

ISSN: 2763-5724
Vol. 01 - n 03 - ano 2021



HEALTH & SOCIETY



Periodicojs
EDITORA ACADÊMICA



HEALTH & SOCIETY

ISSN: 2763-5724

Vol. 01 - n 03 - ano 2021



Periodicojs
EDITORA ACADÊMICA

Filipe Lins dos Santos
Presidente e Editor Sênior da Periodicojs

CNPJ: 39.865.437/0001-23

Rua Josias Lopes Braga, n. 437, Bancários, João Pessoa - PB - Brasil

website: www.periodicojs.com.br

instagram: [@periodicojs](https://www.instagram.com/periodicojs)

Editorial



The mission of the Health and Society (H&S) is to produce relevant academic content that allows the deepening of discussions involving the theme of health and society. The purpose of H&S is to stimulate debate and interdisciplinary scientific production, in order to inform society and produce new knowledge. The target audience of our journal are post-doctoral students, doctors, master's students and post-graduate students. Thus, authors must have a cited title or pursue a postgraduate course. In addition, H&S will accept co-authored participation.

The H&S submission policy will receive scientific articles with a minimum of 5,000 and a maximum of 8,000 words and critical reviews with a minimum of 5 and a maximum of 8 pages. The receipt of the works will occur mainly with the opening of the Call for Papers, in which the papers will be distributed in 5 (five) annual publications between the months of April, May, July, September and December. Our evaluation policy is designed to follow the criteria of novelty, reasoned discussion and covered with revealing theoretical and practical value. The journal will give preference to receiving articles with empirical research, not rejecting other methodological approaches. All papers must deal with interdisciplinary analyzes that involve themes of varied approach and that generate an academic and social reflection. In this



way, the articles will be analyzed for merit (in which it will be discussed whether the work fits H & S's proposals) and formatting (which corresponds to an assessment of English or Spanish).

The analysis time of each work will be around one month after the deposit on our website due to the opening of the publication notice. The process of evaluating the article in the journal occurs initially when submitting articles without mentioning the author (s) and / or co-author (s) at any time during the electronic submission phase. The data is cited only for the system that hides the name (s) of the author (s) or co-author (s) from the evaluators, in order to render the evaluation impartial. The editor's choice is made by the editor according to the training area in the undergraduate and graduate courses of the evaluating professor with the theme to be addressed by the author (s) and / or co-author (s) of the article evaluated. After the evaluation, without mentioning the name (s) of the author (s) and / or co-author (s), a letter of acceptance, acceptance with alteration or rejection of the article is sent by the evaluator. sent depending on the opinion of the evaluator.

The next step is the elaboration of the letter by the editor with the respective opinion of the evaluator (a) for the author (s) and / or co-author (s). Finally, if the article is accepted or accepted with suggestions for changes, the author (s) and / or co-author (s) are informed of the respective deadlines and addition of their data (s), as well as the academic qualification. The journal offers immediate and free access to its content, following the principle that the free availability of scientific knowledge to the public provides greater worldwide democratization of knowledge. Indexing system, databases and directories The system



automatically generates some indexing or metadata (such as magazine title, date, URL, etc.). Metadata, or data on data, is a set of terms that describe the document or data of the Edition, thus being able to use comparative indexing terms for the same purpose. In addition, in order to generate greater credibility to the authors' works, the registration of each article is generated through the generation of a DOI (Digital Object Identifier) in order to authenticate the administrative base of digital content, assisting in the localization and accessing materials on the web and facilitating document authentication

Summary



Estudos em Saúde



SLEEP DISORDERS IN HEALTHCARE PROFESSIONALS IN
THE COVID OUTBREAK - 19: AN INTEGRATIVE LITERA-
TURE REVIEW

8

THE ROLE OF METABOLIC SYNDROME IN THE ALZHEI-
MER'S DISEASE

35

SOCIAL AND METHODOLOGICAL REFLEXES IN THE EVO-
LUTION OF NEUROLOGY AND THE CURRENT SITUATION
OF THIS MEDICAL FIELD IN BRAZIL

63

RELATIONSHIP AND IMPACTS OF CENTRAL SLEEP AP-
NEA SYNDROME IN PEOPLE WITH HEART FAILURE: A BI-
BLIOGRAPHIC REVIEW

85

STROKE AS A COMPLICATION OF COVID-19 INFECTION

100

5



HEALTH & SOCIETY

CONSEQUENCES OF INTERMITTENT FASTING FOR NEUROPLASTICITY: AN INTEGRATIVE REVIEW

118

NEUROLOGICAL DISEASE AS COMPLICATIONS OF COVID-19: A LITERATURE REVIEW

133

SLEEP DISORDERS IN THE COVID-19 PANDEMIC: NARRATIVE REVIEW

147

AN ANALYSIS FROM THE PERSPECTIVE OF BIOMECHANICS AND KINESIOLOGY OF A MECHANICAL FUNCTIONAL ORTHESIS FOR SPINAL INJURY LEVEL C6 AND C7

170

NEUROCRYPTOCOCOSIS: A DISEASE THAT DOES NOT OPEN SPACE FOR NEGLIGENCE IN HIV POSITIVE PATIENTS

187

CHARACTERISTICS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM ACCOMMODATION BY SARS-COV2 (COVID-19)

210





Estudos em Saúde



**DISTURBIOS DO SONO EM PROFISSIONAIS DA
SAÚDE NO SURTO DE COVID - 19: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA**

**SLEEP DISORDERS IN HEALTHCARE PROFESSIO-
NALS IN THE COVID OUTBREAK - 19: AN INTE-
GRATIVE LITERATURE REVIEW**

Kevin Steven Philippart¹

Letícia Sayuri Shiraishi²

Lucas Domingos Ribeiro³

Luciana Ventura Tauyr⁴

Marcos Tadeu Guardia Júnior⁵

Nathalia Espirito Santo Campos⁶

Resumo: Os coronavírus (CoVs) são vírus envelopados com aspecto de coroa. A rapidez com que a COVID-19 se disseminou interferiu no cotidiano de bilhões de pessoas no planeta em vários aspectos, como o social, econômico, científico e médico. A in-

1 Acadêmico da Faculdade de Medicina da UNINOVE – Universidade Nove de Julho, São Paulo – SP, Brasil

2 Acadêmica da Faculdade de Medicina da UNINOVE – Universidade Nove de Julho, São Paulo – SP, Brasil

3 Acadêmico da Faculdade de Medicina da UIT – Universidade de Itaúna, Itaúna – MG, Brasil

4 Acadêmica da Faculdade de Medicina – FACERES, São José do Rio Preto – SP, Brasil

5 Acadêmico da Faculdade de Medicina – FACERES, São José do Rio Preto – SP, Brasil

6 Acadêmica da FCMMG - Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – MG, Brasil



fecção acomete o trato respiratório superior, predominantemente. A equipe de saúde é vulnerável ao contágio do vírus, podendo evoluir negativamente com distúrbios do sono. Dessa forma, a investigação da relação entre distúrbios do sono em profissionais da saúde face à pandemia da COVID-19 se faz necessária e se torna o principal objetivo desta revisão, principalmente no que tange à qualidade do sono desse, buscando determinar correlações entre a ocorrência da pandemia no cenário mundial e distúrbios do sono ocasionados por ela. Foi elaborada uma revisão integrativa da literatura, seguindo o caráter exploratório de abordagem qualitativa. Foram encontrados 735 artigos, 78 obedeceram aos critérios de inclusão, 16 artigos foram selecionados para leitura criteriosa e na íntegra e 7 artigos foram considerados como

pertinentes e estudados. Então, a avaliação da qualidade do sono foi analisada através de diversos questionários de rastreamento. A representatividade feminina foi de 61% e masculina 39% do total de participantes. A idade média da amostra foi de 28-40 anos, sendo 35 anos a idade de destaque. Os enfermeiros foram os profissionais da saúde mais afetados pela insônia, sendo citados em quatro trabalhos (57%). Inúmeros fatores podem contribuir para a qualidade do sono dos profissionais da saúde, como o desgaste físico pelo isolamento social, o uso de equipamento de proteção individual por muitas horas, preocupações em relação à família e o medo de contaminação. A pesquisa foi realizada com rigor científico adequado, com aquisição de novos conhecimentos e, após análise, estratégias de enfrentamento foram sugeridas



pelos autores.

Palavras-chave: Coronavírus. Distúrbio. Profissional. Saúde. Sono.

Abstract: Coronaviruses (CoVs) are enveloped viruses with a crown aspect. The speed of COVID-19's spread has interfered in the daily lives of billions of people on the planet in several aspects, such as social, economic, scientific and medical. The infection affects the upper respiratory tract, predominantly. The health team is vulnerable to the contagion of the virus and can evolve negatively to sleep disorders. This way, the investigation of the relationship between sleep disorders in health professionals in the face of the COVID-19 pandemic is necessary and becomes the main objective of this review, especially regarding to the quali-

ty of sleep, seeking to determine correlations between the occurrence of the pandemic around the world and sleep disorders caused by it. An integrative literature review was carried out, following the exploratory character of a qualitative approach. 735 articles were found, 78 met the inclusion criteria, 16 articles were selected for careful reading and in full and, finally, 7 articles were considered pertinent and studied. Thus, the assessment of sleep quality was analyzed through several screening questionnaires. Female representativeness was 61% and male 39% of the total number of participants. The average age of the sample was 28-40 years, being 35 years the age of emphasis. Nursing professionals were the most affected category by insomnia, being mentioned in four studies (57%). Numerous factors can contribute to the qua-



lity of sleep of health professionals, such as physical exhaustion due to social isolation, the use of personal protective equipment for many hours, concerns about the family and fear of contamination. The research was performed with adequate scientific rigor, with acquisition of new knowledge and, toward analysis, new coping strategies were suggested by the authors.

Keywords: Coronavirus. Disorder. Health. Personal. Sleep

INTRODUÇÃO

Os coronavírus (CoVs) são vírus envelopados que apresentam o aspecto de coroa (WHO, 2020) e foram isolados pela primeira vez em 1937 e descritos em 1965 (Brasil, 2020). Compostos de genoma de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, seu diâ-

metro é de 60 a 130 nm (Dewald e Fielding, 2019; Cascella et al., 2021). O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, motivador da doença COVID-19, foi detectado em 31 de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan e na província de Hubei, na China.

Habitualmente, a infecção sensibiliza o trato respiratório superior, manifestando inicialmente um quadro de resfriado simples, podendo evoluir com o comprometimento do trato respiratório inferior (Guo et al., 2020). Dessa forma, o International Committee on Taxonomy of Viruses e a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 em fevereiro de 2020 como uma síndrome respiratória aguda grave.

Alguns CoVs foram estudados por provocar infecções enzoóticas exclusivas em animais, porém estas avançaram e



tornaram-se uma doença zoonótica em humanos. Outras espécies de CoVs culminam em doenças respiratórias discretas nos humanos (Gorbalenya et al., 2020). O SARS-CoV e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) foram responsáveis por ocasionarem surtos na China e no Oriente Médio (Cascella et al., 2021; Zhu Na et al., 2020).

A rapidez com que a COVID-19 se disseminou entre os países tem interferido no cotidiano de bilhões de pessoas no planeta em vários aspectos, como o social, econômico, científico e médico. No mundo, a pandemia acometeu, até janeiro de 2021, aproximadamente 99.370.000 pessoas, com 2.136.000 mortes. Nas Américas: 44.000.000 casos foram confirmados, com 1.012.000 mortes; no Brasil, 8.900.000 infectados com um total de 217.100 óbitos (OMS,

2020).

Nesse sentido, a investigação da relação entre distúrbios do sono em profissionais de saúde face à pandemia da COVID-19 se faz necessária e se torna o principal objetivo desta revisão, principalmente no que tange à qualidade do sono desses, buscando determinar correlações entre a ocorrência da pandemia no cenário mundial e distúrbios do sono ocasionados por ela.

Quanto à qualidade do sono dos indivíduos, pode-se dividi-lo em sono objetivo que consiste na avaliação do tempo total de duração do sono, na arquitetura do sono, quantidade e frequência dos despertares durante a noite e sono qualitativo, resultante da satisfação dos indivíduos após a experiência de sono como um todo, sobretudo aspectos como o início do sono, manutenção do sono, quantidade de sono e sen-



sação de sono reparador após acordar (Jahrami et al., 2021).

Na população em geral, uma qualidade ruim do sono é estimada entre 9-45% (Madrid-Valero et al., 2017). Em geral, pesquisas relacionadas a profissionais da saúde revelaram que aproximadamente 50% dos médicos apresentam qualidade do sono ruim. Os profissionais da saúde estão constantemente sob estresse, lidam com doenças, sofrimentos, mortes e ainda têm um cronograma irregular de trabalho, com diversos plantões, o que contribui de forma adversa e impacta negativamente no sono (Qiu Dan et al., 2020; Zeng et al., 2020; AlSaif, 2018; Kumar et al., 2018; Mohanty et al., 2019; Jahrami et al., 2019).

A descoberta do vírus SARS-CoV-2 e a pandemia da COVID-19 representam sérios desafios para os profissionais da

saúde que constantemente estão sob risco de contraírem e serem infectados pelo vírus. Ainda, existe o fato de tentarem se manter saudáveis, como também seus familiares, corroborando para distúrbios agudos de sono, como qualidade reduzida desse e diminuição de sua duração (Jahrami et al., 2021).

METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado a partir da elaboração de uma revisão integrativa da literatura, a fim de elencar a bibliografia com diferentes abordagens metodológicas sobre distúrbios do sono em profissionais da saúde que enfrentaram a pandemia da COVID-19. Seguiu o caráter exploratório de abordagem qualitativa.

Cumpriu-se um percurso metodológico norteado por seis segmentos:



1. identificação do tema; 2. seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 3. estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos, amostragens e busca na literatura; 4. definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização dos estudos; 5. avaliação dos estudos incluídos; 6. interpretação dos resultados, apresentação da revisão e síntese do conhecimento (Mendes et al., 2008).

A temática escolhida e a questão a ser respondida abordaram o conhecimento científico produzido, as aplicações de distúrbios relacionados ao sono em profissionais da saúde, especialmente durante o enfrentamento da COVID-19 nos anos de 2020 e 2021. Nas publicações da área da saúde, foram investigadas as evidências disponíveis na literatura, discutidos os principais aspectos

relacionados aos distúrbios do sono apresentados por equipes de saúde, enfatizando a situação da pandemia da COVID-19. A justificativa para o recorte da busca de pesquisas entre os anos de 2018 e 2021 tornou a pesquisa atual e objetiva, além do acesso a bibliografias anteriores à pandemia como forma de contribuição no estudo. A coleta de dados aconteceu no primeiro semestre de 2021, objetivando selecionar as publicações para a análise e posterior estudo.

