecimento que me trouxe até aqui, em especial, ao meu orientador e, hoje um grande amigo, Dr. Ronaldo Luis da Silva, que acreditou em mim e me inspirou, incentivou e apoiou desde a apresentação da ideia até o término desse trabalho, contribuindo para a sua melhor versão aqui apresentada.

A todos vocês, deixo neste trecho os meus mais sinceros votos de afeto!

“While many people navigate their new normal life, the question of what the long-lasting effects of the pandemic may be, lingers.”

(John *et al.*, 2021).

RESUMO

Diversas evidências demonstram que as consequências decorrentes da Covid-19 não são restritas ao sistema respiratório, acometendo outros importantes sistemas, tal como o sistema nervoso. Tendo em vista a capacidade neurotrópica e neuroinvasiva do SARS-CoV-2, o crescente número de indivíduos recuperados da infecção no país e estudos prévios com vírus da mesma família levando a quadros neurodegenerativos, buscou-se avaliar de forma crítica, por meio de uma revisão sistemática, a potencial relação causal entre a Covid-19 e a doença de Alzheimer, com o objetivo de analisar e discutir as principais hipóteses em torno do tema, de modo a fornecer um conteúdo panorâmico que auxilie como referencial teórico para futuros estudos experimentais. Para tal, foram adotados os critérios e estratégias estabelecidos na diretriz PRISMA 2020, adaptada ao contexto de um trabalho de conclusão de curso. O levantamento contou com pesquisas nas bases de dados PubMed e SciELO, onde foram obtidos 302 artigos de acesso completo gratuito que, após a triagem (exclusão = 5) e análise perante os critérios de elegibilidade (275) descritos detalhadamente na metodologia, resultaram na seleção de um total de 22 trabalhos para essa revisão, que contou com o uso de outros artigos e materiais para a complementação teórica acerca do cenário em que os artigos selecionados se inseriam. A última consulta as bases de dados foi realizada no dia 18 de dezembro de 2021 e todos os artigos obtidos foram avaliados igualmente perante critérios estabelecidos, de modo a evitar vieses em sua seleção. Para a redação, as informações, os dados e os resultados foram apresentados com o objetivo de serem claros, didáticos e críticos. Ao término da revisão, conclui-se que o SARS-CoV-2, por meio de seus mecanismos diretos e indiretos no organismo, parece conferir à Covid-19 um potencial para favorecer processos que constituem hoje a base para o estabelecimento da doença de Alzheimer. Contudo, maiores investigações em torno do assunto são necessárias, principalmente estudos de caráter experimental (a fim de comprovar ou de descartar os mecanismos discutidos) e um monitoramento contínuo de indivíduos recuperados que manifestaram por um longo período de tempo ou ainda manifestam sintomas neurológicos da infecção, a fim de contornar limitações como o conhecimento incompleto acerca da patogênese da Covid-19 e da doença de Alzheimer, a influência de cepas e variantes virais nesses processos e as diferenças populacionais na maneira como ocorrem. Ainda que exista um curto período de tempo desde o surgimento dos casos de Covid-19 que dificulta a detecção do início de um quadro neurodegenerativo como consequência da infecção, a discussão e elaboração de estudos em torno desse assunto se faz importante desde já, em função do número crescente de sobreviventes da Covid-19, de relatos de sequelas nesse grupo de indivíduos e da ausência de uma terapia capaz de curar a doença de Alzheimer, um quadro prevalente, debilitante e alvo de diversos estudos mundo afora que acaba de ganhar um novo candidato a seus fatores de risco.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; Sistema Nervoso Central; Doença de Alzheimer; Doenças Neurodegenerativas.

ABSTRACT

Today, multiple sources show that the consequences resulting from Covid-19 are not restricted to the respiratory system, affecting several others, such as the nervous system. Through a systematic review, we sought to critically assess the potential causal relationship between Covid-19 and Alzheimer's disease. Taking into consideration the neurotropic and the neuroinvasive capacity of the SARS-CoV-2, the growing number of individuals recovered from the infection and previous studies of other viruses of the same family leading to neurodegenerative conditions, we analyzed and discussed the main hypotheses around the subject, aiming to provide content that can be used as a theoretical reference for future experimental studies. To do so, we adapted the criteria and strategies established by the PRISMA 2020 guidelines to the context of a final thesis project. The research was based on the Pubmed and SciELO databases, where 302 full free-access articles were obtained, screened (articles excluded = 5), and analyzed according to the eligibility criteria (275), as described in detail in the methodology section. In the end, a total of 22 articles were selected for this review, in addition to other articles and relevant materials that provided theoretical complementation. The last database access was conducted on December 18, 2021. With a goal to avoid bias in the article selection, all were equally evaluated under the established criteria. The information, data, and results presented in the essay strive to be clear, didactic, and critical. At the end of the review, it was concluded that SARS-CoV-2, through its direct or indirect mechanisms in the body, potentially allows Covid-19 to favor processes that today constitute the basis for the establishment of Alzheimer's disease. However, supplementary investigation is necessary, mainly through experimental studies and continuous monitoring of recovered individuals who manifested for a long period or still manifest neurological symptoms of the infection. Once completed, the investigation will help to prove or rule out the mechanisms discussed, avoiding certain limitations, such as the lack of in-depth knowledge about the Covid-19 and Alzheimer's disease pathogenesis, the influence of viral variants and strains on these processes, and the way they occur in different populations over the world. Although the emergence of Covid-19 cases is fairly new, which makes it difficult to detect the onset of neurodegenerative diseases as a result of the infection, the discussion and development of studies around the subject are of extreme importance. That is given due to the growing number of Covid-19 survivors, the increase in the number of reports of sequelae in this group of individuals, and the absence of therapies capable of curing Alzheimer's disease. This prevalent debilitating condition that has become the target of several studies around the world, just gained a new candidate for its risk factors.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Central Nervous System; Alzheimer Disease; Neurodegenerative Diseases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Morfologia do SARS-CoV-2	15
Figura 2 - Patogênese da Covid-19.....	18
Figura 3 - Principais rotas possíveis para a invasão do SARS-CoV-2 ao cérebro	24
Figura 4 - Patogênese da doença de Alzheimer	30
Figura 5 - Contribuição do SARS-CoV-2 à superestimulação do inflamassoma NLRP3	40
Figura 6 - Efeitos da neuroinflamação causada pelo SARS-CoV-2	45
Figura 7 - Efeitos da hiperativação do SRA causada pelo SARS-CoV-2	50
Figura 8 - Efeitos do estresse oxidativo causado pela Covid-19.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Alguns dos principais sinais e sintomas possíveis na Covid-19	26
Tabela 2 – Classificação didática da evolução dos sinais e sintomas na DA.....	31
Tabela 3 - Participação de algumas citocinas na tempestade de citocinas da Covid-19 e no potencial favorecimento à doença de Alzheimer	42

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

A β	Amiloide Beta
ABCB1	ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1
Ang 1-7	Angiotensina 1-7
Ang II	Angiotensina II
ApoE ₄	Alelo E4 da Apolipoproteína E
ASC	Apoptosis-Associated Speck-Like Protein containing CARD
ATI	Receptor para Angiotensina II Tipo I
ATII	Receptor para Angiotensina II Tipo II
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BAK	BLC-2 homologous Antagonist Killer
BAX	BCL-2 Associated X protein
BCL-2	B-Cell Leukemia/Lymphoma 2
BHE	Barreira Hematoencefálica
BID	BH3 Interacting Domain Death Agonist
CARD	Caspase Activation and Recruitment Domain
CD	Cluster de Diferenciação
CoV	Coronavírus
Covid-19	Coronavirus Disease 2019
DA	Doença de Alzheimer
DAMP	Padrões Moleculares Associados a Danos
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
G-CSF	Fator Estimulador de Colônias Granulocitárias
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
HMGB1	High Mobility Group Box 1
IC	Intervalo de Confiança
IFN- β	Interferon beta
IFN- γ	Interferon gama

IGFBP3	Proteína Ligadora de IGF I Tipo 3
IGF	Insulin-Like Growth Factor
IL-	Interleucina
IP-10	Proteína 10 Induzida por Interferon gama
JAK2	Janus Quinase 2
LDH	Lactato Desidrogenase
MAVS	Mitochondrial antiviral-signaling
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos-1
MIP-1 α	Macrophage Inflammatory Protein 1 alpha
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato
NETs	Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos
NF- κ B	Fator de Transcrição Nuclear kappa B
NLRP3	NLR Family, Pyrin Domain-Containing 3
NOX	NADPH Oxidase
NOX2	NADPH Oxidase 2
NRP1	Neuropilina-1
NSP	Proteína Não Estrutural
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORF	Fase de Leitura Aberta
PCR	Proteína C Reativa
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
Proteína E	Proteína de Envelope
Proteína M	Proteína de Membrana
Proteína N	Proteína de Nucleocapsídeo
Proteína S	Proteína Spike
RNA	Ácido Ribonucleico
ROCK	Rho-cinase
SARS-CoV	Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SNC	Sistema Nervoso Central
SRA	Sistema Renina Angiotensina
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TAU	Tubulin Associated Unit

tBID	BID truncada
TGO	Transaminase Oxalacética
TGP	Transaminase Pirúvica
TLR	Receptores Semelhantes a Toll
TMPRSS2	Serina Protease Transmembranar 2
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 SARS-COV-2	15
1.1.1 Epidemiologia	16
1.1.2 Patogênese	17
1.1.2.1 Mecanismos de invasão ao cérebro	20
1.1.3 Sinais e sintomas	24
1.2 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)	27
1.2.1 Epidemiologia	27
1.2.2 Patogênese	28
1.2.3 Sinais e sintomas	30
2 OBJETIVO	32
2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	32
3 METODOLOGIA	33
4 DESENVOLVIMENTO	36
4.1 PRINCIPAIS MECANISMOS RELACIONADOS À HIPÓTESE DA DA INDUZIDA PELA COVID-19	37
4.1.1 Superestimulação do inflamassoma NLRP3 e alta secreção de IL-1 β	37
4.1.2 Tempestade de citocinas	40
4.1.3 Neuroinflamação	43
4.1.4 NETose elevada	45
4.1.5 Acúmulo de A β em resposta anti-viral	46
4.1.6 Indução da redução numérica celular	47
4.1.7 Hiperativação do Sistema Renina Angiotensina (SRA)	48
4.1.8 Estresse oxidativo	50
4.1.9 Perda na integridade da barreira hematoencefálica	53
4.2 MECANISMOS AINDA POUCO DISCUTIDOS	53
4.2.1 Alteração na expressão gênica	53
4.2.2 Elevação na circulação de micropartículas	54
5 CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIAS	59

1 INTRODUÇÃO

Com o misterioso aumento nos casos de internações decorrente de problemas respiratórios em 2019 na cidade de Wuhan, China, investigações começaram a surgir em busca do motivo para tais acontecimentos, concluindo ao término, que estávamos diante de um novo coronavírus, denominado de Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), responsável por causar uma doença que futuramente seria batizada de *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) pela Organização Mundial da Saúde (OMS), vindo a causar, infelizmente, uma pandemia que muitos de nós lembrarão pelas próximas décadas.

Considerada um problema de saúde pública mundial, a pandemia de Covid-19 levou os sistemas de saúde a momentos delicados. Durante muito tempo, discussões acerca dos efeitos agudos da infecção tomaram conta dos meios de comunicações e dos debates científicos. Todavia, com o aumento da vacinação mundial e a queda no número de casos, debates acerca das consequências a longo prazo da infecção vem ganhando um destaque mundo afora, e não por menos, tendo em vista o aumento no número de sobreviventes (que hoje já ultrapassam 30 milhões no país de acordo com dados do governo em seu Painel Coronavírus [2022]) e o aumento na quantidade de relatos de sequelas neste grupo de indivíduos. Particularmente, a saúde e a qualidade de vida após a infecção se tornou um debate importante no âmbito da saúde pública.

À vista da (1) capacidade neutrópica, neuroinvasiva e neurovirulenta do SARS-CoV-2, (2) incidência crescente de sinais e sintomas neurológicos e neuropsiquiátricos em quadros de Covid-19 e (3) as evidências de vírus da mesma família estabelecendo processos neurodegenerativos, vem sendo discutido, recentemente, uma importante questão, a qual pautou o desenvolvimento deste trabalho, cujo impacto é significativo em diversos âmbitos sociais: “seria possível o SARS-CoV-2, de alguma maneira, estar relacionado ao desenvolvimento de quadros neurodegenerativos, tal como a doença de Alzheimer?”

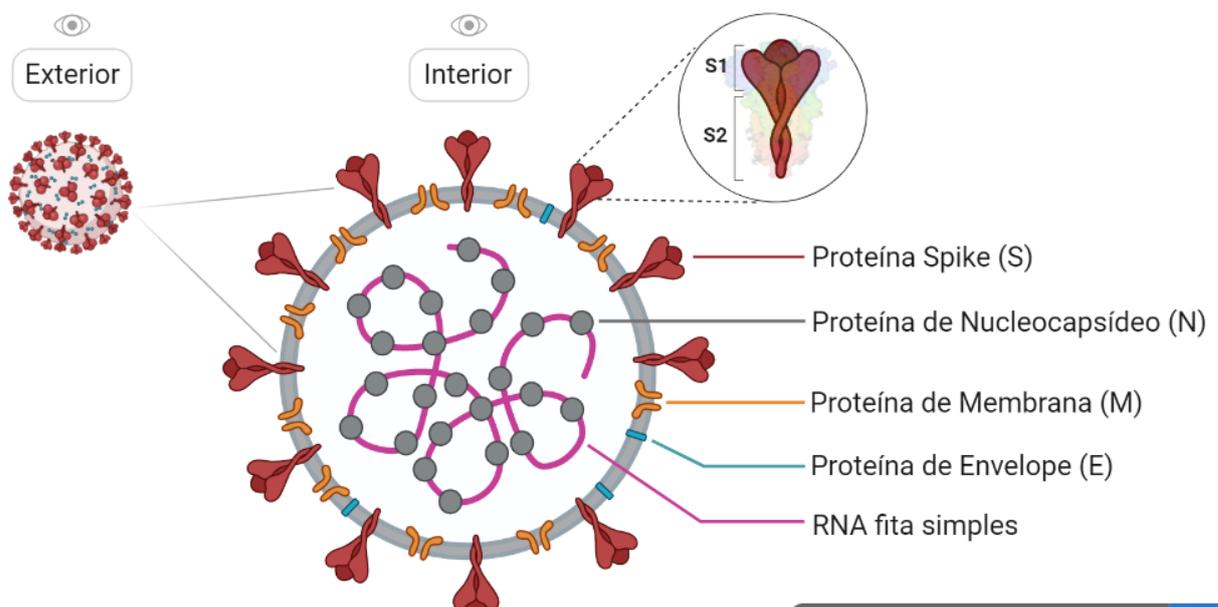
Como citado por John e seus colaboradores (2021): enquanto muitas pessoas navegam em seu novo normal, questões acerca dos efeitos duradouros da pandemia permanecem.

1.1 SARS-CoV-2

Conhecidos pelas projeções de proteínas em sua superfície de um modo que remete a coroas, os Coronavírus (CoVs) são vírus capazes de infectar tanto humanos quanto animais, podendo se adaptar para atravessar as barreiras de espécies, assim, levando a epidemias e/ou pandemias, algumas delas, inclusive, bem conhecidas das últimas décadas (como a Síndrome Respiratória Aguda Grave [SARS] ou a Síndrome Respiratória do Oriente Médio [MERS]) (WIERSINGA *et al.*, 2020; MAO *et al.*, 2020; JOHN *et al.*, 2021).

Membro do gênero *Betacoronavirus* e da família *Coronaviridae*, o SARS-CoV-2 é morfologicamente caracterizado como um vírus esférico e envelopado que contém um ácido ribonucleico (RNA) fita simples com uma polaridade positiva (classe IV de Baltimore), cujo o genoma (25-30kb) codifica quatro proteínas estruturais principais: a proteína de Membrana (M), Nucleocapsídeo (N), Envelope (E) e a Spike (S) (figura 1), esta última muito importante para a invasão viral, sendo que sua subunidade S1 atua na ligação ao receptor e sua subunidade S2 atua na fusão viral à membrana da célula hospedeira (YAQINUDDIN; KASHIR, 2020; MATÍAS-GUIU *et al.*, 2020; SUHAIL *et al.*, 2020; ANWAR; BADAWI; ELTABLAWY, 2020; SHIBABAW *et al.*, 2020; XIA; WANG; ZHENG, 2021).

Figura 1 – Morfologia do SARS-CoV-2.



Dentre algumas das suas principais características, o SARS-CoV-2 apresenta uma alta difusão (seja por gotículas, contato direto ou contato com objetos infectados), alta variabilidade no curso clínico, capacidade de acometimento de diversos órgãos e sistemas, tropismo pela Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e semelhanças genômicas ao Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) (MATÍAS-GUIU *et al.*, 2020; DONG *et al.*, 2020).

1.1.1 Epidemiologia

De acordo com dados fornecidos pelo Ministério da Saúde do Governo Federal do Brasil em seu painel informativo oficial da doença, o Painel Coronavírus (2022), a Covid-19 já foi responsável por mais de 30 milhões de casos confirmados, dos quais mais de 675 mil evoluíram para o óbito, conferindo uma taxa de letalidade de 2%, com mortalidade de aproximadamente 3.224 mortes por milhão de habitantes. Quanto a sua incidência, este mesmo órgão relata aproximadamente 160.904 casos por milhão de habitantes no país (PAINEL CORONAVÍRUS, 2022). Entretanto, esses números podem e provavelmente, são ainda maiores, em função das subnotificações de casos por quadros assintomáticos, ausência de diagnósticos, etc.

Dentre os principais fatores de risco para a Covid-19, podemos citar: a idade superior a 65 anos, obesidade, hipertensão, diabetes, demências, imunossupressão e doenças pulmonares crônicas ou cardiovasculares (JOHN *et al.*, 2021; MCALPINE; FESHARAKI-ZADEH; SPUDICH, 2021). Alguns autores, inclusive, defendem o papel de um importante fator de risco na doença de Alzheimer como também um fator de risco da Covid-19: o alelo E4 da Apolipoproteína E (ApoE₄), cujos produtos, em teoria, poderiam atuar aumentando a vulnerabilidade à infecção em função dos seus papéis nas respostas inflamatórias e anti-inflamatórias, elevando o risco de casos severos da doença (XIA; WANG; ZHENG, 2021; JOHN *et al.*, 2021). No que diz respeito às formas de transmissão, as infecções pelo SARS-CoV-2 são transmitidas, principalmente, por meio de gotículas expelidas por pessoas contaminadas durante conversas, tosses ou espirros, contudo, outras formas de transmissão também são discutidas hoje, como o contato com superfícies e/ou objetos infectados, aerossóis, etc (WIERSINGA *et al.*, 2020).

