

INTERSEÇÃO VIRAL: ANÁLISE DOS EFEITOS NEUROLÓGICOS PÓS-COVID NO SISTEMA NERVOSO

Data de aceite: 01/03/2024

Aléxia Stefani Siqueira Zetum

Universidade Federal do Espírito Santo

Danielle Ribeiro Campos da Silva

Universidade Federal do Espírito Santo

Giulia Maria Giacinti

Universidade Federal do Espírito Santo

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio De Janeiro

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo

Lúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo

Sistema nervoso periférico (SNP) dos pacientes. Iniciamos nossa investigação ao examinar a neuropatologia associada à COVID-19, e enfatizamos a capacidade do vírus SARS-CoV-2 de penetrar no tecido cerebral e desencadear complicações neurológicas. A compreensão dos mecanismos pelos quais o vírus interage com o sistema nervoso (SN) é importante para a identificação de potenciais alvos terapêuticos e estratégias de intervenção no tratamento da CL.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A despeito de sua caracterização como um patógeno respiratório, o SARS-CoV-2 apresenta uma notável conexão com complicações neurológicas. Entre elas, destacam-se confusão, acidente vascular cerebral e distúrbios neuromusculares, que podem surgir como parte integral da apresentação clínica durante a fase aguda da COVID-19 (SPUDICH; NATH, 2022). Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essas complicações ainda não são completamente elucidados e

INTRODUÇÃO

A presença do vírus no sistema nervoso central (SNC) tem suscitado interesse na comunidade científica, uma vez que isso pode explicar parte das manifestações neurológicas observadas no pós-COVID. Portanto, este capítulo se dedica à análise dos aspectos neurológicos da CL e visa compreender as manifestações persistentes que impactam o SNC e

as manifestações neurológicas persistentes, tanto em casos graves quanto em leves, permanecem envolta de incertezas. Entretanto, é possível conjecturar sobre seus efeitos duradouros ao compreender o impacto da COVID-19 no SNC e ao analisar dados de outras infecções, como as causadas por SARS e MERS (DOYLE, 2022).

De maneira compreensível, a COVID-19 pode ocasionar problemas psiquiátricos imediatos que podem persistir ao longo do tempo (STEFANOU *et al.* 2022). A incerteza em torno da pandemia com a rápida disseminação de informações e a adaptação constante das medidas de prevenção intensificaram o sentimento de descontrole que contribuiu para o aumento de problemas neurológicos durante e após a pandemia de COVID-19 (AUGUSKANI *et al.* 2023). Os episódios traumáticos vivenciados durante a etapa crítica da COVID-19, frequentemente em circunstâncias desfavoráveis, tiveram o potencial de desencadear a manifestação de estresse pós-traumático (AUGUSKANI *et al.* 2023; SALTZMAN *et al.* 2023).

Entre as manifestações neurológicas mais comuns da CL estão fadiga, confusão mental, dor de cabeça, comprometimento cognitivo, distúrbios em sono, humor, perda parcial/total do olfato ou paladar, mialgias, déficits sensório-motores e disautonomia (FIGURA 1) (LUDWIG *et al.* 2023). Um extenso estudo longitudinal envolvendo 1.733 pacientes com confirmação laboratorial de COVID-19, verificou que, seis meses após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2, 76% dos pacientes relataram sintomas como fadiga ou fraqueza muscular (63%), distúrbios do sono (26%), comprometimento do olfato ou paladar (11% e 7%, respectivamente), mialgias (2%) e dor de cabeça (2%) (HUANG *et al.* 2021). Resultados semelhantes foram obtidos em uma análise longitudinal de 2.433 pacientes com infecção prévia pelo SARS-CoV-2; durante o acompanhamento de um ano, os sintomas neurológicos relatados incluíram fadiga (30%), mialgia (8%), tontura (3%), dor de cabeça (2%) e distúrbios de paladar/olfato (1%) (ZHANG *et al.* 2021).

Uma meta-análise realizada por Han *et al.* (2022) abordou predominantemente pacientes hospitalizados e revelou que 18% deles relataram dificuldades persistentes de concentração, enquanto 19% mencionaram perda de memória um ano após a infecção por COVID-19. Hampshire *et al.* (2022) demonstrou que ser hospitalizado por causa da infecção pode envelhecer o cérebro em até 20 anos. Essas descobertas apontam para os efeitos debilitantes da infecção por COVID-19 no cérebro, no entanto, o autor destaca que a gravidade da doença não é o único indicador de impacto cognitivo duradouro.

A fadiga emerge como um sintoma preeminente na CL e afeta pacientes em uma faixa de prevalência notável, que varia de 24,4% a 58% (LOPEZ-LEON *et al.* 2021). Investigações recentes sobre a fadiga relacionada à CL lançam luz sobre um prognóstico desafiador que ultrapassa o período de um ano. Em uma investigação transversal envolvendo 156 pacientes nos EUA acompanhados por aproximadamente 1 ano após a infecção por COVID-19, surpreendentes 82% ainda enfrentavam fadiga.

A metanálise de Ceban *et al.* (2022) revelou que a proporção de indivíduos que

apresentaram fadiga 12 ou mais semanas após o diagnóstico de COVID-19 foi de 0,32 (IC 95%, 0,27; 0,37; $p < 0,001$; $n = 25.268$; $I^2 = 99,1\%$). A proporção de indivíduos com comprometimento cognitivo nesse mesmo período foi de 0,22 (IC 95%, 0,17; 0,28; $p < 0,001$; $n = 13.232$; $I^2 = 98,0$). Esses dados demonstram que uma proporção significativa de indivíduos apresenta fadiga persistente e/ou comprometimento cognitivo após a resolução da COVID-19 aguda.

A capacidade de realizar atividades físicas moderadas e vigorosas estava abaixo dos níveis pré-COVID-19 e se intensificava com esforço físico, desidratação, alterações hormonais, período pré-menstrual, entre outros (TABACOF *et al.* 2022). Alguns fatores foram identificados como potenciais riscos para a permanência de fadiga na CL, entre eles encontram-se idade avançada, presença de doença pulmonar crônica, histórico de enxaqueca, internação em unidade de internação intensiva e complicações neurológicas prévias (MAGLIETTA *et al.* 2022; SADAT *et al.* 2022; RIGHI *et al.* 2022)

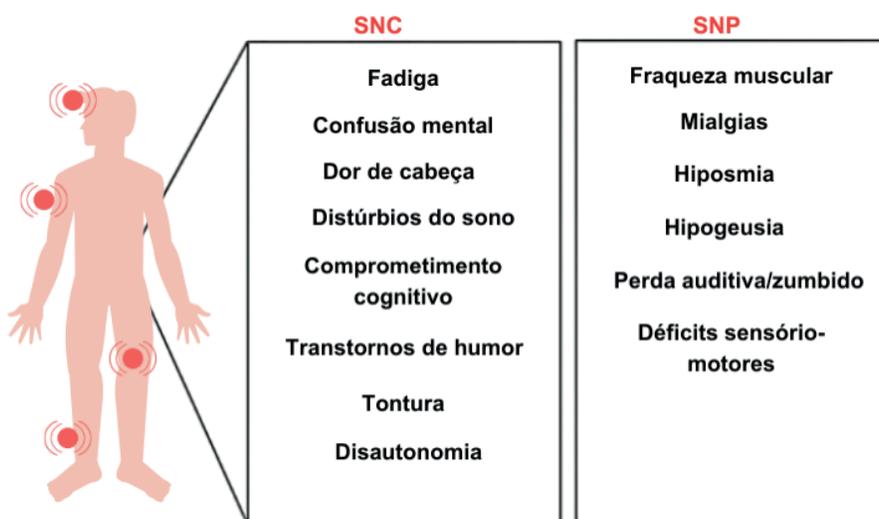


Figura 1: A CL apresenta uma ampla variedade de manifestações neurológicas e afeta tanto o SNC quanto o SNP. É essencial ressaltar que os sintomas neurológicos estão frequentemente entrelaçados com as complexas expressões da CL que impactam diversos sistemas orgânicos. Adicionalmente, é importante reconhecer que sintomas inespecíficos, incluindo fadiga, “névoa cerebral”, mal-estar pós-esforço e distúrbios do sono, podem representar fenômenos associados a condições subjacentes respiratórias, cardiovasculares, endócrinas, renais, hematológicas, autoimunes ou psiquiátricas.

Fonte: Adaptado Stefanou *et al.* 2022

Em um levantamento internacional realizado online com a participação de 3.762 indivíduos com histórico de COVID-19, destacou-se uma presença notadamente elevada de manifestações neurológicas, afetando tanto o SNC quanto o periférico (SNP) (DAVIS *et al.* 2021). Durante os primeiros seis meses após o episódio agudo da doença, foram comumente identificados sintomas como déficits sensorio-motores (91%), disfunção cognitiva (85%), perturbações emocionais/de humor (88%), distúrbios do sono (79%), cefaleia (77%), comprometimento da memória (73%) e alterações nos sentidos do olfato/paladar (58%). Para além do período de seis meses, os mais frequentes foram: fadiga (80%), desconforto pós-esforço (73%) e comprometimento cognitivo (58%) (DAVIS *et al.* 2021).

Os sintomas de comprometimento cognitivo na CL, tais como confusão mental, perda de atenção e comprometimento da memória, lançam uma sombra sobre a vida dos pacientes e afetam negativamente seu dia a dia (CRIVELLI *et al.* 2022). Estudos recentes proporcionaram uma análise detalhada do comprometimento cognitivo na CL e evidenciaram que a função executiva é frequentemente afetada, juntamente com perturbações em outros domínios, como memória, atenção e aprendizagem (HENNEGHAN *et al.* 2022).

Uma análise detalhada de registros de saúde eletrônicos emergiu como fonte primordial para estimativas robustas das taxas de incidência de diagnósticos neurológicos e psiquiátricos nos seis meses após a COVID-19. Com a inclusão significativa de 236.379 pacientes, este estudo ofereceu uma compreensão aprofundada do impacto duradouro da COVID-19 no SN e na saúde mental (TAQUET *et al.* 2021). Os resultados deste estudo indicam uma incidência notável de 34% em diagnósticos neurológicos ou psiquiátricos nos seis meses subsequentes à infecção por SARS-CoV-2, com 13% dos pacientes recebendo o primeiro diagnóstico nesse período.

Destacando-se entre as sequelas neurológicas importantes, observou-se que distúrbios de nervos/raízes nervosas/plexos (2,9%) e insônia (2,7%) foram as condições mais frequentes. Além disso, o estudo revelou demência (0,7%), junção neuromuscular ou doença muscular (0,5%), hemorragia intracraniana (0,3%) e parkinsonismo (0,1%) dentro de 6 meses após a infecção aguda por SARS-CoV-2 (TAQUET *et al.* 2021).

Considerar o histórico de problemas neurológicos pré-existentes antes da infecção por COVID-19 é fundamental, pois pode influenciar os sintomas e a apresentação clínica (ZIFKO *et al.* 2021). Ademais, é pertinente realizar uma distinção diagnóstica em relação ao transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), dado o alcance mundial da pandemia e os impactos psicossociais correlatos (SALEHI *et al.* 2021).

Dessa forma, entender os processos subjacentes aos efeitos neurológicos da COVID-19 é uma tarefa desafiadora (SARUBBO *et al.* 2022). Compreender como o vírus SARS-CoV-2 atua no cérebro é crucial para desvendar os mecanismos subjacentes à COVID-19 e, mais especificamente, para entender a persistência dos sintomas na CL. Ademais, compreender os mecanismos que podem resultar na lesão neurológica é fundamental para que estratégias terapêuticas sejam desenvolvidas. (SARUBBO *et al.* 2022).

A FADIGA PROLONGADA DA COVID LONGA E SUA RELAÇÃO COM A SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA / ENCEFALOMIELE MÍALGICA

Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças Norte americano - CDC (2023), a Síndrome da Fadiga Crônica/Encefalomielite Míalgica (SFC/EM) é caracterizada por fadiga crônica, profunda, debilitante que não é aliviada com repouso. Esta condição é associada a sintomas físicos, com sintomas coincidentes, como problemas de sono ou mal-estar pós-esforço, tornando-se um estado incapacitante e complexo.

Evidências de que pessoas com COVID-19 aguda e com SFC/EM apresentam anormalidades biológicas semelhantes, incluindo desequilíbrio redox, inflamação sistêmica e neuroinflamação, capacidade prejudicada de gerar trifosfato de adenosina e estado hipometabólico geral foram revisadas por PAUL *et al.* (2021). Essa pesquisa detalha como a COVID-19 induz o estresse oxidativo. O vírus SARS-CoV-2 usa o receptor da ECA2 para entrar nas células levando ao acúmulo de oxigênio, bem como de espécies reativas de oxigênio (EROS) e espécies reativas de nitrogênio (ERN), induzindo assim uma disfunção mitocondrial e produção de citocinas pró-inflamatórias (PAUL *et al.* 2021).