Utilizou-se uma das principais plataformas para pesquisa: US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), havendo cruzamento dos descritores na base de dados, “MeSH Terms”, sendo os descritores utilizados health personnel, coronavirus e sleep disorder e as palavras-chaves health, personnel, sleep e disorder.



Os critérios de inclusão foram: artigos científicos disponíveis na internet (PubMed), na íntegra, com acesso gratuito, no idioma inglês e que abordassem o distúrbio do sono enfocando especialmente os profissionais da saúde relacionando a recente pandemia como descritor da área de interesse. De acordo com os critérios, entre os trabalhos destacados, foram excluídos aqueles que não responderam ao objetivo desta revisão, além de capítulos de livros, manuais, revisões, editoriais, resenhas, trabalhos de conclusão de curso, teses, dissertações ou trabalhos apresentados em eventos científicos. Houve estabelecimento de limite quanto ao ano de publicação dos artigos (entre 2018 e 2021).

A seleção, leitura e avaliação dos estudos foram realizadas, de forma minuciosa e independente, por meio de títu-

los, resumos e, por fim, da íntegra dos papers para agrupar os estudos relacionados aos distúrbios de sono que atendiam aos critérios de inclusão citados. O método utilizado para o agrupamento dos dados foi uma planilha contendo informações sobre autores e anos de publicação do estudo; base de dados; local de realização; idioma da publicação; objetivos; metodologia; resultados e conclusões dos estudos. A síntese final foi apresentada na forma descritiva, considerando os objetivos, resultados e conclusões obtidos em cada estudo. Estes dados foram classificados e registrados por semelhança e ordenados em categorias temáticas, conforme demonstrado pelo quadro 1.

O resultado do cruzamento dos termos apresentou a seguinte combinação: (“health”[MeSH Terms] OR “health”[All



Fields]) AND personal [All Fields]) AND (“coronavirus”[MeSH Terms] OR “coronavirus”[All Fields]) AND (“sleep wake disorders”[MeSH Terms] OR (“sleep”[All Fields] AND “wake”[All Fields] AND “disorders”[All Fields]) OR “sleep wake disorders”[All Fields] OR (“sleep”[All Fields] AND “disorder”[All Fields]) OR “sleep disorder”[All Fields]).

A plataforma literária virtual PubMed abrange várias subunidades de dados, como a CDC – Informações sobre Saúde Pública do Centro de Controle e Prevenção de Doenças, NIH – Instituto Nacional de Saúde e Pesquisa dos Estados Unidos, NCBI – Centro Nacional de Informação Biotecnológica SARS-CoV-2 e HHS- Informações sobre Prevenção e Tratamento.

De acordo com a descrição da figura 1, na primeira

etapa, foram encontrados 735 artigos que abrangiam todas as sub-bases citadas. Optou-se por manter os dados da plataforma NCBI SARS-CoV-2 para maior detalhamento no assunto, entre os quais 78 obedeceram aos critérios de inclusão. Na segunda etapa, realizou-se a seleção de 32 artigos após a leitura dos títulos dos 78 artigos encontrados. Na terceira etapa, após a leitura dos abstracts, dos 32 restantes, os 16 artigos foram selecionados para leitura criteriosa e na íntegra. Igualmente, outros 16 artigos foram eliminados por não responderem à questão norteadora desta revisão, possuírem metodologia duvidosa ou estudar outra categoria profissional específica. Portanto, constam desta amostra final 7 artigos pertinentes.



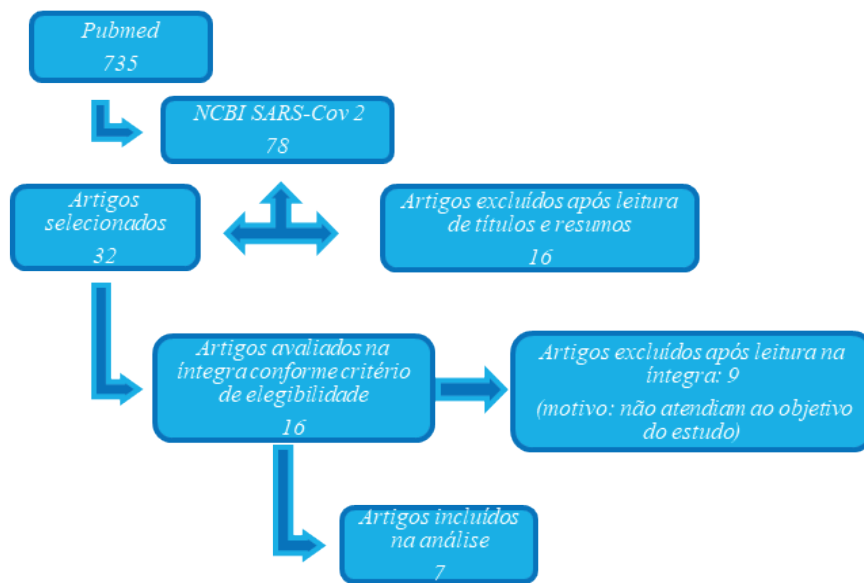


Figura 1 – Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos estudos da revisão integrativa.

RESULTADOS

Foi cumprido o percurso metodológico constituído de seis etapas para a elaboração da revisão integrativa. Optou-se por utilizar a sub-base de dados: SARS-CoV-2 (NCBI) que compunha 78 resultados. Na amostra final, 7 artigos foram apresentados, conforme demonstrado na Figura 1, englobando 2.873 indivíduos, com idade igual ou superior a 28

anos.

Quatro estudos, ou seja, 57% incluíram participantes do continente Asiático (Khanal et al., 2020; Alshekaili et al., 2020; Zhao et al., 2020; Jahrami et al., 2021), 14% na Europa (Herrero San Martin et al., 2020), África (Youssef et al., 2020) e Eurásia (Korkmaz et al., 2020). O período de maior tempo de coleta de dados foi de 2 meses (Herrero San Martin et al., 2020) e o me-



nor de 9 dias (Alshekaili et al, 2020). Apenas um artigo não citou o tempo de coleta de dados (Korkmaz et al., 2020).

Todos os artigos apresentados no quadro 1 foram publicados em periódicos internacionais, no idioma inglês e os autores pertenciam a departamentos ou instituições médicas. Não houve variedade quanto ao desenho do estudo, sendo todos transversais. Com referência à população-alvo, as amostras foram compostas por diferentes categorias profissionais, tais como: médicos, enfermeiros, auxiliares de enfermagem, paramédicos, equipe laboratorial, farmacêutico, profissional da saúde pública e assistente social. A maioria dos estudos excluíram da amostragem profissionais que possuíam histórico prévio de distúrbios psiquiátricos. A representatividade feminina foi de 61% e a masculi-

na de 39% do total de participantes. Nesta revisão, a idade média da amostra foi de 28-40 anos, com destaque à idade de 35 anos. Os enfermeiros foram citados em quatro trabalhos (57%) como os mais afetados por insônia (Khanal et al., 2020; Herrero San Martin et al., 2020; Alshekaili et al., 2020; Korkmaz et al., 2020).

Dentre alguns relatos sobre a limitação dos estudos, destacou-se que as informações em estudos transversais podem ser subestimadas ou supervalorizadas pelos sintomas autorrelatados pelos participantes, método que foi adaptado à situação da pandemia, utilizando alguns questionários online, que não é considerado um “padrão-ouro”. Em algumas literaturas houve a incapacidade de desenvolver uma relação causal pelo fato de as variáveis estudadas não possuírem grupo controle. Também houve



dificuldade de acesso a profissionais de saúde que, de fato, estavam em quarentena nos hospitais. Portanto, algumas amostras foram reduzidas. Sugere-se que esses estudos sejam repetidos em amostras maiores por meio de método longitudinal (Khanal et al., 2020; Herrero San Martin et al., 2020; Zhao et al., 2020; Korkmaz et al., 2020).

Não ficou claro se os desfechos observados em saúde mental constituem transtornos de ajuste/reação de estresse agudo ou um sofrimento psicológico crônico e, portanto, irreversível (Alshekaili et al., 2020; Korkmaz et al., 2020), além de que alguns questionários não abordaram outras variáveis que possam influenciar no sono, como a ingestão de cafeína ou nicotina, dietas, histórico médico, detalhes do trabalho, turno e outros distúrbios do sono. Por fim, a ausência

de um grupo controle de participantes paralelo aos profissionais de saúde impactou na análise e interpretação dos resultados (Jahrami et al., 2021).

Nesta revisão foram citados a aplicação de alguns métodos de entrevista e avaliação. Houve o emprego de mais de um método de análise, como o Insomnia Severity Index (ISI) (Khanal et al., 2020; Herrero San Martin et al., 2020; Alshekaili et al., 2020; Youssef et al., 2020), o Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Herrero San Martin et al., 2020; Zhao et al., 2020; Jahrami et al., 2021), Hamilton Rating Scale (HRS) (Herrero San Martin et al., 2020; Korkmaz et al., 2020) e Depression, Anxiety, and Stress Scale (DASS-21) (Alshekaili et al., 2020; Youssef et al., 2020).

Com aplicação menos expressiva, temos o Hospital



Anxiety and Depression Scale (HADS) (Khanal et al., 2020), Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Herrero San Martin et al., 2020), Problem Solving Inventory (PSI), (Korkmaz et al., 2020), World Health Organization Quality of Life-BREF (WHOQOL-BREF) (Korkmaz et al., 2020), Beck Anxiety Inventory (BAI) (Korkmaz et al., 2020) e Perceived Stress Scale (PSS) (Jahrami et al., 2021).

Quadro 1 – Quadro-síntese das características dos estudos incluídos na revisão de acordo com os autores, título do artigo, ano de publicação, população estudada, principais resultados, recomendações e conclusões

Autor e Ano	Desenho do Estudo; Período da pesquisa e País	Amostra	Idade predominante	Gênero (%)	Resultados
Khanal et al., 2020	Estudo transversal, 2020, Nepal.	475	28	52 – F 68 - M	Alta prevalência de insônia (31%), estigma associado ao uso de psicotrópicos, um em cinco relatou adequadas medidas de prevenção no trabalho, que se associou para piora dos sintomas se ausência destas. Os enfermeiros foram os mais afetados. Sugere trabalho educativo para redução do estigma, garantia de acesso a EPI (equipamento de proteção individual), além de apoio aos indivíduos com histórico de problemas de saúde mental.
Herrero San Martin et al., 2020	Estudo transversal, 2020, Espanha	100	35	59 – F 41 - M	Menor qualidade do sono, maior incidência de insônia (57%), maioria enfermeiros. Quadros de pesadelos, sonambulismo e terrores do sono. Os profissionais são submetidos a uma grande quantidade de estresse relacionado à grande exposição à doença pandêmica com consequências desconhecidas, impactando diretamente no sono. Sugere o fornecimento de EPIs adequados aos profissionais de saúde a fim de reforçar a segurança no contato direto com o vírus.



Alshekaili et al., 2020	Estudo transversal, 2020, Omã	1139	36	80 - F 20 - M	O surto desencadeou uma maior taxa de insônia (57%), afetando mais médicos ou enfermeiros. Por isso, é primordial oferecer uma intervenção psicológica oportuna para promoverem o enfrentamento e a resiliência desta população vulnerável.
Autor e Ano	Desenho do Estudo; Período da pesquisa e País	Amostra	Idade predominante	Gênero (%)	Resultados (cont...)
Youssef et al., 2020	Estudo transversal, 2020, Egito	540	37	46 - F 55 - M	A insônia foi alta entre aqueles que passaram por estresse, depressão e ansiedade. A pandemia afetou o bem-estar social e psicológico. Ser mulher e jovem aumentou a chance de insônia. O apoio psicológico é necessário, bem como o descanso adequado durante o trabalho. O envolvimento de profissionais de saúde mais experientes no manejo do COVID-19 deve ser considerado. Sugere a realização de campanhas comunitárias para triagem e detecção precoce de casos infectados através de infraestrutura laboratorial adequada.
Zhao et al., 2020	Estudo transversal, 2020, China	215	35	76 - F 24 - M	Maior grau de estresse psicológico foi associado à má qualidade do sono. Níveis elevados de sofrimento psíquico e maiores preocupações com a COVID-19 foram associados à pior qualidade do sono, ocasionando disfunção diurna conforme níveis mais elevados de angústia e preocupações. O número de dias de trabalho estava negativamente relacionado à qualidade do sono. Relatou falta de especialistas em sono. Mais atenção deve ser dada à qualidade do sono e ao alívio do estresse ocupacional entre os profissionais de saúde em condições epidêmicas. Para um manejo epidêmico eficiente, bem sucedido e trabalho clínico, deve haver planejamento dos horários de trabalho. Durante o estudo, alguns trabalhadores experimentaram a terapia cognitiva comportamental (TCC) para distúrbios do sono usando



					métodos <i>online</i> , com melhora da qualidade do sono.
Korkmaz et al., 2020	Estudo transversal, 2020, Turquia	140	32	44 – F 56 - M	Os distúrbios do sono foram mais prevalentes entre enfermeiros quando comparados a médicos e demais profissionais de saúde e correlacionados com o nível de qualidade de vida. As habilidades de resolução de problemas dos enfermeiros foram afetadas negativamente devido à pandemia. Distúrbios do sono foram maiores nos participantes que trabalharam em dois departamentos em comparação a quem trabalhou apenas em um.

Autor e Ano	Desenho do Estudo; Período da pesquisa e País	Amostra	Idade predominante	Gênero (%)	Resultados (cont...)
Jahrami et al., 2020	Estudo transversal, 2021, Bahrein	264	40	70 – F 30 - M	75% dos profissionais de saúde apresentavam má qualidade do sono, 85% apresentavam estresse moderado-grave e 60% apresentavam os dois sintomas associados. Não foi obtida associação entre o estresse percebido e a qualidade do sono. Sexo e formação profissional foram os preditores mais impactantes da má qualidade do sono e da saúde mental. Durante a pandemia, deve haver intervenções preventivas a fim de melhorar a condição de saúde dos profissionais de saúde. Quem era da linha de frente apresentou mais distúrbios de sono, maior uso de automedicação indutora de sono e maior disfunções do ciclo sono-vigília quando comparado ao grupo fora da linha de frente.

DISCUSSÃO

Os fatos científicos a respeito do sono foram comprovados de forma recente. Este era

apontado como um estado passivo durante o qual o cérebro estava “desativado” ou “desligado”. Em 1970, o primeiro centro



de estudos do sono foi criado na Universidade de Stanford, com a fundação da Association of Sleep Disorders, um marco aos avanços na área, como no ano de 1983, onde os estudos de Allan Rechtschaffen e colaboradores revelaram que os distúrbios do sono podem provocar graves problemas de saúde, inclusive a morte e por ser um tema tão relevante, o sono tem sido foco de diversos estudos desde então (Richards et al, 2017).