1.1.2 Patogênese

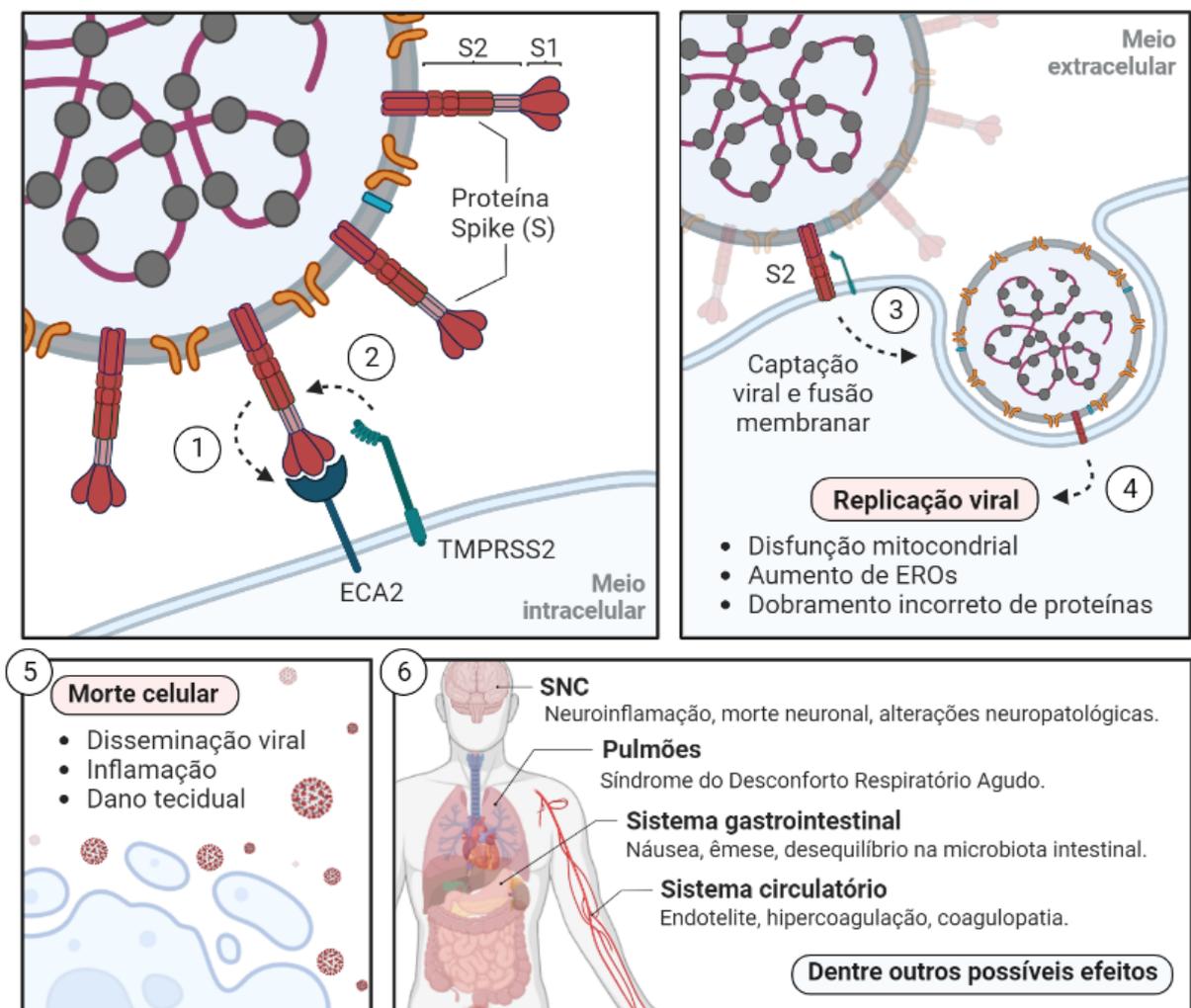
Hoje, infelizmente, a patogênese da Covid-19 ainda não é compreendida como um todo; entretanto, até onde se tem informações, ela cursa da seguinte maneira: ao entrar em contato com o hospedeiro (comumente por gotículas de tosse ou espirro de pessoas contaminadas), as partículas virais invadem às células hospedeiras por meio da ligação da proteína S viral à ECA2 da célula alvo (determinante chave do tropismo viral), contando também, com a contribuição da Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2) durante o processo, ambas as proteínas expressas em diversos tecidos, inclusive, no Sistema Nervoso Central (SNC) (DONG *et al.*, 2020). Nesse processo, o domínio de ligação ao receptor presente no domínio S1 globular da proteína S do vírus (uma de suas duas subunidades) se liga à ECA2 e gera o recrutamento da TMPRSS2, que então cliva a proteína S em seu sítio S1/S2 de modo a promover captação viral e fusão membranar para entrada do vírus na célula por endocitose mediada por receptor (DONG *et al.*, 2020; WIERSINGA *et al.*, 2020; XIA; WANG; ZHENG, 2021). Contudo, vale citar que trabalhos recentes vêm discutindo também a participação do Cluster de Diferenciação (CD) 147 (CD147, também conhecido como basigina), da Neuropilina-1 (NRP1), da furina e/ou outros como proteínas das células hospedeiras capazes de auxiliarem ou de serem utilizadas pelo vírus para a sua invasão (BRANN *et al.*, 2020; MATSCHKE *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2021; PETERSON; SARANGI; BANGASH, 2021; SINDONA *et al.*, 2021; DOLATSHAHI; SABAHI; AARABI, 2021).

Dentro da célula hospedeira, o SARS-CoV-2 utiliza da maquinaria de tradução proteica celular para traduzir seu genoma, principalmente, em proteínas provenientes de regiões de Fase de Leitura Aberta (ORF) e duas grandes poliproteínas precursoras (MATÍAS-GUIU *et al.*, 2020). No que diz respeito a suas atividades, algumas proteínas ORFs traduzidas apresentam relação com respostas imunológicas e eventos com um potencial prejudicial ou letal à célula (discutidos posteriormente), ao passo que as duas poliproteínas precursoras podem ser processadas por proteinases virais em 16 Proteínas Não Estruturais (NSP) maduras que participam do processo de replicação viral (chamadas de NSP1 a NSP16) (MATÍAS-GUIU *et al.*, 2020; SUHAIL *et al.*, 2020).

De um modo geral, com a invasão viral e a utilização da maquinaria celular para as traduções proteicas e formação de novos vírions, temos disfunções mitocondriais, aumento de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO), dobramento incorreto de proteínas

e morte celular, processos que, em larga escala, resultam em uma disseminação viral descontrolada, danos aos tecidos e cascatas inflamatórias agressivas que acometem órgãos e sistemas de maneira específica, atuando assim como uma doença complexa que afeta múltiplos órgãos (não apenas o sistema respiratório, como se acreditava no início dos quadros) (figura 2) (ANWAR; BADAWI; ELTABLAWY, 2020; FOTUHI *et al.*, 2020; DOLATSHAHI; SABAHI; AARABI, 2021). Durante o curso da doença, os níveis de citocinas inflamatórias e quimiocinas, por vezes, predizem a severidade do quadro e a sobrevivência do infectado (MCALPINE; FESHARAKI-ZADEH; SPUDICH, 2021).

Figura 2 – Patogênese da Covid-19.



Nos pulmões, com a invasão do SARS-CoV-2 às células epiteliais brônquicas, células capilares endoteliais e pneumócitos alveolares do tipo 1 e 2, temos um quadro de resposta inflamatória que, se perpetuado até estágios avançados da doença, gera espessamento intersticial alveolar, elevação da permeabilidade vascular, edema e a destruição do parênquima pulmonar, o que resulta em prejuízo nas trocas gasosas e hipoxemia, responsáveis por: (1) sintomas respiratórios compatíveis com a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e (2) efeitos prejudiciais a diversos órgãos (WIERSINGA *et al.*, 2020; XIA; WANG; ZHENG, 2021; CHE MOHD NASSIR *et al.*, 2021). Além disso, como citado por Xia, Wang e Zheng (2021), o excesso de citocinas vasculares também pode vir a atingir outros tecidos, levando a respostas inflamatórias sistêmicas.

Na circulação, ao ativar células circulantes, o SARS-CoV-2 resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias que culminam em endotelite, processo responsável por comprometer a integridade do endotélio e ativar cascatas de coagulação e a produção de trombina e fibrina, quadro esse que, se não tratado, resulta em hipercoagulação e coagulopatia com risco de formação de microtrombos capazes de gerar complicações como: embolismo pulmonar, isquemia e doença dos pequenos vasos (WIERSINGA *et al.*, 2020; CHE MOHD NASSIR *et al.*, 2021). Além disso, esses danos podem também acometer os vasos sanguíneos presentes nas meninges, resultando em quadros de meningite potencialmente perigosos (FOTUHI *et al.*, 2020). Por fim, nesses contextos, como citado por Xia, Wang e Zheng (2021), vale ressaltar que eventos de coagulação intravascular disseminada já foram relatados em casos graves e, em cenários no qual há diminuição da perfusão causada pela hiperpermeabilidade capilar por excesso de citocinas vasculares, também seria possível observar casos de injúria renal aguda por retenção de ureia e creatinina.

No SNC, com os efeitos diretos do SARS-CoV-2 sobre as células e as ativações de células da glia associadas à tempestade de citocinas causada pela infecção, temos a formação de um processo neuroinflamatório crônico, capaz de causar dano tecidual, estresse oxidativo e alterações neuropatológicas capazes de gerar neurodegeneração (discutidas em maior profundidade mais a frente) e até morte neuronal (observada em análises *post-mortem*) (MAO *et al.*, 2020; QUINCOZES-SANTOS *et al.*, 2021). De um modo geral, a intensidade desses danos neurológicos causados pelo vírus variam de

acordo com a resposta à infecção e com a existência ou não de doenças neurológicas de base (QUINCOZES-SANTOS *et al.*, 2021).

No sistema gastrointestinal, com uma potencial infecção das células do epitélio (cujos mecanismos completos ainda não são conhecidos), observa-se sintomas como náuseas, vômitos, diarreias e, em decorrência, um eventual desequilíbrio na microbiota intestinal, cuja composição possui influência no bom equilíbrio do sistema imunológico (MOHAMMADI; MOOSAIE; AARABI, 2020; DOLATSHAHI; SABAHI; AARABI, 2021). Em complemento, Paley (2021) também levanta a discussão de uma possível relação entre a disbiose induzida pela infecção e o aumento na triptamina microbiana intestinal (a qual, nessa hipótese, atuaria de um modo a proteger dos vírus as bactérias que as produzem), fenômeno capaz de resultar em efeitos citotóxicos no organismo.

Por fim, em situações em que as respostas à infecção se tornam desreguladas a ponto de causarem disfunções em órgãos, observa-se a possibilidade de sepse viral, com consequente falência múltipla de órgãos (WIERSINGA *et al.*, 2020).

1.1.2.1 Mecanismos de invasão ao cérebro

Semelhantemente aos outros coronavírus humanos, o SARS-CoV-2 é um vírus que apresenta propriedades neuroinvasivas evidenciadas pela presença de RNA e de proteínas virais no SNC em autópsias, além de níveis elevados de anticorpos (anti-S e anti-E) e de citocinas no líquido cefalorraquidiano de pacientes infectados (PUELLES *et al.*, 2020; MATSCHKE *et al.*, 2020; BENAMEUR *et al.*, 2020; PANIZ-MONDOLFI *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2021a; QUINCOZES-SANTOS *et al.*, 2021). Nesse contexto, estudos sugerem que o SARS-CoV-2 seja capaz de obter acesso ao cérebro por meio de diferentes rotas no organismo (figura 3), como a do epitélio olfatório, hematogênica, neuronal retrógrada ou a do “Cavalo de Troia” (MAO *et al.*, 2020; DONG *et al.*, 2020; PANIZ-MONDOLFI *et al.*, 2020; DOLATSHAHI; SABAHI; AARABI, 2021; WANG *et al.*, 2021a; XIA; WANG; ZHENG, 2021; SINDONA *et al.*, 2021). Nessas discussões, vale destacar que resultados negativos de tentativas de isolamento do RNA viral no líquido cefalorraquidiano não necessariamente ditam contra uma possível infecção direta do SNC pelo SARS-CoV-2 (BENAMEUR *et al.*, 2020). Como já discutido por Paniz-Mondolfi e colaboradores (2020), diversas explicações poderiam justificar tal resultado, como, por

exemplo, concentrações abaixo dos níveis de detecção do método e a disseminação célula-célula, entre outras.

- Rota do epitélio olfatório

No organismo, o epitélio nasal pode ser dividido em dois principais epitélios que diferem em função e em composição celular: (1) epitélio respiratório, responsável pela umidificação do ar, sendo composto pelas células basais, células ciliadas, etc; e o (2) epitélio olfatório, responsável pela detecção de odores, sendo composto por neurônios olfatórios, células sustentaculares, etc (BRANN *et al.*, 2020). Nessa hipótese, ao obter acesso a cavidade nasal, o SARS-CoV-2, por meio de sua proteína S, se liga à ECA2 expressa em células do epitélio olfatório, o que lhe confere a capacidade de atravessar a lâmina cribriforme do osso etmoide em direção ao bulbo e nervo olfatório, uma rota que permitiria acesso ao SNC com relativa rapidez e potenciais danos teciduais que, em parte, poderiam justificar os quadros de hiposmia e anosmia (FOTUHI *et al.*, 2020; ANWAR; BADAWI; ELTABLAWY, 2020; MATÍAS-GUIU *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2021a). Ainda que seja uma das mais discutidas na literatura hoje em dia, a presente rota possui pontos importantes a serem elucidados, visto haver ideias conflitantes em torno dela. Em seu trabalho, Brann e os seus colaboradores (2020), por exemplo, não observaram expressões de ECA2 e de TMPRSS2 nos neurônios olfatórios sensoriais maduros do epitélio olfatório de humanos (cujos axônios terminam no bulbo olfatório), o que levanta um questionamento acerca de como essa rota do epitélio olfatório possa realmente acontecer. Para os autores, a elucidação de determinados pontos ainda é importante nessa discussão, como uma avaliação de como tais expressões possam se comportar em um contexto inflamatório, e a análise de possíveis expressões abaixo do limiar de detecção dos métodos, visto que o vírus é capaz de invadir células mesmo com baixas expressões de ECA2 (BRANN *et al.*, 2020). Contudo, vale ressaltar que, ainda que tais células não expressem a ECA2 e TMPRSS2, determinados autores têm discutido a ideia de que tal invasão viral ainda poderia acontecer por meio de outras proteínas, como a CD147 (RIBEIRO *et al.*, 2021; PETERSON; SARANGI; BANGASH, 2021). Peterson, Sarangi e Bangash (2021) acreditam, por exemplo, que a invasão viral de determinadas células do epitélio olfatório ocorra por meio da ECA2, ao passo que a invasão de neurônios sensoriais ocorra por meio da CD147 e da NRP1. Quanto à etiologia de sintomas como hiposmia, anosmia e parosmia, várias hipóteses também foram levantadas, desde alterações na condução do odor devido a infecção de células

cujo suas funções fisiológicas contribuem ao adequado funcionamento dos neurônios sensoriais olfatórios até lesão a tecidos e estruturas importantes (BRANN *et al.*, 2020; FOTUHI *et al.*, 2020; MATSCHKE *et al.*, 2020; PETERSON; SARANGI; BANGASH, 2021).

- Rota hematogênica

Visto a presença de RNA viral em determinadas amostras de sangue periférico de pacientes infectados, alguns autores levantaram a hipótese de que a presença do vírus na corrente sanguínea poderia resultar em sua chegada na circulação cerebral, quando seria capaz de infectar tanto células endoteliais da Barreira Hematoencefálica (BHE) como as células epiteliais da barreira sangue-líquido cefalorraquidiano do plexo coroide, causando respostas pró-inflamatórias capazes de gerar perda na integridade da BHE (mantida pela conexão entre células endoteliais e pelas junções célula-célula), processo que facilitaria a invasão do SARS-CoV-2 ao cérebro, caracterizando a rota hematogênica de acesso ao cérebro (PANIZ-MONDOLFI *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2021; XIA; WANG; ZHENG, 2021). Em um relato de caso, Paniz-Mondolfi e os seus colaboradores (2020) reforçam essa hipótese com base em achados *post-mortem* de partículas que se assemelhavam ao vírus no endotélio capilar cerebral. Contudo, um aprimoramento de técnicas e consecução de estudos com números mais expressivos de participantes (preferencialmente não-portadores de doenças neurológicas de base) são necessários para uma melhor análise de tais achados. Como citado por Xia, Wang e Zheng (2021), essa rota poderia explicar determinados sintomas cerebrovasculares observados em alguns pacientes, todavia, não contribui para a explicação de sintomas relacionados ao paladar e ao olfato. Em complemento, Abate, Memo e Uberti (2020) também levantam a hipótese de uma potencial invasão através do plexo coroide, com acesso ao líquido cefalorraquidiano.

