



MECANISMOS NEUROINFLAMATÓRIOS NA COVID-19: IMPLICAÇÕES PARA AFECÇÕES DE LONGO PRAZO NO SISTEMA NERVOSO

FERNANDA PEREIRA LÉLIS DE LIMA; HADASSA JOSEPHINE RODRIGUES DIAS;
GISELE BERTOLDO LOPES; GUILHERME OLIVEIRA SILVA; TARCÍSIO VIANA
CARDOSO

RESUMO

A COVID-19 é uma patologia sistêmica na qual pode acometer o sistema nervoso central e periférico. Sintomas neurológicos de longo prazo são frequentemente expressos por pacientes do COVID-Longa, que pode integrar confusão, dores de cabeça, nevoeiro, anosmia e transtornos psiquiátricos. Identificar esses sinais tornou-se um desafio, tendo em vista a possibilidade do superdiagnóstico, subagnóstico e confusão de algumas características da doença. Nesse sentido, levando em consideração a amplitude do tema e a relevância do diagnóstico oportuno de lesões no tecido neural, torna-se imprescindível a análise de estudos bibliográficos para aprimorar o diagnóstico e o atendimento. Por isso, a presente pesquisa busca revisar e reunir dados acerca dos mecanismos neuroinflamatórios relacionados às implicações neurológicas da COVID-Longa. Posto isso, o estudo se trata de uma revisão integrativa de literatura, que foi conduzida utilizando bases de dados eletrônicos PubMed, Lilacs e Google Acadêmico mediante critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Com a estratégia, 85 estudos foram pré-selecionados, e desses, 8 artigos foram incluídos para revisão, nos quais foram organizados em metodologia, objetivo, relevância, resultados e dificuldades encontradas. Os resultados e discussões destacam possíveis execuções neuroinflamatórias que podem afetar o sistema nervoso, incluindo a ação da tempestade de citocinas, microglias, interleucinas, e demais componentes do sistema imune, bem como a quebra da barreira hematoencefálica, a desregulação imunológica e de circuitos neurais. Conclui-se que essas implicações têm impactos significativos em sintomas de longa permanência. Logo, compreender esses mecanismos é importante para melhorar o diagnóstico e tratamento dos efeitos agudos e pós-agudo do COVID-19 no sistema nervoso.

Palavras-chave: Infecção Viral do SNC; Neuroinflamação; Sequela Pós-Infecção por SARS-CoV-2 Aguda.

1 INTRODUÇÃO

Primordialmente, a COVID-19 é uma infecção sistêmica que pode atingir o Sistema Nervoso Central e Periférico. Desse modo, uma parcela expressiva dos enfermos desenvolve a COVID-Longa, uma condição de longa duração caracterizada por sintomas frequentemente de natureza neurológica.

As ocorrências clínicas relatadas no pós COVID foram cefaléia, tontura, confusão, nevoeiro, anosmia, perda ou redução do paladar e sinais neuropsiquiátricos. Nessa situação, pesquisas indicam que fatores como a neuroinflamação, ação de citocinas e demais elementos do sistema imunológico, possivelmente estão associados com os sinais da COVID-19.

Nesse sentido, reveses como esses possuem explicações que devem ser estudadas para o melhor diagnóstico e tratamento desses indivíduos, tendo em vista que um diagnóstico oportuno de lesões que afetam o tronco cerebral, pode prevenir as consequências neurológicas da doença. Além disso, identificar uma característica de origem neural ou não neural no COVID-19 é um desafio. (BAIG, 2022, p. 1905)

Portanto, é fundamental a investigação aprofundada dessas condições, com o intuito de reunir os conhecimentos existentes e de forma consequente, facilitar e garantir o diagnóstico e assistência adequados. Diante disso, o estudo buscou revisar em referências acadêmicas como os fatores neuroinflamatórios impactam em implicações para sequelas de longo prazo no sistema nervoso.