Algumas pesquisas consultadas avaliaram o sono em seus aspectos gerais, dando enfoque ao tempo de início (latência do sono), qualidade, aspectos comportamentais, presença de despertares e sonolência diurna. Dentre esses, podemos citar o Sleep Disorders Questionnaire, com questões de avaliação quantitativa e qualitativa; o Pittsburgh Sleep Quality Index – um dos

mais utilizados entre todos e se refere à qualidade do sono no último mês, fornecendo um índice de gravidade e natureza do distúrbio; o Mini-Sleep Questionnaire (MSQ), que avalia a frequência das queixas; o Basic Nordic Sleep Questionnaire (BNSQ), que analisa as queixas mais comuns em termos de frequência e intensidade nos últimos três meses com especificação quantitativa; e o questionário de autoavaliação do sono, muito utilizado em pesquisas psicofarmacológicas (Togeyro, Sônia Maria; Smith, Anna Karla, 2005; Tu, Zhi-Hao, et al., 2020).

Outra categoria de questionários é específica para determinadas alterações de sono, sendo os mais conhecidos e utilizados a escala de sonolência de Epworth, que caracteriza a sonolência excessiva e a escala de sonolência de Stanford, que



se refere ao estado momentâneo de sonolência. Para distúrbios respiratórios do sono, utiliza-se os de Hoffstein, Douglass, Deegan e Fletcher e Lockett. Além disso, distúrbios do sono podem ser diagnosticados por diversos modos, como a actigrafia (análise dos movimentos dos membros durante o sono) e polissonografia, com registro do polígrafo do eletroencefalograma, medidas do fluxo oro nasal, movimento tóracoabdominais e oximetria de pulso (Togeyro et al., 2005).

Inúmeros fatores podem contribuir para a qualidade do sono dos profissionais da saúde, como: o desgaste físico pelo isolamento social (restrição da interação com outros indivíduos, mesmo após trabalhos exaustivos), o uso de equipamentos de proteção individual por horas que resulta em desidratação e exaustão, a necessidade de constante

vigilância em relação à contaminação e infecção durante a realização de procedimentos, carga de trabalho excessiva, separações interpessoais, preocupações em relação à família e medo de contaminação (Jahrami et al., 2020).

A qualidade do sono e de vida estão intimamente relacionadas. O conceito de qualidade de vida proposto pela Organização Mundial da Saúde engloba domínios da saúde física, relações sociais, grau de independência, características ambientais, além de variáveis psicológicas e espirituais (Müller et al., 2007). As consequências dos distúrbios do sono envolvem questões econômicas e de saúde, como o aumento de hospitalizações, absenteísmo, riscos de acidentes de trânsito e de desenvolvimento de distúrbios mentais (Ohayon, Maurice M; Smirne, Salvatore, 2002).



Portanto, o sofrimento clínico da pessoa portadora de distúrbio de sono varia conforme os prejuízos ou consequências sofridas e a importância atribuída à área prejudicada. Com isso, a pessoa pode desenvolver ou não estratégias para manejar essas dificuldades e melhorar suas condições e qualidade de vida. Os esforços para compensar os déficits percebidos remetem ao conceito de enfrentamento, sendo uma adaptação do organismo a situações adversas, como mudanças drásticas no curso da vida ou problemas que exigem novas formas de comportamento implantadas no seu cotidiano (Gimenes, 2000).

Nesta revisão, não foram encontrados estudos realizados na América do Sul, haja vista que a plataforma bibliográfica escolhida abrange principalmente países de língua inglesa, não

obstante tenham sido descritos estudos realizados em outros continentes além do americano.

Nesse sentido, a avaliação da qualidade do sono passou a ser analisada através de diversos questionários no rastreamento dos distúrbios, método também empregado nos artigos avaliados no quadro 1. Por serem autenticados em outros países, poucos são validados na língua portuguesa, ocasionando possíveis erros de interpretação. Caso fossem aplicados no Brasil, na tentativa de reprodução destas pesquisas, as particularidades culturais também poderiam influenciar a especificidade e sensibilidade destes inquéritos. Nesta circunstância, se autenticados para a população em questão, podem antever e quantificar a gravidade dos distúrbios do sono, funcionando, assim, como “screening” para as avaliações diagnósticas objetivas



(Togeiro, Sônia Maria; Smith, Anna Karla, 2005).

O tratamento dos distúrbios do sono, no Brasil e no mundo, passa por medidas terapêuticas não-farmacológicas e farmacológicas. Entre as terapêuticas não-medicamentosas, podemos citar a terapia cognitiva, terapia de controle dos estímulos, terapia de restrição do sono, terapia de relaxamento, fototerapia, musicoterapia, higiene do sono e exercícios físicos (Passos et al., 2007). O uso de fármacos hipnóticos de classes variadas, como os benzodiazepínicos, Zolpidem e Zopiclona são úteis no tratamento de distúrbios do sono refratários às medidas clínicas. Além disso, o emprego da melatonina, um resincronizador do sono, também foi associado à melhora desse tipo de distúrbio (Monti., 2000).

Os estudos vistos no

quadro 1 são do ano de 2020, período atípico do surto de COVID-19 no mundo, responsável por mudanças drásticas na forma com que o conceito de saúde foi trabalhado, como também representou novos desafio ao lidar com o “novo normal”. Para os profissionais da saúde atuantes na linha de frente da pandemia, isso não foi diferente. Neste estudo a maioria foi de mulheres, dentre os sete estudos analisados, Jahrami et al (2021) demonstraram a maior prevalência dos distúrbios do sono no sexo feminino, afirmando ser esse um fator preditor de risco e impacto independente para distúrbios do sono, fato que pode ser atribuído aos muitos papéis que a mulher desempenha na sociedade, pois muitas vivem dupla jornada, somado aos aspectos estressantes do meio profissional. A idade média dos profissionais de saúde nestes es-



tudos foi de 35 anos, período em que há maior atividade e aptidão para o trabalho que, também, pode ser um fator de risco considerável para a aquisição de distúrbios do sono de forma aguda ou insidiosa.

As limitações em relação à metodologia dos estudos descritos no quadro 1 estão associadas ao fato de todos serem transversais e podem ser atribuídas ao cenário de medidas de isolamento social e lockdown implementadas, bem como a realização de ensaios clínicos randomizados com amostral maior se mostrar inviável em várias partes do mundo.

Ao serem aplicados os questionários a uma população específica, introduziu-se um auto viés de seleção. Além disso, fatores como infecção e exposição à COVID-19 não puderam ser passíveis de avaliação como in-

terventores na qualidade do sono dos grupos estudados. Por fim, o espaço amostral dos estudos e até mesmo os questionários utilizados foram parciais na exploração dos potenciais fatores de risco associados aos distúrbios do sono, podendo os futuros ensaios reforçar esta ideia (Qi et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Destarte, os autores da literatura pesquisada no quadro 1 discutiram os principais aspectos relacionados aos distúrbios do sono em profissionais de saúde durante pandemia da Covid-19. Pela análise encontrada nos periódicos, observou-se o aprimoramento do conhecimento científico na tentativa de caracterizar possíveis distúrbios através dos questionários avaliativos. Porém, essas pesquisas devem ser contínuas, estudadas, divulgadas e comparadas, visando o avanço na



prevenção e tratamento dos profissionais da saúde acometidos por distúrbios do sono. A situação ideal preconizada pela OMS e órgãos regulatórios de cada categoria profissional defende que o trabalhador possa desempenhar suas funções com as mínimas condições de bem-estar mental e segurança, sempre na tentativa de prestar uma assistência de qualidade ao paciente, livre de danos. Ainda que a eficácia do uso de questionários e técnicas de intervenção psicossocial esteja intimamente relacionada ao tipo de abordagem terapêutica, as limitações em relação à metodologia dos estudos mediante o cenário de medidas de isolamento social e lockdown implementados não representem a condição ideal para a realização de ensaios clínicos randomizados e as pesquisas serem realizadas com rigor científico adequado, de forma

que novos conhecimentos sejam adquiridos e novas estratégias de enfrentamento possam ser sugeridas.

Esta revisão apontou que mesmo que algumas entrevistas não ocorreram de forma presencial sob a supervisão de um profissional e a maioria dos questionários terem sido autorrelatados ou sob modalidade online, os dados coletados atenderam à expectativa de diagnosticar, relatar e traçar um perfil do trabalhador frente à problemática do adoecimento por questões relacionadas ao estresse vivido no ambiente de trabalho durante a pandemia, constatando um alto índice de insônia entre eles. Dessa forma, intervenções como aplicação de inquéritos de rastreio de saúde mental nas equipes, disponibilização de EPIs, escalas de revezamento condizentes, apoio psicológico individual e familiar



se fazem necessárias para que se previna o aumento nas taxas de absenteísmo decorrentes do contágio por COVID-19 ou que desordens cognitivas influenciem negativamente na qualidade de assistência desempenhada ou cause desfalques nas equipes de saúde.

Portanto, propõe-se a realização de mais estudos, de preferência ensaios clínicos randomizados que avaliem os distúrbios do sono e suas consequências a longo prazo nos profissionais da saúde atuando na linha de frente da pandemia por COVID-19. Assim, definir-se-ão critérios metodológicos mais ponderados e resultados comparativos confiáveis para elaboração de protocolos preventivos e planos terapêuticos adequados a tais profissionais.

REFERÊNCIAS BIBLIO-

GRÁFICAS

AlSaif, Haytam I. (2018). Prevalence of and risk factors for poor sleep quality among residents in training in KSA. *J Tai-bah Univ Med Sci.* 14(1):52–59. Consultado a 21.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435390/>.

Alshekaili, Muna, et al. (2020). Factors associated with mental health outcomes across health-care settings in Oman during COVID-19: frontline versus non-frontline healthcare workers. *BMJ Open.* 10(10):e042030. Consultado a 24.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33040019/>.

Brasil. Ministério da Saúde. (2020). Coronavírus: o que você precisa saber e como prevenir o contágio. Consultado a 21.04.2021 em <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/coronavírus>.



- Casella, Marco, et al. (2021). Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). Consultado a 21.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/>.
- Dewald, Schoeman; Fielding, Burtam C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*. 16:69. Consultado a 21.04.2021 em <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-019-1182-0>.
- Gimenes, M. G. (2000). A teoria do enfrentamento e suas implicações para sucessos e insucessos em psiconcologia. In M. G. Gimenes & M. H. Fávero (Orgs.), *A mulher e o câncer* (pp.111-147). São Paulo: Livro Pleno.
- Gorbalenya, Alexander E, et al. (2020). Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiol*. 2020, 5: 536-44. Consultado a 21.04.2021 em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/C7095448/pdf/41564_2020_Article_695.pdf.
- Guo Yan-Rong, et al. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Med Res*. 7: 11. Consultado a 21.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169119/>.
- Herrero San Martin, Alejandro, et al. (2020). Sleep characteristics in health workers exposed to the COVID-19 pandemic. *Sleep Med*. 75:388-394. Consultado a 24.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950884/>.
- Jahrami, Haitham, et al. (2019). Prevalence of sleep problems



- among medical students: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health*. 28, 605–622. Consultado a 21.04.2021 em <https://link.springer.com/article/10.1007/s10389-019-01064-6>.
- Jahrami, Haitham, et al. (2021). The examination of sleep quality for frontline healthcare workers during the outbreak of COVID-19.503-511. *Sleep Breath*. Consultado a 21.04.2021 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7319604/>.
- Khanal, Pratik, et al. (2020). Mental health impacts among health workers during COVID-19 in a low resource setting: a cross-sectional survey from Nepal. *Global Health*. 16, 89. Consultado a 24.04.2021, em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32977818/>.
- Kumar, Amit , et al. (2018). Study of quality of life among health workers and psychosocial factors influencing it. *Ind Psychiatry J*. 27(1):96–102. Consultado a 21.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416299/>.
- Madrid-Valero, Juan J, et al. (2017). Age and gender effects on the prevalence of poor sleep quality in the adult population. *Gac Sanit*. 2017;31(1):18–22. Consultado a 21.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474487/>.
- Mendes, Karina Dal Sasso, et al (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 17(4):758-64. Consultado a 21.04.2021 em <https://scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>.
- Mohanty, Aroop, et al. (2019) Health problems in healthcare workers: a review. *J Fam Med Prim Care*. 2019;8(8):2568–2572. Consultado a 21.04.2021 em <https://www.researchgate>.



net/publication/335463598_Health_problems_in_healthcare_workers_A_review/link/5d675160458515b5b420a1db/download.

Monti, Jaime M. (2000). Insônia primária: diagnóstico diferencial e tratamento. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 22(1), 31-34. Consultado a 25.04.2021 em https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000100009.

Müller, Mônica Rocha; Guimarães, Suely Sales. (2007). Impacto dos transtornos do sono sobre o funcionamento diário e a qualidade de vida. *Estudos de Psicologia*. 24(4), 519-528. Consultado a 25.04.2021 em https://www.scielo.br/scielo.php?pid=166X2007000400011&script=sci_arttext.

Ohayon, Maurice M; Smirne Salvatore. (2002). Prevalence and consequences of insomnia disor-

ders in the general population of Italy. *Sleep Med*. 3(2):115-20. Consultado a 25.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14592229/>.

Organização Mundial de Saúde (OMS) (2020). Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Folha Informativa - COVID 19. Consultado a 21.04.2021 em https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875.

Passos, Giselle Soares et al (2007). Tratamento não farmacológico para a insônia crônica. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 29(3), 279-282. Consultado a 25.04.2021 em https://www.scielo.br/scielo.php?pid=166X20070003000045&script=sci_arttext&tlng=pt.

Qiu Dan, et al. (2020). Prevalence of sleep disturbances in Chinese healthcare professionals: a systematic review and meta-a-



analysis. *Sleep Med.* 67:258–266. Consultado a 21.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31040078/>.

Richards Anne, et al. (2017). Sleep and Cognitive Performance From Teens To Old Age: More Is Not Better. *Sleep.* 1;40(1):zsw029. Consultado a 25.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28364476/>.

Sevda, Korkmaz, et al. (2020). The anxiety levels, quality of sleep and life and problem-solving skills in healthcare workers employed in COVID-19 services. *J Clin Neurosci.* 80:131-136. Consultado a 24.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33099335/>.

Togeiro, Sônia Maria Guimarães Pereira; Smith, Anna Karla. (2005). Métodos diagnósticos nos distúrbios do sono. *Brazilian Journal of Psychiatry,* 27(Suppl. 1), 8-15. Consultado a 25.04.2021

em https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462005000500003.

Tu Zhi-Hao, et al. (2020). Sleep quality and mood symptoms in conscripted frontline nurse in Wuhan, China during COVID-19 outbreak: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jun 26;99(26):e20769. Consultado a 25.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32590755/>.

