

NEUROINFLAMAÇÃO PÓS-COVID-19, TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS E NEURODEGENERATIVOS: ASSOCIAÇÃO E ASPECTOS TERAPÊUTICOS

¹Vitória Araújo Gonçalves Ribeiro; ²Diego da Silva Menezes; ³Eliab Vasconcelos Rocha; ⁴Alex Sandro de Moura Grangeiro.

¹Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Ceará – UFC; ²Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Ceará – UFC; ³Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Ceará – UFC; ⁴Doutorado em Psicologia Social pela Universidade Federal da Paraíba – UPBA.

Área temática: Temas Transversais

Modalidade: Pôster Interativo

E-mail do autor: vivivalquimiribiro9@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A COVID-19 ocasiona uma inflamação sistêmica, além da proeminente síndrome do desconforto respiratório, que acomete o Sistema Nervoso Central. A consequente neuroinflamação promove o desenvolvimento ou a exacerbação de transtornos neuropsiquiátricos e/ou neurodegenerativos. **OBJETIVO:** Analisar a associação da neuroinflamação por COVID-19 longa com o desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos, bem como descrever potenciais terapias para tais transtornos. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Realizou-se a busca na base de dados PubMed, com os descritores “Neuroinflammatory Diseases”, “Mental Disorders” e “COVID-19”. Os critérios de inclusão foram textos completos gratuitos e de recorte temporal 2021-2022, resultando em 19 artigos. O critério de exclusão foi a não pertinência temática. Selecionou-se 6 artigos como referências. **RESULTADOS:** O vírus SARS-CoV-2 pode penetrar no organismo por diversas vias e ocasionar inflamação sistêmica mediante o aumento de citocinas pró-inflamatórias, de modo a desencadear disfunções na barreira hematoencefálica e danos microvasculares cerebrais, resultando em déficits cognitivos, de humor e motores que persistem após a fase aguda da doença. Constata-se também que a liberação de fatores pró-inflamatórios está relacionada à ativação da micróglia, o que eleva a susceptibilidade a processos neurodegenerativos semelhantes à doença de Alzheimer. Ademais, a ativação da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase 1 converte o triptofano em metabólitos tóxicos com depleção da serotonina, o que está associado ao desenvolvimento de transtorno depressivo maior. Estudos in vivo randomizados evidenciam promissoras terapias direcionadas ao combate das vias neuroinflamatórias e, consequentemente, das sequelas neurológicas pós-COVID-19, visto que o uso de compostos bioativos, como sulforafano, demonstrou reduzir os mediadores inflamatórios e os danos oxidativos. **CONCLUSÃO:** Dessa forma, enaltece-se que a neuroinflamação pós-COVID longa associada-se a diversos distúrbios neurológicos. Ademais, o conhecimento de algumas vias de neuroinflamação associadas a tais distúrbios vem permitindo avanços em pesquisas de potenciais terapias para reversão dos quadros neurológicos e psiquiátricos.

Palavras-chave: Doenças Neuroinflamatórias, Transtornos Mentais, COVID-19.

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 (doença do coronavírus-19) é ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2 e foi caracterizada pela primeira vez na Cidade de Wuhan, China, em 2019. Em 11 de março de 2020 devido a sua rápida transmissão e infecciosidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), quase 6 milhões de mortes foram confirmadas em todo o mundo em decorrência da doença (SILVA, 2022; MAZZA, 2021).

Além de causar uma síndrome de desconforto respiratório proeminente, a infecção pelo SARS-CoV-2 está associada a uma inflamação sistêmica que pode acometer vários sistemas, incluindo o Sistema Nervoso Central (SNC) (SILVA, 2022). Com isso, a neuroinflamação induzida pela COVID-19 está associada ao desenvolvimento ou exacerbação de sintomas neuropsiquiátricos, como insônia, ansiedade, depressão, psicose de início recente e síndrome neurocognitiva em até seis meses após o diagnóstico da doença, sendo caracterizadas como sequelas pós-aguda da infecção. (VASILEVSKA, 2021; SAEED, 2022) Outrossim, estudos evidenciam que a doença pode predispor a ativação de vias relacionadas a doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer e parkinsonismo pós-encefálico (MINGOTI, 2022).