A relação dessa síndrome com a COVID-19 começou a ser estudada desde o início da pandemia, quando se verificou que a maioria dos indivíduos que desenvolvem a síndrome pós-COVID-19 preenchem os critérios internacionais validados para SFC/EM, com uma significativa redução na qualidade de vida, variando de comprometimento moderado a grave nas atividades diárias (KEDOR *et al.* 2022).

A SFC/EM está classificada como uma doença do SN, CID 11, capítulo 8, dentro de 8E49 - Síndrome da fadiga pós-viral- e o seu diagnóstico clínico só pode ser feito quando outras etiologias de fadiga forem excluídas. (WHO, 2022). A doença atinge geralmente mais mulheres do que homens, sendo preponderante em pessoas de 40 a 60 anos, entretanto pode ocorrer em qualquer idade. Aproximadamente 25% dos pacientes com SFC/EM são acamados (EATON-FITCH *et al.* 2020).

É possível que a SFC/EM seja causada por uma alteração no sistema imunológico do indivíduo, bem como na forma como ela responde à infecção viral, bacteriana ou ao estresse (SOTZNY *et al.* 2018; CDC, 2023). Além do vírus SARS-CoV-2, já foram relacionados à SFC/EM infecções causadas por vírus Epstein-Barr (JONES *et al.* 1985; WRAY *et al.* 1993), vírus Ross River (HICKIE *et al.* 2006), Coxiella burnetti (HICKIE *et al.* 2006), herpesvírus humano (KOMAROFF, 2006), enterovírus (CHIA J, CHIA A, 2008), Candida albicans (EVENGÅRD *et al.* 2007), vírus da dengue (SEET, QUEK, LIM, 2007), rubéola, bornavirus, micoplasma e vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ISLAM, COTLER, JASON, 2020; CDC, 2023). Pessoas com essas infecções, que apresentaram sintomas graves, têm maiores probabilidades de desenvolver, posteriormente, sintomas de SFC/EM do que aquelas com sintomas leves (YANCEY; THOMAS, 2012).

Dentre os sintomas da CL, um dos mais relatados é a fadiga, e em especial a SFC/

EM é uma das que mais causam prejuízos, dado o seu impacto na qualidade de vida e no retorno ao trabalho (CHEN *et al.* 2022). Uma meta regressão com dados globais, relacionando indivíduos com fadiga persistente, sintomas cognitivos e respiratórios após COVID-19 sintomático entre 2020 e 2021, agrupou 54 estudos e 2 bancos de dados de registros médicos com dados de 1,2 milhão de indivíduos (de 22 países). Esse estudo destacou a fadiga persistente como uma das principais condições pós-COVID sintomática. Estimou-se que, 3,2% (IC de 95%, 0,6% - 10,0%) dos indivíduos com síndrome pós-COVID apresentavam fadiga persistente com dores corporais ou alterações de humor (GLOBAL BURDEN OF DISEASE LONG COVID COLLABORATORS *et al.* 2022).

Diversas pesquisas relacionadas à primeira pandemia de SARS (2003) já revelavam que a maioria dos participantes do estudo descreviam a persistência de problemas de saúde não solucionados, sendo a fadiga uma queixa comum, após a infecção pelo coronavírus (LAM *et al.* 2009; MOLDOFSKY, PATCAI, 2011). Indivíduos que superaram a SARS apresentaram dor muscular generalizada, diversos sintomas de depressão, fraqueza muscular e alterações no sono, caracterizando-se como síndrome pós-SARS crônica (MOLDOFSKY, PATCAI, 2011).

Pacientes com SFC/EM frequentemente apresentam perda de memória, déficits de atenção, atenção dividida, dificuldade em encontrar palavras e raciocínio lento. Esses indivíduos enfrentam dificuldades ao realizar suas atividades cotidianas, sendo que, em alguns casos, esses sintomas podem até restringi-los ao leito. A doença interfere na execução de tarefas diárias básicas, como tomar banho ou preparar refeições, e muitas vezes torna desafiador assegurar o emprego, frequentar a escola, ou participar ativamente na vida familiar e social (ISLAM, COTLER, JASON, 2020; WHO, 2022; CDC, 2023).

O estudo de Azcue *et al.* (2022) comparou a sintomatologia e os padrões cognitivos da síndrome pós-COVID com a SFC/EM. O resultado demonstrou ser semelhante aos padrões analisados em ambos os grupos, com maior comprometimento dos problemas físicos e neuropsiquiátricos em pacientes com SFC/EM sem história de COVID-19. Esse estudo também propôs a relevância da hiposmia prolongada como possível marcador de deterioração cognitiva em pacientes pós-COVID-19. Um apanhado geral com as principais semelhanças entre os sintomas neurológicos observados na CL e SFC/EM está apresentado na figura 2.

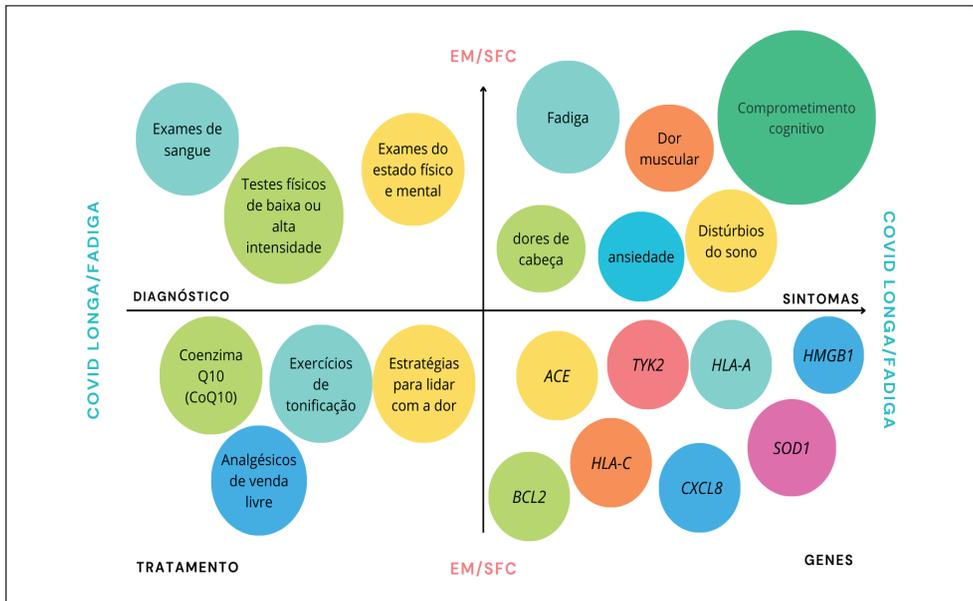


Figura 2 - Semelhanças entre a fadiga persistente observada na CL e EM/SFC. Alguns estudos investigam a COVID-19 como precursora da Síndrome de Fadiga Persistente ao perceber que esses pacientes preenchem os critérios de EM/SFC.

Fonte: Próprio autor.

As variantes do vírus SARS-CoV-2 com maior imunopatogenicidade podem impactar no desenvolvimento dos sintomas da fadiga prolongada e/ou desenvolvimento da SFC/EM. O estudo de SUKOCHEVA e colaboradores (2021) demonstrou que a coorte positiva para COVID pré-Delta exibiu fadiga grave mais prolongada (16,7% vs 11,5% vs 12,3%; $P = 0,017$) e presença de ≥ 3 sintomas prolongados (28,4% vs 21,7% vs 16,0%; $P < 0,001$). Além disso, casos de CL relacionados da primeira onda para os da onda Alfa, foi observada uma mudança na sintomatologia, com aumento da mialgia (dores musculares), confusão mental e ansiedade, mas diminuição da anosmia e disgeusia (perda do olfato e alteração do paladar) (DAVIS *et al.* 2023; CARABELLI *et al.* 2023).

Os sintomas que persistem após a fase aguda da COVID-19 podem ser, em alguns pacientes, oriundos dos prejuízos crônicos em órgãos vitais. Enquanto, em outros pacientes, podem estar associados a traumas psicossociais da doença em relação à família, amigos e trabalho. Aqueles pacientes sem a evidência de tais danos crônicos em órgãos, como os da CL, possuem semelhança imunopatogênica à de outras síndromes de fadiga pós-infecciosa (como a SFC/EM) e à síndrome de doença pós-estado crítico (àquela pós internação em estado grave).

MECANISMOS DE ENTRADA DO SARS-COV-2 NO CÉREBRO

Os estágios desse complexo processo, conforme discutido por Jackson *et al.* (2022), têm início com a infecção pelo coronavírus, desencadeando a formação das denominadas ‘organelas de replicação’ na área perinuclear. Estas estruturas membranosas, provavelmente derivadas do retículo endoplasmático (RE), desempenham um papel fundamental na abrangência de complexos de replicação viral, protegendo-os da resposta imunológica inata das células. Uma característica distintiva da infecção por SARS-CoV-2 é a utilização das membranas celulares hospedeiras para criar organelas de replicação, apresentando uma variedade de morfologias, incluindo estruturas de membrana dupla e compartimentos vesiculares. Esse processo revela a habilidade do vírus em explorar as maquinarias celulares para facilitar sua replicação e disseminação (D’AVILA *et al.* 2024).

No local de replicação, ocorre a síntese das proteínas estruturais virais e do RNA genômico. Esses componentes são posteriormente translocados para o compartimento intermediário ER-Golgi (ERGIC) por um mecanismo ainda não elucidado, onde se realiza a montagem e brotamento do vírus (JACKSON *et al.* 2022). A incorporação ao vírion é limitada a quatro proteínas virais: spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N). Enquanto a proteína N, ligada ao RNA genômico, permanece compactada dentro do vírus, as proteínas S, E e M são integradas à membrana do vírus. A proteína S, montada como um trímero em forma de coroa, desempenha papel crucial nas etapas de entrada do vírus, incluindo a ligação ao receptor e a fusão da membrana. Durante a biossíntese e maturação na célula infectada, a proteína S é clivada em subunidades S1 e S2 pela furina ou pró-proteína *convertase*, permanecendo essas subunidades associadas (LU *et al.* 2021; JACKSON *et al.* 2022).

A proteína S no vírus consiste em duas subunidades não covalentemente associadas: a subunidade S1 se liga ao receptor na nova célula-alvo, enquanto a subunidade S2 âncora a proteína S à membrana do vírion, mediando a fusão da membrana. As proteínas E e M desempenham papéis importantes na montagem e brotamento do vírus, interagindo com outras proteínas virais (GRESSETT *et al.* 2022; LU *et al.* 2021).

Os vírus recém-montados brotam no lúmen ERGIC e alcançam a membrana plasmática por meio da via secretora. A liberação no espaço extracelular ocorre após a fusão das vesículas contendo vírus com a membrana plasmática, sendo o peptídeo de fusão (FP) fundamental nesse processo (V’KOVSKI *et al.* 2021; EYMIEUX *et al.* 2021).

A entrada bem-sucedida de agentes patogênicos no SNC depende, em grande parte, da superação das barreiras protetoras cerebrais, com destaque para a Barreira Hematoencefálica (BHE) (DAVÉ; KLEIN, 2023). Referenciada como uma barreira metabólica, física e de transporte, a BHE desempenha um papel versátil na regulação da entrada e saída de substâncias no ambiente cerebral (CHEN *et al.* 2021). Sua influência se estende à modulação da atividade enzimática de moléculas, à restrição do fluxo paracelular e ao controle cuidadoso do fluxo molecular por meio de transportadores de membrana especializados (SINGH *et al.* 2023).

A BHE compõe a maior área superficial de contato entre o cérebro e o sangue e sua estrutura é formada por células endoteliais que são estabilizadas por meio de junções estreitas (TJs), astrócitos e pericitos (CAIN *et al.* 2023; KADRY *et al.* 2020). A entrada do patógeno no SNC é sucedida por uma resposta inflamatória agressiva ocasionando uma deslocação expressiva de células imunitárias para eliminar os patógenos invasores (BONDY, 2020).

O SARS-CoV-2, assim como outros coronavírus que afetam mamíferos, demonstra uma habilidade amplamente documentada de infectar o SNC (JHA *et al.* 2021). Inicialmente, o vírus atinge os terminais nervosos periféricos, antes de se deslocar para o SNC por meio de uma transferência transsináptica (MORGELLO, 2020; NAGU *et al.* 2021).