World Health Organization (WHO) (2020). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance. Reference: WHO/COVID-19/laboratory/2020. Consultado a 21.04.2021 em <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-0200117>.

Youssef, Naglaa, et al. (2020). Mental health status of health-



-care professionals working in quarantine and non-quarantine Egyptian hospitals during the COVID-19 pandemic. *East Mediterr Health J.* 13;26(10):1155-1164. Consultado a 24.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33103742/>.

Zeng, Liang-Nan, et al. (2020). Prevalence of poor sleep quality in nursing staff: a meta-analysis of observational studies. *Behav Sleep Med*:1–14. Consultado a 21.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31672062/>.

Zhao, Xiaolong, et al (2020). Job-related factors associated with changes in sleep quality among healthcare workers screening for 2019 novel coronavirus infection: a longitudinal study. *Sleep medicine*, 75, 21–26. Consultado a 24.04.2021 em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1389945720303312>.

Zhu Na, et al. (2020). A no-

vel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* Consultado a 21.04.2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>



O PAPEL DA SÍNDROME METABÓLICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

THE ROLE OF METABOLIC SYNDROME IN THE ALZHEIMER'S DISEASE

Arlys Emanuel Mendes da Silva Santos¹

Gláucia Maria Senhorinha²

Danielly Thaine Teodoro³

Fernanda Ferreira Firmino⁴

Isadora Cerqueira Simões Braudes⁵

Larissa Sena de Lucena⁶

Resumo: INTRODUÇÃO A placas β -amilóides e os emaranhados neurofibrilares. Existem fortes evidências de relação entre Síndrome Metabólica (SM) e DA. As duas patologias são suas duas grandes marcas são as bastante prevalentes e dependen-

1 Discente de Medicina da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI, Brasil

2 Discente de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto - MG, Brasil

3 Discente de Medicina da Universidade de Rio Verde (UniRV), Goianésia - GO, Brasil

4 Discente de Medicina da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente - SP, Brasil

5 Discente de Medicina da Universidade de Rio Verde (UniRV), Goianésia - GO, Brasil.

6 Discente de Medicina da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), Macapá - AP



tes do envelhecimento. OBJETIVOS O presente estudo busca compreender o papel da síndrome metabólica na fisiopatologia da doença de Alzheimer e descrever intervenções preventivas e terapêuticas. METODOLOGIA A revisão foi feita a partir da busca artigos científicos nas bases eletrônicas PUBMED e Web of Science, empregando os descritores “Doença de Alzheimer”, “Síndrome Metabólica” DISCUSSÃO A SM é um desarranjo metabólico com potencial de danificar a sinalização insulínica no cérebro, provocando resistência à insulina, inibindo o clearance β -amilóide e sua acumulação, o que gera neuroinflamação. Além disso, induz estado pró-trombótico com efeitos isquêmicos, resultando em estresse oxidativo e neuroinflamação e atrofia encefálicas locais progressivas. Os componentes da SM relacio-

nam-se com a DA exacerbando a neuroinflamação e resistência à insulina. Medidas preventivas e terapêuticas visando a SM são promissoras. CONSIDERAÇÕES FINAIS A partir das análises elaboradas neste presente estudo, percebe-se diferentes relações entre os componentes da SM e a DA, sendo os primeiros possíveis causas e/ou efeitos da segunda. Posto que a resistência à insulina desempenha papel principal na iniciação e perpetuação de danos cognitivos na DA. Ademais, os componentes da SM associada à DA, quando tratados com medidas preventivas e terapêuticas quebram essa associação ao promover reequilíbrio do metabolismo

Palavras Chave: Síndrome Metabólica; Doença de Alzheimer; Doenças Neurodegenerativas



Abstract: INTRODUCTION Alzheimer's disease (AD) is characterized by progressive cognitive loss coupled with age-related functional impairment. Its two major brands are β -amyloid plaques and neurofibrillary tangles. There is strong evidence for a relationship between Metabolic Syndrome (MS) and AD. Both pathologies are quite prevalent and dependent on aging. OBJECTIVE The present study seeks to understand the role of the metabolic syndrome in the pathophysiology of Alzheimer's disease and to describe preventive and therapeutic interventions. METHODOLOGY The review was made based on the search for scientific articles in the electronic databases PUBMED and Web of Science, using the descriptors "Alzheimer's Disease", "Metabolic Syndrome" DISCUSSION MS is a metabolic breakdown

with the potential to damage insulin signaling in the brain, causing insulin resistance, inhibiting β -amyloid clearance and its accumulation, which generates neuroinflammation. In addition, it induces a prothrombotic state with ischemic effects, resulting in oxidative stress and neuroinflammation and progressive local brain atrophies. The components of the metabolic syndrome are related to AD, exacerbating neuroinflammation and insulin resistance. Preventive and therapeutic measures aiming at the MS are promising. CONCLUSION From the analyzes developed in this study, different relationships between the components of MS and AD are perceived, the first being possible causes and / or effects of the second. Since insulin resistance plays a major role in the initiation and perpetuation of cognitive impairment in AD. Fur-



thermore, the components of MS associated with AD, when treated with preventive and therapeutic measures, break this association by promoting rebalancing of the metabolism.

Keywords: Metabolic Syndrome; Alzheimer's Disease; Neurodegenerative Diseases

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é o tipo de demência mais prevalente, refere-se como declínio cognitivo progressivo aliado a prejuízo funcional associado à idade. Foi descrito primeiramente por Alois Alzheimer no ano de 1906, em uma paciente com distúrbio cognitivo, desorientação, delírios e outras traços de comportamento, além da avaliação neuropatológica – após a morte da paciente - mostrar atrofia ce-

rebral difusa e mudanças particulares grupo de células do córtex. As duas identidades moleculares de definição da doença são o peptídeo beta amilóide encontrado em forma de placas, chamadas de placas beta-amiloides, e a proteína tau fosforilada formando emaranhados neurofibrilares (Gomez et al., 2018).

Por outro lado, a síndrome metabólica (SM) caracteriza-se por um conjunto de cinco condições, definidas como fatores de risco para doenças cardíacas, diabetes e acidente vascular encefálico (AVE). Seu diagnóstico é obtido a partir da confirmação da presença de três ou mais dos fatores de risco, os quais são: (1) glicemia aumentada; (2) níveis baixos de colesterol HDL; (3) aumento dos níveis de triglicérides; (4) grande circunferência abdominal; (5) hipertensão arterial sistêmica. Por causa



de sua contribuição para a hiperglicemia, a resistência à insulina tem explicado a maior parte, se não toda, a fisiopatologia desta síndrome que resulta em distúrbios endócrinos e microvasculares adversos, devido ao impacto de seus componentes sobre o estresse oxidativo, inflamação crônica e desequilíbrio metabólico (Wang et al., 2020).

A crescente de estudos clínicos e experimentais sugerem diferentes associações entre síndrome metabólica e doença de Alzheimer, ainda mais quando se analisa a prevalência dessas patologias, com elevada dependência do envelhecimento. Ademais, fatores genéticos e ambientais estão relacionados a manifestação destas patologias, sendo que dentre os fatores modificáveis estão o estilo de vida sedentário, hábitos nutricionais precários e cargas constantes de estresse (Ro-

jas-Gutierrez, 2017; Kotkowski, 2019).

Para tanto, este artigo busca esclarecer o papel da Síndrome Metabólica na fisiopatologia da Doença de Alzheimer, delineando as relações entre os componentes da Síndrome Metabólica e a fisiopatologia da Doença de Alzheimer, além de descrever intervenções preventivas e terapêuticas.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo bibliográfico de natureza básica, a partir de um corte transversal. Os artigos foram selecionados das plataformas científicas National Library of Medicine MEDLINE (PubMed) e Web of Science. O acesso a esta última base de dados deu-se por meio do Portal de Periódicos CAPES, com o uso da plataforma CAFe (Comunida-



de Acadêmica Federada). Foram utilizados os termos: “Doença de Alzheimer” e “Síndrome Metabólica” indexados nos DeCS (Descritores em Ciências e Saúde) e no MeSH (Medical Subject Headings).

Foram incluídos artigos que tratavam principalmente das relações fisiopatológicas, epidemiológicas e terapêuticas entre a Síndrome Metabólica e Doença de Alzheimer. A estratégia de busca restringiu-se a estudos publicados a partir de 2014, com artigo completo disponível em inglês. Foram selecionados artigos indexados envolvendo revisões de literatura (sistemáticas, narrativas, integrativas e metanálises) dos quais abordavam estudos observacionais (estudo de coorte, de caso controle, retrospectivos e prospectivos) e/ou experimentais (ensaios clínicos randomizados ou não). Após essa etapa, foi

dado início à análise da base teórica, assim como os atributos gerais e objetivos dos artigos. Posteriormente, executou-se a coleta dos dados de cada um dos textos, bem como suas metodologias, discussões e conclusões. Por fim, de acordo com as informações selecionadas, deu-se início a produção literária.

DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência e uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade entre os idosos. Existem cerca de 50 milhões de pacientes com DA em todo o mundo e este número está projetado para dobrar a cada 5 anos e aumentará para chegar a 152 milhões até 2050. (Breijyeh Z., 2020). Já a Síndrome Metabólica (SM) é definida como um conjunto de



fatores de risco cardiovascular associados à obesidade, incluindo obesidade abdominal, tolerância à glicose diminuída, hipertrigliceridemia, diminuição do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) que representam um fator de risco para a DA (Rojas-Gutierrez et al., 2017).

Os pacientes portadores da DA costumam apresentar depressão e agressividade. A DA é caracterizada por uma perda progressiva de memória, visuoespacial, linguagem e habilidades cognitivas complexas, sendo o envelhecimento o principal fator que contribui para o desenvolvimento dessa doença; todavia, a causa inicial que desencadeia a doença ainda não é conhecida. Evidências científicas demonstram que o início tardio da DA, não é o resultado de um único

evento, mas aparece devido a uma combinação de elementos de risco com a falta de elementos protetores. Com isso, um dos principais fatores de risco subjacentes à doença é a neuroinflamação, que pode ser ativada por diferentes situações, incluindo infecções patogênicas crônicas, estresse prolongado e síndrome metabólica (Sánchez-Sarasúa et al., 2020).

A sua apresentação pode iniciar-se em qualquer idade, no entanto sua maior prevalência é em pessoas com mais de 60 anos. Raras formas de DA de início precoce estão relacionadas a causas genéticas, como por exemplo mutações nos genes da Proteína Precursora Amilóide (PPA) e Presenilina (PSEN1/2). Por outro lado, A DA de início tardio e esporádico, que é a mais comum, é multifatorial, tendo como fator genético principal variações alé-



licas dos genes da Apolipoproteína E (APOE), sendo a variante alélica E4 a mais prevalente em pacientes com DA. Além disso, evidenciam-se como fatores não genéticos: idade, doença vascular, lesão traumática cerebral, fatores relacionados à dieta (má alimentação, deficiência de cálcio, obesidade, diabetes), disfunção do sistema imune, mau funcionamento mitocondrial, exposição a metais (principalmente zinco e cobre) e infecção (vírus, bactéria, fungos). Desse modo, mudanças no estilo de vida são essenciais para reduzir o impacto dos fatores modificáveis para diminuir o risco de DA (Armstrong, 2019).

O diagnóstico da DA ocorre geralmente tarde no processo da doença, pois os sintomas e sinais para diferenciar de outras demências apresenta-se em graus de bastante comprometimento. O estabelecimento do quadro

clínico divide-se em três amplos períodos: pré-clínica, comprometimento cognitivo leve (CCL) e a demência de Alzheimer. De acordo com a hipótese da cascata amiloide, a fase pré-clínica começa muitos anos antes da apresentação dos sintomas, com amiloidose cerebral assintomática, e posterior manifestações sutis de dano cognitivo e aumento de alguns biomarcadores como a proteína tau no líquido cefalorraquidiano (LCR) e hipermetabolismo localizado em área cortical. No estágio de CCL, ocorre prejuízo cognitivo, mas sem comprometimento da autonomia e funcionalidade do indivíduo, ou seja, manifesta-se declínio nos domínios da memória, atenção, linguagem e função executiva, como fazer compras, dirigir por um caminho que era comum. Os escores dos testes cognitivos revelam-se entre 1 e 1.5 abaixo do ideal para



sua idade e nível educacional (Hane et al., 2017).

Nesse contexto, a demência de Alzheimer é diagnosticada por estabelecimento de sintomas cognitivos e comportamentais inexplicados, os quais interferem funcionalmente do paciente, detectados através dos testes cognitivos, tais como o Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ou Mini-Mental Status Examination (MMSE). Deve-se identificar um prejuízo em pelo menos dois dos seguintes domínios: capacidade de lembrar-se de novas informações, raciocínio, percepção visoespacial, linguagem e personalidade ou comportamento. Geralmente, sintomas amnésicos são os primeiros a se manifestarem, seguidos por sintomas de deficiências de linguagem e de percepção visoespacial. Biomarcadores como os níveis de Abeta no LCR e PET

scan são métodos auxiliares para o diagnóstico, sendo o MMSE e o MoCA bastante sensíveis, específicos e confiáveis para uso clínico (Weller et al., 2018).

A fisiopatologia da DA consiste na formação e agregação das chamadas placas beta-amiloides, derivadas de oligômeros fibrilares tóxicos de Abeta originados da clivagem da proteína precursora de amilóide (PPA), uma proteína transmembrana encontradas em terminações nervosas de vários tecidos, a qual é substrato para as enzimas alfa-secretase e beta-secretase. A clivagem da PPA pela alfa-secretase ocorre no domínio extracelular, resultando na formação do peptídeo solúvel p3 após clivagem intracelular. Por sua vez, a clivagem da PPA pela beta-secretase resulta na formação do peptídeo insolúvel beta-amiloide, após a clivagem do fragmento C-termi-



nal CTF β no lado de dentro da membrana pela enzima γ -secretase. Os peptídeos beta-amiloides formam agregados e aderem-se a receptores alfa-amino-3-hidroximetil-5-4-isoxazol propiônico (AMPA) e canais de cálcio, aumentando o influxo e níveis intracelulares de cálcio indutores de apoptose das células neuronais e morte celular (Abeysinghe et al., 2020).

Paralelamente a isso, esses agregados induzem resposta inflamatória e a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), especialmente quando ligados a íons de cobre. Por conseguinte, essas EROs causam peroxidação de lipídeos de membranas de células neuronais, acarretando mal funcionamento de transportadores de glicose e canais ATPases. O Estresse oxidativo resultante, leva a distúrbios no metabolismo e homeostase celular de íons

e apoptose celular. Além disso, o acúmulo de placas beta-amiloides desencadeia a hiperfosforilação da proteína tau, a qual é uma proteína estrutural associada ao citoesqueleto de neurônios. O resultado é o dobramento errado da proteína tau e a formação de emaranhados neurofibrilares (ENF) levando ao prejuízo da comunicação entre neurônios e a morte neuronal (Rojas-Gutierrez et al., 2017).