2 OBJETIVOS

O presente estudo objetiva analisar e descrever os mecanismos fisiopatológicos da neuroinflamação no desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos e de doenças neurodegenerativas. Além disso, pretende discorrer acerca de avanços em pesquisas com compostos bioativos como potenciais terapias para o tratamento de tais sequelas pós-infecção aguda por SARS-CoV-2.

3 MÉTODO

O presente estudo se trata de uma revisão narrativa da literatura acerca da neuroinflamação decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2 e da sua relação com o desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos e neurodegenerativos, bem como das potenciais terapias para reversão dos mecanismos neuroinflamatórios, a título exemplar. Para a realização desse estudo, o percurso metodológico fundamentou-se na seleção do tema, no estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, análise dos estudos, discussão e interpretação dos resultados.

Utilizou-se a base de dados PubMed para a realização da pesquisa, em que os descritores “Neuroinflammatory Diseases”, “Mental Disorders”, “COVID-19” foram cruzados utilizando o operador booleano AND. Os critérios de inclusão foram: todos os estudos, incluindo revisões e estudos clínicos, textos completos e gratuitos, com recorte temporal entre 2021 e 2022, sem restrição quanto ao idioma, o que resultou em 19 artigos. O critério de exclusão foi a não pertinência temática. Com isso, um total de 6 artigos foram selecionados como referências principais.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise qualitativa dos trabalhos avaliados atesta que a infecção por SARS-CoV-2 começa com a interação da proteína de pico da membrana externa viral com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) que é expressa na mucosa olfativa, células neuronais e gliais no SNC humano (VASILEVSKA, 2021). Assim, o vírus pode penetrar no organismo mediante diversas vias, ocasionando inflamação sistêmica e tecidual. Essa infecção sistêmica apresenta um aumento maciço de fatores pró-inflamatórios no sangue circulante, descrito como uma tempestade de citocinas, com acúmulo de fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e ativação de receptores toll-like (TLRs) no cérebro, o que desencadeia uma disfunção na barreira hematoencefálica, com dano microvascular cerebral e neuroinflamação (SILVA, 2022). Tal fato está associado ao desenvolvimento de déficits cognitivos, de humor e motores que podem persistir além da fase aguda da doença, tornando-se crônicas e, até mesmo, irreversíveis (MINGOTI, 2022).

Constata-se também que a liberação de fatores de pró-inflamatórios e a neuroinvasão por SARS-CoV-2 estão relacionados à ativação da micróglia, o que resulta no aumento de citocinas pró-inflamatórias, com respostas neuroinflamatórias exacerbadas, que elevam a susceptibilidade do desenvolvimento de processos neurodegenerativos semelhantes à doença de Alzheimer (DA), induzindo o acúmulo de A β e tau fosforilada (p-Tau), que são as características cardinais da DA. Os fatores liberados pela micróglia, como a interleucina-1 α (IL-1 α) e o componente 1q do complemento (C1q) induzem um deslocamento funcional dos astrócitos para o chamado fenótipo A1, um subtipo de astrócitos que perdem seus papéis fisiológicos na manutenção neuronal e sináptica, dado a desencadear a perda neuronal e de oligodendrócitos (SILVA, 2022).

Ressalte-se que a tempestade de citocinas, especialmente com a elevação de IL-6, IL-8, IL-10, IL-2R IL-1 β e TNF- α em pacientes com quadros de COVID-19, pode ativar a enzima indoleamina 2,3-dioxigenase 1 (IDO-1) e, conseqüentemente, culmina no aumento da conversão do triptofano em metabólitos tóxicos da via das quinureninas que têm funções pró-inflamatórias, como ácido quinolínico (QA), 3-hidroxiquinurenina (3-HK) e ácido 3-hidroxi-antranílico (3-HAA), com depleção de serotonina, o que promove a elevação da ativação glial e da morte neuronal e, conseqüentemente, o desenvolvimento ou na exacerbação de doenças neuropsiquiátricas, como Transtorno depressivo maior (MINGOTI, 2022).

Demonstra-se que alterações epigenéticas, como metilação do DNA, acetilação e alterações nas histonas induzidas pelo SARS-CoV-2 pode desencadear uma vulnerabilidade psiquiátrica em cerca de 30% dos indivíduos acometidos pela COVID-19, com comprometimento cognitivo, déficit da memória e distúrbios do sono, os quais podem persistir por meses a anos (SAEED, 2022).