- Rota neuronal retrógrada

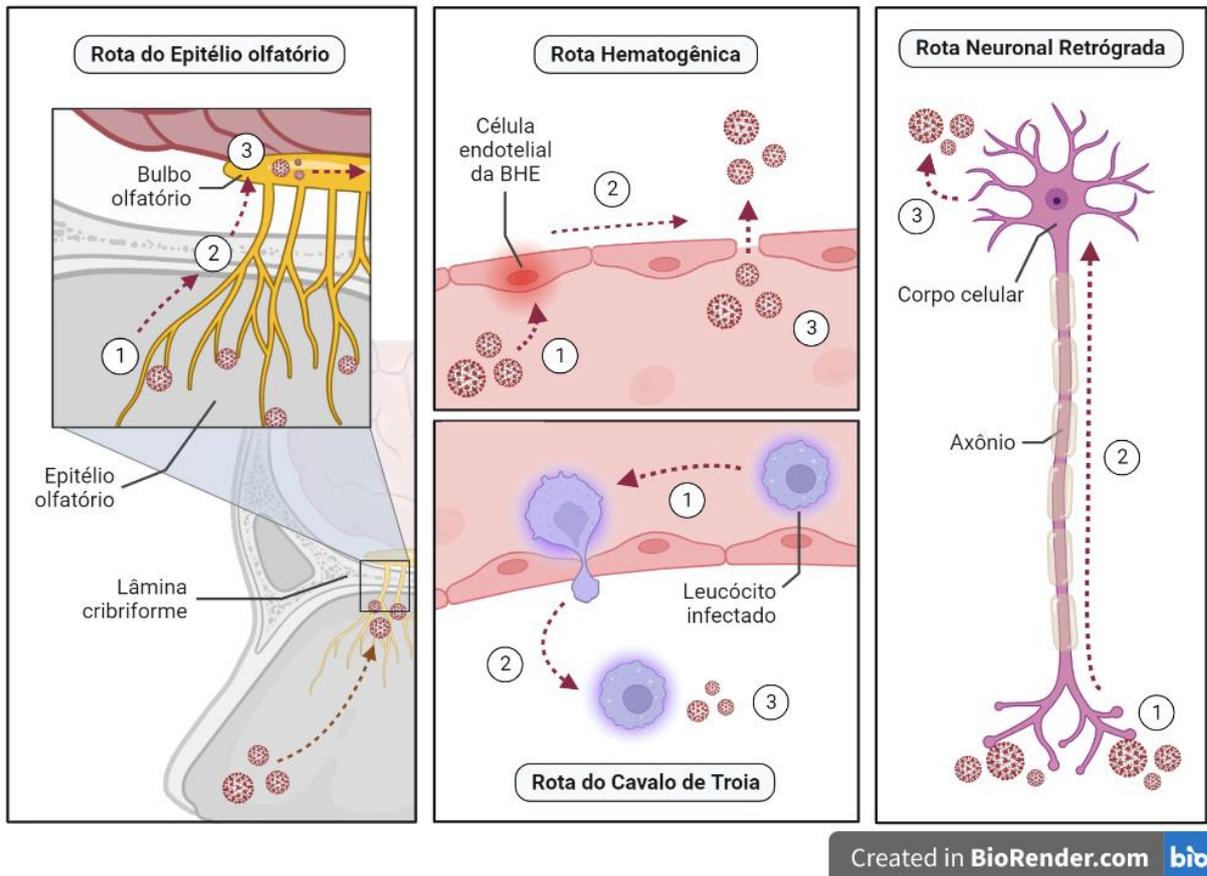
Considerando a expressão de ECA2 e TMPRSS2 em determinados neurônios, a hipótese de que o vírus seja capaz de invadir o SNC por meio da invasão dessas células se tornou um assunto amplamente discutido e, nesse cenário, vários caminhos já foram propostos, dentre os quais o nervo trigêmeo, o vago e o entérico, além do já citado, nervo olfatório (MATÍAS-GUIU *et al.*, 2020; XIA; WANG; ZHENG, 2021; SITA *et al.*, 2021; DOLATSHAHI; SABAHI; AARABI, 2021). Nesse processo, após infecção do neurônio, acredita-se que o SARS-CoV-2 siga um caminho retrógrado pelo axônio

em direção ao corpo celular com o auxílio de proteínas motoras, chegando assim ao SNC. A teoria considera ainda, que os transportes anterógrados também poderiam vir a acontecer (PANIZ-MONDOLFI *et al.*, 2020; CHE MOHD NASSIR *et al.*, 2021).

- Rota do Cavalo de Troia

Dada a capacidade do SARS-CoV de infectar células do sistema imunológico, é possível que o SARS-CoV-2 apresente a mesma capacidade e, partindo dessa ideia, levantou-se uma hipótese de que o vírus possa obter acesso ao SNC por meio de um mecanismo nomeado de “Cavalo de Troia”, no qual por meio da infecção de leucócitos (como macrófagos e monócitos, por exemplo) o vírus atravessa a BHE em direção ao cérebro, sendo um processo facilitado nos casos de perda da integridade da BHE em decorrência dos efeitos da infecção (RIBEIRO *et al.*, 2021). Alguns autores, inclusive, classificam tal rota como parte da rota hematogênica (PANIZ-MONDOLFI *et al.*, 2020; SINDONA *et al.*, 2021). Por fim, determinados autores também citam um mecanismo diferente na rota: uma passagem pela BHE por meio de vesículas extracelulares com RNA viral. Nesse possível modelo, após a infecção das células, o RNA viral entraria nos exossomos (vesículas extracelulares secretadas pela célula para a comunicação intercelular mediada por diversas moléculas em seu interior, tal como RNAs) e quando esse fosse secretado, atingiria eventualmente a BHE por meio do sistema circulatório, quando seriam endocitados pelas células endoteliais microvasculares e atingiriam o cérebro (AHMED *et al.*, 2021).

Figura 3 – Principais rotas possíveis para a invasão do SARS-CoV-2 ao cérebro.



1.1.3 Sinais e sintomas

Conhecido por apresentar sinais e sintomas semelhantes aos observados nas infecções promovidas pelo SARS-CoV, o SARS-CoV-2 apresenta um amplo espectro de possíveis sinais e sintomas descritos em pacientes infectados (como apresentado de forma resumida na tabela 1), tendo, portanto, um curso clínico que varia de acordo com diversos fatores, como por exemplo o grau da infecção, cepa viral, órgão afetado, fatores genéticos, existência ou não de doenças de base, etc. Dentre alguns de seus sinais e sintomas principais, destacam-se a perda parcial ou total do olfato e paladar (por vezes, um dos primeiros sintomas), fadiga, dor de cabeça, febre, falta de ar, tosse, diarreia, prejuízos na consciência e outros (LENNON, 2020; MAO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2021a). Quadros assintomáticos também já foram relatados.

Nesse contexto diverso de sinais e sintomas, Mao e seus colaboradores (2020) observaram, contudo, que pacientes com grau severo de infecção pelo SARS-CoV-2 (definido pelos autores com base em critérios que não necessariamente são aplicados

universalmente) tendem a apresentar cursos clínicos que acompanham: (1) alterações na coagulação, (2) processos inflamatórios mais exacerbados, agudos e sistêmicos e (3) sinais e sintomas neurológicos.

Ainda que determinados autores relatem uma baixa incidência desses sintomas (com exceção de cefaleia e vertigem) (MATÍAS-GUIU *et al.*, 2020), estudos atuais vem demonstrando o contrário, chamando atenção para os sintomas neurológicos. Em seu estudo observacional com 1.420 pacientes, Lechien e seus colaboradores (2020), por exemplo, demonstraram que 70,2% dos pacientes apresentavam prejuízos no olfato e 54,2% disfunções gustativas. A heterogeneidade entre informações acerca da real incidência dos sinais e sintomas neurológicos pode ser, parcialmente, justificada pela heterogeneidade de cursos clínicos da doença, influenciada por fatores demográficos, étnicos, sociais, genéticos, fisiológicos, etc. Contudo, é necessária particular atenção na análise de tais dados, uma vez que uma consideração inadvertida ou leviana desse quadro pode vir a comprometer a credibilidade de um estudo. John e colaboradores (2021) e Ciaccio e colaboradores (2021) são artigos que cometeram erros importantes na citação de artigos relacionados à descrição epidemiológica de sinais e sintomas.

Por fim, além do relato de sinais e de sintomas neurológicos em si, observa-se a permanência desse quadro por semanas ou até mesmo, meses após a recuperação, como acontece com as alterações no olfato, por exemplo. Tais fenômenos, inclusive, permitem levantar discussões acerca da possibilidade de danos irreversíveis oriundos da infecção. Em seu estudo, Brann e seus colaboradores (2020) discutem a hipótese de que tal persistência na alteração do olfato aconteça devido a infecção de células-tronco do epitélio olfatório responsáveis por renovação de células nervosas sensoriais olfatórias (cujas expressão de ECA2 se eleva nessa situação), efeito que compromete a diferenciação dessas células e a renovação das células sensoriais.

Tabela 1 – Alguns dos principais sinais e sintomas possíveis na Covid-19.

Sistema	Sinais e sintomas*	Referência(s)
Nervoso	Agitação, hiposmia, hipogeusia, parosmia, anosmia, ageusia, cefaleia, vertigem, ataxia, perda de memória, declínio cognitivo, prejuízos na consciência (sonolência, confusão, delírio, estupor ou coma), convulsões, déficits nervosos, encefalopatia, meningite.	MAO <i>et al.</i> , 2020; ANWAR, BADAWI e ELTABLAWY, 2020; MATÍAS-GUIU <i>et al.</i> , 2020; FOTUHI <i>et al.</i> , 2020; PETERSON, SARANGI e BANGASH, 2021; WANG <i>et al.</i> , 2021a; DOLATSHAHI, SABAHI e AARABI, 2021.
Imunológico	Inflamação, febre, leucocitose, linfopenia, neutrofilia, ↑ Proteína C Reativa (PCR).	MAO <i>et al.</i> , 2020; ANWAR <i>et al.</i> , 2020.
Respiratório	Rinorreia, obstrução nasal, tosse, fadiga, falta de ar, pneumonia, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.	MAO <i>et al.</i> , 2020; ANWAR, BADAWI e ELTABLAWY, 2020; LECHIEN <i>et al.</i> , 2020; WANG <i>et al.</i> , 2021a.
Cardiovascular	Endotelite, endotelopatia, hipercoagulação, ↑ dímero-D, doença dos pequenos vasos, Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico, hemorragia cerebral.	MAO <i>et al.</i> , 2020; ANWAR, BADAWI e ELTABLAWY, 2020; MCALPINE <i>et al.</i> , 2021; CHE MOHD NASSIR <i>et al.</i> , 2021.
Digestório	Diarreia, náusea, êmese, dores de garganta, dores abdominais, ↑ Transaminase Oxalacética (TGO), ↑ Transaminase Pirúvica (TGP), ↑ Lactato Desidrogenase (LDH).	MAO <i>et al.</i> , 2020; ANWAR, BADAWI e ELTABLAWY, 2020; MCALPINE <i>et al.</i> , 2021; DOLATSHAHI, SABAHI e AARABI, 2021.
Musculoesquelético	Astenia, mialgia, miosite, danos a músculos esqueléticos.	MAO <i>et al.</i> , 2020; LECHIEN <i>et al.</i> , 2020; FOTUHI <i>et al.</i> , 2020.
Urinário	Azotemia.	MAO <i>et al.</i> , 2020.

Elaborado com base nos trabalhos apresentados por: MAO *et al.*, 2020; ANWAR, BADAWI e ELTABLAWY, 2020; MATÍAS-GUIU *et al.*, 2020; FOTUHI *et al.*, 2020; LECHIEN *et al.*, 2020; MCALPINE *et al.*, 2021; PETERSON, SARANGI e BANGASH, 2021; WANG *et al.*, 2021a; CHE MOHD NASSIR *et al.*, 2021; DOLATSHAHI, SABAHI e AARABI, 2021.

*A incidência de determinado sinal ou sintoma varia de acordo com o indivíduo, severidade do quadro, cepa viral pela qual foi acometido, presença ou ausência de fatores de risco, órgãos acometidos, grau de imunização, idade, sexo e outros, portanto, tal classificação deve ser considerada como meramente didática.

1.2 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

Descrita pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer (1864-1915) pela primeira vez em 1906, a doença de Alzheimer é considerada uma doença neurodegenerativa na qual um dos sintomas principais envolve o acometimento da memória, que para John e colaboradores (2021) inclui tanto a sua forma declarativa (a capacidade de declarar um fato verbalmente ou trazê-lo a mente de maneira consciente a partir da memória), como a forma não declarativa (a capacidade de reter informações que não podem ser verbalizadas, como memórias de procedimento), sendo uma doença que possui como principal grupo de risco as pessoas idosas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; JOHN *et al.*, 2021).

Seu estabelecimento pode ser classificado em dois tipos, baseado na idade em que o indivíduo adquiriu a doença: (1) DA de início precoce, quando ela se desenvolve antes dos 65 anos, comumente envolvendo fatores genéticos de base, ou (2) de início tardio, quando vem a se desenvolver depois dos 65 anos, tendo comumente etiologias heterogêneas que envolvem riscos genéticos e fatores ambientais, como as infecções por microrganismos (QUINCOZES-SANTOS *et al.*, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Todavia, o curso patológico é similar entre os dois tipos, os quais compartilham eventos bioquímicos característicos que, no geral, envolvem uma formação de placas senis extracelulares e de emaranhados neurofibrilares intracelulares (QUINCOZES-SANTOS *et al.*, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Quando a DA é diagnosticada precocemente, existe a possibilidade de retardamento de seu avanço e de um melhor controle sobre os sintomas, os quais tendem a piorar de maneira progressiva com o avanço da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). A DA, infelizmente, não possui cura até o momento.

1.2.1 Epidemiologia

Considerada a doença neurodegenerativa mais comum relacionada à idade, a DA é uma das demências mais prevalentes hoje e estima-se que, no Brasil, acometa 1,2 milhões de pessoas, cuja maioria ainda não possui um diagnóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020 – medida de risco não fornecida). De acordo com a OMS, em 2019, aproximadamente 55 milhões de pessoas viviam com a doença e esses números só tendem a crescer nos próximos anos, quando se estima 78 milhões de casos em 2030

e 139 milhões em 2050, assumindo uma ausência de mudanças no risco e nos fatores protetivos (WHO, 2021).

Dentre os principais fatores de risco associados à doença, podemos citar: idade (11,5% da população idosa do país é portadora da doença, sendo este o principal fator de risco), desordens metabólicas (como diabetes), neuroinflamação, fatores genéticos (como a presença do alelo ApoE₄) e ausência de atividades intelectuais que estimulam o cérebro (WIJESEKARA *et al.*, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; TEJERA *et al.*, 2019; MCALPINE; FESHARAKI-ZADEH; SPUDICH, 2021; QUINCOZES-SANTOS *et al.*, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Em geral, o seu estabelecimento pode ser influenciado tanto por fatores genéticos como por fatores ambientais, e a expectativa de vida dos pacientes acometidos pela doença, após o diagnóstico, oscila entre 8-15 anos, em média (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; MCALPINE; FESHARAKI-ZADEH; SPUDICH, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021 – dados de risco não fornecidos).

1.2.2 Patogênese

Embora a patogênese da doença de Alzheimer ainda não seja completamente compreendida, muito tem se aprendido sobre ela nos últimos anos. Nesse contexto, acredita-se que a sua origem seja, essencialmente, caracterizada por dois eventos principais: (1) a deposição do produto da clivagem proteolítica sequencial da Proteína Precursora Amiloide (PPA) pelas enzimas β e γ secretases, conhecido como Amiloide Beta ($A\beta$ ou, comumente, $A\beta_{1-40}$ ou $A\beta_{1-42}$, a depender da quantidade de aminoácidos que o peptídeo formado tiver) e (2) a hiperfosforilação e a poliubiquitinação da proteína TAU (do inglês: *Tubulin Associated Unit*, responsáveis por estabilizar e por organizar os microtúbulos celulares, auxiliando na regulação da plasticidade e função sináptica); eventos esses que comumente tendem a ocorrer nessa ordem citada (TEJERA *et al.*, 2019; QUINCOZES-SANTOS *et al.*, 2021; JOHN *et al.*, 2021; SINDONA *et al.*, 2021; XIA; WANG; ZHENG, 2021).

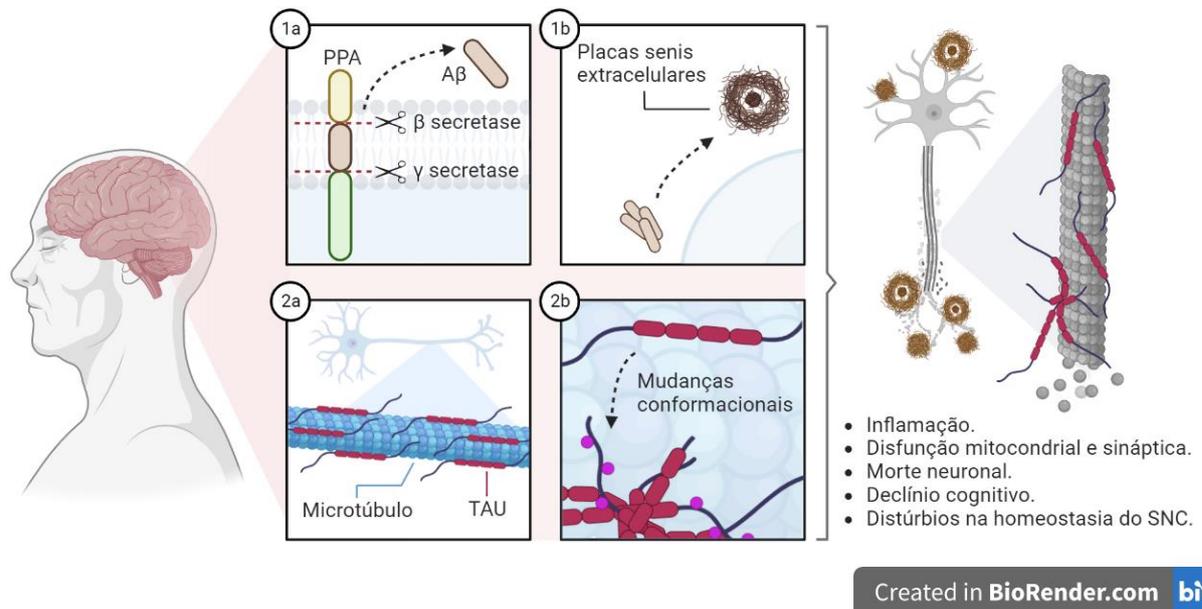
Nesse cenário, com a deposição elevada de $A\beta$ temos uma formação de placas senis extracelulares, e com a hiperfosforilação e a poliubiquitinação da TAU, temos mudanças conformacionais que levam à formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares, fenômenos que acabam por resultar em: (1) processos inflamatórios,

(2) disfunções mitocondriais e sinápticas, (3) morte neuronal, (4) declínio cognitivo e (5) distúrbios frequentes na homeostasia do sistema nervoso central (WIJESEKARA *et al.*, 2018; TEJERA *et al.*, 2019; WOUK *et al.*, 2021; JOHN *et al.*, 2021; QUINCOZES-SANTOS *et al.*, 2021). Ao se acumularem e formarem oligômeros, por exemplo, as A β podem se integrar à membrana plasmática das células e desregular a concentração de Ca²⁺ no meio intracelular (por meio da formação de poros na membrana ou pela interação com receptores específicos), fenômeno que contribui com a evolução da DA por ser capaz de estimular a formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares e um desenvolvimento de desordens eletrofisiológicas, estresse oxidativo e até morte celular (XIA; WANG; ZHENG, 2021; WOUK *et al.*, 2021). Contudo, ainda que a A β e os emaranhados neurofibrilares intracelulares sejam muito discutidos no contexto da patogênese da doença, eles não explicam por inteiro seus mecanismos patológicos, motivo pelo qual determinados autores acabam por considerar também a participação de outros componentes patológicos nos processos (XIA; WANG; ZHENG, 2021).