Portanto, a progressão neuropatológica na DA é marcada pelo acúmulo anormal das proteínas tau e amiloide no cérebro. Nesse ínterim, crescente número de estudos sugerem que fatores de risco vascular envolvendo a SM estão associados com essa acumulação beta-amiloides, principalmente quando se associa a obesidade central, diabetes (resistência à insulina), níveis de colesterol (dislipidemia) e



HAS (Gomez et al., 2018).

DOENÇA DE ALZHEIMER E SÍNDROME METABÓLICA

A Síndrome Metabólica (SM), antigamente definida como “síndrome da resistência à insulina”, é um conjunto de componentes metabólicos e fisiológicos comprovadamente decorrentes principalmente da supernutrição e de um estilo de vida sedentário. Essa condição consiste de uma composição variável de alguns componentes geralmente aceitos, os quais são: obesidade central, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS). A SM é um desarranjo metabólico sistêmico do organismo, que pode danificar a sinalização insulínica no cérebro através de interações bioquímicas (Nasoohi et al., 2018).

Assim, a resistência à

insulina e consequente hiperinsulinemia, inibem os mecanismos de remoção de beta-amilóide, levando à sua acumulação. Como resultado, a deposição de beta-amilóide gera neuroinflamação, que por sua vez potencializa a resistência à insulina no sistema nervoso central, contribuindo para a gênese e progressão de danos cognitivos (Hooshmand et al., 2019).

Em vista disso, há uma estreita relação entre SM e doenças neurodegenerativas, principalmente a Doença de Alzheimer (DA). Um dos principais fatores nessa ligação é a resistência à insulina no cérebro, provocada por distúrbio na sinalização da insulina e no metabolismo da glicose. Ainda mais, ocorre disfunção endotelial e agregação plaquetária como resultado da hiperlipidemia e hiperglicemia, causando estado de hipercoagulabilidade



com prejuízo da fibrinólise, induzindo estado pró-trombótico. Por conseguinte, ocorre contínua produção de coágulos de fibrina oclusivos, produtos da interação β -amiloide-fibrinogênio seguido pelo estado de hipofibrinólise, levando a dano vascular, morte neuronal e neurodegeneração, explicando assim a sobreposição entre a SM e DA (Ali et al., 2020).

Nessa perspectiva, a síndrome metabólica é caracterizada pela formação de depósitos de agregados proteicos insolúveis, neuroinflamação, estresse oxidativo, resistência neuronal a insulina, progressiva resistência à insulina, dessensibilização e amiloidose β -amiloide no cérebro, além de efeitos isquêmicos diretos (Campos-Peña et al., 2017).

Diversos estudos têm indicado a associação entre SM e DA. Em um estudo retrospectivo

foi demonstrado que a DA com síndrome metabólica está associada a crescente declínio cognitivo, além de prejuízo no domínio do afeto. As principais características afetadas no domínio cognitivo, foram o da função discriminativa e atenção. Corroborando, assim, o conhecimento de que a SM é um fator de risco para Doença de Alzheimer. (Hishikawa et al., 2016). Outrossim, Atti et al., encontraram que a SM aumenta o risco de DA quando há exposição prolongada a esse distúrbio metabólico, além de aumentar o risco de progressão, em pacientes com comprometimento cognitivo leve, para demência. Em outro estudo de metanálise foi encontrado que a SM prediz um risco maior de demência por todas as causas em pessoas com comprometimento cognitivo leve (Cooper et al., 2015).



RESISTÊNCIA À INSULINA E DOENÇA DE ALZHEIMER

Fisiologicamente a insulina se liga aos seus receptores, chamado de receptores de insulina (IR), e desencadeia a intrínseca atividade da tirosina cinase do receptor. Os IRs ativados fosforilam membros de uma família de proteínas adaptadoras chamada de substratos do receptor de insulina (IRS), contendo quatro tipos, que sofrem fosforilação nos resíduos de tirosina. As proteínas IRS funciona como uma ponte que acopla a estimulação dos IRs aos seus efetores seguintes, tais como PIK3 (Phosphoinositide 3-kinases), AKt ou Proteína quinase B e mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex), os quais permitem a reprogramação metabólica e transcricional da célula (De Felipe et al., 2014).

É importante saber que

os IRS podem ser fosforilados também em seus resíduos de serina, ocasionando dissociação do IR e diminui a fosforilação em resíduos de tirosina, sendo que ocorre equilíbrio entre a fosforilação em resíduos de tirosina e serina. Por outro lado, o TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) é uma citocina, cuja sinalização aberrante, leva a ativação da cinase de stress JNK (c-Jun N terminal kinase), a qual fosforila IRS-1 nos resíduos de serina, bloqueando a sinalização intracelular da insulina e causando resistência periférica. Deste modo, sugere-se que proteínas β -amilóide induz a ativação aberrante da via TNF- α /JNK a consequente inibição de IRS-1. Para tanto, essa hipótese torna-se mais relevante pelo fato de achados de IRS-1 fosforilada em resíduos de serina e JNK ativada em cérebros de pacientes com DA post mortem (De Felipe



et al., 2014).

Outra possibilidade sugerida da relação entre DA e resistência à insulina é a de que ocorre o recrutamento da TX-NIP (Thioredoxin-interacting protein), a qual inibe a atividade do sistema antioxidante TRX (Thioredoxin), agindo como um mediador do estresse oxidativo. O recrutamento dessa proteína ocorre em resposta a metabólitos tóxicos na circulação, tanto diretamente em resposta à hiperglicemia, como pela sobrecarga de espécies reativas de oxigênio. Nesse ínterim, crescente número de estudos colocam o estresse oxidativo como a via prejudicial em diversas doenças neurodegenerativas como DA ou Doença de Parkinson. Portanto, sugere-se que a resistência insulínica cerebral é desencadeada por estresse oxidativo e neuroinflamação e se perpetua através da hiperglice-

mia induzida por ela. Como consequência, a resistência insulínica no cérebro está relacionada à atrofia progressiva de regiões encefálicas envolvidas na progressão da DA (Nasoohi et al., 2018).

Outrossim, sugere-se que a resistência à insulina e consequente hiperinsulinemia, inibem os mecanismos de clearance de beta-amilóide, o que causa a sua acumulação. Como consequência, a deposição de beta-amilóide gera neuroinflamação, que por sua vez potencializa a resistência à insulina no sistema nervoso central, contribuindo para a gênese e progressão de danos cognitivos (Hooshmand et al., 2019).

HIPERGLICEMIA E DOENÇA DE ALZHEIMER

Um importante processo que se torna disfuncional na



Doença de Alzheimer (DA) e no Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) é o metabolismo da glicose. A glicose é normalmente a principal fonte de energia para o cérebro e é metabolizada em ATP através da glicólise, do ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) e da cadeia de transporte de elétrons (ETC). A glicose entra no cérebro a partir da vasculatura por meio de transportadores de glicose altamente eficientes e requer insulina para uso celular ideal. A hiperglicemia causa resistência à insulina através de múltiplas vias. Embora o tecido cerebral seja provavelmente exposto a níveis muito baixos de glicose no líquido cefalorraquidiano (LCR), os valores neste elevam-se muito, na vigência de uma doença metabólica, e transmitem a hiperglicemia para as células do SNC (Nasoohi et al., 2018).

Como consequência, a ativação de AKt (murine thymoma viral oncogene homolog 1) ligada à acumulação intracelular de ceramida é o mecanismo primário proposto. A AKt é uma serina/treonina quinase também denominada de proteína quinase do tipo B (PKB), que apresenta função na regulação de vias de captação de glicose. A glicose intracelular medeia a resistência à insulina em condições de hiperglicemia através do aumento dos transcritos da TXNIP (Thioredoxin Interacting Protein), que é uma reguladora do estado oxidativo celular em resposta a nutrientes. Ela é super expressada em resposta à hiperglicemia (Nasoohi et al., 2018).

OBESIDADE CENTRAL E DOENÇA DE ALZHEIMER

A obesidade central é



obtida através da circunferência da cintura, e reflete melhor a obesidade abdominal, a qual é bom preditor de demência do que a obesidade geral obtida através do índice de massa corporal (IMC) (Exalto et al., 2015).

Nesse contexto, a obesidade apresenta uma estreita correlação com a Doença de Alzheimer (DA), pois o tecido adiposo característico desta patologia, contribui para o desenvolvimento de DA através da produção excessiva de citocinas inflamatórias, fator de necrose tumoral (TNF α), adiponectina, além de interleucinas, dentre elas as IL β e IL6, e diminuição da concentração de leptina. A leptina é uma adipocina secretada pelo tecido adiposo branco (TAB) responsável pela regulação de vários processos fisiológicos incluindo o controle do apetite, do peso corporal, de funções endócrinas

e da glicemia. Em pacientes com DA ocorre disfunção no sistema da leptina, e estudos clínicos indicam que altos níveis de leptina na circulação está associado com redução na incidência de DA, assim, estuda-se a possibilidade de a leptina ser um novo tratamento potencial, como terapia de reposição, para uso na DA (Ríos et al., 2014; Luque-Contreras et al., 2014).

Ademais, a superexpressão de TNF α , tanto em tecido adiposo como no tecido cerebral, está associada a resistência à insulina e danos cognitivos. A elevação do TNF α na circulação ativa uma cascata de reações bloqueando a ativação a jusante da sinalização da insulina. De maneira similar, a superprodução de IL-6 parece ter o mesmo efeito, e ambos estão em altas concentrações em adipócitos viscerais, prevalentes na obesidade cen-



tral. Por sua vez, a IL-1 β pode inibir os transcritos dos componentes da sinalização insulínica. Por fim, a diminuição dos níveis de adiponectina prejudica a sua ação de sensibilização da via de sinalização do receptor de insulina e atenua a sua função de prevenção de inflamação (Nasoohi et al., 2018).

Paralelamente a isso, a obesidade é parcialmente responsável pelo aumento nos ácidos graxos livres (AGL), os quais inibe a enzima degradadora de insulina (EDI), essa metaloprotease é essencial para a sinalização normal da insulina e para o clearance de proteínas β -amilóides. Além disso, o tecido adiposo de pacientes obesos sofre alteração da homeostase inflamatória, o que resulta na produção de citocinas que interferem na sinalização insulínica e contribui para a progressão de danos cognitivos

associados a DA (Campos-Peña et al., 2017).

Portanto, observa-se que a obesidade como um fator de para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Nesse sentido, diversos estudos epidemiológicos e clínicos indicam que a incidência de obesidade em adultos jovens com comprometimento cognitivo está em ascensão, e tem como consequência o aumento significativo dos casos de DA (Campos-Peña. et al., 2017).

DISLIPIDEMIA E DOENÇA DE ALZHEIMER

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por aumento de triglicerídeos e diminuição da concentração de colesterol HDL (High Density Lipoproteins ou Lipoproteínas de alta densidade). Nesse sentido, estudos



demonstram que baixos níveis de HDL tanto no sangue como no líquido cefalorraquidiano, estão associados à severidade da Doença de Alzheimer (DA), e é fator de risco para o seu desenvolvimento. Enquanto foi encontrado que altos níveis de HDL em pacientes idosos está associado a diminuição do risco de DA. Ainda não há clareza sobre o mecanismo pelo qual a dislipidemia está associada ao aumento do risco de DA, mas estudos genéticos indicaram o alelo 4 de ApoE (ApoE4), como proteína chave no metabolismo lipídico, sendo, portanto, a ligação entre colesterol e DA, sugerindo hipercolesterolemia como fator de risco para DA. Pois, aumento de colesterol pode estimular a PPA e aumentar a produção e agregação de β -amiloide que, por sua vez, estimula a hiperfosforilação e acumulação da proteína tau, formando emara-

nhados neurofibrilares, os quais desencadeiam a neuropatia da DA (Ríos et al., 2014).

Uma segunda possibilidade de explicação da relação entre dislipidemia e DA, está no fato de o tecido adiposo visceral ser um órgão metabolicamente ativo e colonizado por células inflamatórias, sendo assim secretora de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6 (Interleucina 6) e TNF- α (Tumour Necrosis Factor alpha). Essas citocinas, além de induzirem resistência à insulina e estado inflamatório de baixo grau, podem atravessar a barreira hematoencefálica, resultando em neuroinflamação e subsequente neurodegeneração. Como consequência, a elevada inflamação induz acelerada deposição e diminuição do clearance β -amiloide, isso desencadeia a polimerização da proteína tau. Concomitante a isso, os AGL provocam estresse



oxidativo mediado pela astrogliã, aumentando a fosforilação da proteína tau (Rojas-Gutierrez et al., 2017).

Nesse contexto, estudos demonstram a existência de inflamação crônica de baixo grau, denominado “inflamming”, que está associada ao envelhecimento e é induzida por citocinas pró-inflamatória. Isso ocorre devido a mudança de perfil anti-inflamatória para inflamatório dos constituintes do tecido adiposo desses indivíduos, denotando desequilíbrio desses componentes. Essa inflamação crônica pode levar ao dano tecidual, degeneração e fibrose, além de ser comumente encontrada em pacientes com síndrome metabólica, produzindo constantes agentes inflamatórios detectados também em pacientes com DA. Sendo por isso estudada como pró-dromo ou fator de exacerbação para o de-

envolvimento de DA (Atti et al., 2019).

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DOENÇA DE ALZHIRER

A definição de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é dada pela persistente pressão arterial sistólica igual ou acima de 140 mmHg e diastólica igual ou menor que 90 mmHg. Crescentes evidências têm demonstrado associação entre HAS e aumento do risco de estabelecimento da Doença de Alzheimer (DA). No entanto, o mecanismo dessa interação ainda não está claro. Uma das possibilidades envolve o sistema renina-angiotensina, que é uma cascata hormonal possuidora de importante função no controle homeostático da pressão arterial, tendo a angiotensina II como principal ator na disfunção



tecidual, principalmente através do receptor de angiotensina tipo 1 (Ríos et al., 2014).

Assim, a elevada atividade desse receptor está associada a hipertensão, insuficiência cardíaca, isquemia cerebral, respostas anormais ao estresse, danos à barreira hematoencefálica e inflamação. Desse modo, a angiotensina II aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio, além de atenuar o aumento do fluxo sanguíneo cerebral induzido por atividade neuronal e por vasodilatadores dependentes de endotélio. Para tanto, tem-se demonstrado benefícios do uso de bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRAs) no tratamento de danos cognitivos associados a DA, doença vascular, síndrome metabólica e outras doenças neurodegenerativas. Além disso, também tem demonstrado que alguns BRAs atuam na pre-

venção da deposição β -amiloide no cérebro e atenua danos cognitivos em modelos de DA. Inibidores da enzima conversora de angiotensina tem mostrado benefício de reduzir o risco de DA, apenas na ausência da variante alélica ApoE4 (Luque-Contreras et al., 2014).