A identificação de material genético (RNA) e proteínas associadas ao COVID-19 em amostras do SNC, juntamente com sinais de degeneração neuronal parcial em indivíduos falecidos por insuficiência respiratória, sugere a possibilidade de infecção direta do sistema neurológico pelo SARS-CoV-2 (SOLTANI ZANGBAR *et al.* 2021).

O SARS-CoV-2 apresenta uma afinidade mais pronunciada com o ECA2 (SURYAMOHAN *et al.* 2021). Estudos anteriores já relataram a presença de ECA2 em vasos cerebrais humanos, mais especificamente em neurônios dopaminérgicos, neurônios, oligodendrócitos e astrócitos (LINDSKOG *et al.* 2022). Além disso, observou-se a expressão de ECA2 em áreas específicas, como a substância negra, ventrículos cerebrais, giro temporal médio, córtex cingulado posterior e bulbo olfatório (CHEN *et al.* 2021; JHA *et al.* 2021)

Dessa forma, foram elaboradas duas conjecturas fundamentais acerca dos caminhos pelos quais o SARS-CoV-2 alcança o SNC: a rota direta e a rota indireta (NUZZO E PICONE, 2020). Ambas são caracterizadas pela presença da ECA2, um receptor utilizado pela proteína Spike viral para adentrar as células humanas (LI *et al.* 2020).

Na rota direta o Sars-CoV-2, ao alcançar a cavidade nasal, adere à mucosa nasal e, por intermédio dos neurônios sensoriais olfativos, desloca-se em direção ao nervo olfatório, transpondo a BHE para ingressar no cérebro (ACHAR; GHOSH, 2020). É relevante ressaltar que a mucosa nasal e a conjuntiva ocular funcionam como pontos de acesso para o nervo trigêmeo e, por conseguinte, para o cérebro (LI *et al.* 2020). Outra hipótese é denominada “via hematogênica”, onde a profusão de vasos sanguíneos e linfáticos na mucosa propicia a invasão cerebral por meio da circulação sanguínea (FRANCA *et al.* 2021).

Uma potencial trajetória dentro da rota hematogênica envolve a ligação do SARS-CoV-2 aos receptores presentes nas células endoteliais da BHE, transpondo-as por meio do processo de transcitose e, finalmente, chegando ao cérebro (Migração transcelular) (FIGURA 3). Considerando que basigina (BSG) e neuropilina-1 (NRP1) são mais expressas na microcirculação cerebral que o ECA2, é provável que o SARS-CoV-2 utilize desses receptores para invadir o SNC (TORICES *et al.* 2021).

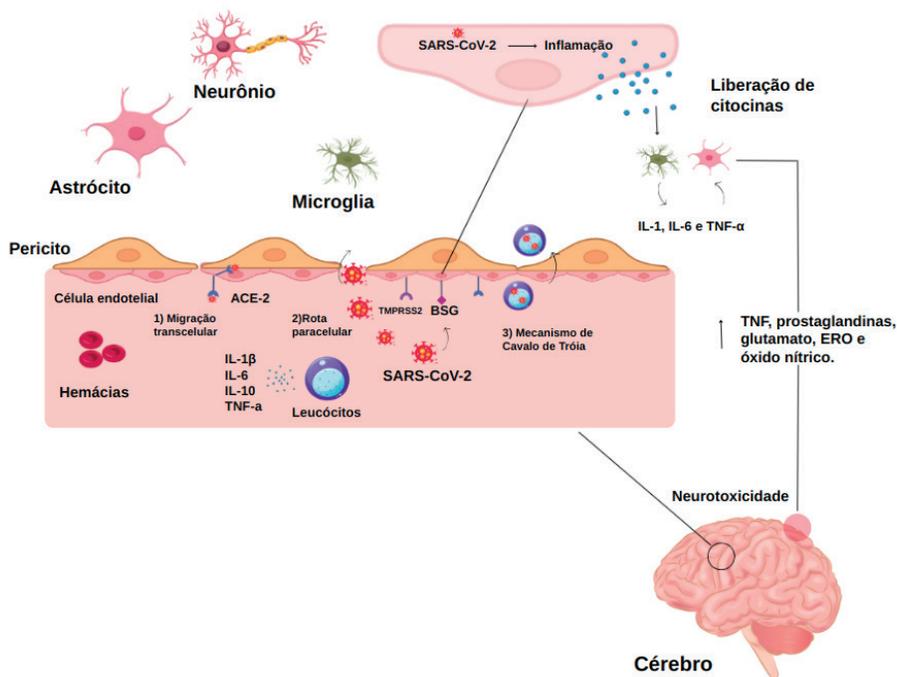


Figura 3: Potenciais mecanismos envolvidos na entrada do SARS-Cov-2 no cérebro. Agentes patogênicos, como o SARS-CoV-2, podem entrar no SNC ao superar a BHE, uma barreira metabólica, física e de transporte que regula a entrada e saída de substâncias no cérebro. A BHE é composta por células endoteliais estabilizadas por junções estreitas, astrócitos e pericitos. A entrada do patógeno desencadeia uma resposta inflamatória, com a possibilidade de infecção direta do sistema neurológico pelo vírus. Outra abordagem sugere a infecção de células do sistema imunológico, como monócitos, granulócitos e linfócitos, que expressam ECA2, utilizando um mecanismo de “Cavalo de Tróia”. Essas células infectadas agiriam como transportadoras do vírus através da BHE para o SNC. Além disso, há a possibilidade de o vírus atravessar a BHE por meio da ruptura das junções das células endoteliais, conhecido como rota paracelular.

Fonte: Próprio autor.

Outra abordagem proposta implica na infecção de células do sistema imunológico que expressam ECA2 como monócitos, granulócitos e linfócitos (mecanismo do Cavalo de Tróia). Nesse mecanismo, as células infectadas são as responsáveis por transportar o vírus através da BHE no SNC (JAMIL AL-OBAIDI; DESA, 2023). Um mecanismo adicional compreende a ruptura das junções das células endoteliais e posterior travessia do vírus por essas conexões (Rota paracelular) (JAMIL AL-OBAIDI; DESA, 2023).

Uma avaliação post-mortem do cérebro examinou a integridade da BHE em indivíduos que faleceram devido à COVID-19 (LEE *et al.* 2022). O uso da técnica de coloração imunológica para fibrinogênio identificou presença de agregados plaquetários aderidos às células endoteliais. Esses achados sugerem a ocorrência de lesões na BHE e vazamento de proteínas séricas para o parênquima cerebral (LEE *et al.* 2022). Ademais, pacientes com CL frequentemente apresentam elevações nos níveis de coágulos de fibrina no sangue (PRETORIUS *et al.* 2022).

Em outro estudo, a administração de corante azul em hamsters infectados com SARS-CoV-2 indicou a destruição das membranas basais dos córtices, sem alterações na expressão componentes essenciais da BHE, como claudina-5, zônula ocludens-1 (ZO-1), ocludina e na ultraestrutura das TJs (ZHANG *et al.* 2021). Nesse contexto, a inflamação resultante da infecção por SARS-CoV-2 parece exercer uma influência direta na ruptura paracelular transcelular da BHE (FRANCISTIOVÁ *et al.* 2021). Inclusive, observou-se que a ativação do sistema imunológico favorece a entrada de proteínas virais ao desestabilizar a BHE, por meio de rotas transcelulares (MAHBOUBI MEHRABANI *et al.* 2022; PROUST *et al.* 2023).

A perturbação do citoesqueleto celular mediante a ativação de RhoA, uma proteína GTPase, foi identificada nos estudos conduzidos por DeOre *et al.* (2021). Os pesquisadores destacaram que a proteína S do SARS-CoV-2 poderia desencadear a quebra da BHE ao desmontar os TJs. A inibição de RhoA, preservou a estrutura e inibiu esses efeitos na presença da proteína S. Ademais, foi observado um acréscimo na expressão da metaloproteinase de matriz-9 (MMP9), o que pode ser associado à degradação do colágeno IV, à desintegração da membrana basal e à quebra da integridade da BHE. Nesse sentido, a entrada do vírus pela via transcelular parece ser resultado da desestabilização da membrana mediada por MMP9 e a vida paracelular, é mediada pela ativação de RhoA (CONG; KONG, 2020).

POTENCIAIS CAUSAS DAS SEQUELAS NEUROLÓGICAS NA COVID LONGA

A neuroinflamação, um fenômeno complexo, é governada pela interação dinâmica de células residentes, como astrócitos, neurônios, oligodendrócitos e micróglia, juntamente com células imunes infiltrantes, como monócitos, células T e macrófagos (DI BENEDETTO *et al.* 2017; MRDJEN *et al.* 2018). Estas células participam ativamente das redes intercelulares, engajando-se em interações recíprocas mediadas por receptores de superfície celular ativados, além de secretar mediadores inflamatórios e citocinas. Este processo intricado pode resultar em danos estruturais, impactar negativamente a regeneração, induzir a morte celular neuronal e modular a remodelação sináptica, exercendo assim uma influência negativa nas funções cerebrais (MULLER; BENEDETTO, 2023).

A disfunção do SNC observada durante a fase aguda e residual da COVID-19 pode ser interpretada considerando fatores como desoxigenação, inflamação, coagulação e desregulação de neurotransmissores (LAZZARONI *et al.* 2021; RIVAS-VAZQUEZ *et al.* 2022) figura 4. De maneira análoga aos eventos neurológicos observados durante a fase aguda da infecção, acredita-se que cascatas neuroinflamatórias, microcoágulos, ativação das células gliais, reações apoptóticas e metabólicas, entre outros, estejam relacionados diretamente na perpetuação dos sintomas neurológicos presenciados na CL (SHAFQAT *et al.* 2023; SIDERATOU; PAPANEOPHYTOU, 2023).

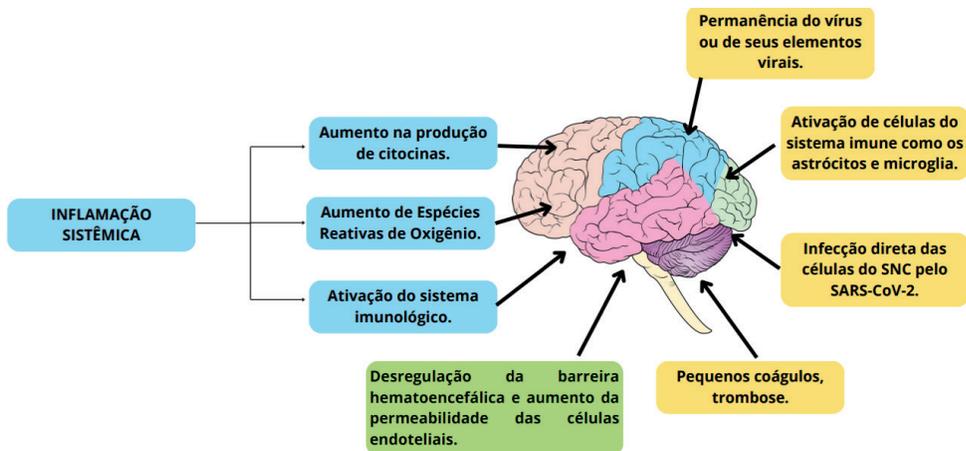


Figura 4: Hipóteses sobre as disfunções neurológicas observada na CL. As manifestações neurológicas da CL estão relacionadas à inflamação sistêmica persistente, com a produção de citocinas, ativação do sistema imunológico e geração de EROS. A permeabilidade aumentada da BHE propicia a entrada de citocinas no cérebro e pode induzir a neuroinflamação. A BHE mais porosa pode facilitar a invasão direta do vírus no cérebro, enquanto a formação de microcoágulos contribui para a hipóxia tecidual.

Fonte: Adaptado de Reiss *et al.* 2023.

Além disso, o SARS-CoV-2 aparenta ter a capacidade de desencadear uma inflamação direta no cérebro e nas meninges (KUMAR *et al.* 2023), o que pode resultar em encefalite e edema (ERICKSON *et al.* 2021). A gravidade dessas condições pode variar de casos leves e temporários a situações catastróficas, frequentemente associadas a déficits neurológicos persistentes (ERICKSON *et al.* 2021). Inclusive, a eotaxina-1 (CCL11), quimiocina envolvida na regulação do sistema imunológico e associado a prejuízos na neurogênese e apresentou-se em níveis mais elevados em pacientes com CL quando comparado àqueles que se recuperaram completamente da infecção (NAZARINIA *et al.* 2022).