Um desses componentes adicionais se refere a um contexto neuroinflamatório que cursa com uma contribuição do sistema imune inato (no qual a micróglia é ativada na tentativa de remover os agregados de A β) e que resulta em: (1) aumento nos níveis plasmáticos do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina 6 (IL-6) e 1 beta (IL-1 β); (2) aumento na expressão de interleucina 1 (IL-1) no cérebro (processo capaz de regular a expressão e síntese da PPA, afetando a produção e deposição de A β); e (3) aumento quantitativo de micróglia e astrócitos reativos no cérebro (em torno das placas de A β , principalmente) (WIJESEKARA *et al.*, 2018; TEJERA *et al.*, 2019). Já em um contexto de disfunções mitocondriais, temos uma contribuição à patogênese da DA pelo acúmulo de A β nas mitocôndrias dos neurônios, processo responsável por lesão oxidativa e fragmentação da membrana mitocondrial, o que leva a morte celular (WIJESEKARA *et al.*, 2018; QUINCOZES-SANTOS *et al.*, 2021).

No geral, com o avanço da doença de Alzheimer, observa-se atrofia cerebral, comprometimento do metabolismo energético, estresse oxidativo crônico e lesões no Ácido Desoxirribonucleico (DNA), fenômenos esses que, além de atuarem como uma consequência do quadro, amplificam-no e agem como uma espécie de antecedente, num ciclo de retroalimentação (JOHN *et al.*, 2021). Na imagem abaixo observa-se um resumo dos processos citados acerca da patogênese da doença (figura 4).

Figura 4 – Patogênese da doença de Alzheimer.



1.2.3 Sinais e sintomas

A DA é clinicamente caracterizada por deteriorações cognitivas e da memória, processos esses que pioram progressivamente ao longo de décadas, permitindo uma classificação didática da evolução de sinais e de sintomas em quatro fases principais: leve, moderada, grave e terminal (tabela 2), todavia, os sinais e sintomas de diferentes fases podem se mesclar em um mesmo período de tempo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; JOHN *et al.*, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Na fase leve da doença, observa-se principalmente as alterações de memórias recentes, além de: dificuldades para encontrar palavras e para a tomada de decisões, desorientação em relação ao espaço e ao tempo, sintomas depressivos (por exemplo: perda de iniciativa, motivação e interesse) e agressividade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Na fase moderada, observa-se uma evidente dificuldade com as atividades diárias (que por vezes, impede um convívio sozinho e o autocuidado), além do esquecimento de fatos e nomes relevantes (como de parentes), dificuldades de fala, mudanças no comportamento (agitações, maior agressividade e desenvolvimento de desconfianças, ciúmes ou outras ideias sem fundamento perante a situação), insônia e alucinações visuais e sonoras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Na fase grave, nota-se o comprometimento severo de memória e de orientação, disfagia, e em alguns casos, incontinências (urinárias e

fecais), comprometimentos motores progressivos e depressão, ansiedade e/ou apatia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Por fim, durante a fase terminal, infelizmente observa-se restrição ao leito, mutismo, piora na disfagia e infecções intercorrentes que culminam no óbito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Tabela 2 – Classificação didática da evolução dos sinais e sintomas na DA.

Fase	Sinais e sintomas
Leve	Alterações de memória recente, dificuldade para encontrar palavras, dificuldade para tomada de decisões, desorientação em relação ao espaço e tempo, sintomas depressivos e agressividade.
Moderada	Esquecimento de fatos e nomes relevantes, dificuldades de fala, dificuldade com atividades diárias e autocuidado, insônia, mudanças comportamentais e alucinações.
Grave	Depressão, ansiedade e/ou apatia, incontinência urinária e fecal, comprometimento severo de memória e orientação, comprometimentos motores e disfagia.
Terminal*	Restrição ao leito, mutismo, piora na disfagia e infecções intercorrentes.

Elaborada com base nos dados apresentados por: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020 e MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021.

*Os sinais e sintomas descritos nesta fase foram obtidos somente com base nos dados apresentados por MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021.

2 OBJETIVO

O presente trabalho de conclusão de curso tem como objetivo principal realizar um levantamento bibliográfico nas bases de dados científicos “PubMed” e Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) com a finalidade de analisar e discutir de forma objetiva e compreensiva a potencial relação causal entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o desenvolvimento da doença de Alzheimer, levantando por meio de uma revisão sistemática crítica as principais hipóteses discutidas em torno do assunto.

2.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Averiguar o papel da desregulação de resposta imunológica frente às infecções pelo SARS-CoV-2 na elevação de riscos para o desenvolvimento da doença de Alzheimer.
- Fornecer um conteúdo panorâmico sobre conhecimentos e hipóteses a respeito do tema até o período final de 2021, com o propósito de servir como referencial teórico para a elaboração de novas hipóteses acerca da patogênese da Covid-19 e seus efeitos, com futuros fins experimentais que possam os comprovar ou descartar.

3 METODOLOGIA

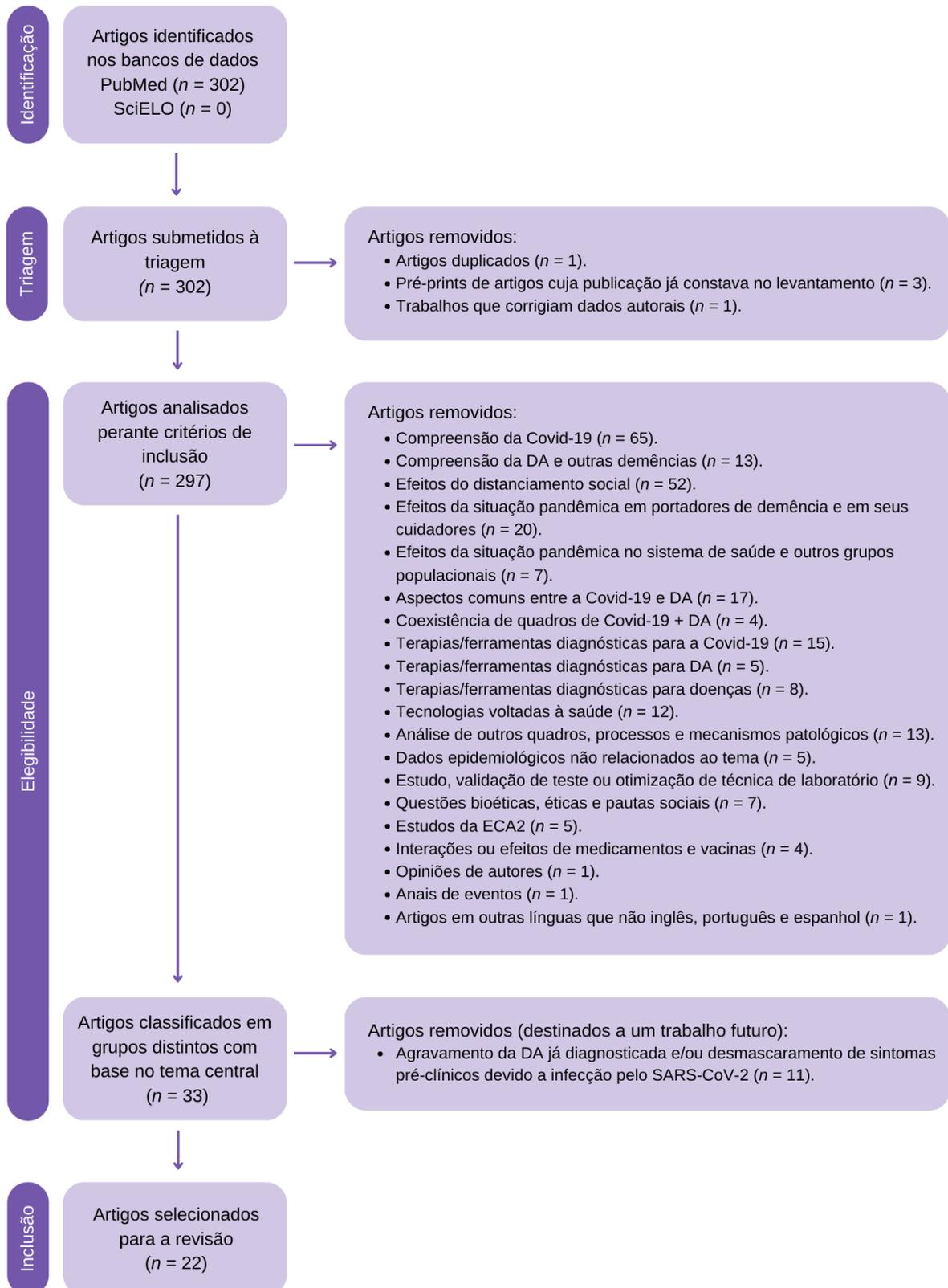
Para o desenvolvimento desta revisão sistemática, foram adotados os critérios e estratégias estabelecidos na diretriz PRISMA 2020 (do inglês: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (PAGE *et al.*, 2021), adaptada para o contexto do presente trabalho de conclusão de curso. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados científicos PubMed e SciELO, utilizando os seguintes termos em inglês, português e espanhol, assim como os seus sinônimos: “SARS-CoV-2” (Sars-cov-2, Sars cov 2, SARS coronavírus 2, 2019-nCoV, 2019 nCoV), “Covid-19” (COVID-19, Covid 19, Covid), “Coronavírus” (Coronavirus), “SARS vírus”, “Alzheimer’s disease” (Doença de Alzheimer, Alzheimer, Enfermedad de Alzheimer). Os conectivos AND (e) e OR (ou) foram adotados para estruturação e refinamento da pesquisa. Para o levantamento, foi definido como data limite de publicação dos artigos o período entre o início da notificação dos casos de Covid-19 (2019) e a época final do ano de 2021 (18 de dezembro). Um total de 302 artigos de acesso completo gratuito foram obtidos destas bases eletrônicas de dados. Após a triagem, os artigos duplicados ($n = 1$), pré-prints de artigos cujas publicações já constavam no levantamento ($n = 3$) e trabalhos que corrigiam dados autorais ($n = 1$) foram removidos. O restante dos artigos passou por uma análise do (1) título, (2) resumo e, em casos no qual o conteúdo obtido ainda não era suficiente para se obter informações acerca do escopo do artigo em questão, (3) da discussão, para avaliação de conformidade ao critério de inclusão estabelecido previamente, a saber, a abordagem de uma relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o desenvolvimento ou agravamento da doença de Alzheimer. Foram descartados, portanto, artigos que abordavam temas como: (1) estudos dedicados a compreensão da Covid-19 ($n = 65$) ou a doença de Alzheimer e outras demências ($n = 13$), (2) efeitos do distanciamento social ($n = 52$), (3) efeitos da situação pandêmica nos portadores de demência e em seus cuidadores ($n = 20$) ou no sistema de saúde e outros grupos populacionais ($n = 7$), (4) análise dos aspectos comuns entre a Covid-19 e a DA ($n = 17$), tal como debates sobre a possibilidade da coexistência desses quadros ($n = 4$), (5) terapias e/ou ferramentas diagnósticas para a Covid-19 ($n = 15$), a DA ($n = 5$) e/ou outras doenças ($n = 8$), (6) tecnologias voltadas à saúde ($n = 12$), (7) análise de outros quadros, processos ou mecanismos patológicos ($n = 13$), tal como a análise de dados epidemiológicos não relacionados ao tema ($n = 5$), (8) estudos, validação de testes ou otimização das técnicas de laboratório ($n = 9$), (9) questões bioéticas, éticas e pautas

sociais ($n = 7$), (10) estudos em torno da ECA2 ($n = 5$), (11) interações ou efeitos de medicamentos e vacinas ($n = 4$) e (12) opiniões de autores ($n = 1$), anais de eventos ($n = 1$) ou artigos em outras línguas que não o inglês, espanhol ou português ($n = 1$). Após essa primeira análise, 33 artigos restaram, os quais puderam ser agrupados em dois grupos distintos, de acordo com o seu tema central. O primeiro, composto por 11 artigos, relacionava-se, principalmente, a um agravamento da doença de Alzheimer já diagnosticada e/ou o desmascaramento de seus sintomas pré-clínicos em decorrência da infecção pelo SARS-CoV-2, e foram destinados a um trabalho futuro. Desse modo, foram obtidos um total de 22 artigos que atendiam aos critérios estabelecidos, sendo esses, portanto, os selecionados para a presente revisão. Outros artigos e materiais foram utilizados como uma complementação teórica, a fim de melhor caracterizar ou embasar os cenários de inserção desses trabalhos selecionados.

A última consulta às fontes de dados utilizadas ocorreu no dia 18 de dezembro de 2021, momento em que os artigos foram identificados. Para a avaliação perante os critérios estabelecidos, a análise foi feita unicamente pelo autor da presente revisão e a fim de evitar vieses durante a seleção, todo o trabalho de seleção, classificação dos artigos em categorias temáticas e seleção de categorias para composição do trabalho foram supervisionadas. A coleta das informações, por sua vez, foi realizada por meio da leitura integral dos artigos selecionados e quaisquer suposições feitas acerca das informações ausentes ou implícitas foram devidamente sinalizadas em texto. Todos os dados, quantitativos ou semi-quantitativos, citados no trabalho, foram apresentados acompanhados de seus riscos e médias, sendo sinalizado em texto a ausência destas informações quando não fornecidas pelos seus autores, tal como outras informações estatísticas cabíveis. Para a redação, todas as informações, resultados e dados foram apresentados com o objetivo de serem claros, didáticos e, em momentos necessários, críticos, acompanhando quando apropriado, a inclusão de ilustrações, diagramas e/ou tabelas para facilitar a compreensão do assunto em questão (sempre acompanhadas de seus respectivos métodos de elaboração). Toda a heterogeneidade eventualmente observada entre estudos buscou ser explorada em texto de forma crítica.

Para uma visão geral do processo, a metodologia adotada para esse trabalho e os resultados obtidos em cada uma das etapas se encontram esquematizados no Diagrama 1.

Diagrama 1 – Visão geral da metodologia adotada.



4 DESENVOLVIMENTO

Com o avanço no número de casos de Covid-19 no país, sintomas neurológicos e neuropsiquiátricos vem se tornando cada vez mais frequentes. Hoje, não é incomum observarmos pacientes infectados ou recuperados com perda parcial ou total do olfato e/ou paladar, cefaleia, vertigem, perdas de memória ou outros sintomas neurológicos (tabela 1). Nesse cenário, o declínio cognitivo decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2 vem sendo amplamente estudado e, alguns autores, inclusive, argumentam a favor da possível participação do vírus no desenvolvimento de quadros neurodegenerativos, tal como a doença de Alzheimer, tendo em vista que, assim como outros coronavírus humanos, o SARS-CoV-2 apresenta propriedades neuroinvasivas, neurovirulentas e neurotrópicas (WANG *et al.*, 2021a).

Um exemplo nesse contexto, é o estudo coorte de Park, Song e Oh (2021), que demonstrou por meio dos dados de saúde pública que os sobreviventes da Covid-19 apresentam um maior risco para o desenvolvimento de quadros de demência quando comparados aos adultos que não se infectaram (taxa de risco 1.39x maior; Intervalo de Confiança [IC] de 95%: 1.05-1.85; $p = 0.023$), principalmente no que diz respeito a DA (taxa de risco 1.32x maior; IC de 95%: 1.05-1.86; $p = 0.028$) - sendo um aumento de risco ainda mais evidente nos indivíduos recuperados de casos severos da Covid-19. Contudo, vale se discutir a necessidade de coortes de maior duração e com maior heterogeneidade étnica e melhor assertividade na confirmação do quadro da doença de Alzheimer, a fim de complementar e confirmar tais dados.

De todo modo, ainda que a doença de Alzheimer induzida pela Covid-19 habite hoje o campo das hipóteses, compreender os potenciais mecanismos para o seu início e progressão é um bom começo para avaliar sua real possibilidade, cujo impacto sobre a saúde pública é potencialmente significativo considerando os números de indivíduos recuperados hoje no país que apresentaram e/ou ainda apresentam sinais e sintomas neurológicos.

4.1 PRINCIPAIS MECANISMOS RELACIONADOS À HIPÓTESE DA DA INDUZIDA PELA COVID-19

Desde o surgimento da Covid-19 e da hipótese de que ela poderia resultar em quadros neurodegenerativos tais como a DA, diversos autores propuseram possíveis mecanismos patológicos pelos quais o vírus poderia levar ao desenvolvimento dessa conhecida forma de demência, seja por meio de efeitos indiretos da infecção ou por ações diretas do vírus. Partindo desse princípio, se encontram contextualizados nas seções abaixo os principais mecanismos debatidos hoje na literatura acerca do tema.