Outra possibilidade consiste em estudos, que sugerem a HAS como causa de disfunção endotelial, microsangramentos no encéfalo, morte neuronal, remodelamento de vasos e dano a barreira hematoencefálica, mudanças essas que possuem como consequência o início e progressão de comprometimentos cognitivos. Isso acontece devido a deposição β -amilóide na vasculatura cerebral, a qual gera redução no fluxo sanguíneo e consequente diminuição de substratos energéticos. Apesar de suas bases moleculares serem pouco elu-



cidas, tem-se descoberto que esses depósitos amiloides levam a perturbação de vias de sinalização, dentre as quais está a cascata PKC. Como consequência, ocorre danos a morfologia vascular que induz eventos isquêmicos e acidente vascular cerebral (AVC) que, em contrapartida, desencadeia a liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs), as quais provocam dano e disfunção endotelial. Células endoteliais danificadas são importantes pólos de atração de células inflamatórias e geração de mais EROs, causando desequilíbrio de sinais vasoativos, tais como endotelina, angiotensina e prostaglandinas que aumentam a resistência vascular. (Campos-Peña et al., 2017).

INTERVENÇÕES PREVENTIVAS E TERAPÊUTICAS

Apesar de as comorbi-

dades associadas à Doença de Alzheimer (DA) tornar seu o tratamento desafiador, elas também apresentam opções terapêuticas, e vários estudos clínicos sugerem que algumas drogas, visando o tratamento da Síndrome Metabólica (SM), poderia ser benéfico em pacientes com DA, induzindo melhorias nas funções celulares e comportamentais (De la Monte, 2017).

Nesse sentido, estudos clínicos descrevem evidências de que a Metformina previne deterioração neuronal e complicações neurológicas. A metformina é uma droga hipoglicemiante, que atua principalmente inibindo a gliconeogênese, promovendo a recaptção de glicose e aumentando a sensibilidade à insulina.

Não se sabe o mecanismo pelo qual o seu efeito neurológico é mediado, porém pesquisadores sugerem que o efeito hipoglice-



mianete, em pacientes idosos com resistência à insulina e DA, induz neuroproteção. Também, estudos com modelos animais para estudar DA, demonstraram que o tratamento crônico com metformina reduz os níveis de β -amilóide, além da morte neuronal ser menor do que em modelos que não receberam a droga (Kuan et al., 2017).

A via de sinalização de insulina também tem sido alvo de vários estudos de intervenção em pacientes com DA, tendo atualmente como um importante agente estudado com esse propósito a insulina intranasal (Lee J.H. et al., 2018). Para tanto, sugere-se que o tratamento com insulina intranasal tem potencial de promover melhora de comprometimento cognitivo e memória em pacientes com distúrbios metabólicos relacionados ao sistema nervoso central (Lee et al., 2016).

Além disso, as incretinas e os seus análogos têm comprovadamente potencial neuroprotetor, melhorando a plasticidade sináptica, proliferação celular, memória, além de reduzirem a formação de placas β -amilóide, estresse oxidativo e neuroinflamação. (De la Monte, 2017). Em relação ao potencial terapêutico das estatinas contra DA, a questão parece controversa. Fármacos como a sinvastatina demonstraram melhorar déficits de memória somente em altas doses para um pequeno grupo, enquanto em baixas doses e em um grupo maior, não houve melhora da função cognitiva (Sánchez-Sarasúa et al., 2020).

Paralelamente a isso, medicamentos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), bloqueadores do receptor de an-



giotensina 2 (BRAs) e inibidores diretos da renina (IDR) tem demonstrado variáveis graus de proteção para aspectos de cognição e demência. Os BRAs são os que mais indicam bons resultados, sendo usados para melhorar desordens degenerativas e aumentar a qualidade de vida de pacientes com DA (Iadecola et al., 2019).

Outros medicamentos, como, por exemplo, os tiazolidinedionas também são estudados. Os tiazolidinedionas são agonistas do PPARs (Peroxisome-proliferator activated receptors), os quais possuem efeito neuroprotetor, inibindo a neuroinflamação, reduz a acumulação de β -amilóide, promove a maturação de oligodendrócitos e auxilia na manutenção da função cognitiva. Estudos clínicos demonstram que pacientes com prejuízo cognitivo da DA em estágios iniciais,

podem ser beneficiados a longo prazo com essa medicação, principalmente em relação ao domínio da memória (Rojas-Gutierrez et al., 2017).

Antioxidantes e anti-inflamatórios também são opções terapêuticas em pacientes com desordens metabólicas e DA. Estudos epidemiológicos demonstram que pacientes com obesidade e diabetes tipo 2, os quais receberam tratamento com antioxidantes ou anti-inflamatórios apresentaram baixo risco de comprometimento cognitivo ou DA (Walker J.M. et al., 2015). McGrattan et al. Sugerem que dietas anti-inflamatórias tais como a dieta do mediterrâneo e aquelas para tratamento de HAS podem ser neuroprotetoras. Ademais, existe baixa incidência de DA entre usuários crônicos de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) (Sánchez-Sarasúa



et al., 2020).

Por fim, entende-se que apesar de aproximadamente 70% do risco de desenvolvimento de DA ser possivelmente atribuído a causas genéticas, fatores adquiridos aumentam o risco de DA. Assim sendo, medidas protetoras devem ser tomadas, dentre elas pode-se citar a reserva cognitiva, a qual pode ser subdividida em modelo de reserva cerebral e modelo de reserva cognitiva, a primeira envolve a quantidade de substrato neural disponível, enquanto a última refere-se à capacidade utilizar a rede cerebral nas diferentes condições, incluindo dano cerebral. Esse fator é influenciado pelo nível de escolaridade, atividades ocupacionais e de lazer, atividades físicas, e integridade de sua rede de relacionamentos. A atividade física também é um fator protetor, reduzindo o risco de DA em

aproximadamente 45 % (Silva et al., 2019; Crous-Bou et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir de análises fundamentais de publicações científicas, certifica-se, no presente estudo que embora os mecanismos exatos subjacentes à conexão entre Síndrome Metabólica e Doença de Alzheimer permaneçam incertos, a resistência à insulina, a deposição beta-amiloide, o estado pró-trombótico e o estresse oxidativo induzido, além do “inflamming” relacionado ao envelhecimento, são pontos importantes na relação entre os componentes da síndrome metabólica e Doença de Alzheimer. Nesse contexto, os componentes da Síndrome Metabólica constituem possíveis efeitos e/ou fatores da Doença de Alzheimer.

A Doença de Alzheimer não tem cura, no entanto, a in-



fluência da Síndrome Metabólica sobre essa doença neurodegenerativa pode ser interferida através do controle dos distúrbios metabólicos associados, porque são condições tratáveis com sucesso, quebrando assim a força dessa associação. Para isso, existem terapias atuais aprovadas, e algumas em estudo, porém é necessário que se continue trabalhando no desenvolvimento de novas medidas de prevenção e terapias, com foco em promover o reequilíbrio do metabolismo de pacientes com Doença de Alzheimer, e desse modo alcançar bons resultados clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abeyasinghe, A.A.D.T, et al. (2020), “Alzheimer’s Disease; a Review of the Pathophysiological Basis and Therapeutic Inter-

ventions”, *Life Sciences* 256.

Ali, Abuzer, et al. (2020), “Deciphering the Role of Wnt Signaling in Metabolic Syndrome-Linked Alzheimer’s Disease”, *Molecular Neurobiology* 57.1 : 302-14.

Armstrong, Richard A. (2019), “Risk Factors for Alzheimer’s Disease”, *Folia Neuropathologica* 57.2 : 87-105.

Atti, Anna Rita, et al. (2019), “Metabolic Syndrome, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies”, *American Journal of Geriatric Psychiatry* 27.6 : 625-37.

Breijyeh, Zeinab; Karaman, Rafik (2020), “Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment”, *Molecules* 25,24.

Campos-Pena, Victoria, et al.



(2017), “Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer’s Disease: Is a Beta a Crucial Factor in Both Pathologies?”, *Antioxidants & Redox Signaling* 26,10 : 542-+.

Cooper, Claudia, et al. (2015), “Modifiable Predictors of Dementia in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis” ,*American Journal of Psychiatry* 172.4: 323-34.

Crous-Bou, Marta, et al. (2017), “Alzheimer’s Disease Prevention: From Risk Factors to Early Intervention”, *Alzheimers Research & Therapy* 9.

De la Monte, Suzanne M. (2017), “Insulin Resistance and Neurodegeneration: Progress Towards the Development of New Therapeutics for Alzheimer’s Disease”, *Drugs* 77.1: 47-65.

Exalto, Lieza G., et al. (2015), “The Metabolic Syndrome in a

Memory Clinic Population: Relation with Clinical Profile and Prognosis”, *Journal of the Neurological Sciences* 351.1-2: 18-23.

Gomez, Gabriela, et al. (2018), “Metabolic Syndrome and Amyloid Accumulation in the Aging Brain”, *Journal of Alzheimers Disease* 65.2: 629-39.

Hane, Francis T, et al. (2017), “Recent Progress in Alzheimer’s Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment”, *Journal of Alzheimers Disease* 57.3: 645-65.

Hishikawa, N, et al. (2016), “Cognitive and Affective Functions in Alzheimer’s Disease Patients with Metabolic Syndrome”, *European Journal of Neurology* 23.2: 339-45.

Hooshmand, Babak, et al. (2019), “Serum Insulin and Cognitive Performance in Older Adults: A



Longitudinal Study”, American Journal of Medicine 132.3: 367-73.

Iadecola, Costantino; Gottesman, Rebeca F. (2019), “Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension Epidemiology, Pathobiology, and Treatment.” Circulation Research 124.7: 1025-44.

Kotkowski, Eithan, et al. (2019), “A Neural Signature of Metabolic Syndrome”, Human Brain Mapping 40,12: 3575-88.

Kuan, Yi-Chun, et al. (2017), “Effects of Metformin Exposure on Neurodegenerative Diseases in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus”, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 79: 77-83.

Lee, Jung Hyun, et al. (2018), “Targeting Insulin for Alzheimer’s Disease: Mechanisms, Status and Potential Directions”,

Journal of Alzheimers Disease, 64: S427-S53.

Lee, Seung-Hwan, et al. (2016), “Insulin in the Nervous System and the Mind: Functions in Metabolism, Memory, and Mood”, Molecular Metabolism, 5.8: 589-601.

Luque-Contreras, Diana, et al. (2014), “Oxidative Stress and Metabolic Syndrome: Cause or Consequence of Alzheimer’s Disease?”, Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2014.

Mcgrattan, Andrea M., et al. (2019), “Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer’s Disease”, Current Nutrition Reports 8.2: 53-65.

Nasoohi, Sanaz, et al. (2018), “Metabolic Syndrome, Brain Insulin Resistance, and Alzheimer’s Disease: Thioredoxin Interacting Protein (Txnip) and Inflammasome as Core Ampli-



fiers”, *Journal of Alzheimers Disease*, 66.3 (2018): 857-85.

Rios, Juvenal A, et al. (2014), “Is Alzheimer’s Disease Related to Metabolic Syndrome? A Wnt Signaling Conundrum”, *Progress in Neurobiology*, 121: 125-46.

Rojas-Gutierrez, Eduardo, et al. (2017), “Alzheimer’s Disease and Metabolic Syndrome: A Link from Oxidative Stress and Inflammation to Neurodegeneration”, *Synapse* 71.10.

Sanchez-Sarasua, Sandra, et al. (2020), “Can We Treat Neuroinflammation in Alzheimer’s Disease?”, *International Journal of Molecular Sciences*, 21,22.

Silva, Marcos Vinícius Ferreira, et al. (2019), “Alzheimer’s Disease: Risk Factors and Potentially Protective Measures”, *Journal of Biomedical Science*, 26.

Walker, Jennifer M.; Harrison,

Fiona E. (2015), “Shared Neuropathological Characteristics of Obesity, Type 2 Diabetes and Alzheimer’s Disease: Impacts on Cognitive Decline”, *Nutrients* 7.9: 7332-57.

Wang, Helen H., et al. (2020), “Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome”, *Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition*, 23.3: 189-230.

Weller, Jason; Budson, Andrew (2018), “Current Understanding of Alzheimer’s Disease Diagnosis and Treatment”, *F1000Research* 7: 1161



**REFLEXOS SOCIAIS E METODOLOGICOS NA
EVOLUÇÃO DA NEUROLOGIA E A ATUAL SITUA-
ÇÃO DESTA ÁREA MÉDICA NO BRASIL**

**SOCIAL AND METHODOLOGICAL REFLEXES IN
THE EVOLUTION OF NEUROLOGY AND THE CUR-
RENT SITUATION OF THIS MEDICAL FIELD IN
BRAZIL**

Kevin Steven Philippart¹

Leticia Sayuri Shiraishi²

Lucas Domingos Ribeiro³

Luciana Ventura Tauyr⁴

Marcos Tadeu Guardia Júnior⁵

Nathalia Espirito Santo Campos⁶

Resumo: O objetivo deste arti- estudos por todo o mundo até a
go é analisar a evolução da neu- separação do corpo orgânico e
rologia diante do decorrer dos corpo mental, formalizando em

1 Acadêmico da Faculdade de Medicina da UNINOVE - Univer-
sidade Nove de Julho, São Paulo - SP, Brasil

2 Acadêmica da Faculdade de Medicina da UNINOVE - Univer-
sidade Nove de Julho, São Paulo - SP, Brasil

3 Acadêmico da Faculdade de Medicina da UIT - Universidade
de Itaúna, Itaúna - MG, Brasil

4 Acadêmica da Faculdade de Medicina - FACERES, São José do
Rio Preto - SP, Brasil

5 Acadêmico da Faculdade de Medicina - FACERES, São José do
Rio Preto - SP, Brasil

6 Acadêmica da FCMMG - Faculdade de Ciências Médicas de
Minas Gerais - MG, Brasil



uma nova visão de tratamento médico na neurologia e assim, também, buscar atualizar a situação atual desta área de estudo da medicina moderna no Brasil. A metodologia utilizada foi a busca por artigos, livros e arquivos datados que informassem como essa evolução ocorreu, descritiva e historicamente. E a conclusão retirada da presente revisão foi que a neurologia e psiquiatria são muito íntimas, e o progresso do reconhecimento do paciente como um ser holístico ao tratá-lo está relacionado a essas duas áreas médicas.

Palavras chaves: Neurologia. História. Reflexos.