Nesse cenário, Taquet *et al.* (2023) estabeleceram uma associação entre os níveis séricos elevados de fibrinogênio e dímero D em relação à proteína C reativa (PCR) em indivíduos que apresentaram déficits neurocognitivos nos períodos de seis e 12 meses após a infecção. Outro estudo inovador com 76 pacientes diagnosticados com CL caracterizados por sintomas como “névoa cerebral”, trouxe à luz evidências marcantes de disfunção cerebral associada à doença (CAMPBELL *et al.* 2022). Pela primeira vez, a interrupção objetiva BHE associada à COVID-19 foi observada, utilizando biomarcadores neurológicos e ressonância magnética dinâmica com contraste aprimorado. Neste estudo, elevações sustentadas nos níveis de S100 β , IL-8, TGF- β e GFAP foram constatadas em pacientes com “névoa cerebral” e indica a presença persistente de inflamação no SN (CAMPBELL *et al.* 2022).

Zhou *et al.* (2020), observaram uma correlação negativa entre os níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e a capacidade cognitiva em um teste de desempenho contínuo. Fernández-Castañeda *et al.* (2022), identificaram neuroinflamação com aumento de citocinas pró-inflamatórias no líquido cefalorraquidiano (LCR), bem como a ativação microglial e perda de mielina em indivíduos pós-COVID. Todos esses achados foram correlacionados com prejuízo cognitivo e, sustentam a hipótese de que uma resposta inflamatória persistente pode estar envolvida nos problemas neurológicos relatados durante a CL.

Para além da influência direta no SNC, a resposta hiperinflamatória associada à cascata de citocinas pode influenciar a disfunção em órgãos adicionais, incluindo rins e fígado (ZAIN *et al.* 2020). Essa disfunção, conseqüentemente, impacta indiretamente o desempenho do SNC, desencadeando desregulação metabólica e alterações no estado mental, como observado na encefalopatia metabólica (ZAIN *et al.* 2020). Ademais, a elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias tem sido associada à indução de confusão e alterações no estado de consciência (TSAGKARIS *et al.* 2022).

A tempestade de citocinas, característica da fase aguda do COVID-19, desencadeia a ativação das células neurogliais, aumentando, assim, o risco de complicações neurológicas pós-infecção (SAUCIER *et al.* 2023). Inclusive, essa reação inflamatória exacerbada é responsável por comprometer a integridade da BHE, ocasionar desequilíbrios em neurotransmissores, cessar atividades essenciais para a formação de sinapses, desregular a neurogênese e interferir no funcionamento de oligodendrócitos e células neurogliais (PATHAK *et al.* 2023).

Conseqüentemente, disfunções na plasticidade neuronal, na função sináptica, na mielinização e na BHE podem desencadear déficits cognitivos e uma ampla gama de sintomas neuropsiquiátricos de natureza prolongada associados à infecção por COVID-19 (SIDERATOU *et al.* 2023; DĄBROWSKA *et al.* 2021). A disrupção da BHE durante a fase aguda da COVID-19 pode resultar no extravasamento de fibrinogênio, associado à disseminação de um estado hipercoagulável e à formação de microcoágulos colaboram para a manifestação de fenótipos de células gliais residentes neurotóxicas. Todos esses eventos podem desencadear danos aos neurônios e as séries de sequelas observados na CL (PETERSEN *et al.* 2018; SHAFQAT *et al.* 2023)

A infecção pelo SARS-CoV-2 também pode afetar o SNP e desencadear a persistência de sintomas por semanas ou meses após a fase aguda da doença (PATTANAİK *et al.* 2023). Efetivamente, a bem-conhecida tempestade de citocinas na COVID-19 é desencadeada pela atividade simpática. A neuropatia periférica resultante da ação patogênica do vírus se apresenta clinicamente de maneira diversificada, com a expressão de sintomas variados, conforme a natureza específica dos nervos comprometidos, a saber, motores, sensoriais ou autonômicos (KHAZAAL *et al.* 2022). Destaca-se, portanto, a interação complexa entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o SNP, com ênfase na estimulação do nervo vago como mediador das respostas anti-inflamatórias (ANDERSON *et al.* 2023).

A infecção severa por COVID-19 ainda pode levar à hipóxia e danos cerebrais e impactar negativamente a saúde mental, e parece estar relacionada à disfunção aguda e residual do SNC (DEGHANI *et al.* 2022). O cérebro humano requer cerca de 20% do oxigênio total do corpo para operar normalmente (RINK; KHANNA, 2011). Dessa forma, a intensa necessidade de oxigênio torna o tecido cerebral particularmente suscetível a variações nos níveis de oxigênio presentes no sangue arterial (KUMAR, 2011). Em conjunto, o processo inflamatório exacerbado provocado pelo SARS-CoV-2 nos pulmões e demais órgãos pode resultar em hipoxemia e, conseqüentemente, lesões hipóxicas (ØSTERGAARD, 2021). Em linha com descobertas neurológicas anteriores, observou-se uma deterioração neurológica, incluindo comprometimento da memória, dificuldades de atenção e influência verbal, como resultado do uso de ventilação mecânica (RITCHIE *et al.* 2020; VANNORSALL; OH, 2021).

Diferentes sintomas neurológicos observados na CL têm sido vinculados à disfunções em áreas cerebrais conhecidas por expressarem *ECA2* (XU; LAZARTIGUES, 2022). Estudos de neuroimagem por emissão de pósitrons (PET), revelaram um padrão de metabolismo reduzido em pacientes com CL (FERRUCCI *et al.* 2023). Diferentes regiões hipometabólicas em indivíduos com CL foram descritas, dentre as quais a região que compreende o lobo temporal, amígdala, hipocampo, hipotálamo, tálamo, tronco cerebral e cerebelo.

O hipometabolismo em diferentes regiões do cérebro tem sido atribuído a vários efeitos pós-COVID-19, como hiposmia/anosmia e o comprometimento da memória/cognitivo. Por exemplo, a redução do metabolismo no tronco cerebral está ligada à hiposmia/anosmia, ao passo que o hipometabolismo no cerebelo ou no córtex frontal foi relacionado a déficits cognitivos ou de memória (GUEDJ *et al.* 2021; MARTINI *et al.* 2022). Inesperadamente, registrou-se a ocorrência de atrofia neuronal e degeneração dos nervos cranianos, abrangendo o nervo olfativo e o bulbo olfativo adjacente, em pacientes que experimentaram perda prolongada do olfato após a fase aguda da COVID-19 (GHADERI *et al.* 2023; HOSP *et al.* 2021).

No cenário de CL há um crescente interesse na possível influência do Sistema Renina-Angiotensina (RAS) no comprometimento do SNC (AHMADI *et al.* 2023). O RAS é uma complexa rede de sinalização responsável pela regulação da pressão arterial, equilíbrio eletrolítico e homeostase hídrica (KHOUMALLOS *et al.* 2023). Modificações nos elementos cerebrais do RAS, particularmente a angiotensina II (Ang II) e *ECA2*, participam das condições neurológicas observadas na infecção por SARS-CoV-2 (MÉNDEZ-GARCÍA *et al.* 2022). A regulação negativa da *ECA2* observada durante a infecção sugere a instauração de um estado de hiperinflamação, estresse oxidativo e aumento de processos de neurodegeneração cerebral (AHMADI *et al.* 2023).

Outro mecanismo proposto para explicar a patologia da CL, diz respeito a respostas imunes aberrantes, esta que pode ocasionar danos teciduais importantes a longo prazo

(ARISH *et al.* 2023). Em uma análise de ressonância magnética realizada por Douaud *et al.* 2022 envolvendo 401 pacientes que testaram positivo para COVID-19, o autor observou uma perda de tecido cerebral de 0,2 a 2% em regiões importantes, como giro para-hipocampal, córtex orbitofrontal e ínsula. Áreas importantes para o sentido do olfato (GRAHAM *et al.* 2022).

Guilmot *et al.* (2021), demonstraram que anticorpos autoimunes produzidos durante a infecção podem causar fenótipos patológicos duradouros em pacientes com COVID-19, visto a capacidade de reações cruzadas com diferentes proteínas do cérebro. Outros estudos relataram níveis elevados de anticorpos autoimunes em pacientes COVID positivos quando comparados com não infectados (SHER *et al.* 2023; MAAMAR *et al.* 2022).

Outrossim, Seessle *et al.* (2022), por meio de um estudo longitudinal, evidenciou a presença de anticorpos antinucleares positivos mesmo após 12 meses da infecção por SARS-CoV-2. Autoanticorpos vinculados a componentes vasculares e fatores trombóticos, juntamente com a presença de anticorpos antineuronais, demonstram a capacidade de influenciar diretamente o SNC (FLEETWOOD *et al.* 2018) portanto, pode contribuir para as manifestações de CL (SEESSLE *et al.* 2022). A autoimunidade, nesse contexto, desencadeia um comprometimento das funções neurológicas, impulsiona processos inflamatórios e neuroinflamatórios, e assim, pode culminar na indução de eventos associados à neurodegeneração (BISWAS *et al.* 2023). Essa complexa interação entre o sistema imunológico e o SNC contribui para a compreensão abrangente dos desdobramentos neurológicos prolongados em decorrência da infecção por COVID-19.

Outra possibilidade sugere que a CL se deva a uma infecção persistente por SARS-CoV-2. A presença contínua do vírus no hospedeiro pode provocar uma resposta imune persistente, ocasionar inflamação crônica e, por conseguinte, déficits de memória e funções executivas (YANG *et al.* 2023). Mesmo que tenha sido confirmado que o SARS-CoV-2 pode atingir o SNC, ainda não está esclarecido se o vírus é capaz de criar um reservatório viral nesta região. Até agora, a presença de RNA viral no LCR foi relatada apenas em alguns relatórios de pacientes com CL (VISZLAYOVÁ D *et al.* 2021).

Em suma, as potenciais causas das sequelas neurológicas na CL representam uma área complexa de pesquisa que continua a ser desvendada. Os mecanismos virais, inflamatórios e autoimunes, juntamente com respostas anormais do sistema imunológico, emergem como possíveis contribuintes. Uma compreensão aprofundada desses processos é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas e estratégias eficazes de modo a aprimorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados pela CL.

FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS ÀS SEQUELAS NEUROLÓGICAS NA CL

Os gateways genéticos emergem como peças-chave na compreensão da variação na suscetibilidade, gravidade e desfechos mortais associados ao COVID-19. Entretanto, no caso da CL, os fatores genéticos que moldam essa condição permanecem, em grande medida, desconhecidos (DASTAR *et al.* 2022).

Os efeitos prejudiciais do COVID-19 no SNC podem persistir a longo prazo, potencialmente elevando o risco de desenvolver demência de maneira semelhante à doença de Alzheimer (DA) (MAO *et al.* 2020; ZHOU *et al.* 2020). A arquitetura genética da COVID-19 e da DA exibe paralelos notáveis em relação às variantes polimórficas específicas (Li *et al.* 2022; Qiu *et al.* 2022; Baranova *et al.* 2023). Por exemplo, uma dessas variantes compartilhadas é a $\epsilon 4$ da *apolipoproteína E* (ApoE) (XIONG *et al.* 2021)

A função central da *ApoE* no transporte de colesterol e lipídios destaca sua importância no SNC onde é majoritariamente produzida por astrócitos e células microgлияis (MATVEEVA *et al.* 2023). Além disso, a influência das isoformas da ApoE na ativação microglial e no estado neuroinflamatório cerebral é discutida por (KLOSKE *et al.* 2021). A participação do polimorfismo $\epsilon 4$ da *ApoE* na facilitação da entrada do SARS-CoV-2 em células neuronais foi sugerido por Wang *et al.* 2021. Adicionalmente, parece estar correlacionada ao estímulo da apoptose dessas células durante a infecção (Wang *et al.* 2021).

Por outro lado, as variantes *ECA2 rs73635825* e *rs143936283* foram identificadas por interagir diretamente com a proteína spike do SARS-CoV-2. Esta interação pode aumentar a susceptibilidade a doenças neurológicas ao considerar que os receptores *ECA2* também atuam como ponto de entrada para o SNC (CRUZ *et al.* 2020; HUSSAIN *et al.* 2020).

A pesquisa conduzida por Ercegovic *et al.* (2022) investigou o perfil genético antioxidante em indivíduos com sequelas neurológicas relacionadas ao CL, em particular do Glutathione S-Transferase Mu 1 (*GSTM1*) e Glutathione Peroxidase 1 (*GPX*). Os resultados destacaram uma associação específica de genótipos, *GSTM1-nulo/GPX1LeuLeu*, com “névoa cerebral” em pacientes afetados pela condição. Ademais, o genótipo *nulo GSTM1* e os alelos *GPX1 Leu* foram identificados como fatores independentes relacionados ao aumento das chances de manifestações de “névoa cerebral” em casos de CL.