2 MATERIAIS E MÉTODOS:

O estudo se trata de uma revisão integrativa de literatura, que em conformidade com Sonaglio et al (2019, p. 3), é uma estratégia para “sumarizar resultados de um conjunto de pesquisas sobre um mesmo tema visando estabelecer generalizações ou desenvolver explicações mais abrangentes de um fenômeno específico, a partir da síntese ou análise dos achados.” Dessa forma, a busca foi mediada por bases de dados PubMed, LILACS e Google Acadêmico, com uso dos descritores “*Neurological Disorder*” (2.305 resultados no PubMed) e “*Neuroinflammation*” (120 resultados no PubMed e 12.800 no Google Acadêmico), seguidos pelo operador booleano AND e respectivamente por “COVID-19” e “COVID Long”, utilizando filtragem para análises e revisões. No LILACS pesquisou-se “*Neuroinflammation*” AND “COVID-19” (1 resultado), sem aplicação de filtros. A partir disso, os critérios de inclusão foram artigos gratuitos, completos, indexados, publicados a contar de 2019, nacionais e internacionais. Em contrapartida, foram excluídos trabalhos pagos, incompletos e duplicados. Ainda, os artigos não associados ao tema foram descartados, por não serem considerados úteis para este estudo. Mediante estratégia empregada, 85 estudos foram pré-selecionados. Desses, estipulou-se definitivamente 8 para participar desta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir de determinados critérios de filtragem, 8 periódicos tiveram participação nessa revisão, nos quais estão estruturados em autores, ano e local de publicação, base de dados, metodologia, objetivo, relevância, resultados e possíveis limitações (Quadro 1).

QUADRO 1 - EXPOSIÇÃO DE PERIÓDICOS SELECIONADOS PARA ESTUDO

Legenda: BHE: Barreira Hemato Encefálica/ IFN-I: Interferon tipo I/ PAMPs: padrões moleculares associados a patógenos/ RBD: domínio de ligação ao receptor/ SNC: Sistema nervoso central.

Autor/ Ano/ Local de publicação/ Base de Dados.	Método de estudo	Objetivo	Relevância	Resultados	Possíveis limitações encontradas pelos autores

Orsini et al/ 2020/ Milano/ PubMed.	Análise sistemática.	Revisar a literatura atual com foco nos aspectos neurológico s e sequelas psiquiátricas do COVID-19.	Revisão de evidências sobre SARS-CoV-2, distúrbios neurológico s e sequelas em COVID-19, incluindo crianças.	O COVID-19 está associado a sintomas neurológicos e complicações do sistema nervoso causados pelos processos infecciosos.	O conhecimento geral e as evidências neurológicas do COVID-19 são limitados, dificultando respostas clínicas e estratégias de tratamento.
Kempuraj et al/ 2020/ Thousand Oaks/ PubMed.	Artigo de hipótese.	Discutir a ligação entre COVID-19, ativação de mastócitos, tempestade de citocinas e respostas neuroinflamatórias.	O melhor entendimento dos mecanismos imunopatológicos e neuroimunopatológicos do SARS-CoV-2 pode levar a novas terapias para COVID-19.	A patogênese do COVID-19 envolve tempestade de citocinas, estresse psicológico e neuroinflamação.	Compreensão limitada da patogênese, incluindo estresse psicológico, mastócitos e tempestade de citocinas.
Mehrabani et al/ 2022/ Hoboken/ PubMed.	Análise.	Revisar descobertas recentes dos mecanismos moleculares do impacto do SARS-CoV-2 no sistema nervoso.	É explorado possíveis estratégias terapêuticas e suas vias moleculares relacionadas .	Respostas imunes anormais, tempestade de citocinas e danos à barreira hematoencefálica podem afetar o sistema nervoso durante o COVID-19.	Mecanismos subjacentes das neuropatias autoimunes relacionadas à infecção não estão totalmente esclarecidos.
Silva et al/ 2022/ Amsterdã/	Análise e revisão.	Revisar as evidências de associação entre COVID-19,	Compreende r fatores e consequênci as neurológicas é crucial	COVID-19 causa neuroinflamação e disfunção da BHE,	Os mecanismos e consequências neurológicas do COVID-19 são pouco