Abstract: The objective of this systematic review article is to analyze the evolution of neurology in the face of studies throughout the world until the separa-

tion of the organic body and the mental body, formalizing a new vision of medical treatment in neurology and also update the current situation of this study area of modern medicine in Brazil. The methodology used was the search for articles, books and data archives that reported how this evolution occurred, descriptively and historically. And the conclusion drawn from the present review was that neurology and psychiatry are very close areas, and the progress in recognizing the patient as a whole in medical treating is closely related to these two medical areas.

Keywords: Neurology. History. Reflexes.

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso, nos animais, é responsável por estabelecer a conexão entre o meio



externo (ambiente) e o interno (ser vivo). Nesse processo, o cérebro tem um papel fundamental na consciência e nas informações que chegam dos órgãos sensoriais e no processamento dessas mensagens. É o encéfalo que comanda as respostas voluntárias e involuntárias, fazendo com que o indivíduo atue no ambiente.

Contudo, o cérebro nem sempre foi considerado o centro de comando do corpo, antigas civilizações já ponderaram que o coração pudesse ser o grande chefe. Com o passar do tempo, e a evolução nos estudos da anatomia e fisiologia, reconhecemos a importância do cérebro.

Com isso, o ser humano sentiu a necessidade de compreender melhor o funcionamento do seu corpo, buscando ao longo da história avançar cada vez mais nos estudos em anatomia e fisiologia. Diante dessas pesqui-

sas surgiu a neurologia, uma especialidade médica de alta complexidade, que tem por finalidade estudar e tratar os distúrbios estruturais do sistema nervoso.

Diante deste contexto, principalmente, em virtude do aumento de doenças neurológicas na população mundial e devido à sua complexidade em geral, o interesse pela neurologia tem tomado proporções maiores. Assim, torna-se evidente a necessidade de revisar a história dessa especialidade, pois a evolução histórica da neurologia, conta com inúmeras descobertas e avanços de vários pesquisadores da área básica, médicos e neurocientistas. Além de entender melhor os reflexos sociais que o desenvolvimento dessa ciência pode trazer à nossa sociedade.

A EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA NEUROLOGIA NO MUN-



DO

No período pré-histórico, há registros arqueológicos que sugerem que nossos ancestrais dessa época já entendiam que o encéfalo era vital para a sobrevivência. Pois, crânios de hominídeos, que datam um milhão de anos atrás, apresentam traumatismos cranianos fatais, possivelmente causados por outro hominídeo.

No Egito Antigo, o coração era considerado o centro de controle do corpo, sede do saber e da inteligência, por isso, após a morte, esse órgão era preservado e mantido intacto durante a mumificação para que fosse carregado para outra vida. Por outro lado, o cérebro era removido pelas narinas com a ajuda de um gancho e descartado. Esse pensamento persistiu até a época de Hipócrates (460 a.C.-377 a.C.), médico na Antiga Grécia.

Na Grécia Antiga, até o século V a.C., quando observamos a tradição oral dos poemas de Homero (850 a. C.), percebemos que eles acreditavam que a mente humana estava fracionada em diferentes partes do corpo. Contudo, depois do século V a.C., o pensamento grego se divergiu em duas correntes distintas: uma que centralizou a mente no coração e outra no cérebro. Nessa primeira divisão, os adeptos entendiam que a mente se localizava no coração e o cérebro era apenas um resfriador do sangue, um seguidor dessa ideia era Aristóteles, que a partir de observações tirou essa conclusão, por o coração acelerar em momentos de medo ou euforia. Por isso, o filósofo empirista julgava que a inteligência estava no coração. Na segunda divisão, os seus seguidores concluíram que o encéfalo era a principal sede da



inteligência, além das sensações. O principal adepto dessa segunda corrente era o Hipócrates, no entanto, essa visão não foi muito aceita. A partir desse momento começa os estudos da neurociência, apesar de ainda não ser assim nomeada.

Com o nascimento de Jesus Cristo e a difusão do Cristianismo, houve a desaprovação da dissecação de cadáveres, pois era considerado um sacrilégio.

No Império Romano, como não era permitido a dissecação de cadáveres humanos, Galeno (129-199), médico dos gladiadores, dissecou apenas animais e observou através dos ferimentos dos gladiadores o funcionamento dos órgãos. Assim, o médico criou sua teoria, a doutrina ventricular, que reconhecia as localizações das funções mentais nos ventrículos cerebrais. Galeno propôs, também, que o cérebro

devia receber sensações e o cerebelo, controlar os músculos. Pois, ele percebeu que o cérebro era uma massa mais macia que o cerebelo, e para a memória ser formada, as sensações deveriam ser moldadas no encéfalo. Já os movimentos, ele deduziu que seria no cerebelo, por observar que seu interior era oco, e nesses espaços vazios, denominados de ventrículos, de onde fluíram os nervos e existiam os humores (fluidos) responsáveis pelos movimentos do corpo.

A Idade Média, ao contrário do que se pensa, não foi um período improdutivo para a ciência. Houve grande progresso da astronomia, pois era incentivada pela Igreja, já que acreditavam que era uma forma de se aproximarem de Deus. Todavia, a grande maioria dos estudiosos ainda não entendiam a importância do cérebro. O filósofo inglês



Henry More (1614–1687) chegou a alegar que o cérebro seria uma “substância úmida e desestruturada” que não seria capaz de abrigar o complexo funcionamento da alma.

No Renascimento, temos o crescimento do racionalismo e o declínio da influência do dogmatismo religioso. Com isso, há a revalorização do corpo humano e os estudos de anatomia são impulsionados. As grandes contribuições na anatomia nesse período são devido aos estudos dos artistas, Leonardo Da Vinci (1452-1519) e Michelangelo (1475-1564), que dissecavam os cadáveres humanos com a justificativa de estudar anatomia para melhorar as suas obras. Nessa época já se conhecia muito sobre o sistema circulatório, intestino e músculos, no entanto o estudo sobre a anatomia do encéfalo teve pouca evolução. Sendo a

doutrina ventricular de Galeno, persistente por quase 1500 anos, reforçada nesse período histórico devido a construção de aparelhos mecânicos hidráulicos, que transformava a energia hidráulica em energia mecânica, dessa forma os ventrículos através de nervos poderiam, como os aparelhos mecânicos hidráulicos, bombear os humores e movimentar os membros. René Descartes(1596-1650), foi um grande adepto dessa doutrina, apesar disso, ainda acreditava que ela não conseguia explicar todo o espectro do comportamento humano, ele considerava que as pessoas tinham alma e inteligência dada por Deus.

Finalmente, no século XVII, os cientistas se desfazem da doutrina ventricular e o encéfalo é devidamente dissecado e analisado. Uma grande personalidade desse período foi René Descartes, que desenvolveu a



teoria dualista sobre o Homem. Com essa teoria Descartes conseguiu estudar o corpo humano sem comprometer a alma, pois a sua teoria afirmava que corpo e alma eram distintos. Assim, no fim desse século, a neurociência teve grandes avanços. Descobrimos que o sistema nervoso era dividido em sistema nervoso central e sistema nervoso periférico, que o cérebro possuía a substância cinzenta e substância branca, sendo que a branca tinha a continuidade com os nervos do corpo, encaminhando as informações para a substância cinzenta, e que os músculos se movimentavam por estímulos elétricos, o que desmantelou a teoria dos fluidos. Foi nesse momento, também, que observaram os giros e sulcos na superfícies do encéfalo, que conduziu as indagações das diferentes funções que poderiam estar localizadas nos diferentes giros.

No século XIX, a psicologia estava intimamente conectada à neurologia. William James (1842-1910) era um funcionalista, materialista, pai da psicologia e autor do *Princípios da Psicologia*, seus estudos eram muito relacionados à fisiologia, ele explicava o fenômeno mental a partir do corpo. Essa linha materialista de James, posteriormente dará origem à psicologia comportamental e ao behaviorismo. Em contrapartida, Sigmund Freud (1886-1939) surge com a psicanálise, que separa o corpo e a mente, pois ele considera que o funcionamento da mente não depende do corpo. Até o final do século XIX, ainda não sabíamos do que o cérebro era constituído, pois ainda não conhecíamos uma técnica de histologia que corasse os neurônios, até Camilo Golgi (1843-1926) desenvolver uma técnica de tingimento com nitrato de prata que



permitiu identificar as células nervosas, dando um grande impulso à neurociência.

No século XX, já sendo possível visualizar os neurônios, Charles Scott Sherrington (1857-1952) enxergou a sinapse e determinou sua teoria de que o sistema nervoso era compreendido como uma rede interligada, além de também descobrir os sistemas inibitórios de movimento. Ainda no mesmo período, Ivan Pavlov (1849-1936) desenvolveu a teoria sobre o mecanismo do condicionamento clássico, que afirma que algumas respostas comportamentais são reflexos incondicionados inatos, ao passo que outras são reflexos condicionados. Com isso, o desenvolvimento da neurociência acarretou também na evolução das cirurgias no cérebro, o que facilitou o mapeamento do órgão durante uma cirurgia. E nesse cenário de

desenvolvimento da cirurgia cerebral, surge a lobotomia e a leucotomia, uma operação que retira um pedaço do cérebro que não esteja em bom funcionamento e a outra que corta as conexões entre determinadas áreas, impedindo a comunicação, respectivamente. A lobotomia fez com que tratassem epilepsia e outras doenças psíquicas como se fossem doenças do cérebro e que só tinham cura com esse procedimento. Isso gerou um grande conflito na psicologia, pois muitos psicanalistas acusaram os cirurgiões de mutilações desnecessárias, já que essas doenças eram acarretadas pela mente e não pelo cérebro.

O grande debate desses dois últimos séculos, XIX e XX, era entre os que admitiam que corpo e a mente eram uma única coisa e aqueles que separavam em duas coisas distintas. Essa divisão teve grande impacto tanto



nas ciências naturais quanto nas ciências humanas.

A neurociência moderna procura entender muito além da fisiologia e das patologias que acometem o cérebro, ela investiga a mente, a consciência, o inconsciente e o comportamento humano. Os avanços na neurociência nos permitiu entender mais sobre o homem, e evoluir em outras ciências além da medicina.

HISTÓRICO DA NEUROLOGIA NO BRASIL

O Prof. Dr. Antônio Austregésilo (1876-1961), foi uma grande personalidade na história da neurologia brasileira, foi criador da primeira escola de neurologia no país, na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, e também, dos periódicos Arquivos Brasileiros de Neurologia e de Psiquiatria, além de outras numerosas obras de neurologia,

psicologia, entre outras obras literárias. Muitos artigos científicos escritos por Austregésilo, na área de neurologia, tiveram grande impacto tanto a nível nacional quanto internacional, especialmente na França. Além de precursor da neurologia no nosso país, o Austregésilo foi também inaugurador da neurocirurgia brasileira.

Augusto Brandão Filho (1881-1957), era professor de Clínica Cirúrgica da Faculdade Nacional de Medicina da Universidade do Brasil, atual Universidade Federal do Rio de Janeiro, e também, um dos melhores cirurgiões do seu período. Ele foi o pioneiro no tratamento cirúrgico dos tumores cerebrais, nos exames neuroradiológico, na ventriculografia e na angiografia cerebral. Augusto foi um grande precursor da neurocirurgia no Brasil.



Alfredo Alberto Pereira Monteiro (1891-1961) formado pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, foi convocado pelo Antônio Austregésilo a iniciar a neurocirurgia no Brasil. Monteiro foi o primeiro professor da neurocirurgia no Brasil, impulsionando a especialidade e contribuindo com a publicação de vários trabalhos sobre o tema.

José Ribe Portugal (1876-1960), também foi indicado pelo Antônio Austregésilo para o caminho da neurocirurgia. Graduado pela Faculdade de Medicina da Universidade do Rio de Janeiro em 1927, conseguiu o cargo de Professor Assistente da Cadeira de Anatomia na mesma instituição no ano seguinte, 1928. Portugal é autor de várias publicações sobre o tema da neurocirurgia.

EVOLUÇÃO E REFLEXOS

SOCIAIS NO TRATAMENTO DOS PACIENTES NA NEUROLOGIA

O tratamento holístico de pacientes demorou a ocorrer, antes do reconhecimento da Psiquiatria, e a então separação desta da Neurologia, doenças mentais eram tratadas como doenças físicas. O tratamento médico de pessoas com desequilíbrios no pensamento e no comportamento dificilmente era visto ou registrado até a Idade Média, pois tais desequilíbrios eram tratados como *algo sobrenatural, e apenas o tratamento espiritual era possível.

No início da Idade Média, as noções de anatomia e fisiologia eram precárias, sabia-se pouco sobre a anatomia do cérebro, a teoria humoral corroborava para uma visão de fluidos corporais e a crença de que seres so-



brenaturais, assim o tratamento a partir de intervenções físicas nos “alienados” foram introduzidas. No tratamento usavam laxantes, eméticos (substâncias que induziam o vômito) e sanguessugas, pois, mesmo sem comprovação alguma da eficácia de suas técnicas e procedimentos, acreditavam que doenças mentais eram o resultado de um desequilíbrio dos líquidos corpóreos, e ao removê-los e seguindo dietas baseadas em alimentação de salada verde, água verde e leites, os pacientes teriam evolução no quadro apresentado, a partir da troca de fluidos. Na época essas pessoas eram estigmatizadas e vistas como uma vergonha para a família, pois manchavam a honra e a futuras linhas hereditárias da família, sendo escondidos da sociedade e até mesmo abandonados, sendo tratados como inúteis.

De acordo com Michel

Foucault, em A história da loucura, o início do saber sobre as doenças mentais têm origem na cultura árabe, e o primeiro hospital destinado a pacientes com problemas mentais foi criado no século VII, especificamente em 792 em Bagdá, no Iraque. Os primeiros hospitais psiquiátricos foram *criados na Europa a partir do século XV, tendo um número significativo de clínicos e internados no século XVII. O tratamento era baseado na ideia de que as perturbações mentais eram uma escolha do paciente, por isso as pessoas acometidas por essas doenças eram tratadas de formas desumanas, usavam restrições físicas, camisas de força, uso de sedativos para “acalmar” o tormento psíquico, punições físicas, entre outros métodos. Estes pacientes eram tratados por neurologistas, pois os profissionais responsáveis pelo



estudo do cérebro, ainda não havia a noção de separação mente e corpo, pensava-se que todas as doenças eram físicas e curáveis; ou seja, o homem era um objeto de estudo, que em casos de enfermidades de “mania”, como eram denominados na época, não eram observadas suas particularidades pessoais, e sim, focava-se apenas no problema em questão, sem examinar e tratar o paciente como um todo.

A relação entre a área de Neurologia e Psiquiatria historicamente são próximas, as duas do conhecimento proporcionam o estudo do cérebro, hoje de maneiras diferentes. Essa repartição de estudos proporcionou uma mudança drástica na forma de tratamento dos pacientes em geral, principalmente da maneira internalizada.