BASES MOLECULARES E MECANISMO DE AÇÃO DO VÍRUS NO DESENVOLVIMENTO DA FADIGA PROLONGADA E SFC/EM

Em uma revisão sistemática, desenvolvida por Tziastoudi *et al.* (2022), foi realizada uma associação de variantes genéticas publicadas e estudos de coorte sobre COVID-19 (pacientes graves) e pacientes com SFC/EM. Obtiveram-se resultados significativos os genes em comum *ECA*, *HLA-A*, *HLA-C*, *HLA-DQA1*, *HLA-DRB1* e *TYK2*, potencialmente envolvidos na regulação de processos imunológicos.

Um outro trabalho chinês, liderado por Lv *et al.* (2022), executou uma abordagem de bioinformática e biologia de sistemas, visando identificar a ligação patogenética entre CL e SFC/EM. Como resultado, nove genes foram encontrados como genes comuns de 49 genes relacionados de CL e 1.023 genes relacionados a SFC/EM. Os genes comuns são: *CXCL8*, *B2M*, *SOD1*, *BCL2*, *EGF*, *SERPINE1*, *S100A8*, *S100A9* e *HMGB1*. De acordo com a rede PPI, IL-6, IL-1B, CD8A, TP53 e CXCL8 foram declaradas como proteínas hub devido aos seus altos graus. Esses achados associam fortemente a neuroinflamação e vias de metabolismo energético no desenvolvimento da fadiga prolongada.

Em outro estudo, a análise combinatória de genes relacionando a CL e a SFC/EM verificaram que 39 SNPs da CL podem ser ligados a 9 genes identificados em uma análise combinatória de pacientes com SFC/EM do UK Biobank (TAYLOR *et al.* 2023). Esses achados podem denotar uma base genética para o desenvolvimento da fadiga prolongada referida na CL.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS SEQUELAS NEUROLÓGICAS NA CL

O diagnóstico da CL carece de critérios objetivos, e não há consenso quanto a métodos de investigação ou intervenção fundamentada em evidências (BURKE *et al.* 2021). Nos estudos dedicados à avaliação das funções neurocognitivas em pacientes com CL, tem sido comum a utilização de escalas amplamente reconhecidas. Instrumentos como o Mini Mental State Examination (MEEM), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Pediatric quality of life multidimensional fatigue scale (PedsQL-MFS), PostCovid-19 Functional Status Scale (PCFS), Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey, Teste de Aprendizagem Verbal Hopkins, Teste de Modalidades de Símbolos e Dígitos, Teste Breve de Memória Visuoespacial, entre outros (FRONTERA *et al.* 2022; CRIVELLI *et al.* 2022; GARCÍA-SANCHEZ *et al.* 2022; FERRANDO *et al.* 2022).

As atuais diretrizes foram desenvolvidas com a intenção de oferecer orientações práticas e rápidas, sem serem estritamente baseadas em evidências. Estas diretrizes são destinadas a médicos de diversas especialidades que lidam com pacientes após a infecção aguda por SARS-CoV-2, especialmente aqueles que não alcançaram total recuperação após mais de 12 semanas desde o diagnóstico da doença aguda (YELIN *et al.* 2021).

Em relação ao tratamento, diversas estratégias e teorias têm sido investigadas para atenuar os sintomas persistentes da COVID (QUADRO 1). Nesse cenário, alvos farmacológicos têm sido reaproveitados e submetidos a testes para avaliar sua eficácia no tratamento da disfunção neurocognitiva vista na CL. Entre esses alvos, destacam-se a atorvastatina, a vortioxetina (um antidepressivo), a fampridina (comumente usada no tratamento da esclerose múltipla) (DI STADIO *et al.* 2022). Incluem-se também abordagens como reabilitação para fadiga e cognição, indometacina para alívio de dores de cabeça, treinamento olfativo ou uso de spray intranasal de esteróides para tratar disfunção olfativa,

fenitoína para enfrentar déficits cognitivos (DAYNES *et al.* 2021; PRIYAMVADA *et al.* 2021; KRYMCHANTOWSKI *et al.* 2022; TAQUET *et al.* 2022). Apesar de muitos desses tratamentos relatarem melhorias notáveis, a ausência de grupos de controle adequados nesses estudos exige uma abordagem cautelosa, considerando-os como achados preliminares (KUBOTA *et al.* 2023).

Para mais, existe uma discussão crescente sobre o potencial terapêutico dos derivados da cannabis, como canabidiol e canabivarina, na regulação negativa de proteínas do SNC relacionadas aos sintomas persistentes da COVID-19 (SARKAR *et al.* 2021). Paralelamente, o azul de metileno tem sido sugerido como uma terapia devido a seus efeitos protetivos mitocondriais (MAGOON *et al.* 2021).

QUADRO 1- Potenciais estratégias terapêuticas para o tratamento de sequelas neurológicas na CL.

Título	Tipo	Estágio	Crítérios de Inclusão	Intervenção	link
Effect of Lithium Therapy on Long COVID Symptoms	duplo-cego	Fase 2	Pacientes relataram fadiga persistente e/ou confusão mental, ou seja, dificuldades de concentração ou comprometimento da memória, por um período igual ou superior a quatro semanas. Esses sintomas iniciaram-se após a infecção por COVID-19.	Lítio	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05618587?cond=Long%20COVID&rank=3
			Sem história de fibromialgia, síndrome de fadiga crônica ou distúrbio cognitivo progressivo antes da infecção por COVID-19.		
			Nenhum problema médico, psiquiátrico ou social ativo que possa interferir na conclusão dos procedimentos do estudo na opinião do investigador.		
			Nenhum uso de produtos de tabaco ou maconha por >6 meses e nenhum abuso atual de álcool (≥4 bebidas/dia) ou uso de drogas ilícitas.		
Low-dose Naltrexone for Post-COVID Fatigue Syndrome	Duplo-cego randomizado	Fase 2	Atenda aos critérios de diagnóstico clínico para PCFS.	Naltrexona em baixa dosagem/placebo	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05430152
			Pacientes do sexo masculino e feminino com idade entre 19 e menos de 70 anos.		
			Sem histórico de uso indevido de álcool, opióides ou outras substâncias.		
The Efficacy and Safety of a Chinese Herbal Medicine for Long COVID Associated Fatigue	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	Fase 2	População-alvo são adultos (18 a 65 anos) com histórico de infecção por COVID-19 e sintomas de fadiga moderada a grave pelo menos 4 semanas após a infecção.	Chinese herbal medicine: Líquido oral (<i>Shenlingcao oral liquid</i>)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05684952?cond=Long%20COVID&term=fatigue&rank=2
			Cumprir os longos critérios de diagnóstico de COVID dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)		
			Não ter qualquer histórico médico que possa causar fadiga antes da infecção por COVID-19, não ser obeso e não utilizar álcool ou outras drogas.		
Addressing Cognitive Fog in Long-COVID-19 Patients	Randomizado	Fase 4	História de infecção por SARS-CoV-2, definida como PCR positivo ou teste caseiro de antígeno	Anfetamina-Dextroanfetamina	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05430152
			Pacientes com Long-COVID, definido como sintomas de COVID que persistem por três meses ou mais.		
			Comprometimento cognitivo moderado (a pontuação MOCA para atender aos critérios é <ou =18) presente por pelo menos 3 meses.		
			Entre 21 e 65 anos.		

Abaixo estão algumas recomendações de conduta presentes na literatura para direcionar pacientes com sequelas neurológicas pós-COVID-19.

Fadiga

A análise da fadiga na CL revela uma complexidade intrigante. Não foram identificadas associações claras com a gravidade inicial da infecção, marcadores laboratoriais tradicionais ou outras formas de fadiga prolongada (TOWNSEND *et al.* 2020). A avaliação dos sintomas de fadiga que persistem por mais de 12 semanas após a COVID-19 não dispõe de um método de teste específico, no entanto, a gravidade da fadiga pode ser quantificada por meio de uma escala especializada.

Nesses casos, é essencial conduzir um histórico médico minucioso para discernir entre as doenças subjacentes que podem explicar os sintomas de fadiga, as complicações decorrentes da COVID-19 e outras condições não relacionadas (KIM *et al.* 2022). Entre as condições a serem consideradas estão a insônia, apneia do sono, depressão e disfunção tireoidiana (GRAHAM *et al.* 2022).

Os testes laboratoriais devem incluir análises como cloreto, bicarbonato, cálcio, fosfato e enzimas musculares, além de níveis plasmáticos de cortisol. Paralelamente, é recomendada a realização de espirometria em condições seguras, seguindo as diretrizes da Sociedade Respiratória Italiana para testes de função pulmonar no contexto de COVID-19 (YELIN *et al.* 2021).

Kim *et al.* (2022) sugerem ainda testes hematológicos, de eletrólitos, função hepática, perfil renal, marcadores inflamatórios, ferritina, medidas de sinais vitais, radiografia de tórax e avaliação nutricional. Essa abordagem detalhada nos estudos diagnósticos visa identificar possíveis contribuintes fisiológicos à fadiga e fornece uma base sólida para o desenvolvimento de estratégias de tratamento personalizadas (SISÓ-ALMIRAL *et al.* 2021).

Em relação a SFC/EM e infecção pelo vírus SARS-CoV-2, o diagnóstico deve respeitar os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (2023) para ser considerada CL. Esta patologia, segundo consensos atuais, é caracterizada por fadiga, fraqueza e dor muscular, dispnéia, dor no peito, febre baixa, problemas cognitivos, dores de cabeça, problemas de sono e ansiedade que devem estar presentes 3 meses após a infecção e durar pelo menos 2 meses (WHO, 2023).

Potenciais Terapias

Para a OMS (2022), o tratamento da fadiga prolongada e/ou SFC/EM é composto pela abordagem dos sintomas frequentemente associados, como distúrbios do sono, depressão e dor. Para lidar com o mal-estar pós-esforço, é crucial gerenciar atividades, reconhecendo os limites individuais de atividade física e mental. Recomenda-se que os

pacientes incorporem períodos de descanso conforme necessário e adotem técnicas de relaxamento. O planejamento cuidadoso de atividades e descanso, permanecendo dentro do “envelope energético”, é fundamental. Especialistas em reabilitação ou fisiologistas do exercício familiarizados com SFC/EM podem auxiliar os pacientes na adaptação à vida com essa condição (MOLLER *et al.* 2023). O uso de monitores de frequência cardíaca é valioso para monitorar o esforço físico (CDC, 2021).

No contexto do sono, estabelecer bons hábitos é recomendável, inclusive considerando o uso de medicamentos para promover o sono adequado. Quanto à dor, que pode se manifestar como dores profundas nos músculos e articulações, a abordagem inclui analgésicos de venda livre e a adoção de novas estratégias para lidar com a dor. Terapias como alongamento, movimento, massagem suave, aplicação de calor, exercícios de tonificação e terapia com água podem ser benéficas. A acupuntura também é mencionada como uma opção. Apoio psicológico pode ser oferecido para apoiar o enfrentamento dos sintomas. Entretanto, não há tratamentos estabelecidos e eficazes para a fadiga pós-viral (CDC, 2021; WHO, 2023; MOLLER *et al.* 2023).

Dois ensaios clínicos em andamento (NCT04809974, NCT04604704) investigam os efeitos potenciais da nicotinamida ribose, uma forma de vitamina B3, na melhoria de disfunções cognitivas e fadiga crônica. Paralelamente, um ensaio clínico (NCT05121766) está explorando o papel de ácidos graxos essenciais, como o ômega-3 (ácido eicosatetraenóico - EPA + ácido docosahexaenóico - DHA), nos sintomas persistentes da COVID-19. Em outro estudo, pacientes com síndrome de encefalomielite miálgica/Síndrome da Fadiga Crônica (EM/SFC) experimentaram uma redução na frequência da fadiga e alívio do estresse oxidativo através da suplementação com Coenzima Q10 (CoQ10) (WOOD *et al.* 2021). Um ensaio clínico de Fase II está atualmente investigando o tratamento com doses elevadas de CoQ10 em pacientes com CL (NCT04960215) (KOC *et al.* 2022).

Graham *et al.* (2022) ainda destacou que, em situações mais graves de fadiga, a utilização de medicamentos como amantadina (100 mg pela manhã e 100 mg ao meio-dia) e modafinil (100–200 mg por dia) pode proporcionar benefícios significativos. Em relação a potenciais tratamentos não farmacológicos, a realização de atividades físicas acompanhada por um profissional pode ser útil na melhoria da fadiga (MOLLER *et al.* 2023).