4.1.1 Superestimulação do inflamassoma NLRP3 e alta secreção de IL-1 β

Considerado um componente importante para o desenvolvimento de respostas imunológicas antivirais e processos de piroptose (uma via inflamatória de morte celular programada), um inflamassoma NLRP3 tem como sua estrutura básica três proteínas principais: a NLRP3 (do inglês: *NLR Family, Pyrin Domain-Containing 3*), (responsável por conferir este nome ao inflamassoma), a pro-caspase-1 e as proteínas adaptadoras ASC (do inglês: *Apoptosis-Associated Speck-Like Protein containing CARD*) (DING *et al.*, 2018; SITA *et al.*, 2021). No geral, a ativação completa dos inflamassomas envolve um processo majoritariamente inflamatório e, para acontecer, exige dois sinais sobre a célula: (1) um sinal de priming (sinal que promove expressão do Fator de transcrição Nuclear kappa B [NF- κ B], de modo a regular positivamente as expressões de NLRP3 e pro-IL-1 β) e (2) um sinal de ativação (que promove a formação dos inflamassomas) (FREEMAN; SWARTZ, 2020). Para tal, os sinais de priming podem ser induzidos, por exemplo, por ligantes dos Receptores Semelhantes a Toll (TLR) ou por determinadas citocinas (como Interferon beta [IFN- β] ou TNF- α), ao passo que os sinais de ativação podem ser induzidos por meio de infecções virais, efluxos de potássio, EROs ou outros (DING *et al.*, 2018; FREEMAN; SWARTZ, 2020; SITA *et al.*, 2021). Quando ativado, o inflamassoma NLRP3 gera a liberação de duas moléculas: (1) a IL-1 β , responsável pela clivagem da gasdermina D que libera seu domínio N-terminal para a formação de poros na membrana plasmática da célula, de modo a mediar as liberações de Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMP) e alarminas (como a Interleucina 1 alfa [IL-1 α] e a HMGB1 [do inglês: *High Mobility Group Box 1*]), além da morte celular; e (2) a

interleucina 18 (IL-18), citocina coestimuladora para a mediação de respostas imunes adaptativas (FREEMAN; SWARTZ, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2021; SITA *et al.*, 2021).

No organismo, a ativação do inflamassoma NLRP3 em resposta ao SARS-CoV-2 pode ocorrer de forma direta ou indireta:

A ativação direta acontece, principalmente, por meio de uma proteína de canal iônico que o vírus codifica conhecida como ORF3a, capaz de por meio de uma série de eventos intracelulares que variam de acordo com o tipo celular e o microambiente extracelular, levar a ativação do inflamassoma, todavia, a ORF3a pode não ser a única capaz de fazer isso (FREEMAN; SWARTZ, 2020). Sita e colaboradores (2021) em seu trabalho, por exemplo, citam uma possível ativação direta por meio da proteína ORF8b codificada pelo vírus, que poderia potencialmente se agregar intracelularmente e levar a (1) estresses no retículo endoplasmático e (2) danos lisossomais capazes de ativar inflamassomas NLRP3. Determinados autores, inclusive, debatem que certos eventos intracelulares envolvidos nessa ativação do inflamassoma NLRP3 pelo SARS-CoV-2 possivelmente são semelhantes aos envolvidos nas ativações do mesmo pelo SARS-CoV (YAQINUDDIN; KASHIR, 2020; WANG *et al.*, 2021a).

A ativação indireta por sua vez, poderia acontecer, por exemplo, como resposta à Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) causada pela hiperinflamação desregulada da infecção, responsável por recrutar de forma massiva células imunes, resultando em: extravasamento vascular, edema pulmonar e hipoxemia (FREEMAN; SWARTZ, 2020; WANG *et al.*, 2021a). Quando a SDRA se estabelece, um ambiente propício a estimulação de respostas imunológicas inatas surge, levando indiretamente a ativações dos inflamassomas NLRP3 (WANG *et al.*, 2021a). Vale ressaltar, todavia, que nesses cenários, esse não acaba por ser o único problema decorrente do quadro: com a adoção da hipercapnia permissiva como a estratégia ventilatória para a redução da morbidade da SDRA acompanhada por hipoxemia, potencialmente temos: piora na apoptose dos neurônios hipocampais, aumento nas secreções de IL-1 β por micróglia ativadas pela hipóxia (na qual a hipercapnia ativa inflamassomas NLRP3 e induz uma exacerbação na liberação de IL-1 β) e agravamento dos comprometimentos cognitivos causados pela hipoxemia; hipóteses essas reforçadas por estudos de expressões de caspase-3, IL-1 β e componentes do NLRP3, além de modelos experimentais (DING *et al.*, 2018).

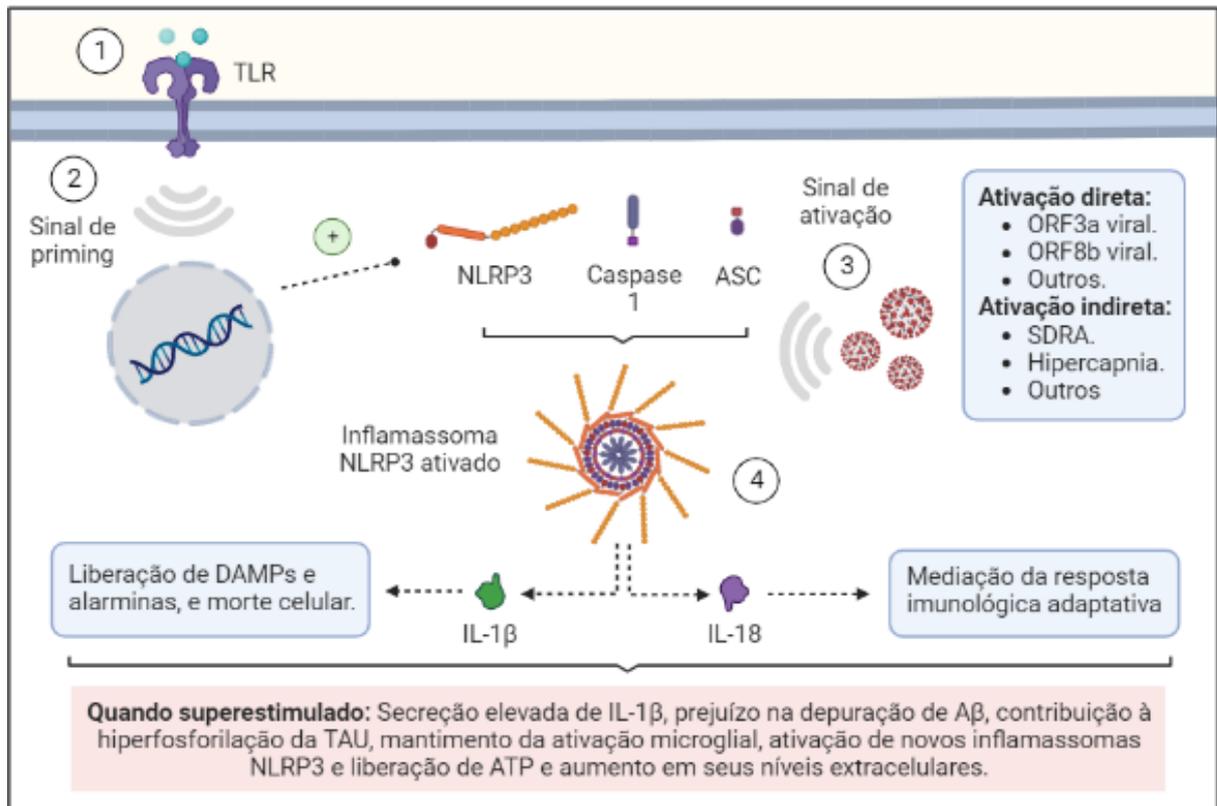
Quando superestimulados, os inflamassomas NLRP3 além de promoverem ou contribuírem com as secreções elevadas de IL-1 β , também prejudicam as depurações de A β pelas micróglias, visto que durante inflamações sistêmicas, apresentam papéis mediadores na atividade e proliferação dessas células (motivos pelo quais podem ser considerados “mediadores chaves” no desenvolvimento da DA) (TEJERA *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2021a; PARK; SONG; OH, 2021). Sob altas quantidades, as IL-1 β não só levam, devido aos seus efeitos, a mortes neuronais e deficiências cognitivas, como podem também contribuir com: a hiperfosforilação da TAU, o mantimento da ativação microglial, a indução de armadilhas extracelulares de neutrófilos e a ativação de novos inflamassomas NLRP3 (ciclo de feedback); processos que culminam no agravamento dos quadros (YAQINUDDIN; KASHIR, 2020; SITA *et al.*, 2021). Em complemento, tais ativações do fator de transcrição NF- κ B também poderiam estimular clivagens da PPA pela β -secretase, influenciando, conseqüentemente, as formações de A β (SITA *et al.*, 2021).

Como defendido e hipotetizado por Ribeiro e as suas colaboradoras (2021), um outro importante ponto a ser tratado no contexto é a potencial liberação de Adenosina trifosfato (ATP) como um resultado da ativação do inflamassoma NLRP3 nas células, cujo o aumento nos níveis extracelulares (que sob condições normais, se encontram sob a faixa nanomolar) resulta em sua interação com receptores P2X7 expressos em células imunológicas e do SNC (como nas micróglias e oligodendrócitos) por exemplo, podendo então resultar em estimulações de diversos intermediadores intracelulares e processos capazes de levar a: aumentos na resposta inflamatória, formação de EROs, ativação de novos inflamassomas NLRP3 e liberação de mais ATP (configurando um ciclo de feedback positivo), morte celular e, por fim, o agravamento do processo lesivo discutido. Além disso, tais aumentos na concentração de ATP no espaço extracelular, possivelmente, também poderiam vir a promover novas ativações dos inflamassomas NLRP3, na qual a molécula nesse cenário, viria a atuar como um DAMP no processo, criando assim mais um ciclo de feedback positivo prejudicial ao quadro (RIBEIRO *et al.*, 2021).

Por fim, entretanto não menos importante, vale se ressaltar que os macrófagos ativados, durante um processo de ativação de inflamassoma NLRP3, secretam fatores teciduais capazes de iniciarem processos de coagulação potencialmente prejudiciais, sendo mais um agravante ao quadro (FREEMAN; SWARTZ, 2020).

Na imagem abaixo, se encontra um resumo dos principais eventos em torno da hipótese (figura 5).

Figura 5 – Contribuição do SARS-CoV-2 à superestimulação do inflamassoma NLRP3.



Created in [BioRender.com](https://www.biorender.com)

4.1.2 Tempestade de citocinas

Em resposta a infecção pelo SARS-CoV-2, como uma primeira linha de defesa, observa-se, por meio da imunidade inata, um aumento nas concentrações de diversas citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas além da IL-1 β , caracterizando a tempestade de citocinas tão discutida no contexto da doença – fenômeno responsável pela criação de ambientes exageradamente pró-inflamatórios que resultam em danos aos tecidos em um determinado momento (MOHAMMADI; MOOSAIE; AARABI, 2020; GUPTA; WEAVER, 2021). Nesses cenários, observa-se a criação de ambientes favoráveis a: (1) processos lesivos na BHE que resultam no comprometimento de sua integridade, por exemplo, devido a ativação de fenótipos microgliais M1 (discutidos adiante neste trabalho); (2) a danos as células da glia e aos neurônios, afetando consequentemente

o seu metabolismo de neurotransmissores e a plasticidade sináptica; (3) a quadros de disfunções respiratórias que favorecem uma hiperfosforilação da proteína TAU devido aos cenários de hipóxia; etc (ANWAR; BADAWI; ELTABLAWY, 2020; MOHAMMADI; MOOSAIE; AARABI, 2020; PETERSON; SARANGI; BANGASH, 2021; CIACCIO *et al.*, 2021). Em complemento à discussão, Dolatshahi, Sabahi e Aarabi (2021), também levantam outro importante eventual efeito da tempestade de citocinas: a estimulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), capaz de resultar em altas secreções de glicocorticoides como resposta fisiológica à infecção viral, com o intuito de suprimir as ativações de células pró-inflamatórias e alta produção de citocinas em curso, processo esse que, contudo, quando prolongado e incapaz de suprimir tal inflamação, contribui com disfunções mitocondriais, hiperfosforilações da proteína TAU, morte celular, etc - tópico esse também levantado por Mohammadi, Moosaie e Aarabi (2020).

Dentre algumas das principais citocinas envolvidas neste processo, temos a IL-6, Interleucina 17 (IL-17), TNF- α e Interferon gama (IFN- γ), cujas funções no contexto se encontram resumidas na tabela abaixo (tabela 3). De todo modo, autores também tem discutido a contribuição de outras citocinas e quimiocinas nos eventos da Covid-19, como as interleucinas 2, 4, 7, 8, 10, 12 e 18, a Proteína 10 Induzida por Interferon gama (IP-10), a Proteína Quimiotática de Monócitos-1 (MCP-1), o Fator Estimulador de Colônias Granulocitárias (G-CSF), a MIP-1 α (do inglês: *Macrophage Inflammatory Protein 1 alpha*) e outras (MOHAMMADI; MOOSAIE; AARABI, 2020; CIACCIO *et al.*, 2021; MCALPINE; FESHARAKI-ZADEH; SPUDICH, 2021; GUPTA; WEAVER, 2021; XIA; WANG; ZHENG, 2021; CHE MOHD NASSIR *et al.*, 2021). Algumas, inclusive, já foram discutidas como potenciais indicadores de prognóstico, ao passo que outras, já foram encontradas em concentrações elevadas no líquido cefalorraquiano de pacientes infectados que manifestavam sintomas neurológicos, cujo aumento na concentração de interleucina 8 e 10 apresentou, aparentemente, maior intimidade com os quadros de Covid-19 (BENAMEUR *et al.*, 2020; MCALPINE; FESHARAKI-ZADEH; SPUDICH, 2021; CHE MOHD NASSIR *et al.*, 2021).

Tal inflamação sistêmica desencadeada por mediadores inflamatórios também é observada em casos da doença de Alzheimer, que tal como a Covid-19, cursam, por exemplo, com desbalanços no equilíbrio da homeostasia microglial M1-M2 e aumento nos níveis de TNF- α e IL-6 (em certos casos, encontrada elevada no cérebro, líquido

cerebrospinal e plasma dos pacientes portadores da demência) (ANWAR; BADAWI; ELTABLAWY, 2020; QUINCOZES-SANTOS *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021a).

Tabela 3 – Participação de algumas citocinas na tempestade de citocinas da Covid-19 e no potencial favorecimento à doença de Alzheimer.

Citocina	Participação na tempestade de citocinas e potencial favorecimento à DA
IL-6	Considerada uma das interleucinas mais estudadas no contexto da Covid-19, a IL-6 é produzida por macrófagos ativados e neutrófilos durante uma inflamação aguda, contribuindo com a ativação de respostas inflamatórias capazes de gerar danos a tecidos, motivo pelo qual quando encontrada sob altos níveis circulantes sugere uma elevação no risco para quadros severos e mortalidade pela doença (CIACCIO <i>et al.</i> , 2021; WANG <i>et al.</i> , 2021a; CHE MOHD NASSIR <i>et al.</i> , 2021).
IL-17	Produzida por linfócitos T auxiliares com perfis de resposta inflamatória Th17, a IL-17 pode atuar sobre neutrófilos favorecendo quadros inflamatórios e danos a tecidos do SNC, motivo pelo qual possui papel importante na patologia da DA e outras doenças inflamatórias crônicas (WANG <i>et al.</i> , 2021a).
TNF- α	Responsável por comunicações importantes, essa citocina possui a capacidade de ativar respostas imunológicas inatas relevantes para as patologias de ambas as doenças (como as ativações de células microgliais), sendo descrita como um fator potencialmente capaz de modular os mecanismos neuropatológicos da DA (visto estudos que apresentaram uma redução na deposição de A β em modelos experimentais com alterações no gene dessa citocina, possivelmente, devido as modulações na secreção das enzimas α - e β -secretases) (HOLMES <i>et al.</i> , 2009; KALOVYRNA <i>et al.</i> , 2020; WANG <i>et al.</i> , 2021a; SINDONA <i>et al.</i> , 2021).
IFN- γ	Considerada uma citocina importante na resposta imunológica frente a infecções virais, o IFN- γ apresenta a capacidade de ativar micróglia e de estimular suas respostas pró-inflamatórias (cuja possível influência na DA induzida pela Covid-19 é discutida mais à frente no trabalho), além de atuar também na estimulação à ativação do sistema complemento (NAUGHTON; RAVAL; PASINETTI, 2020).

Elaborada a partir dos dados apresentados por: HOLMES *et al.*, 2009; KALOVYRNA *et al.*, 2020; NAUGHTON, RAVAL e PASINETTI, 2020; CIACCIO *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021a, CHE MOHD NASSIR *et al.*, 2021; SINDONA *et al.*, 2021.

4.1.3 Neuroinflamação

As micróglia, consideradas uma das principais células da imunidade inata no SNC, sob condições fisiológicas, agem como macrófagos residentes responsáveis por participar de diversos processos regulatórios sistematizados essenciais para a nossa homeostasia, tal como: desenvolvimento do tecido cerebral, manutenção do ambiente neural saudável (por meio da depuração de debris celulares, agregados de proteínas e patógenos) e modulações inflamatórias (a depender do microambiente) (TEJERA *et al.*, 2019; ANWAR; BADAWI; ELTABLAWY, 2020; SITA *et al.*, 2021). De forma geral, as micróglia se encontram, geralmente, sob um sistema equilibrado de homeostasia microglial M1-M2, na qual M1 representa micróglia de caráter pró-inflamatório e M2, micróglia com caráter anti-inflamatório, ambos definidos com base no microambiente que cerca estas células (ANWAR; BADAWI; ELTABLAWY, 2020). Quando um insulto ao sistema nervoso acontece (por exemplo, devido invasões virais ou hipóxias), temos primeiramente a ativação de fenótipos M2 como tentativa de reparo e defesa frente a lesão, entretanto, quando essa ativação se torna sustentada, ocorrem mudanças para fenótipos M1 (por exemplo, por meio do IFN- γ ou TNF- α) que no cenário acabam se tornando potencialmente prejudiciais devido, por exemplo, a uma ativação da enzima Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato (NADPH) Oxidase (NOX), capaz por sua vez de produzir EROs como superóxido (O_2^-) e favorecer, quando presente sob níveis elevados, os fenótipos M1 (RIBEIRO *et al.*, 2021; SITA *et al.*, 2021; SINDONA *et al.*, 2021).