PubMed.		neuroinflamação e disfunção da BHE.	para políticas de saúde e tratamentos.	resultando em sintomas agudos e de longo prazo.	compreendidos devido à variabilidade dos sintomas, fatores sociais e limitações nas análises pós-morte.
Kavanagh/2022/Oxford/Google Acadêmico.	Artigo de jornal.	Discutir a neuroinflamação e as dificuldades cognitivas no <i>Long COVID</i> .	O estudo aborda a neuroinflamação e a névoa cerebral, informes úteis para possíveis futuras infecções.	Citocinas reduzem a neurogênese e o surgimento dendrítico.	Névoa cerebral e efeitos cognitivos no <i>Long COVID</i> são pouco compreendidos, e a neuroinflamação do hipocampo não explica totalmente esses efeitos.
Monje & Iwasaki/2022/Amsterdã/PubMed.	Análise e revisão.	Revisar o impacto pós-agudo do COVID-19 no SNC e discutir fundamentos neurobiológicos dos sintomas cognitivos.	Compreender os mecanismos do COVID Longo revela princípios comuns na patobiologia do sistema nervoso pós-infecção, relevantes para outras síndromes neurológicas.	Neuroinflamação desregula células gliais neuronais, afetando negativamente as funções cognitivas e causando possíveis lesões no sistema nervoso.	Questões sobre os fundamentos neurobiológicos do comprometimento cognitivo relacionado ao COVID-19 precisam ser abordadas.
Tan et al/2022/Basel/PubMed.	Análise e revisão.	Explorar o impacto dos IFNs-I na neuroinflamação e distúrbios neurológicos da COVID	Novos <i>insights</i> sobre neuroinflamação podem levar a terapias neurológicas, incluindo COVID	IFN-Is regulam neuroinflamação e condições neurológicas, incluindo	Até que ponto o papel das células do SNC na mediação dos efeitos benéficos e prejudiciais do IFN-I ainda é desconhecido.

		Longa.	Longa.	síndrome pós COVID.	
Filho et al/ 2023/ Rio de Janeiro/ Lilacs.	Estudo experimental l.	Estudar os efeitos do peptídeo S1 do RBD na ativação de macrófagos e microgliais murinas, comparando com PAMPs clássicos in vitro.	Resultados fornecem evidências para a compreensão da imunopatolo gia, neuropatolo gia e potencial vacinal do RBD em células imunes.	RBD em altas concentrações induz perfil pró- inflamatório em células imunes.	Pouco conhecimento na literatura do papel do RBD na ativação de células imunes e influência da concentração desse peptídeo no cérebro.

Fonte: Autoria própria

Por meio de uma revisão de dados, Orsini et al (2020) relatam que os coronavírus humanos se disseminam ao sistema nervoso mediante rota transcricional, pela via sanguínea e neuronal. A partir da infecção viral do SNC, células neurais infectadas podem atuar no dano tecidual ao secretar citocinas e ocasionar sequelas neurológicas. Nessa perspectiva, Mehrabani et al (2021) analisaram que a patologia em questão pode levar a uma desregulação imunológica conhecida como “tempestade de citocinas”, o que apresenta altos níveis dessa proteína.

Sobre o assunto, Mehrabani et al (2021) destacam que tais ações interferem diretamente na integridade da barreira hemato encefálica (BHE) e induzem a hiperpermeabilidade e disfunção. Interleucinas-6, Interferons- γ e Fatores de necrose tumoral- α podem produzir efeitos descontrolados que contribuem para a hemorragia e reações inflamatórias imoderadas. Kempuraj et al (2020) alertam que essa situação tende a acarretar no sangramento intracerebral, podendo influenciar na formação de edema cerebral, morte neuronal e declínio cognitivo.

O TNF- α e a IL-6 afetam diretamente a fisiologia cerebral, conduzindo respostas associadas a alterações do humor e cognição (Silva et al, 2022). Nesse sentido, Monje & Iwasaki (2022) aludem dados de ressonância magnética, onde é demonstrado hiperintensidades da substância branca, anormalidades estruturais no SNC, bem como alterações no sistema olfativo, as quais são associadas com carência de memória visual, comprometimento cognitivo e anosmia.

Em alusão a isso, testes em camundongos apontaram a ação microglial na implicação da neurogênese hipocampal e perda de axônios mielinizados na substância branca, sendo esses informes concordantes com os achados de neuroimagem citados. A microglia reativa é capaz de influenciar negativamente nos oligodendrócitos, na perda do papel homeostático e plasticidade da mielina, fatores que contribuem para a memória, atenção e aprendizagem. (Monje & Iwasaki, 2022)

Em concordância com Kavanagh (2022), a micróglia prejudicada pode ocasionar secreção prolongada de citocinas, o que afeta a potencialização (sensibilização) e depressão (dessensibilização) de longo prazo dos neurônios, e pode interferir na capacidade cerebral de remodelar circuitos neurais e na flexibilidade cognitiva.

Kempuraj et al (2020) constata que a elevação exacerbada de mediadores inflamatórios e ativação das células da glia estão associadas com enfermidades

neurodegenerativas e neuroinflamatórias. Em conformidade com Silva et al (2022), a micróglia desencadeia uma mudança fenotípica nos astrócitos denominada A1, observada em doenças e lesões no SNC que determina sequelas do COVID-19.