Apesar dos constantes avanços na abordagem terapêutica, não foi estabelecida uma terapia causal para a fadiga prolongada da CL e/ou SFC/EM. O foco está no alívio dos sintomas, no tratamento da intolerância ortostática frequentemente associada e na assistência no gerenciamento antecipatório de energia (estimulação) (CDC, 2021; WHO, 2023).

Disfunção Cognitiva

A disfunção cognitiva no contexto de CL pode ter um impacto debilitante na capacidade dos indivíduos para realizar tarefas diárias. Problemas de concentração, memória comprometida e dificuldades de raciocínio podem persistir e afetar a qualidade de vida dos pacientes (GRAHAM *et al.* 2022). A expressão coloquial “névoa cerebral” emerge frequentemente entre indivíduos com CL para ilustrar as dificuldades enfrentadas na execução de tarefas cotidianas. Fenômenos como esquecer o propósito de estar em uma sala, repetições involuntárias e dificuldades na articulação de palavras tornam-se manifestações tangíveis dessa disfunção cognitiva persistente (FRONTERA *et al.* 2022).

GRAHAM *et al.* (2022) enfatiza a necessidade da realização de um rastreamento minucioso para descartar potenciais causas alternativas de disfunção cognitiva. Isso abrange avaliações específicas, como deficiência de vitamina B12 ou folato, infecções por HIV e sífilis, além da verificação da função tireoidiana e a consideração da possível influência da apneia obstrutiva do sono. Testes com *NIH toolbox* e *MOCA*, também podem ser úteis para avaliação da disfunção cognitiva na CL. Especificamente, a NIH examina o comprometimento em quatro domínios cognitivos distintos: memória de trabalho, função executiva, velocidade de processamento e atenção (AIELLO *et al.* 2022).

Potenciais Terapias

Através de uma abordagem inovadora fundamentada em métodos bem-sucedidos (reabilitação de lesões cerebrais adquiridas (ABI) e na reabilitação de populações psiquiátricas) para pacientes com sintomas persistentes após COVID-19. Palladini *et al.* (2023) explorou os benefícios potenciais do treinamento cognitivo computadorizado. Terapias personalizadas direcionadas à melhoria da memória podem se concentrar em diversas estratégias. A partir disso, atividades como estabelecimento de rotinas e a criação de sistemas organizacionais podem ser úteis nesse contexto.

Em relação a tratamentos com fármacos, Kazama (2023), sugeriu uso de drogas como anti-histamínicos, estatinas, AINEs, antibióticos e anti-hipertensivos como potenciais fármacos para o tratamento da névoa cerebral vista na CL visto sua capacidade de estabilização de mastócitos, que estão envolvidos diretamente na ativação da microglia no cérebro.

Hiposmia

A hiposmia, seja temporária ou permanente, tem implicações na percepção gustativa dos indivíduos. Embora possam discernir substâncias básicas como sal, doce, ácido e amargo, a ausência de olfato compromete a capacidade de distinguir nuances e complexidades nos sabores (TENFORDE *et al.* 2020). Como resultado, os pacientes

frequentemente manifestam uma diminuição do prazer ao comer, devido à incapacidade de captar a totalidade da experiência sensorial associada à comida (LECHIEN *et al.* 2021).

Para a investigação de pacientes que continuam a apresentar anosmia por mais de 4 semanas após a infecção por SARS-CoV-2, destaca-se a importância da história clínica específica, envolvendo a coleta meticulosa da data de início dos sintomas e suas características, além de excluir doenças preexistentes, especialmente aquelas associadas a otorrinolaringologia e neurologia (SISÓ-ALMIRAL *et al.* 2021).

É imperativo considerar a cessação do tabagismo em indivíduos fumantes contínuos, além disso, na presença de anemia durante a avaliação inicial, é essencial excluir a deficiência de ferro como possível causa (DAVIS *et al.* 2023; YELIN *et al.* 2022; NUREK *et al.* 2021). Adicionalmente, a abordagem inclui estudos específicos, com ênfase em um exame físico minucioso, incluindo um exame otorrinolaringológico completo, para uma avaliação abrangente e precisa (PERUMAL *et al.* 2023). Concomitantemente, recomenda-se examinar esses indivíduos quanto à presença de transtornos de humor, uma vez que estudos apontam que anosmia/ageusia representa um fator de risco para o desenvolvimento de depressão ou ideação suicida (YOM-TOV *et al.* 2021).

Potenciais Terapias

Notavelmente, o suplemento nutricional PEA-LUT demonstrou eficácia ao reduzir a disfunção olfativa e aprimorar sintomas em indivíduos com anosmia persistente pós-COVID (CHEE *et al.* 2022). A administração de luteolina, um flavonóide, demonstrou reduzir sintomas de disfunção olfativa e comprometimento de memória em indivíduos com CL (DE LUCA *et al.* 2022). Uma estratégia não farmacológica promissora para abordar a anosmia/hiposmia é a exposição a odores intensos em breves períodos durante vários meses. O treinamento olfativo pode favorecer a regeneração dos neurônios receptores e aprimorar a informação olfativa (ALTUNDAG *et al.* 2022).

Dor de cabeça

O diagnóstico da cefaleia prolongada decorrente da COVID-19 representa um desafio devido à ausência de uma apresentação clínica específica, tornando-se primariamente um diagnóstico de exclusão. A diferenciação entre a cefaleia convencional e proveniente da COVID-19 e as exacerbações de dores de cabeça pré-existentes, especialmente aquelas relacionadas à enxaqueca, é essencial (TANA *et al.* 2022). Outra pista valiosa para o diagnóstico das dores de cabeça relacionadas à COVID é a presença de sintomas adicionais, como ageusia e anosmia. Esses sintomas, indicativos da invasão do SN, apresentam uma forte correlação com as dores de cabeça associadas à COVID, reforçando a relevância de sua consideração na avaliação clínica (TANA *et al.* 2022).

A avaliação se estende à busca de manifestações indicativas de doença orgânica subjacente e priorização de pacientes com diagnóstico prévio de dor de cabeça ou doenças neurológicas. Os estudos específicos incluem uma variedade de exames, como pressão arterial, avaliação da articulação temporomandibular, palpação craniana, e avaliações neurológicas que envolvem o nível de consciência e sinais meníngeos, marcha, dismetria, teste de Romberg, assimetria facial e fundoscopia (SISÓ-ALMIRAL *et al.* 2021). Caso seja necessário descartar uma causa orgânica, é aconselhável realizar exames de imagem cerebral, com encaminhamento a um neurologista para avaliação e tratamento adicional (KIM *et al.* 2022).

Potenciais Terapias

A gestão da dor de cabeça na CL carece de estudos dedicados a essa condição. Atualmente, as recomendações baseiam-se em diretrizes existentes para o tratamento de enxaquecas e cefaleia do tipo tensional (CARONNA; POZO-ROSICH, 2021). Por exemplo, a abordagem terapêutica inclui o uso de analgésicos como paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), além da indicação de preparações manipuladas incluindo cafeína (BENDTSEN *et al.* 2010).

O uso de tratamentos específicos para enxaqueca como nortriptilina, propranolol, topiramato, gepants podem ser úteis, porém ainda carecem de estudos sistemáticos para avaliar a eficácia na dor de cabeça na CL (KRYMCHANTOWSKI *et al.* 2022). Além disso, o uso de amitriptilina, venlafaxina, ou mirtazapina podem ser considerados como medida profilática (BENDTSEN *et al.* 2010).

A administração de corticosteróides, como os glicocorticóides, tem sido considerada como uma opção de tratamento para a cefaleia prolongada decorrente da infecção por COVID-19 em alguns estudos (DONO *et al.* 2021; PRAKASH; SHAH, 2010). Em outro estudo, a indometacina, na dose de 50mg duas vezes ao dia, reduziu as dores de cabeça pós-COVID em aproximadamente 50% (KRYMCHANTOWSKI *et al.* 2022). Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar o potencial efeito benéfico desses fármacos no alívio dos sintomas de cefaleia associados à CL.

CONCLUSÃO

À medida que avançamos na exploração dos sintomas neurológicos persistentes da CL, observamos uma ampla gama de manifestações. A complexidade dessa síndrome demanda uma abordagem multidisciplinar que integre conhecimentos da neurologia, imunologia e outras especialidades médicas. Além disso, a falta de critérios consolidados para o diagnóstico da CL destaca a necessidade urgente de pesquisas adicionais para estabelecer diretrizes claras que facilitem a identificação e o tratamento eficaz dessa

condição. Outrossim, é provável que a pandemia de COVID-19 tenha aumentado significativamente o número de pessoas que desenvolvem SFC/EM. Antes da pandemia, o Instituto de Medicina Americano (2016), estimava que a SFC/EM impactava entre 836.000 e 2,5 milhões de americanos. Atualmente mais de 10 milhões de pessoas podem ser afetadas em todo o mundo, gerando grande impacto socioeconômico (KOMAROFF; BATEMAN, 2021). Assim, a relevância dos estudos em andamento é essencial para uma compreensão mais aprofundada da síndrome.

REFERÊNCIAS

ACHAR, Aneesha; GHOSH, Chaitali. **COVID-19-associated neurological disorders: the potential route of CNS invasion and blood-brain barrier relevance.** Cells, v. 9, n. 11, p. 2360, 2020.

AHMADI, Shamseddin et al. **Brain Renin–Angiotensin System: From Physiology to Pathology in Neuronal Complications Induced by SARS-CoV-2.** Analytical Cellular Pathology, v. 2023, 2023.

AIELLO, Edoardo Nicolò et al. **Screening for cognitive sequelae of SARS-CoV-2 infection: a comparison between the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA).** Neurological sciences, p. 1-4, 2022.

ANDERSSON, Ulf; TRACEY, Kevin J. **Vagus nerve SARS-CoV-2 infection and inflammatory reflex dysfunction: Is there a causal relationship?.** Journal of Internal Medicine, v. 295, n. 1, p. 91-102, 2024.

ARISH, Mohd et al. **COVID-19 immunopathology: from acute diseases to chronic sequelae.** Journal of medical virology, v. 95, n. 1, p. e28122, 2023.

AUGUSKANI, Jerlin Priya Lovelin et al. **The Neuropsychiatric Impact Of Covid-19: A Systematic Review Of Mental Health And Adaptation Strategies.** International Neuropsychiatry Journal, v. 27, n. 4, p. 1187-1195, 2023.

BARANOVA, Ancha; CAO, Hongbao; ZHANG, Fuquan. **Causal effect of COVID-19 on Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study.** Journal of medical virology, v. 95, n. 1, p. e28107, 2023.

BENDTSEN, Lars et al. **EFNS guideline on the treatment of tension-type headache—Report of an EFNS task force.** European journal of neurology, v. 17, n. 11, p. 1318-1325, 2010.

BENDTSEN, Lars et al. **EFNS guideline on the treatment of tension-type headache—Report of an EFNS task force.** European journal of neurology, v. 17, n. 11, p. 1318-1325, 2010.

BISWAS, Kaushiki. **Microglia mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases: A review on the cell signaling pathways involved in microglial activation.** Journal of Neuroimmunology, p. 578180, 2023.

BONDY, Stephen C. **Aspects of the immune system that impact brain function.** Journal of Neuroimmunology, v. 340, p. 577167, 2020.

BURKE, Matthew J.; DEL RIO, Carlos. **Long COVID has exposed medicine's blind-spot.** The Lancet Infectious Diseases, v. 21, n. 8, p. 1062-1064, 2021.

CAIN, Matthew D. et al. **Mechanisms of pathogen invasion into the central nervous system.** *Neuron*, v. 103, n. 5, p. 771-783, 2019.

CAMPBELL, Matthew et al. **Blood-brain barrier disruption in Long COVID-associated cognitive impairment.** 2022.

CARONNA, Edoardo; POZO-ROSICH, Patricia. **Headache as a symptom of COVID-19: narrative review of 1-year research.** *Current Pain and Headache Reports*, v. 25, n. 11, p. 73, 2021.

CHEE, Ying Jie et al. **Clinical trials on the pharmacological treatment of long COVID: A systematic review.** *Journal of Medical Virology*, v. 95, n. 1, p. e28289, 2023.

CHEN, Rongrong et al. **The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ECA2 in the human and mouse brains.** *Frontiers in neurology*, v. 11, p. 573095, 2021.

CHEN, Zhuangzhuang; LI, Guozhong. **Immune response and blood-brain barrier dysfunction during viral neuroinvasion.** *Innate Immunity*, v. 27, n. 2, p. 109-117, 2021.

CONG, Xin; KONG, Wei. **Endothelial tight junctions and their regulatory signaling pathways in vascular homeostasis and disease.** *Cellular signalling*, v. 66, p. 109485, 2020.

CRIVELLI, Lucia et al. **Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 18, n. 5, p. 1047-1066, 2022.