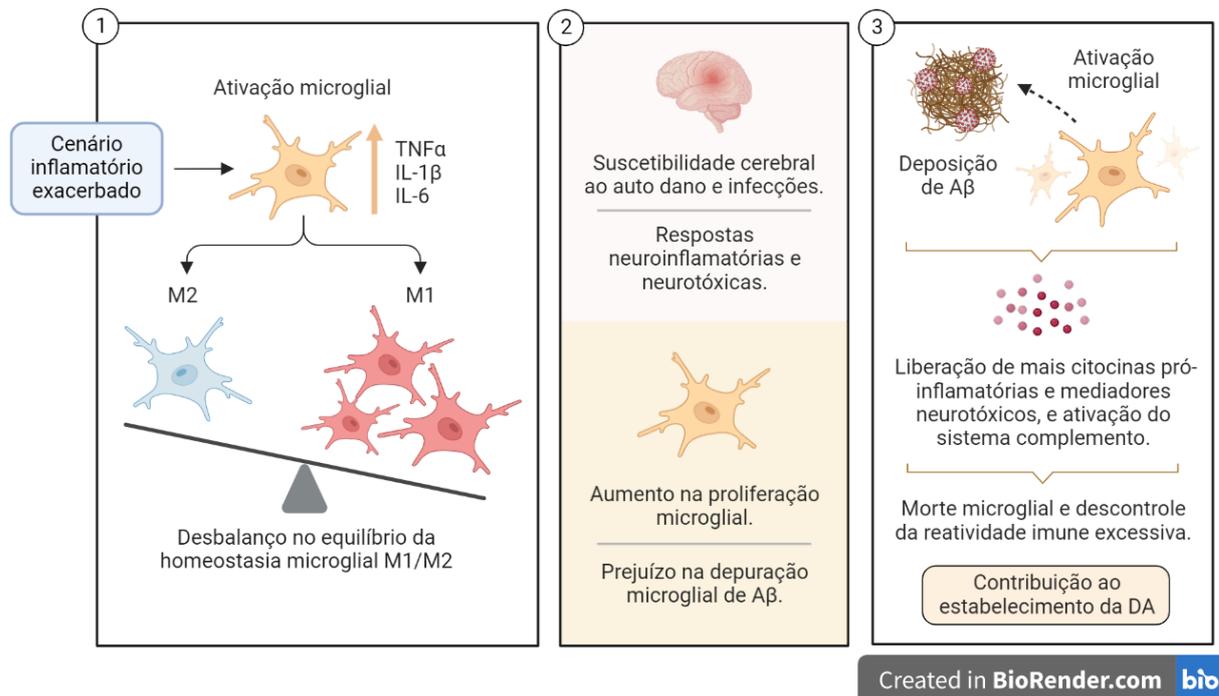
Com o estabelecimento de um cenário inflamatório exacerbado decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2, observamos ativação microglial (que se mantém por meio de diferentes citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β , IL-6 e TNF- α) e um desbalanço no equilíbrio da homeostasia microglial M1-M2 de modo a favorecer processos como: (1) suscetibilidade cerebral ao auto dano e infecções, (2) respostas neuroinflamatórias e, por vezes, neurotóxicas, (3) aumentos na proliferação microglial e (4) prejuízos nas depurações microgliais de A β (por exemplo, decorrente de uma redução na expressão de um fator importante para o processo: o beclin-1) (TEJERA *et al.*, 2019; ANWAR; BADAWI; ELTABLAWY, 2020; WANG *et al.*, 2021a; SITA *et al.*, 2021).

Com a deposição de A β em curso, temos uma ativação microglial em resposta (por meio do complexo receptor formado por TLR2, TLR4 e CD14, por exemplo), como

uma tentativa de remover agregados, contudo, esse fenômeno cursa com processos inflamatórios que resultam na liberação de mais citocinas pró-inflamatórias e também, de mediadores neurotóxicos que contribuem para um estabelecimento da DA (motivo pelo qual as micróglias desempenham papel forte na doença), contudo, as dinâmicas e mecanismos completos envolvidos nesse processo neuroinflamatório ainda não são completamente compreendidos, todavia, sabe-se que o processo depende altamente do inflamassoma NLRP3 para começar (cuja sua ativação potencialmente poderia ser induzida pela A β) (TEJERA *et al.*, 2019; SINDONA *et al.*, 2021). Contribuindo com tal discussão, como citado no trabalho de John e colaboradores (2021), tais deposições fibrilares de A β também seriam capazes de prender as partículas virais, gerando mais um processo que contribuiria para as ativações microgliais, além de prejudicar células sinápticas próximas por meio da ativação do sistema complemento, um tópico também comentado por Ferini-Strambi e Salsone (2020), Naughton, Raval e Pasinetti (2020) e Mohammadi, Moosaie e Aarabi (2020). Tais cenário lesivos seriam capazes, inclusive, de também resultar em mortes microgliais, prejudicando as funções benéficas dessas células ao sistema nervoso.

Em soma a todos esses processos, também podemos observar uma perda de precursores para a síntese de amidas antagonistas de lesão local, essas consideradas autacoides com papéis centrais no controle de reatividades imunes excessivas, o que possibilitaria a geração de um quadro neuroinflamatório potencialmente incontrolável (principalmente em pacientes com respostas imunes menos eficientes), que levaria a um feedback positivo agravante ao quadro (figura 6) (CIACCIO *et al.*, 2021).

Figura 6 – Efeitos da neuroinflamação causada pelo SARS-CoV-2.



4.1.4 NETose elevada

Os neutrófilos, considerados uma linha de defesa chave em diversas infecções virais, possuem um tipo único de morte celular conhecida como NETose, cujo o nome deriva de uma estrutura produzida por essas células: as Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos (NETs); que nada mais são do que malhas semelhantes a fios, compostas por DNA, histonas modificadas e proteínas citotóxicas que possuem função protetora contra microrganismos, visto que por exemplo, apresentam a capacidade de imobilizar partículas virais (em parte, devido uma atração eletrostática) enquanto suas moléculas antimicrobianas anexas as inativam (SCHÖNRICH; RAFTERY, 2016; YAQINUDDIN; KASHIR, 2020).

Na Covid-19, no entanto, temos um aumento na contagem sérica de neutrófilos devido a infecção viral, cujo descontrole de suas NETs potencialmente poderiam levar a: (1) SDRA, devido uma hiperinflamação desregulada causada por componentes das NETs que estimulam a liberação de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, além da redução no threshold de ativação de linfócitos T e da oclusão de pequenas vias aéreas (que geram inflamação); (2) danos diretos e/ou morte de células epiteliais e endoteliais devido ações de proteínas citotóxicas liberadas (como elastases e mieloperoxidasas)

e a (3) coagulopatias em decorrência desses efeitos sobre os vasos; processos esses intensificados pela alta secreção de IL-1 β (que atua como indutora das NETs), danos endoteliais (que ativam plaquetas, capazes de se agregarem aos neutrófilos de modo a estimularem os processos de NETose, na qual a CD41 da plaqueta ativada interage com a CD11b e a integrina β 2 dos neutrófilos) e pelo aumento na ativação da enzima NADPH Oxidase 2 (NOX2) (que favorece a geração de NETs como parte de sua ação antimicrobiana no corpo - discutida posteriormente) (SCHÖNRICH; RAFTERY, 2016; YAQINUDDIN; KASHIR, 2020; SINDONA *et al.*, 2021). Ainda que em cenários de altas contagens de neutrófilos existam mecanismos autolimitantes em resposta a liberação de citocinas e quimiocinas estimulada pelas NETs (como por exemplo a formação de agregados feltrados criados pelas próprias NETs para prender e degradar mediadores inflamatórios), é de se ressaltar que, a depender do quadro, tais mecanismos podem não ser suficientes para a resolução da inflamação e prevenção de efeitos prejudiciais (SCHAUER *et al.*, 2014; SCHÖNRICH; RAFTERY, 2016).

Como citado no trabalho de Schönrich e Raftery (2016): as NETs induzidas por vírus podem tanto controlar uma infecção (por mecanismos diretos ou indiretos), como prejudicar o hospedeiro, agindo como uma “faca de dois gumes”.

4.1.5 Acúmulo de A β em resposta anti-viral

Ainda que hoje muitos considerem a A β como um metabólito acidental, estudos tem levantado importantes discussões acerca de suas funções biológicas e, inclusive, de sua potencial participação na imunidade inata como um peptídeo antimicrobiano e imunomodulador potente (SOSCIA *et al.*, 2010).

Nesses contextos, diversas hipóteses foram propostas. Uma delas em especial, buscou propor como determinados vírus poderiam estar implicados no acúmulo dessa molécula e, conseqüentemente, nos mecanismos neuropatológicos da DA. De forma resumida: ao entrar no organismo, os vírus ativariam astrócitos e induziriam micróglia a liberarem quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, que resultariam em um estímulo de liberação de A β como uma forma de resposta anti-viral para, por exemplo, prender os patógenos e induzir ativações microgliais contra eles, sendo um processo que sob condições fisiológicas, em determinado ponto, terminaria na remoção da A β por meio

de degradações (por exemplo), contudo, com a evolução do quadro e estabelecimento de uma desregulação nas respostas do sistema imunológico, tais A β s acabariam por sofrer alterações estruturais que resultariam no seu acúmulo, processo esse que, por sua vez, resultaria na liberação adicional de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, responsáveis por gerar ciclos de feedback positivo que estimulariam neuroinflamação, danos neuronais, mortes celulares e, por fim, um eventual desenvolvimento da doença de Alzheimer (NAUGHTON; RAVAL; PASINETTI, 2020; SITA *et al.*, 2021; MCALPINE; FESHARAKI-ZADEH; SPUDICH, 2021; JOHN *et al.*, 2021).

Ainda que o papel fisiológico da A β não seja compreendido por completo, tais discussões merecem ser levantadas, visto os estudos crescentes acerca do assunto e a capacidade do SARS-CoV-2 de: (1) ativar respostas imunes inatas, (2) gerar um ambiente inflamatório com liberação de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, (3) favorecer acúmulos de A β (por diversas vias debatidas ao longo desse trabalho) e (4) desencadear desregulações nas respostas imunes e o desenvolvimento de processos neuroinflamatórios com danos e mortes celulares.

4.1.6 Indução da redução numérica celular

Considerada um processo de morte celular ordenada e rápida, a apoptose pode ser deflagrada no organismo por estímulos fisiológicos ou patológicos, contando com mediadores enzimáticos conhecidos como caspases durante esse processo. No geral, a apoptose pode ser deflagrada por meio de diferentes vias de caspases, como por exemplo: a via extrínseca, via intrínseca ou via das granzimas; cada uma com as suas particularidades, podendo ocorrer ligações entre elas.

Para a indução da via apoptótica extrínseca em diferentes linhagens celulares, a proteína ORF3a do SARS-CoV-2, quando associada a membrana das células, induz a clivagem da pro-caspase-8 em caspase-8, a forma ativada dessa caspase iniciadora capaz de clivar a proteína BID (do inglês: *BH3 Interacting Domain Death Agonist*) em sua forma truncada (tBID) (REN *et al.*, 2020). Quando encontrada nesta forma, a tBID ativa as enzimas BAX (do inglês: *BCL-2 Associated X protein*) e BAK (do inglês: *BCL-2 homologous Antagonist Killer*) para que elas atuem sobre a membrana mitocondrial externa de modo a formarem nela poros que permitam o extravasamento do citocromo

C para o citoplasma da célula, processo que antecede a formação dos apoptossomos e a ativação da caspase-9 - fenômenos importantes para a clivagem da caspase-3 e, por fim, a então deflagração da apoptose (REN *et al.*, 2020). Ainda que o trabalho de Ren e colaboradores (2020) não tenha estudado diretamente as células do sistema nervoso nesse contexto, seus resultados apontam para o potencial destrutivo do vírus que também poderia ocorrer nele.

Em nosso sistema nervoso central, células da glia e neurônios que expressam ECA2 apresentam a capacidade de serem invadidos pelo SARS-CoV-2 caso o mesmo obtenha acesso a essas células e, neste cenário, com a consequente invasão do vírus, é de se esperar: (1) morte celular, (2) liberação exagerada de citocinas e (3) ativações diretas de respostas imunes inatas; processos esses já previamente discutidos como potenciais fatores contributivos ao acúmulo de A β , necrose neuronal e a processos de neurodegeneração que acompanham sintomas neurocognitivos e neuropsiquiátricos (ANWAR; BADAWI; ELTABLAWY, 2020; WANG *et al.*, 2021a; CIACCIO *et al.*, 2021). Em complemento, com uma potencial invasão viral aos neurônios glutamatérgicos ou GABAérgicos, é de se discutir, também, como resultado direto, a possibilidade de um quadro de desbalanço excitatório-inibitório que desempenharia um papel contributivo a patogênese da doença de Alzheimer (HASCUP; HASCUP, 2020).

4.1.7 Hiperativação do Sistema Renina Angiotensina (SRA)

Filogeneticamente, um de nossos sistemas hormonais mais antigos, o Sistema Renina Angiotensina (SRA) tem como o seu principal efector a Angiotensina II (Ang II), obtida por meio da ação sequencial de duas enzimas (a renina e Enzima Conversora de Angiotensina [ECA]) sobre o angiotensinogênio (LABANDEIRA-GARCÍA *et al.*, 2014). No organismo, as ações da Ang II são mediadas por meio de dois receptores celulares principais: receptor para Angiotensina II Tipo I (ATI), responsável por mediar a maior parte das ações periféricas clássicas da Ang II, e o receptor para Angiotensina II Tipo II (ATII), por vezes, o antagonista das ações mediadas pelos receptores ATI, todavia, esta relação entre eles ainda não é compreendida ao todo (LABANDEIRA-GARCÍA *et al.*, 2014). Após a sua formação, em condições normais, a Ang II também pode sofrer ações da ECA2 para vir a ser convertida em Angiotensina 1-7 (Ang 1-7), um metabólito capaz de se ligar aos receptores Mas para gerar efeitos antioxidantes,

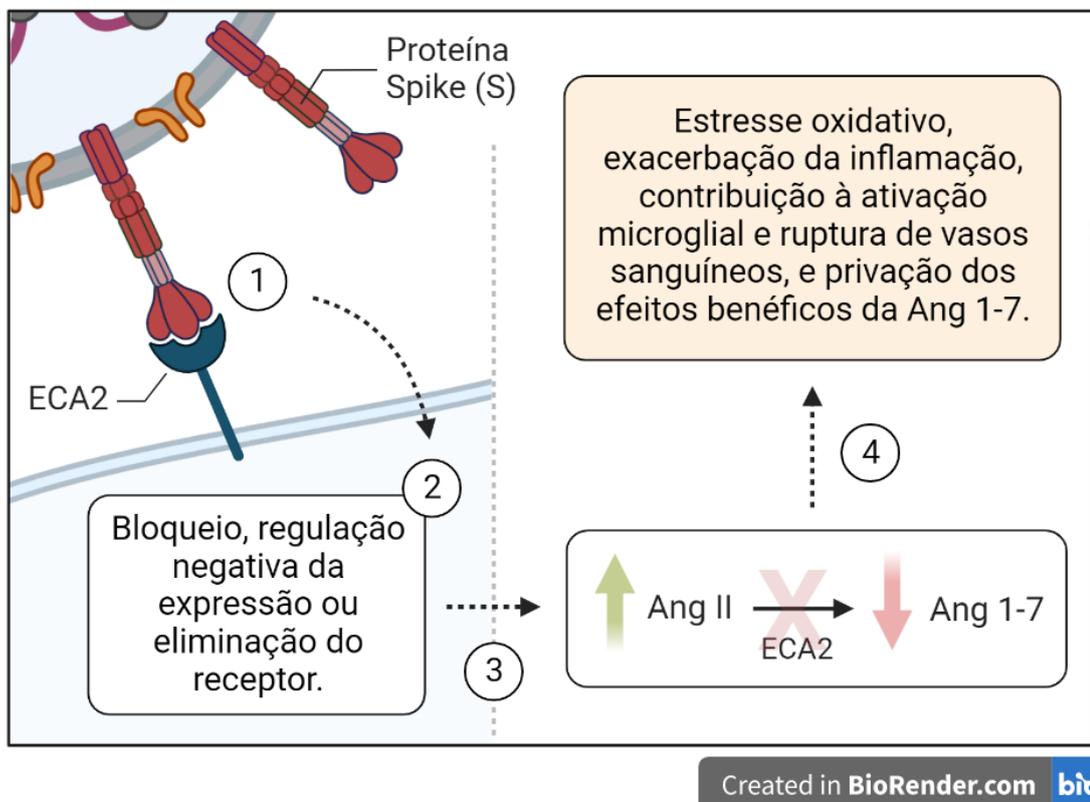
vasodilatadores e protetivos contra fibrose (eixo ECA2/Ang-1-7/Mas) (RIBEIRO *et al.*, 2021).

Hoje, evidências sugerem que ao entrar no organismo, o SARS-CoV-2 por meio do domínio de ligação ao receptor em sua proteína S, pode se ligar a ECA2 e resultar no bloqueio do receptor, regulações negativas de sua expressão ou na sua eliminação da superfície celular, impossibilitando a conversão da Ang II em Ang 1-7, o que resulta na elevação de Ang II e na privação dos efeitos benéficos da Ang 1-7 frente aos danos ao sistema nervoso (WANG *et al.*, 2021a; RIBEIRO *et al.*, 2021). Quando encontrada sob quantidades elevadas no corpo, a Ang II pode causar, por meio de receptores ATI, um estresse oxidativo (visto a sua capacidade de atuar como ativadora do complexo NADPH oxidase, uma importante fonte intracelular de EROs) que em resposta, resulta na exacerbação da inflamação por liberação de quimiocinas, citocinas e moléculas de adesão que contribuem à migração celular a tecidos lesados (LABANDEIRA-GARCÍA *et al.*, 2014; SUHAIL *et al.*, 2020). Em complemento, tal Ang II também é capaz de (1) atuar sobre as células inflamatórias intensificando a inflamação e a liberação de EROs (por exemplo, ao promover uma mudança do fenótipo microglial M2 para M1, por meio de receptores ATI); (2) induzir a ativação da enzima Rho-Cinase (ROCK), de modo a favorecer a liberação de TNF- α pelas micróglias (contribuindo assim ao estímulo de transcrição neuronal do NF- κ B e à posterior ativação microglial); e (3) gerar ambientes de vasoconstricção associados à supressão de ECA2, processo capaz de contribuir para a ruptura de vasos sanguíneos no cérebro (figura 7) (LABANDEIRA-GARCÍA *et al.*, 2014; FOTUHI *et al.*, 2020; SINDONA *et al.*, 2021).