Acresça-se que a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da neuroinflamação associados ao desencadeamento de distúrbios neuropsicológicos e neurodegenerativos vem permitindo o estabelecimento de potenciais terapias direcionadas ao combate às vias dessa neuroinflamação. Diante disso, estudos in-vivo e in-vitro randomizados controlados evidenciaram que o uso de compostos bioativos, fisetina, gintonina e hesperetina, promoveu a ativação específica de Nrf2 e de seus genes associados, está relacionada com a neuroproteção contra uma ampla gama de distúrbios neurocognitivos e psiquiátricos que podem estar associado ao pós-COVID-19, como parkinsonismo pós-encefálico e transtorno depressivo maior, mediante a redução do estresse oxidativo, neuroinflamação mediada por células microgлияis, a agregação de A β e a apoptose mitocondrial. Acresça-se também que o sulforafano e a melatonina, os quais reduzem o dano oxidativo e suprimem os mediadores inflamatórios. Além disso, outros estudos in silico, análise molecular mediante simulação computacional, realizados sobre a COVID-19 sugeriram que a canabivarina (CVN) e o canabidiol (CBD) obtidos da cannabis podem se ligar à ACE2, interleucina-6 e serina protease transmembrana, inibindo a tempestade de citocinas e as sequelas pós-infecção aguda por SARS-CoV-2 (CHOE, 2022).

5 CONCLUSÃO

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na COVID-19 fornecem fortes evidências de estresse oxidativo, hiperinflamação e alterações cerebrais subjacentes à ativação glial e neuroinflamação da COVID-19 no desencadeamento e exacerbação de transtornos neuropsiquiátricos e neurodegenerativos (MINGOTI, 2022).

Evidencia-se também que o conhecimento de algumas vias de neuroinflamação associadas a tais distúrbios vem permitindo avanços em pesquisas de potenciais terapias para reversão dos quadros neurológicos e psiquiátricos. Com isso, vários compostos bioativos, como fisetina, gintonina e hesperetina, sulforafano e melatonina, demonstraram ter efeitos promissores de resgate contra as sequelas pós-COVID-19 e os mecanismos neuroinflamatórios. Ademais, é salutar que novos estudos sejam realizados com o fito de que terapias mais direcionadas em relação às sequelas neuropsicológicas sejam instituídas (MINGOTI, 2022; CHOE, 2022).

REFERÊNCIAS

SILVA, N.M.L.E. et al. Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression. **Neuropharmacology**, v. 209, n. 1, p. 109023. 2022. DOI 10.1016/j.neuropharm.2022.109023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35257690/>. Acesso em: 8 set. 2022.

MAZZA, M.G. Rapid response to selective serotonin reuptake inhibitors in post-COVID depression. **Eur Neuropsychopharmacol.**, v. 54, n.1, p. 1-6. 2021. DOI 10.1016/j.euroneuro.2021.09.009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8500775/>. Acesso em: 8 set. 2022.

VASILEVSKA, V. et al. Molecular mimicry of NMDA receptors may contribute to neuropsychiatric symptoms in severe COVID-19 cases. **J Neuroinflammation**, v. 18, n. 1, p. 245. 2021. DOI 10.1186/s12974-021-02293-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34711233/>. Acesso em: 8 set. 2022.

SAEED, S.A. et al. COVID-19 and its impact on the brain and Mind- A conceptual model and supporting evidence. **Psychiatr Q.**, v. 96, n. 1, p. 271-284. 2022. DOI 10.1007/s1126-022-09980-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8931572/>. Acesso em: 8 set. 2022.

MINGOTI, M.E.D. et al. COVID-19, Oxidative Stress, and Neuroinflammation in the Depression Route. **J Mol Neurosci.**, v. 72, n. 6, p. 1166-1181. 2022. DOI 10.1007/s12031-022-02004-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8942178/>. Acesso em: 8 set. 2022.

CHOE, K. Systematic Review of the Common Pathophysiological Mechanisms in COVID-19 and Neurodegeneration: The Role of Bioactive Compounds and Natural Antioxidants. **Cells.**, v. 11, n. 8, p. 1298. 2022. DOI 10.3390/cells11081298. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9031507/>. Acesso em: 8 set. 2022.