CRUZ, Juliana de O. et al. **Functional prediction and frequency of coding variants in human ECA2 at binding sites with SARS-CoV-2 spike protein on different populations.** *Journal of Medical Virology*, v. 93, n. 1, p. 71, 2021.

D'AVILA, Heloisa et al. **Lipid Metabolism Modulation during SARS-CoV-2 Infection: A Spotlight on Extracellular Vesicles and Therapeutic Prospects.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 1, p. 640, 2024.

DĄBROWSKA, Eliza; GALIŃSKA-SKOK, Beata; WASZKIEWICZ, Napoleon. **Depressive and Neurocognitive Disorders in the Context of the Inflammatory Background of COVID-19.** *Life*, v. 11, n. 10, p. 1056, 2021.

DASTAR, Saba et al. **COVID-19 pandemic: Insights into genetic susceptibility to SARS-CoV-2 and host genes implications on virus spread, disease severity and outcomes.** *Human Antibodies*, v. 30, n. 1, p. 1-14, 2022.

DAVÉ, Veronica A.; KLEIN, Robyn S. **The multitaskers of the brain: Glial responses to viral infections and associated post-infectious neurologic sequelae.** *Glia*, v. 71, n. 4, p. 803-818, 2023.

DAVIS, Hannah E. et al. **Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact.** *EClinicalMedicine*, v. 38, 2021.

DAVIS, Hannah E. et al. **Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations.** *Nature Reviews Microbiology*, v. 21, n. 3, p. 133-146, 2023.

- DAYNES, Enya et al. **Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition—A cohort study.** *Chronic respiratory disease*, v. 18, p. 14799731211015691, 2021.
- DE LUCA, Pietro et al. **Effect of ultra-micronized palmitoylethanolamide and luteolin on olfaction and memory in patients with long COVID: results of a longitudinal study.** *Cells*, v. 11, n. 16, p. 2552, 2022.
- DEHGHANI, Ali et al. **The potential impact of Covid-19 on CNS and psychiatric sequels.** *Asian Journal of Psychiatry*, v. 72, p. 103097, 2022.
- DEORE, Brandon J. et al. **SARS-CoV-2 spike protein disrupts blood–brain barrier integrity via RhoA activation.** *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, v. 16, p. 722-728, 2021.
- DI BENEDETTO, Svetlana et al. **Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 75, p. 114-128, 2017.
- DI STADIO, Arianna et al. **Ultramicronized palmitoylethanolamide and luteolin supplement combined with olfactory training to treat post-COVID-19 olfactory impairment: a multi-center double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial.** *Current neuropharmacology*, v. 20, n. 10, p. 2001, 2022.
- DONO, Fedele et al. **New daily persistent headache after SARS-CoV-2 infection: a report of two cases.** *Neurological Sciences*, v. 42, p. 3965-3968, 2021.
- DOUAUD, Gwenaëlle et al. **SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank.** *Nature*, v. 604, n. 7907, p. 697-707, 2022.
- DOYLE, Margaret F. **Central nervous system outcomes of COVID-19.** *Translational Research*, v. 241, p. 41-51, 2022.
- ERCEGOVAC, Marko et al. **Antioxidant Genetic Profile modifies probability of developing neurological sequelae in Long-COVID.** *Antioxidants*, v. 11, n. 5, p. 954, 2022.
- EYMIEUX, Sébastien et al. **Secretory vesicles are the principal means of SARS-CoV-2 egress.** *Cells*, v. 10, n. 8, p. 2047, 2021.
- FERNÁNDEZ-CASTAÑEDA, Anthony et al. **Mild respiratory SARS-CoV-2 infection can cause multi-lineage cellular dysregulation and myelin loss in the brain.** *BioRxiv*, 2022.
- FERRANDO, Stephen J. et al. **Neuropsychological, medical, and psychiatric findings after recovery from acute COVID-19: a cross-sectional study.** *Journal of the Academy of Consultation-liaison Psychiatry*, v. 63, n. 5, p. 474-484, 2022.
- FERRUCCI, Roberta et al. **Brain positron emission tomography (PET) and cognitive abnormalities one year after COVID-19.** *Journal of Neurology*, v. 270, n. 4, p. 1823-1834, 2023.
- FLEETWOOD, Thomas; CANTELLO, Roberto; COMI, Cristoforo. **Antiphospholipid syndrome and the neurologist: from pathogenesis to therapy.** *Frontiers in neurology*, v. 9, p. 1001, 2018.

FRANCA, Raduan Ahmed et al. **Neuroinvasive potential of SARS-CoV2 with neuroradiological and neuropathological findings: is the brain a target or a victim?**. *Apmis*, v. 129, n. 2, p. 37-54, 2021.

FRANCISTIOVÁ, Linda et al. **Cellular and molecular effects of SARS-CoV-2 linking lung infection to the brain**. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 730088, 2021.

FRONTERA, Jennifer A. et al. **Trajectories of neurologic recovery 12 months after hospitalization for COVID-19: a prospective longitudinal study**. *Neurology*, v. 99, n. 1, p. e33-e45, 2022.

FRONTERA, Jennifer A. et al. **Trajectories of neurologic recovery 12 months after hospitalization for COVID-19: a prospective longitudinal study**. *Neurology*, v. 99, n. 1, p. e33-e45, 2022.

GARCÍA-SÁNCHEZ, Carmen et al. **Neuropsychological deficits in patients with cognitive complaints after COVID-19**. *Brain and Behavior*, v. 12, n. 3, p. e2508, 2022.

GHADERI, Sadegh et al. **Neurological manifestation in COVID-19 disease with neuroimaging studies**. *American Journal of Neurodegenerative Disease*, v. 12, n. 2, p. 42, 2023.

GRESSETT, Timothy E. et al. **Integrins as therapeutic targets for SARS-CoV-2**. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 12, p. 539, 2022.

GUEDJ, E. et al. **18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID**. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, v. 48, n. 9, p. 2823-2833, 2021.

GUILMOT, Antoine et al. **Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients**. *Journal of neurology*, v. 268, p. 751-757, 2021.

HAMPSHIRE, Adam et al. **Multivariate profile and acute-phase correlates of cognitive deficits in a COVID-19 hospitalised cohort**. *EClinicalMedicine*, v. 47, 2022.

HAN, Qing et al. **Long-term sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-COVID symptoms**. *Pathogens*, v. 11, n. 2, p. 269, 2022.

HENNEGHAN, Ashley M. et al. **Cognitive impairment in non-critical, mild-to-moderate COVID-19 survivors**. *Frontiers in Psychology*, v. 13, p. 770459, 2022.

HOSP, Jonas A. et al. **Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19**. *Brain*, v. 144, n. 4, p. 1263-1276, 2021.

HUANG, Chaolin et al. **6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study**. *The Lancet*, v. 397, n. 10270, p. 220-232, 2021.

HUSSAIN, Mushtaq et al. **Structural variations in human ECA2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein**. *Journal of medical virology*, v. 92, n. 9, p. 1580-1586, 2020.

JACKSON, Cody B. et al. **Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells**. *Nature reviews Molecular cell biology*, v. 23, n. 1, p. 3-20, 2022.

JAMIL AL-OBAIDI, Mazen M.; DESA, Mohd Nasir Mohd. **A review of the mechanisms of blood-brain barrier disruption during COVID-19 infection**. *Journal of Neuroscience Research*, v. 101, n. 11, p. 1687-1698, 2023.

JHA, Niraj Kumar et al. **Evidence of coronavirus (CoV) pathogenesis and emerging pathogen SARS-CoV-2 in the nervous system: a review on neurological impairments and manifestations.** Journal of molecular neuroscience, p. 1-18, 2021.

KADRY, Hossam; NOORANI, Behnam; CUCULLO, Luca. **A blood–brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity.** Fluids and Barriers of the CNS, v. 17, n. 1, p. 1-24, 2020.

KAZAMA, Itsuro. **Brain Leukocytes as the Potential Therapeutic Target for Post-COVID-19 Brain Fog.** Neurochemical Research, p. 1-5, 2023.

KHAZAAL, Shaymaa et al. **The pathophysiology of long COVID throughout the renin-angiotensin system.** Molecules, v. 27, n. 9, p. 2903, 2022.

KIM, Yoonjung et al. **Preliminary guidelines for the clinical evaluation and management of long COVID.** Infection & chemotherapy, v. 54, n. 3, p. 566, 2022.

KOC, Ho Cheng et al. **Long COVID and its Management.** International Journal of Biological Sciences, v. 18, n. 12, p. 4768, 2022.

KOUMALLOS, Nikolaos et al. **Angiotensin Regulation of Vascular Homeostasis: Exploring the Role of ROS and RAS Blockers.** International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 15, p. 12111, 2023.

KRYMCHANTOWSKI, Abouch V. et al. **Indomethacin for refractory COVID or post-COVID headache: a retrospective study.** Acta Neurologica Belgica, p. 1-5, 2022.

KRYMCHANTOWSKI, Abouch V. et al. **Indomethacin for refractory COVID or post-COVID headache: a retrospective study.** Acta Neurologica Belgica, p. 1-5, 2022.

KUBOTA, Takafumi; KURODA, Naoto; SONE, Daichi. **Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review.** Psychiatry and Clinical Neurosciences, v. 77, n. 2, p. 84-93, 2023.

KUMAR, Dipak et al. **Neurological manifestation of SARS-CoV-2 induced inflammation and possible therapeutic strategies against COVID-19.** Molecular Neurobiology, v. 58, n. 7, p. 3417-3434, 2021.

KUMAR, Ganesh K. Hypoxia. 3. **Hypoxia and neurotransmitter synthesis.** American Journal of Physiology-Cell Physiology, v. 300, n. 4, p. C743-C751, 2011.

LAZZARONI, Maria Grazia et al. **Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system.** Blood reviews, v. 46, p. 100745, 2021.

LECHIEN, Jérôme René et al. **Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients.** Journal of internal medicine, v. 290, n. 2, p. 451-461, 2021.

LEE, Myoung-Hwa et al. **Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19.** New England Journal of Medicine, v. 384, n. 5, p. 481-483, 2021.

LI, Chunyu et al. **COVID-19 and risk of neurodegenerative disorders: A Mendelian randomization study.** Translational psychiatry, v. 12, n. 1, p. 283, 2022.

- LI, Zhengqian et al. **Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain.** *Frontiers of medicine*, v. 14, p. 533-541, 2020.
- LINDSKOG, Cecilia et al. **Protein expression profile of ECA2 in the normal and COVID-19-affected human brain.** *Journal of Proteome Research*, v. 21, n. 9, p. 2137-2145, 2022.
- LOPEZ-LEON, Sandra et al. **More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** *Scientific reports*, v. 11, n. 1, p. 16144, 2021.
- LU, Shan et al. **The SARS-CoV-2 nucleocapsid phosphoprotein forms mutually exclusive condensates with RNA and the membrane-associated M protein.** *Nature communications*, v. 12, n. 1, p. 502, 2021.
- LUDWIG, Birgit et al. **Reported neurological symptoms after severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 infection: A systematic diagnostic approach.** *European Journal of Neurology*, v. 30, n. 9, p. 2713-2725, 2023.
- MAAMAR, Meryam et al. **Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study.** *Current Medical Research and Opinion*, v. 38, n. 6, p. 901-909, 2022.
- MAAMAR, Meryam et al. **Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study.** *Current Medical Research and Opinion*, v. 38, n. 6, p. 901-909, 2022.
- MAGLIETTA, Giuseppe et al. **Prognostic factors for post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis.** *Journal of clinical medicine*, v. 11, n. 6, p. 1541, 2022.
- MAGOON, Rohan et al. **Methylene blue: Subduing the post COVID-19 blues!.** *Medical Hypotheses*, v. 150, p. 110574, 2021.
- MAHBOUBI MEHRABANI, Mohammad et al. **Neurological complications associated with Covid-19; molecular mechanisms and therapeutic approaches.** *Reviews in Medical Virology*, v. 32, n. 6, p. e2334, 2022.
- MAO, Ling et al. **Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China.** *JAMA neurology*, v. 77, n. 6, p. 683-690, 2020.
- MARTINI, Anna Lisa et al. **Time-dependent recovery of brain hypometabolism in neuro-COVID-19 patients.** *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, v. 50, n. 1, p. 90-102, 2022.
- MATVEEVA, Natalia et al. **Shared genetic architecture of COVID-19 and Alzheimer's disease.** *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 15, p. 1287322, 2023.
- MÉNDEZ-GARCÍA, Lucía A. et al. **Role of the renin-angiotensin system in the development of COVID-19-associated neurological manifestations.** *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 16, p. 977039, 2022.