Além do SRA classicamente conhecido, diversos tecidos apresentam um SRA local e, determinados estudos, inclusive, descrevem a existência de uma outra forma: o SRA intracelular (LABANDEIRA-GARCÍA *et al.*, 2014). Um exemplo de SRA local é encontrado no sistema nigroestriatal do cérebro, relevante ao contexto pois, quando hiperativado, resulta em estimulação de respostas neuroinflamatórias, na qual a Ang II leva à produção intracelular de EROs em neurônios e micróglias (principalmente), que atuam como segundos mensageiros para o disparo de respostas inflamatórias e resultam em potencial estresse oxidativo local, capaz de favorecer o desenvolvimento de quadros neurodegenerativos e de morte neuronal, com comprometimento das vias dopaminérgicas (WANG *et al.*, 2021a). É relevante ressaltar também, que a senilidade junto às alterações no sistema dopaminérgico (tais como a queda na expressão de

receptores dopaminérgicos), pode resultar em um mecanismo de compensação que eleve a atividade do SRA (discutidos com base no aumento da atividade do SRA local, do complexo NADPH oxidase e da expressão de receptores ATI e ATII em resposta), podendo atuar, portanto, como um fator contribuinte para a hiperativação do SRA local em diferentes regiões do cérebro (LABANDEIRA-GARCÍA *et al.*, 2014).

Figura 7 – Efeitos da hiperativação do SRA causada pelo SARS-CoV-2.



4.1.8 Estresse oxidativo

Causado em decorrência do estabelecimento de desequilíbrios entre sistemas antioxidantes do organismo e moléculas pró-oxidantes ou EROs, o estado de estresse na Covid-19 pode ser desencadeado por ações diretas ou indiretas do SARS-CoV-2 e, em função disso, estudos tem sido desenvolvidos acerca dos processos envolvidos e das consequências desse estresse no organismo, visto que se trata de um processo reconhecidamente capaz de resultar em quadros de peroxidação lipídica, disfunções oxidativas em estruturas chaves da mitocôndria, mudanças conformacionais em

proteínas, danos ao DNA, etc (SUHAIL *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2021a; RIBEIRO *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021b).

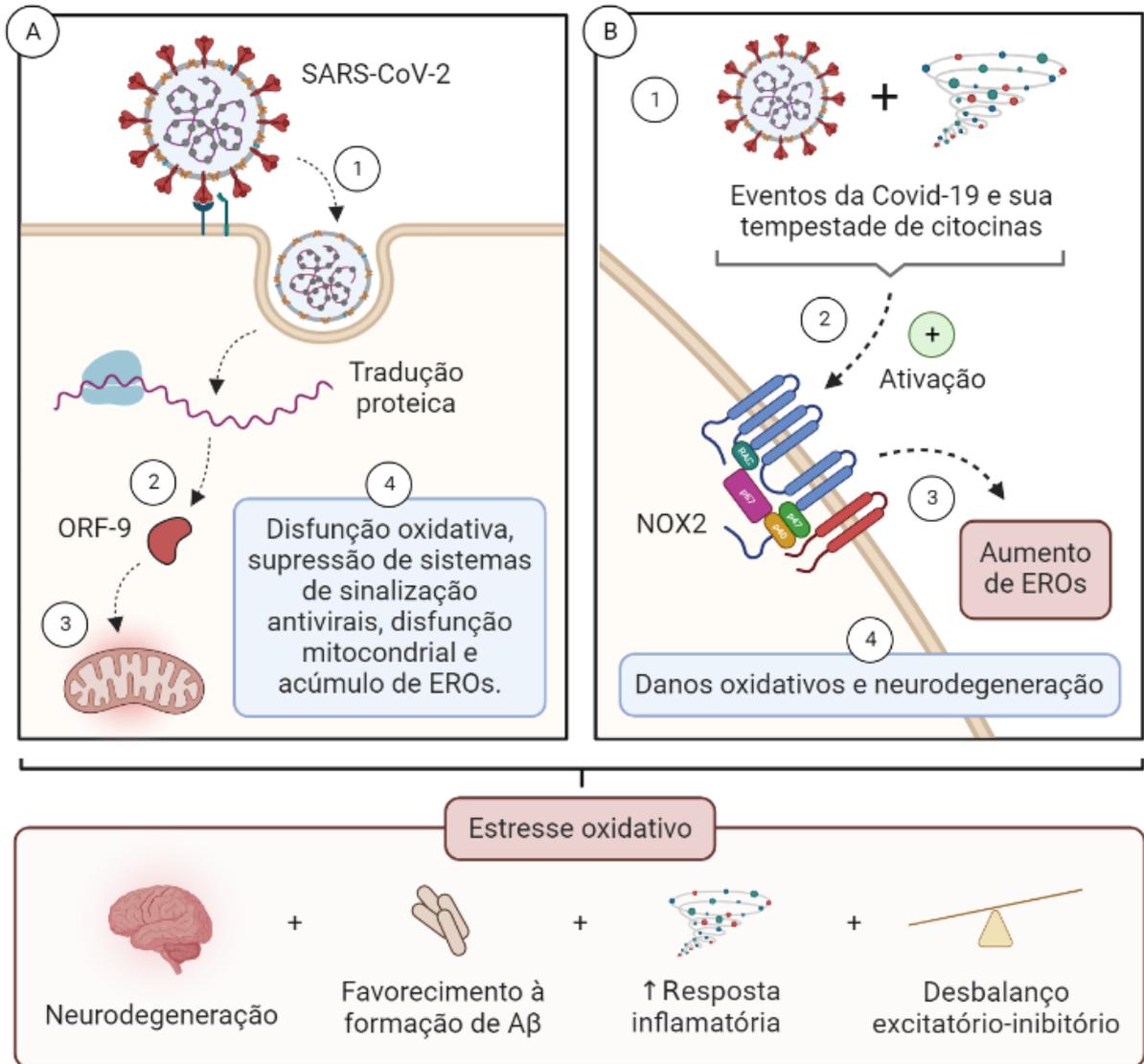
Nesse contexto, além dos mecanismos citados, dois outros poderiam favorecer o estabelecimento do estado de estresse oxidativo: (1) os efeitos diretos da proteína viral ORF-9 sobre a mitocôndria e (2) a ativação da enzima NOX2 em resposta aos eventos da doença (figura 8).

Nesse primeiro mecanismo, discutido por John e os seus colaboradores (2021), com a invasão viral à célula alvo e as traduções de sua proteína ORF-9, o SARS-CoV-2 seria capaz de prejudicar a membrana externa das mitocôndrias, resultando em um quadro de disfunção oxidativa e supressão de sistemas de sinalização antiviral (como a proteína MAVS [do inglês: *Mitochondrial antiviral-signaling*]) que culmina em prejuízo da função mitocondrial e no acúmulo de EROs. No segundo mecanismo, debatido por Sindona e seus colaboradores (2021), com os eventos da doença e a tempestade de citocinas, o organismo ativaria a enzima NOX2 por meio de uma série de complexos processos intracelulares (uma importante produtora celular de EROs, muito expressa por fagócitos como micróglia e neutrófilos, por exemplo), fenômeno que culminaria em consideráveis danos oxidativos aos neurônios, favorecendo a neurodegeneração. A ativação da NOX2 em micróglia é alvo de estudos relacionados à patogênese da DA e o aumento dessa enzima em sua forma ativada já foi observado no soro de pacientes hospitalizados com a Covid-19 em comparação aos indivíduos não infectados (média [intervalo interquartil]: 33pg/ml [24-43] vs 18pg/ml [12-27]; $p < 0.001$), como relatado no coorte de Violi e colaboradores (2020).

De modo geral, quando o estresse oxidativo se instala, favorece-se a instalação da neurodegeneração e, como discutido por Wijesekara e seus colaboradores (2018): (1) a redução na atividade da enzima α -secretase e (2) a promoção da expressão e ativação das enzimas β - e γ -secretases, essenciais para a geração de A β a partir da PPA. Ademais, em um contexto vascular cerebral, o estresse oxidativo resulta em um quadro de elevação da resposta inflamatória capaz de agravar os processos lesivos regionais em curso, além de criar ambientes favoráveis à disfunção endotelial, danos ao DNA, morte celular, hipoperfusão com restrição da manutenção da rede neuronal e outros (HASCUP; HASCUP, 2020; CHE MOHD NASSIR *et al.*, 2021). O processo inflamatório decorrente do estado de estresse oxidativo também é capaz de regular

negativamente a expressão dos transportadores de aminoácidos excitatórios, o que resulta em alterações na sinalização glutamatérgica com a consequente elevação nos níveis de glutamato, um processo capaz de gerar um ambiente excitotóxico lesivo que leve à: morte neuronal, dano a tecidos e desequilíbrio excitatório-inibitório (HASCUP; HASCUP, 2020).

Figura 8 – Efeitos do estresse oxidativo causado pela Covid-19.



4.1.9 Perda na integridade da barreira hematoencefálica

Considerada uma valiosa protetora do tecido nervoso, a BHE é uma estrutura microvascular composta por células endoteliais que formam uma barreira altamente seletiva, responsável por filtrar a troca de conteúdos entre o SNC e o sangue periférico (como exossomos, por exemplo) (AHMED *et al.*, 2021; RIBEIRO *et al.*, 2021). Como discutido previamente, determinados processos decorrentes de ações do SARS-CoV-2 no organismo já são discutidos como meios capazes de gerar perdas na integridade da BHE, como por exemplo, através da morte de células endoteliais e astrócitos, ou da exacerbada inflamação decorrente da tempestade de citocinas (RIBEIRO *et al.*, 2021). A perda da integridade da BHE é responsável não só por permitir a entrada do vírus no SNC, mas também a entrada de moléculas pró-inflamatórias, processo capaz de criar um ambiente neuroinflamatório, lesivo e passivo de elevar os riscos a quadros neurodegenerativos, convulsivos e/ou encefalopáticos (FOTUHI *et al.*, 2020). Nesse contexto, a senilidade pode ser considerada outro fator contributivo, visto que a perda gradual na integridade da BHE em determinadas regiões do cérebro causadas pelo processo normal de senescência poderiam sinergir com os efeitos do vírus, elevando os riscos para o indivíduo (MONTAGNE *et al.*, 2015; CIACCIO *et al.*, 2021).

4.2 MECANISMOS AINDA POUCO DISCUTIDOS

Nos últimos tópicos, os mecanismos mais debatidos na literatura até o presente momento da revisão foram discutidos com o propósito de levantar hipóteses acerca da possível relação causal entre a Covid-19 e os processos neurodegenerativos no organismo. Contudo, novas teorias e hipóteses vem surgindo e, embora ainda pouco discutidas, é interessante considerar no conjunto do trabalho também as hipóteses da alteração na expressão gênica e da elevação na circulação de micropartículas. Essas teorias são discutidas a seguir.

4.2.1 Alteração na expressão gênica

Quincozes-Santos e colaboradores (2021) identificaram diversas alterações na expressão de genes associados a DA em pacientes com Covid-19, como: a regulação positiva do gene LGALS3 (responsável por promover uma oligomerização de A β em

modelos animais, com expressão elevada em pessoas com a doença de Alzheimer), regulação negativa do gene ABCB1 (do inglês: *ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1*) e da metaloendopeptidase (responsáveis por participar da degradação da A β), regulação positiva do Janus Quinase 2 (JAK2) (cuja via com a STAT3 [do inglês: *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*] pode modular a ativação microglial e a resposta inflamatória, regulando a deposição e degradação de A β indiretamente), regulação positiva do gene da Proteína Ligadora de IGF I Tipo 3 (IGFBP3) (capaz de agir como um mediador inflamatório e potencial contribuinte na fosforilação da TAU, com expressão elevada em pessoas com a doença de Alzheimer), etc. A capacidade de alterar a regulação de genes causadores da DA pelo vírus também foi debatida por Ahmed e colaboradores (2021).

4.2.2 Elevação na circulação de micropartículas

Consideradas partículas extracelulares anucleadas, pequenas (variando de 0.1 a 1 micrômetro) e envoltas por uma membrana, as micropartículas têm origem direta na deformação da membrana plasmática ou de bolhas exocíticas, sendo liberadas por células que passaram por infecções virais, estresse oxidativo ou por outras formas de lesão (CHE MOHD NASSIR *et al.*, 2021). De uma forma geral, as micropartículas são heterogêneas (visto que podem ser derivadas de diversas células) e são encontradas fisiologicamente em baixos níveis nos fluídos corpóreos. Contudo, as concentrações podem se apresentar potencialmente elevadas em resposta à infecções pelo SARS-CoV-2, por ações diretas e indiretas do vírus (CHE MOHD NASSIR *et al.*, 2021).

Em decorrência das suas qualidades pró-coagulantes, pró-trombóticas e pró-inflamatórias (derivadas da capacidade de ligação de alguns dos seus componentes de membrana à matriz subendotelial, fatores de coagulação, células e outros), essas micropartículas, quando encontradas em altas concentrações, podem resultar em: (1) prejuízos à microcirculação (devido à potencialização da produção e da expressão de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias), (2) favorecimento da disfunção endotelial e (3) agravamento da inflamação e (4) dos danos ao tecidos, fenômenos que poderiam contribuir com o desenvolvimento de um quadro de neurodegeneração (essa relação já vem sendo estudada como uma candidata à inclusão nos painéis de marcadores da doença) (CHE MOHD NASSIR *et al.*, 2021). A discussão da teoria de participação

das micropartículas na patogenia da Covid-19 é importante, uma vez que ela parece se inserir como origem para determinados eventos ou apenas como feedback positivo sobre eles.

Che Mohd Nassir e os seus colaboradores (2021) discutem um possível curso para esse processo, que pode ser resumido da seguinte maneira: com a infecção viral, o acometimento de células endoteliais e o estabelecimento de quadros inflamatórios, temos a formação de micropartículas capazes de: (1) se associar a células endoteliais gerando inflamação, prejuízos na integridade da barreira hematoencefálica e estresse oxidativo; e (2) causar agregação de plaquetas na parede do endotélio, responsáveis pelo estreitamento do lúmen com hipóxia e danos ao parênquima cerebral resultantes; todavia, estes papéis podem não ser os únicos desempenhados pelas micropartículas circulantes.

5 CONCLUSÃO

Ainda que o aumento na vacinação mundial tenha resultado em uma queda no número de infectados e em quadros menos severos de Covid-19, debates acerca dos efeitos em longo prazo da infecção continuam a crescer no meio científico, em especial, aqueles relacionados ao sistema nervoso central. Não por menos, o SARS-CoV-2, tal como outros coronavírus humanos, apresenta propriedades neuroinvasivas que, embora comprovadas, ainda não têm seu mecanismo completamente elucidado. As teorias mais discutidas hoje versam sobre a infecção de células como neurônios e leucócitos e a perda na integridade da barreira hematoencefálica, por exemplo.

Neste sistema, o SARS-CoV-2 pode agir por meio de diferentes processos para estimular: respostas inflamatórias exacerbadas, estresse oxidativo, danos teciduais, eventos bioquímicos possivelmente lesivos (como o acúmulo de A β e hiperfosforilação e poliubiquitinação da proteína TAU) e morte de células importantes à homeostasia da região (como as células da glia e células endoteliais da BHE). Tais processos são responsáveis pela criação de um ambiente neurodegenerativo que, além de afetar de forma direta a qualidade de vida do indivíduo infectado, pode constituir a base para o estabelecimento da doença de Alzheimer, elevando o risco de sua incidência em um futuro, possivelmente, não muito distante – tópico que se faz, particularmente, muito importante para a saúde pública, à vista dos mais de 30 milhões de recuperados da infecção em nosso país (PAINEL CORONAVÍRUS, 2022) e da ausência de terapias efetivas para curar esse prevalente tipo de demência, cujas projeções epidemiológicas já estimam 139 milhões de casos no mundo em 2050 (WHO, 2021). Ainda que o risco de tal fenômeno possa vir a ser baixo, o número de indivíduos recuperados da Covid-19 hoje no mundo torna o evento, numericamente, muito significativo. Como citado por Jack C. Lennon (2020): embora a Covid-19 represente para os seus sobreviventes um processo transiente, suas consequências não necessariamente também o serão.

Ainda que a relação causal entre Covid-19 e doença de Alzheimer represente um importante tópico a ser investigado, tal como feito na presente revisão sistemática, é de suma importância ressaltar que muitas das hipóteses debatidas hoje em torno do tema necessitam de maiores investigações. Como parte de um relevante processo no meio científico, a elaboração, revisão e discussão de hipóteses contribui como etapa inicial à formulação de estudos experimentais que as descartem ou comprovem - um

dos objetivos desse trabalho. Nesse contexto, ao analisar os processos e mecanismos debatidos ao longo do desenvolvimento, é de grande relevância discutir determinados pontos criticamente, a fim de nortear perguntas que influenciem na boa elaboração de estudos e pesquisas futuras que contribuam à literatura em torno do tema, de modo a torná-la cada vez mais robusta.

No que diz respeito à influência da Covid-19 na elevação do risco ao surgimento da doença de Alzheimer, vale questionar até que ponto a influência no risco poderia também derivar de um eventual impacto no estilo de vida causado pelo distanciamento social. Considerando o contexto de isolamento, estresse psicossocial e a ausência de cuidados ideais na pandemia, estaria um indivíduo mais suscetível à doença do que o normal? Até que ponto determinados sintomas neurológicos dizem respeito ao dano causado pelo vírus e não aos efeitos de uma situação pandêmica? Em uma discussão semelhante, como discernir se um quadro de Covid-19 foi, de fato, um gatilho para o desenvolvimento da doença de Alzheimer ou apenas um agente que contribuiu para a transição de fase pré-clínica para fase clínica de um quadro da demência que já se encontrava estabelecido?

Tais relações causais, se de fato possíveis, contudo, não seriam inéditas para a literatura. Nos últimos anos, diversos estudos têm buscado compreender a relação entre determinados vírus (como o Herpesvírus humano tipo 6 e 7, por exemplo) com o desenvolvimento da doença de Alzheimer, tratando-se de uma discussão anterior ao SARS-CoV-2 que, nesse momento, apenas teria ganho um outro candidato (XIA; WANG; ZHENG, 2021; MCALPINE; FESHARAKI-ZADEH; SPUDICH, 2021). De modo semelhante, a Covid-19 vem sendo discutida não apenas como um fator que pode predispor à doença de Alzheimer, como também, um fator que pode predispor a outros quadros neurodegenerativos, como a doença de Parkinson, Guillain-Barré, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica e Mille Fisher. Como citado por Wouk e os seus colaboradores (2021), muitas doenças neurológicas apresentam fortes associações ambientais em sua etiologia.