Filho et al (2023) constatou que altas concentrações do domínio de ligação do receptor possuem efeitos citotóxicos e imunogênicos em células macrofágicas. Os macrófagos podem sofrer anormalidades fenotípicas e funcionais, o que torna-os iniciadores e mantenedores da tempestade de citocinas. Já em relação as micróglias, a secreção de citocinas, óxido nítrico induzível e radicais de oxigênio são elevados na presença do peptídeo S1, que em excesso, leva à morte neuronal e contribui para doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas.

Tan et al (2022) sugere que a produção de citocinas e interferons (IFN) tipo I e III tiveram elevação persistente em pacientes com COVID Longa (LC), bem como alterações na IL-6, IFN beta e IFN- γ . Isso constata que a inflamação age lentamente ou de maneira defeituosa na LC, definida pelos autores como inflamação crônica com dano tecidual. Além disso, o desenvolvimento de autoimunidade contra antígenos dos próprios tecidos é uma resposta de desregulação imunológica que pode ocorrer após a eliminação da carga viral.

4 CONCLUSÃO

O presente estudo revisou os principais mecanismos neuroinflamatórios que impactam na síndrome de COVID Longa. Por meio do estudo realizado, foi possível entender que a enfermidade leva a inúmeras implicações inflamatórias que interferem negativamente em sintomas de longo prazo. Ainda, os mecanismos relacionados são pouco compreendidos, por isso, pode-se entender que eles não explicam totalmente o pós COVID. Assim, levando em consideração os infortúnios apresentados, a dedicada pesquisa pode ser de relevante utilidade para a comunidade científica e profissionais da saúde e ciências biológicas, dado que é fundamental o conhecimento dos efeitos e consequências neuroinflamatórias da doença, a fim de garantir o diagnóstico correto dos sintomas já citados. Além disso, estudos mais aprofundados são necessários, com o intuito de aprimorar diagnósticos e tratamentos para os vestígios da doença pelo novo coronavírus.

REFERÊNCIAS

BAIG, A. M. Differential diagnosis and pathogenesis of the neurological signs and symptoms in COVID-19 and long-COVID syndrome. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, Hoboken, v. 28, ed. 12, p. 1905-1907, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cns.13957>. Acesso em: 07 abr. 2023.

FILHO, A. J. M. C. et al. *In vitro* immunogenic profile of recombinant SARS-CoV2 S1-RBD peptide in murine macrophage and microglial cells. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 118, p. 1-10, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/mydz57gwGKLVW5NpzV5hrDx/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 24 mai. 2023.

KAVANAGH, E. Long Covid brain fog: a neuroinflammation phenomenon? **Oxford Open Immunology**, Oxford, v. 4, ed. 1, p. 1-5, 2022. Disponível em: <https://academic.oup.com/ooim/article/3/1/iqac007/6722625?login=false>. Acesso em: 24 mai. 2023.

KEMPURAJ, D. et al. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. **The Neuroscientist**, Thousand Oaks, v. 26, ed. 5-6, p. 402-414, 2020.

Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1073858420941476>. Acesso em: 09 abr. 2023.

MEHRABANI, M. M. et al. Neurological complications associated with COVID-19; molecular mechanisms and therapeutic approaches. **Med Virol**, Hoboken, v. 32, ed. 6, p. 1-21, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2334>. Acesso em: 07 abr. 2023.

MONJE, M.; IWASAKI, A. The neurobiology of long COVID. **Neuron**, Amsterdã, v. 110, ed. 21, p. 3484-3496, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627322009102>. Acesso em: 11 abr. 2023.

ORSINI, A. et al. Challenges and management of neurological and psychiatric manifestations in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. **Neurological Sciences**, Milano, v. 41, p. 2353-2366, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-020-04544-w#citeas>. Acesso em: 11 abr. 2023.

SILVA, N. M. L. e et al. Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression. **Neuropharmacology**, Amisterdã, v. 209, p. 1-8, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002839082200082X?via%3Dihub>. Acesso em: 19 mai. 2023.

SONAGLIO, R. G. et al. Promoção da saúde: revisão integrativa sobre conceitos e experiências no Brasil. **Rev J. nurs. health**, Pelotas, v. 9, n. 3, p. 1-15, 2019. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1047304/8.pdf>. Acesso em: 17 mai. 2023.

TAN, P. H. et al. Emerging Roles of Type-I Interferons in Neuroinflammation, Neurological Diseases, and Long-Haul COVID. **Rev Int. J. Mol. Sci.**, Basel, v. 23, n. 22, p. 01-19, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/22/14394>. Acesso em: 21 mai. 2023.