MENICHETTI, Francesco. **The Potential Role of Hypothalamic Phospholipid Liposomes in the Supportive Therapy of Some Manifestations of Post-COVID-19 Condition: Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Brain Fog.** *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 17, p. 5478, 2023.

MILANESE, Manlio et al. **Suggestions for lung function testing in the context of COVID-19.** *Respiratory medicine*, v. 177, p. 106292, 2021.

MIRFAZELI, Fatemeh Sadat et al. **Chronic fatigue syndrome and cognitive deficit are associated with acute-phase neuropsychiatric manifestations of COVID-19: A 9-month follow-up study.** *Neurological Sciences*, v. 43, n. 4, p. 2231-2239, 2022.

MÖLLER, Marika et al. **Cognitive dysfunction in post-COVID-19 condition: Mechanisms, management, and rehabilitation.** *Journal of Internal Medicine*, v. 294, n. 5, p. 563-581, 2023.

MORGELLO, Susan. **Coronaviruses and the central nervous system.** *Journal of neurovirology*, v. 26, n. 4, p. 459-473, 2020.

MRDJEN, Dunja et al. **High-dimensional single-cell mapping of central nervous system immune cells reveals distinct myeloid subsets in health, aging, and disease.** *Immunity*, v. 48, n. 2, p. 380-395. e6, 2018.

MÜLLER, Ludmila; DI BENEDETTO, Svetlana. **Aged brain and neuroimmune responses to COVID-19: post-acute sequelae and modulatory effects of behavioral and nutritional interventions.** *Immunity & Ageing*, v. 20, n. 1, p. 1-19, 2023.

NAGU, Priyanka et al. **CNS implications of COVID-19: a comprehensive review.** *Reviews in the Neurosciences*, v. 32, n. 2, p. 219-234, 2021.

NAZARINIA, Donya et al. **Eotaxin-1 (CCL11) in neuroinflammatory disorders and possible role in COVID-19 neurologic complications.** *Acta Neurologica Belgica*, v. 122, n. 4, p. 865-869, 2022.

NUREK, Martine et al. **Recommendations for the recognition, diagnosis, and management of long COVID: a Delphi study.** *British Journal of General Practice*, v. 71, n. 712, p. e815-e825, 2021.

NUZZO, Domenico; PICONE, Pasquale. **Potential neurological effects of severe COVID-19 infection.** *Neuroscience research*, v. 158, p. 1-5, 2020.

ØSTERGAARD, Leif. **SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation.** *Physiological reports*, v. 9, n. 3, p. e14726, 2021.

PALLADINI, Mariagrazia et al. **Cognitive remediation therapy for post-acute persistent cognitive deficits in COVID-19 survivors: a proof-of-concept study.** *Neuropsychological Rehabilitation*, v. 33, n. 7, p. 1207-1224, 2023.

PATHAK, Dhruva; SRIRAM, Krishnan. **Molecular mechanisms underlying neuroinflammation elicited by occupational injuries and toxicants.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 3, p. 2272, 2023.

PATTANAİK, Amrita et al. **SARS-CoV-2 and the nervous system: current perspectives.** *Archives of Virology*, v. 168, n. 6, p. 171, 2023.

PERUMAL, Rubeshan; SHUNMUGAM, Letitia; NAIDOO, Kogieleum. **Long COVID: An approach to clinical assessment and management in primary care.** South African Family Practice, v. 65, n. 4, 2023.

PERUMAL, Rubeshan; SHUNMUGAM, Letitia; NAIDOO, Kogieleum. **Long COVID: An approach to clinical assessment and management in primary care.** South African Family Practice, v. 65, n. 4, 2023.

PETERSEN, Mark A.; RYU, Jae Kyu; AKASSOGLU, Katerina. **Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics.** Nature Reviews Neuroscience, v. 19, n. 5, p. 283-301, 2018.

PRAKASH, Sanjay; SHAH, Nilima D. **Post-infectious new daily persistent headache may respond to intravenous methylprednisolone.** The Journal of Headache and Pain, v. 11, p. 59-66, 2010.

PRETORIUS, Etheresia et al. **Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC).** Cardiovascular diabetology, v. 21, n. 1, p. 148, 2022.

PRIYAMVADA, Richa; RANJAN, Rupesh; CHAUDHURY, Suprakash. **Efficacy of psychological intervention in patients with post-COVID-19 anxiety.** Industrial Psychiatry Journal, v. 30, n. Suppl 1, p. S41, 2021.

QIU, Shizheng; HU, Yang; CHENG, Liang. **A genome-wide cross-trait analysis highlights the shared genetic structure between COVID-19 and Alzheimer's disease.** Journal of Infection, v. 84, n. 1, p. e1-e2, 2022.

RIGHI, Elda et al. **Determinants of persistence of symptoms and impact on physical and mental wellbeing in Long COVID: A prospective cohort study.** Journal of Infection, v. 84, n. 4, p. 566-572, 2022.

RINK, Cameron; KHANNA, Savita. **Significance of brain tissue oxygenation and the arachidonic acid cascade in stroke.** Antioxidants & redox signaling, v. 14, n. 10, p. 1889-1903, 2011.

RITCHIE, Andrew I. et al. **Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword.** Lancet, v. 395, n. 10230, p. 1111, 2020.

RIVAS-VAZQUEZ, Rafael A. et al. **Assessment and management of long COVID.** Journal of health service psychology, v. 48, n. 1, p. 21-30, 2022.

SALEHI, Mona et al. **The prevalence of post-traumatic stress disorder related symptoms in Coronavirus outbreaks: A systematic-review and meta-analysis.** Journal of affective disorders, v. 282, p. 527-538, 2021.

SALTZMAN, Leia Y.; LONGO, Michele; HANSEL, Tonya C. **Long-COVID stress symptoms: Mental health, anxiety, depression, or posttraumatic stress.** Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy, 2023.

SARKAR, Indrani et al. **In silico inquest reveals the efficacy of Cannabis in the treatment of post-Covid-19 related neurodegeneration.** Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, v. 40, n. 17, p. 8030-8039, 2022.

SARUBBO, Fiorella et al. **Neurological consequences of COVID-19 and brain related pathogenic mechanisms: A new challenge for neuroscience.** Brain, Behavior, & Immunity-Health, v. 19, p. 100399, 2022.

SAUCIER, Jacob et al. **Reactive gliosis and neuroinflammation: prime suspects in the pathophysiology of post-acute neuroCOVID-19 syndrome.** Frontiers in Neurology, v. 14, p. 1221266, 2023.

SEEBLE, Jessica et al. **Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study.** Clinical infectious diseases, v. 74, n. 7, p. 1191-1198, 2022.

SHAFQAT, Areez et al. **Neutrophil extracellular traps and long COVID.** Frontiers in Immunology, v. 14, 2023.

SHER, Emina Karahmet et al. **COVID-19 a triggering factor of autoimmune and multi-inflammatory diseases.** Life Sciences, p. 121531, 2023.

SIDERATOU, Christina-Michailia; PAPANEOPHYTOU, Christos. **Persisting Shadows: Unraveling the Impact of Long COVID-19 on Respiratory, Cardiovascular, and Nervous Systems.** Infectious Disease Reports, v. 15, n. 6, p. 806-830, 2023.

SINGH S, Ankul et al. **Structure of the Blood Brain Barrier and its Role in the Transporters for the Movement of Substrates across the Barriers.** Current Drug Metabolism, v. 24, n. 4, p. 250-269, 2023.

SISÓ-ALMIRALL, Antoni et al. **Long Covid-19: proposed primary care clinical guidelines for diagnosis and disease management.** International journal of environmental research and public health, v. 18, n. 8, p. 4350, 2021.

SOLTANI ZANGBAR, Hamid; GORJI, Ali; GHADIRI, Tahereh. **A review on the neurological manifestations of COVID-19 infection: a mechanistic view.** Molecular neurobiology, v. 58, p. 536-549, 2021.

STEFANOU, Maria-Ioanna et al. **Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review.** Therapeutic advances in chronic disease, v. 13, p. 20406223221076890, 2022.

STEFANOU, Maria-Ioanna et al. **Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review.** Therapeutic advances in chronic disease, v. 13, p. 20406223221076890, 2022.

SURYAMOHAN, Kushal et al. **Human ECA2 receptor polymorphisms and altered susceptibility to SARS-CoV-2.** Communications biology, v. 4, n. 1, p. 475, 2021.

TABACOF, Laura et al. **Post-acute COVID-19 syndrome negatively impacts physical function, cognitive function, health-related quality of life, and participation.** American journal of physical medicine & rehabilitation, v. 101, n. 1, p. 48, 2022.

TANA, Claudio et al. **Long COVID headache.** The Journal of Headache and Pain, v. 23, n. 1, p. 1-12, 2022.

TAQUET, Maxime et al. **6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records.** The Lancet Psychiatry, v. 8, n. 5, p. 416-427, 2021.

- TAQUET, Maxime; HARRISON, Paul J. **Exposure to phenytoin associates with a lower risk of post-COVID cognitive deficits: a cohort study.** *Brain communications*, v. 4, n. 4, p. fcac206, 2022.
- TENFORDE, Mark W. et al. **Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States, March–June 2020.** *Morbidity and mortality weekly report*, v. 69, n. 30, p. 993, 2020.
- TORICES, Silvia et al. **Expression of SARS-CoV-2-related receptors in cells of the neurovascular unit: implications for HIV-1 infection.** *Journal of neuroinflammation*, v. 18, p. 1-16, 2021.
- TOWNSEND, Liam et al. **Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection.** *PLoS one*, v. 15, n. 11, p. e0240784, 2020.
- TSAGKARIS, Christos et al. **Cytokine storm and neuropathological alterations in patients with neurological manifestations of COVID-19.** *Current Alzheimer Research*, v. 19, n. 9, p. 641-657, 2022.
- V'KOVSKI, Philip et al. **Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2.** *Nature Reviews Microbiology*, v. 19, n. 3, p. 155-170, 2021.
- VANNORS DALL, T.; OH, E. S. **Post-acute cognitive and mental health outcomes amongst COVID-19 survivors: early findings and a call for further investigation.** *Journal of Internal Medicine*, v. 290, n. 3, p. 752, 2021.
- VISZLAYOVÁ, Daša et al. **SARS-CoV-2 RNA in the Cerebrospinal Fluid of a Patient with Long COVID.** *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, v. 8, p. 204993612110485, 2021.
- WANG, Cheng et al. **ApoE-isoform-dependent SARS-CoV-2 neurotropism and cellular response.** *Cell stem cell*, v. 28, n. 2, p. 331-342. e5, 2021.
- WOOD, Emily; HALL, Katherine H.; TATE, Warren. **Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a possible approach to SARS-CoV-2 ‘long-haulers’?** *Chronic diseases and translational medicine*, v. 7, n. 01, p. 14-26, 2021.
- XIONG, Nian et al. **Severe COVID-19 in Alzheimer’s disease: APOE4’s fault again?** *Alzheimer’s research & therapy*, v. 13, n. 1, p. 111, 2021.
- XU, Jiaxi; LAZARTIGUES, Eric. **Expression of ECA2 in human neurons supports the neuro-invasive potential of COVID-19 virus.** *Cellular and Molecular Neurobiology*, v. 42, n. 1, p. 305-309, 2022.
- YANG, Chengliang et al. **Association of SARS-CoV-2 infection and persistence with long COVID.** *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 11, n. 6, p. 504-506, 2023.
- YELIN, Dana et al. **ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID.** *Clinical Microbiology and Infection*, v. 28, n. 7, p. 955-972, 2022.
- YELIN, Dana et al. **ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID.** *Clinical Microbiology and Infection*, v. 28, n. 7, p. 955-972, 2022.

ZAIM, Sevim et al. **COVID-19 and multiorgan response.** Current problems in cardiology, v. 45, n. 8, p. 100618, 2020.

ZHANG, Ling et al. **SARS-CoV-2 crosses the blood–brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration.** Signal transduction and targeted therapy, v. 6, n. 1, p. 337, 2021.

ZHANG, Xue et al. **Symptoms and health outcomes among survivors of COVID-19 infection 1 year after discharge from hospitals in Wuhan, China.** JAMA Network open, v. 4, n. 9, p. e2127403-e2127403, 2021.

ZHOU, Hetong et al. **The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients.** Journal of psychiatric research, v. 129, p. 98-102, 2020.

ZHOU, Hetong et al. **The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients.** Journal of psychiatric research, v. 129, p. 98-102, 2020.

ZIFKO, Udo et al. **Covid-19: Involvement of the nervous system. Identifying neurological predictors defining the course of the disease.** Journal of the Neurological Sciences, v. 425, p. 117438, 2021.