Outro ponto importante a ser levantado é que, com a disseminação do vírus ao redor do mundo, diferentes cepas e variantes virais surgiram ao longo do tempo, fator que pode implicar em variações no curso clínico, nas características das infecções e, talvez, na forma como a elaboração de hipóteses foi conduzida por diferentes autores.

Desse modo, assume-se como limitação do presente trabalho a influência de cepas e variantes virais, tal como de diferenças populacionais na maneira como os processos descritos possivelmente acontecem no organismo. Em complemento, podem também ser consideradas limitações desse trabalho a falta de um completo conhecimento em torno da patogenia da Covid-19 e da doença de Alzheimer, o curto período de tempo desde o surgimento dos casos de Covid-19 (fator que torna difícil a detecção do início de uma doença neurodegenerativa), o fato da avaliação de artigos perante os critérios estabelecidos ter sido feita unicamente pelo autor da presente revisão e a falta de um acesso completo a artigos científicos pagos que poderiam agregar ao trabalho.

Por fim, como sugestões para estudos futuros, destacam-se a (1) realização de análises *post-mortem* do SNC de pacientes falecidos em decorrência da Covid-19, (2) monitoramento contínuo dos indivíduos recuperados que manifestaram por um longo período de tempo ou ainda manifestam sinais e/ou sintomas neurológicos da infecção, (3) investigações que permitam discernir se a origem de determinados sintomas deriva dos efeitos do SARS-CoV-2 ou de outras causas e (4) estudos coorte com uma grande amostra de indivíduos que permitam melhor compreensão de processos observados em ambas as doenças.

REFERÊNCIAS

ABATE, Giulia; MEMO, Maurizio; UBERTI, Daniela. Impact of COVID-19 on Alzheimer's Disease Risk: Viewpoint for Research Action. **Healthcare (Basel, Switzerland)**, [S. l.], v. 8, n. 3, ago. 2020. DOI: 10.3390/healthcare8030286. Acesso em: 18 dez. 2021.

AHMED, Shiek S. S. J. *et al.* Genetic Exchange of Lung-Derived Exosome to Brain Causing Neuronal Changes on COVID-19 Infection. **Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 58, n. 10, p. 5356–5368, jul. 2021. DOI: 10.1007/s12035-021-02485-9. Acesso em: 18 dez. 2021.

ANWAR, Mai M.; BADAWI, Ayman M.; ELTABLAWY, Nadia A. Can the coronavirus infection penetrates the brain resulting in sudden anosmia followed by severe neurological disorders? **eNeurologicalSci**, [S. l.], v. 21, nov. 2020. DOI: 10.1016/j.ensci.2020.100290. Acesso em: 18 dez. 2021.

BENAMEUR, Karima *et al.* Encephalopathy and Encephalitis Associated with Cerebrospinal Fluid Cytokine Alterations and Coronavirus Disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020. **Emerging infectious diseases**, Estados Unidos, v. 26, n. 9, p. 2016–2021, set. 2020. DOI: 10.3201/EID2609.202122. Acesso em: 21 maio. 2022.

BRANN, David H. *et al.* Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. **Science advances**, [S. l.], v. 6, n. 31, jul. 2020. DOI: 10.1126/SCIADV.ABC5801. Acesso em: 11 jun. 2022.

CHE MOHD NASSIR, Che Mohd Nasril *et al.* COVID-19 Infection and Circulating Microparticles—Reviewing Evidence as Microthrombogenic Risk Factor for Cerebral Small Vessel Disease. **Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 58, n. 8, p. 4188–4215, jun. 2021. DOI: 10.1007/s12035-021-02457-z. Acesso em: 18 dez. 2021.

CIACCIO, Marcello *et al.* COVID-19 and Alzheimer's disease. **Brain Sciences**, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 1–10, fev. 2021. DOI: 10.3390/brainsci11030305. Acesso em: 18 dez. 2021.

DING, Hong Guang *et al.* Hypercapnia induces IL-1 β overproduction via activation of NLRP3 inflammasome: implication in cognitive impairment in hypoxemic adult rats. **Journal of neuroinflammation**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 4, jan. 2018. DOI: 10.1186/S12974-017-1051-Y. Acesso em: 26 mar. 2022.

DOLATSHAHI, Mahsa; SABAHI, Mohammadmahdi; AARABI, Mohammad Hadi. Pathophysiological Clues to How the Emergent SARS-CoV-2 Can Potentially Increase the Susceptibility to Neurodegeneration. **Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 58, n. 5, p. 2379–2394, jan. 2021. DOI: 10.1007/s12035-020-02236-2. Acesso em: 18 dez. 2021.

DONG, Mengzhen *et al.* ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. **Biomedicine & pharmacotherapy**, [S. l.], v. 131, ago. 2020. DOI: 10.1016/J.BIOPHA.2020.110678. Acesso em: 11 jun. 2022.

FERINI-STRAMBI, Luigi; SALSONE, Maria. COVID-19 and neurological disorders: are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? **Journal of Neurology**, [S. l.], v. 268, n. 2, p. 409–419, jul. 2021. DOI: 10.1007/s00415-020-10070-8. Acesso em: 18 dez. 2021.

FOTUHI, Majid; MIAN, Ali; MEYSAMI, Somayeh; RAJI, Cyrus A. Neurobiology of COVID-19. **Journal of Alzheimer's Disease**, [S. l.], v. 76, n. 1, p. 3–19, nov. 2020. DOI: 10.3233/JAD-200581. Acesso em: 18 dez. 2021.

FREEMAN, Tracey L.; SWARTZ, Talia H. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19. **Frontiers in immunology**, [S. l.], v. 11, jun. 2020. DOI: 10.3389/FIMMU.2020.01518. Acesso em: 19 mar. 2022.

GUPTA, Mayuri; WEAVER, Donald F. COVID-19 as a Trigger of Brain Autoimmunity. **ACS Chemical Neuroscience**, [S. l.], v. 12, n. 14, p. 2558–2561, jul. 2021. DOI: 10.1021/acscchemneuro.1c00403. Acesso em: 18 dez. 2021.

HASCUP, Erin R.; HASCUP, Kevin N. Does SARS-CoV-2 infection cause chronic neurological complications? **GeroScience**, [S. l.], v. 42, n. 4, p. 1083–1087, mai. 2020. DOI: 10.1007/s11357-020-00207-y. Acesso em: 18 dez. 2021.

HOLMES, C. *et al.* Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. **Neurology**, [S. l.], v. 73, n. 10, p. 768–774, jun. 2009. DOI: 10.1212/WNL.0B013E3181B6BB95. Acesso em: 21 maio. 2022.

JOHN, Albin; ALI, Kiran; MARSH, Harrison; REDDY, P. Hemachandra. Can healthy lifestyle reduce disease progression of Alzheimer's during a global pandemic of COVID-19? **Ageing Research Reviews**, [S. l.], v. 70, jul. 2021. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101406. Acesso em: 18 dez. 2021.

KALOVYRNA, Nikoleta *et al.* A 3'UTR modification of the TNF- α mouse gene increases peripheral TNF- α and modulates the Alzheimer-like phenotype in 5XFAD mice. **Scientific reports**, [S. l.], v. 10, n. 1, mai. 2020. DOI: 10.1038/S41598-020-65378-2. Acesso em: 27 mar. 2022.

LABANDEIRA-GARCÍA, Jose L. *et al.* Brain renin-angiotensin system and dopaminergic cell vulnerability. **Frontiers in neuroanatomy**, [S. l.], v. 8, jul. 2014. DOI: 10.3389/FNANA.2014.00067. Acesso em: 1 abr. 2022.

LECHIEN, Jerome R. *et al.* Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. **Journal of internal medicine**, [S. l.], v. 288, n. 3, p. 335–344, abr. 2020. DOI: 10.1111/JOIM.13089. Acesso em: 18 jun. 2022.

LENNON, Jack C. Neurologic and Immunologic Complications of COVID-19: Potential Long-Term Risk Factors for Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**

Reports, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 217–221, 2020. DOI: 10.3233/ADR-200190. Acesso em: 18 dez. 2021.

MAO, Ling *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA neurology**, [S. l.], v. 77, n. 6, p. 683–690, abr. 2020. DOI: 10.1001/JAMANEUROL.2020.1127. Acesso em: 30 abr. 2022.

MATÍAS-GUIU, J. *et al.* Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? **Neurologia**, Espanha, v. 35, n. 3, p. 170–175, abr. 2020. DOI: 10.1016/J.NRL.2020.03.001. Acesso em: 11 maio. 2022.

MATSCHKE, Jakob *et al.* Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a *post-mortem* case series. **The Lancet. Neurology**, [S. l.], v. 19, n. 11, p. 919–929, nov. 2020. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2. Acesso em: 4 jun. 2022.

MCALPINE, Lindsay S.; FESHARAKI-ZADEH, Arman; SPUDICH, Serena. Coronavirus disease 2019 and neurodegenerative disease: what will the future bring? **Current opinion in psychiatry**, [S. l.], v. 34, n. 2, p. 177–185, mar. 2021. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000688. Acesso em: 18 dez. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Governo Federal. 21/09 – Dia Mundial da Doença de Alzheimer e Dia Nacional de Conscientização da Doença de Alzheimer. In: BVS - MS. **Biblioteca Virtual em Saúde**, Brasil, 2020. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/21-9-dia-mundial-da-doenca-de-alzheimer-e-dia-nacional-de-conscientizacao-da-doenca-de-alzheimer/>. Acesso em: 22 abr. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Governo Federal. Alzheimer acomete 11,5% da população idosa do País. In: SAÚDE E VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Gov.br**, Brasil, fev. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2019/02/alzheimer-acomete-11-5-da-populacao-idosa-do-pais#:~:text=Segundo%20o%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde,com%20esse%20tipo%20de%20dem%C3%A2ncia>. Acesso em: 24 abr. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Governo Federal. Doença de Alzheimer. In: SAÚDE DE A A Z. **Gov.br**, Brasil, dez. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>. Acesso: 23 abr. 2022.

MOHAMMADI, Soheil; MOOSAIE, Fatemeh; AARABI, Mohammad Hadi. Understanding the Immunologic Characteristics of Neurologic Manifestations of SARS-CoV-2 and Potential Immunological Mechanisms. **Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 57, n. 12, p. 5263–5275, set. 2020. DOI: 10.1007/s12035-020-02094-y. Acesso em: 18 dez. 2021.

MONTAGNE, Axel *et al.* Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. **Neuron**, [S. l.], v. 85, n. 2, p. 296–302, jan. 2015. DOI: 10.1016/J.NEURON.2014.12.032. Acesso em: 15 jun. 2022.

NAUGHTON, Sean X.; RAVAL, Urdhva; PASINETTI, Giulio M. Potential Novel Role of COVID-19 in Alzheimer’s Disease and Preventative Mitigation Strategies. **Journal of**

Alzheimer's Disease, [S. l.], v. 76, n. 1, p. 21–25, abr. 2020. DOI: 10.3233/JAD-200537. Acesso em: 18 dez. 2021.

PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ (Research Methods and Reporting)**, [S. l.], v. 372, mar. 2021. DOI: 10.1136/BMJ.N71. Acesso em: 3 jun. 2022.

PAINEL CORONAVÍRUS, Ministério da Saúde – Governo Federal. Brasil, jul. 2022. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 30 jul. 2022.

PALEY, Elena L. Induction of Gut Microbial Tryptamine by SARS-CoV-2 in Nonhuman Primate Model Consistent with Tryptamine-Induced Model of Neurodegeneration. **Journal of Alzheimer's Disease Reports**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 733–738, set. 2021. DOI: 10.3233/ADR-210032. Acesso em: 18 dez. 2021.

PANIZ-MONDOLFI, Alberto *et al.* Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). **Journal of medical virology**, [S. l.], v. 92, n. 7, p. 699–702, abr. 2020. DOI: 10.1002/JMV.25915. Acesso em: 18 jun. 2022.

PARK, Hye Yoon; SONG, In Ae; OH, Tak Kyu. Dementia risk among coronavirus disease survivors: A nationwide cohort study in south korea. **Journal of Personalized Medicine**, [S. l.], v. 11, n. 10, out. 2021. DOI: 10.3390/JPM11101015. Acesso em: 18 dez. 2021.

PETERSON, Christopher J.; SARANGI, Ashish; BANGASH, Fariha. Neurological sequelae of COVID-19: a review. **Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery**, Egito, v. 57, n. 1, set. 2021. DOI: 10.1186/S41983-021-00379-0. Acesso em: 18 dez. 2021.

PUELLES, Victor G. *et al.* Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. **The New England journal of medicine**, Estados Unidos, v. 383, n. 6, p. 590–592, mai. 2020. DOI: 10.1056/NEJMC2011400. Acesso em: 21 maio. 2022.

QUINCOZES-SANTOS, André *et al.* Association between molecular markers of COVID-19 and Alzheimer's disease. **Journal of medical virology**, [S. l.], out. 2021. DOI: 10.1002/jmv.27391. Acesso em: 18 dez. 2021.

REN, Yujie *et al.* The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. **Cellular & molecular immunology**, [S. l.], v. 17, n. 8, p. 881–883, ago. 2020. DOI: 10.1038/S41423-020-0485-9. Acesso em: 11 mar. 2022.

RIBEIRO, Deidiane Elisa *et al.* Hyperactivation of P2X7 receptors as a culprit of COVID-19 neuropathology. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 1044–1059, 2021. DOI: 10.1038/s41380-020-00965-3. Acesso em: 18 dez. 2021.

SCHAUER, Christine *et al.* Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. **Nature medicine**, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 511–517, abr. 2014. DOI: 10.1038/NM.3547. Acesso em: 13 ago. 2022.

SCHÖNRICH, Günther; RAFTERY, Martin J. Neutrophil Extracellular Traps Go Viral. **Frontiers in immunology**, [S. l.], v. 7, set. 2016. DOI: 10.3389/FIMMU.2016.00366. Acesso em: 20 mar. 2022.

SHIBABAW, Tewodros; MOLLA, Meseret Derbew; TEFERI, Banchamlak; AYELIGN, Birhanu. Role of IFN and Complements System: Innate Immunity in SARS-CoV-2. **Journal of Inflammation Research**, [S. l.], v. 13, p. 507, set. 2020. DOI: 10.2147/JIR.S267280. Acesso em: 12 ago. 2022.

SINDONA, Cinzia *et al.* Nox2 activation in covid-19: Possible implications for neurodegenerative diseases. **Medicina**, Lituânia, v. 57, n. 6, jun. 2021. DOI: 10.3390/medicina57060604. Acesso em: 18 dez. 2021.

SITA, Giulia; GRAZIOSI, Agnese; HRELIA, Patrizia; MORRONI, Fabiana. Nlrp3 and infections: β -amyloid in inflammasome beyond neurodegeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 22, n. 13, jun. 2021. DOI: 10.3390/ijms22136984. Acesso em: 18 dez. 2021.

SOSCIA, Stephanie J. *et al.* The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. **PloS one**, [S. l.], v. 5, n. 3, mar. 2010. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0009505. Acesso em: 15 jun. 2022.

SUHAIL, Shanzay *et al.* Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. **The protein journal**, [S. l.], v. 39, n. 6, p. 644–656, out. 2020. DOI: 10.1007/S10930-020-09935-8. Acesso em: 13 ago. 2022.

TEJERA, Dario *et al.* Systemic inflammation impairs microglial A β clearance through NLRP3 inflammasome. **The EMBO journal**, [S. l.], v. 38, n. 17, jul. 2019. DOI: 10.15252/EMBJ.2018101064. Acesso em: 26 mar. 2022.

VIOLI, Francesco *et al.* Nox2 activation in Covid-19. **Redox biology**, [S. l.], v. 36, jul. 2020. DOI: 10.1016/J.REDOX.2020.101655. Acesso em: 13 ago. 2022.

WANG, Haili *et al.* Alzheimer's disease in elderly COVID-19 patients: potential mechanisms and preventive measures. **Neurological Sciences**, [S. l.], v. 42, n. 12, p. 4913–4920, set. 2021. a. DOI: 10.1007/s10072-021-05616-1. Acesso em: 18 dez. 2021.

WANG, Haili; QIN, Rongyin; ZHANG, Jun; CHEN, Yingzhu. Possible immunity, inflammation, and oxidative stress mechanisms of Alzheimer's disease in COVID-19 patients. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [S. l.], v. 201, 2021. b. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106414. Acesso em: 18 dez. 2021.

WHO – World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia. In: MENTAL HEALTH AND SUBSTANCE USE. **World Health Organization**. Suíça, set. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>. Acesso em: 10 jun. 2022.

WIERSINGA, W. Joost *et al.* Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, [S. l.], v. 324, n. 8, p. 782–793, jul. 2020. DOI: 10.1001/JAMA.2020.12839. Acesso em: 28 jun. 2022.

WIJESEKARA, Nadeeja; GONÇALVES, Rafaella Araujo; DE FELICE, Fernanda G.; FRASER, Paul E. Impaired peripheral glucose homeostasis and Alzheimer's disease. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 136, n. Pt B, p. 172–181, jul. 2018. DOI: 10.1016/J.NEUROPHARM.2017.11.027. Acesso em: 8 abr. 2022.

WOUK, Jéssica *et al.* Viral infections and their relationship to neurological disorders. **Archives of Virology**, [S. l.], v. 166, n. 3, p. 733–753, jan. 2021. DOI: 10.1007/s00705-021-04959-6. Acesso em: 18 dez. 2021.

XIA, Xiaohuan; WANG, Yi; ZHENG, Jialin. COVID-19 and Alzheimer's disease: how one crisis worsens the other. **Translational Neurodegeneration**, [S. l.], v. 10, n. 1, abr. 2021. DOI: 10.1186/s40035-021-00237-2. Acesso em: 18 dez. 2021.

YAQINUDDIN, Ahmed; KASHIR, Junaid. Novel therapeutic targets for SARS-CoV-2-induced acute lung injury: Targeting a potential IL-1 β /neutrophil extracellular traps feedback loop. **Medical hypotheses**, [S. l.], v. 143, mai. 2020. DOI: 10.1016/J.MEHY.2020.109906. Acesso em: 19 mar. 2022.