O início desse avanço na relação médico-paciente

deu-se a partir da publicação do livro “Tratado Médico-Filosófico sobre a Alienação Mental ou a mania” publicado em 1801, por Philippe Pinel, neste livro o médico francês bani tratamentos violentos recorrentes na época em relação aos pacientes de manicômios, substituindo por tratamentos de métodos mais dignos e respeitosos para com o paciente. Pioneiramente Pinel, mesmo que objetivando seus estudos para a loucura, passa a fazer uma análise dos doentes a partir de descrições densas dos enfermos, traçando caracteres físico-morais, sinais precursores que podiam levar a doenças mentais, afecções morais, delírios, declínio de crises e até lesões anátomo-clínicas. Dessa forma, o estudo de caso modificou-se indubitavelmente, pois assim em conjunto com o estudo neurológico, o estudo do objeto físico do paciente, pode



unir-se ao estudo de perspectiva psíquico-social, ressaltando que o tratamento/análise não se restringe apenas ao tratamento do objeto, e sim, um estudo de relações e trocas de tal paciente, buscando a individualidade.

O entendimento e separação das áreas após serem iniciada por Pinel, e então, estudadas durante anos, não evoluiu-se tanto, pacientes neurológicos ainda eram tratados como peças anatômicas e objetos a serem investigados e consertados. Comprovação de fato desse ocorrido foi a continuidade da lobotomia, feito por médicos da época, tratamento que seccionava a parte pré-frontal do cérebro, tanto a falta de tratamento farmacêutico, anteriormente, quanto à conservação de que o tratamento era o mais adequado, posteriormente. No Brasil, esses tratamentos eram frequentemente relatados e

estudados, como foi encontrado nos arquivos de neuro-psiquiatria de 1956, sendo não apenas indicados nos casos aos quais o paciente era analisado, e sim, nos casos aos quais a família estava disposta aos cuidados pós-tratamento, pois os efeitos colaterais como a perda de fala, convulsão constante e até mesmo tornar o paciente vegetal eram frequentes e dificilmente os efeitos prometidos, como a doçura e calma nos pacientes tratados era vista.

Assim o entendimento desse tema da neuropsiquiatria levantou a questão de que o problema não era apenas físico, e estudiosos começaram a trabalhar os estudos da psique humana.

Na busca por arquivos, a evolução desse tratamento médico pode ser vista a partir de estudos e observações feitas, principalmente, por Michel Foucault no livro “Poder Psiquiátrico” re-



ferente a um compilado de aulas dadas pelo mesmo entre os anos de 1973 e 1974. Para explicar melhor como Foucault conseguiu mudar o foco de busca na área da Neurologia a partir desse livro é necessário mencionar o conceito de “corpo neurológico”.

A primeira menção de “corpo neurológico” feita por Foucault ocorreu na aula de 30 de Novembro de 1973. Focalizado na psiquiatria, antes de mencionar o conceito, o médico considera que havia três formas de abordar os pacientes psiquiátricos até o século XIX: o interrogatório, a droga e a hipnose. A partir dessas técnicas os médicos podiam internalizar seus pacientes e poder conhecer e controlá-los:

“Logo, vocês vêm definir-se, ou antes, aparecer nessa hipnose, tal como ela é agora aceita, esse cé-

lebre corpo do doente que estava até então ausente da prática psiquiátrica. A hipnose é o que vai efetivamente possibilitar intervir no corpo, não simplesmente no nível disciplinar dos comportamentos manifestos, mas no nível dos músculos, dos nervos, das funções elementares. Por conseguinte, a hipnose é uma nova maneira, muito mais aperfeiçoada, muito mais extremada que o interrogatório, de o psiquiatra dominar efetivamente o corpo do doente, ou antes, é a primeira vez que o corpo do doente, em seu detalhe de certo modo funcional, vai enfim se encontrar ao alcance do psiquiatra” FOUCAULT, M. O Poder Psiquiátrico, p. 372.

Em conformidade com



Foucault, a partir então da hipnose e interrogatório é possível transmutar o doente e percebê-lo de outra maneira, separando o corpo orgânico da mente:

“Vocês estão vendo que temos aí os elementos a partir dos quais vão poder se constituir, ou melhor, os elementos que estão instaurados e que, bruscamente, nos anos 1860-1880, vão adquirir uma importância e uma intensidade extremas, quando, justamente, do próprio interior da medicina orgânica clássica, vai surgir uma nova definição, ou antes, uma nova realidade do corpo, isto é, quando se vai descobrir um corpo que não é simplesmente um corpo com órgãos e tecidos, mas um corpo com funções, desempenhos, comportamentos –

em suma, quando se descobrir o corpo neurológico...”-
FOUCAULT, M. O Poder Psiquiátrico, p. 372.

No decorrer do livro e de suas aulas, o psiquiatra explica que o corpo neurológico, retratado como parte de diferenciação dos doentes, por meio de procedimentos, pode ser separado. O processo de reconhecimento da anatomia patológica na neurologia é feito a partir do que ele chama de “estímulo e efeito”.

Nesse processo, Foucault explica que o estímulo, o fenômeno seja ele físico, na neurologia, ou conversacional, na psiquiatria, pelo observador, o médico no caso, e o efeito, a resposta do organismo diante ao “estímulo” pode-se observar respostas do corpo neurológico. Foucault observou esses estudos



a partir da clínica na neurologia, pois essa até então estudava apenas as doenças anatomopatológicas, e a inserção e observação de doenças neuro-psiquiátricas, não apenas pelo viés funcional, e sim pelo interrogatório, surgiu-se o corpo neurológico.

Assim, para Foucault, a neurologia, além da clínica, também possui uma diferenciação no campo da psiquiatria, pois essa distinção ocorre na medida em que o psiquiatra houve informações verbais dos pacientes doentes no interrogatório, enquanto o neurologista “ouve” e observa as dadas pelo próprio corpo do doente. Assim ele situa o surgimento do “corpo neurológico”, como um intermédio entre o corpo clínico e o corpo psíquico.

A década 80 trouxe as neuroimagens, uma tecnologia revolucionária que possibilitou maior entendimento do funcio-

namento do cérebro, dando início aos estudos do funcionamento cerebral. Essa década foi marcada por grandes avanços nos estudos da neurociência, ficando conhecida como “Década do Cérebro”. A Neurologia atual procura avaliar, investigar e criar hipóteses para desenvolver um plano de tratamento para os pacientes juntamente com uma equipe multidisciplinar de profissionais da saúde, nos quais neurologistas trabalham com pesquisadores de estudo do cérebro, neurocientistas, associado ao desempenho cognitivo e comportamentais, neuropsicólogos, para que assim sejam analisados de maneira holística. Desse modo, a neurociência moderna evoluiu e modificou o modo de pesquisa e tratamento dos indivíduos.

A partir da evolução de estudos e separação da Neurologia, Psiquiatria e Psicologia tor-



nou-se incabível pretender tratar qualquer dor ou doença crônica, seja ela qual forma, sem tratar a pessoa que sofre dessa comorbidade. A medicina modificou-se e passou a tratar não apenas o problema em questão, e sim, as pessoas que apresentam sintomas e sinais. O ser humano, hoje, depois tantos estudos, é reconhecido como um sistema estruturado, com necessidades psíquicas e físicas, tratar o paciente requer não somente as considerações biológicas e psicológicas como também as familiares, sociais, econômicas e aquelas que estão nas relações estabelecidas entre os sistemas envolvidos: o indivíduo, seu universo e o sistema de saúde e de tratamento, com todas as suas inúmeras variáveis. O Brasil para adaptar-se às essas novas avaliações metodológicas e em 2003 entrou em vigor a Política Nacional de Humanização

(PNH) - HUMANIZASUS, sendo suas diretrizes direcionadas à humanização na relação com o paciente as: o atendimento baseado no acolhimento e a clínica ampliada, buscando procurar as interferências do meio em que o paciente vive e trabalha com suas doenças e costumes.

PONDERAÇÕES GEODEMOGRÁFICAS DA NEUROLOGIA NO CONTEXTO ATUAL DO BRASIL

O Brasil conta com uma distribuição desigual de faculdades de medicina no território nacional, sendo mais frequentes nos estados mais populosos, litorâneos e com mais recursos. Um exemplo desse cenário é o estado de São Paulo, que conta com o maior número absoluto de neurologistas registrados no Conselho Federal de Medicina (CFM).



Já, quanto à distribuição de equipamentos para diagnóstico por imagem, percebemos que o Brasil apresenta parâmetros equiparados aos países desenvolvidos. No entanto, esse cenário não se estende por todo o país, as regiões norte e nordeste têm indicadores que ficam muito abaixo da média nacional.

Além disso, vale ressaltar que o oferecimento de serviços na área de neurologia é muito superior em hospitais privados do que em públicos.

Essa distribuição desequilibrada de recursos humanos (neurologistas) e diagnósticos (tomografia e ressonância) tem motivações econômicas envolvidas, além de estímulos à fixação.

A região sudeste apresenta muitos recursos de diagnósticos por imagem, superando países como Áustria, Canadá e Chile. No entanto, essa virtude

é recente. Segundo estudos do IBGE, houve aumento de 115,4% no total de aparelhos de ressonância magnética, comparado ao AMS (Assistência Médico-Sanitária) em 2005. Entretanto, infelizmente, esse aumento não é uma realidade para todo o território nacional.

Esse contexto de desigualdade causa preocupação, visto que o Brasil é um país populoso, de extenso território e que vem envelhecendo. Consequentemente, vem aumentando as doenças do tipo crônico degenerativas, causando pressão no atendimento na área.

Assim, nota-se que o maior problema do Brasil é a desigualdade entre as regiões, e não o contingente de recursos humanos (neurologistas) e de diagnósticos (TC E RM), tornando necessário a interiorização dos serviços neurológicos.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão buscou apresentar o decorrer da história da Neurologia e buscar reflexos sociais e metodológicos dessa área na medicina atual. Destarte, levantou-se que a Neurologia em seus primórdios era uma ciência ligada apenas às patologias ligadas ao cérebro, o indivíduo acometido por comorbidades neurológicas era visto como um objeto a ser tratado, como uma engrenagem de um motor, e sua posição social era visto como inútil, pois, o tratamento de pacientes psiquiátricos, na época uma área médica desconhecida, e os pacientes neurológicos eram excessivamente julgados socialmente devido à cultura criada em relação à estes. A partir de observações médicas e o avanço do estudo cérebro, na sua forma

anatômica, fisiológica, funcional e psíquica o homem foi sendo desvendado, e assim, demonstrado que não é um ser mecânico, e sim, um resultado de ações do meio em relação à este.

Desse modo, a visão médica teve que modificar-se, pois tratar uma doença não é traçar um objetivo único na medicina moderna, e sim, analisar todas as variáveis que envolvem o indivíduo acometido pela doença, para assim, traçar uma forma de tratamento, tanto pessoal quanto médico, em relação ao paciente. Portanto, conclui-se que a Neurologia modificou-se consideravelmente desde o seu início, tornando muito mais complexa em seus diagnósticos e humanizada no seu tratamento. E o Brasil adaptou-se às modificações da área criando leis de humanização no território nacional, porém ainda apresenta entraves na evolução



dessa área no quesito de acessibilidade à todos pois apresenta a desigual distribuição de médicos no país e concentração de recursos em certas regiões do país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A. M. Foerschner. The history of mental illness. 2010

Arq. Neuro-Psiquiatria. vol.14 no.4. São Paulo. Dezembro de 1956.

Austregésilo A. Clínica Neurológica. Rio de Janeiro: Francisco Alves & Cia, 1917.

BEAR, MARK F.. Neurociência - Desvendando o Sistema Nervoso. Brasil – 4ª Ed. Brasil: Artmed, 2017.

Brandão A Filho. Quisto da hipófise; ventriculografia e intervenção cirúrgica por via frontal. Jornal dos Clínicos 1924;16

Brandão A Filho. Tumores do encéfalo: algumas observações comentadas. Rio de Janeiro: Pimenta de Mello, 1931:1-77.

BRASIL NETO, Joaquim Pereira; TAKAYANAGUI, Osvaldo M. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia – 1ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Programa Nacional de Humanização da Assistência Hospitalar. Brasília: Ministério da Saúde. 2001. Série Projetos, Programas e Relatórios, n. 20.

Brock M. José Ribeiro Portugal: pai da neurocirurgia brasileira. Arq Neuropsiquiatr 1994;52:118-122.

COSENZA, Ramon; B. GUERRA, Leonor. Neurociência e Educação: Como o Cérebro



Aprende. Porto Alegre: Artmed, 2011.

DA MOTA GOMES, Marleide. A neurologia no Brasil: considerações geodemográficas. Revista Brasileira de Neurologia, v. 50, n. 4, p. 83-7, 2014.

Facchinetti, Cristiana. Philippe Pinel e os primórdios da Medicina Mental. 2008. resenha de livros.

FACCHINETTI, Cristiana. Philippe Pinel e os primórdios da Medicina Mental. Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental, v. 11, n. 3, p. 502-505, 2008.

FOUCAULT, M. História da Loucura na idade clássica. Editora Perspectiva (1972), 1989.

FOUCAULT, M. O Poder Psiquiátrico. Editora Martins Fontes, (2003) 2006.

Glickstein M. 2014. Neuroscience: A Historical Introduction. Cambridge, MA: MIT Press.

Gomes MM. Marcos históricos da neurologia. Rio de Janeiro: Editora Científica Nacional, 1997.

Gusmão SS, Souza JG. História da neurocirurgia no Brasil. Joinville: Letra d'Água, 2000

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). RESOLUÇÃO Nº 2, DE 26 DE AGOSTO DE 2014. Diário Oficial da União, Seção 1, Nº 16.

Mariz JA. Austregésilo (História de um Professor de Medicina). Rio de Janeiro: Livraria José Olímpio, 1947.

NEVES, Afonso Carlos. O emergir do corpo neurológico no corpo paulista: neurologia, psiquiatria e psicologia em São Paulo a partir dos periódicos médicos



paulistas (1889-1936). 2008.

Tese (Doutorado em História Social) - Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. doi:10.11606/T.8.2008.tde-30012009-174833. Acesso em: 2021-05-04.

ODA, A.M.G.R. Sobre a Revisão da Tradução. In: PINEL, Ph. Tratado médico-filosófico sobre a alienação mental ou a mania. Tradução de Joice A. Galli. Porto Alegre: Ed. da UFRGS, 2007.

ODA, A.M.G.R. Sobre a Revisão da Tradução. In: PINEL, Ph. Tratado médico-filosófico sobre a alienação mental ou a mania. Tradução de Joice A. Galli. Porto Alegre: Ed. da UFRGS, 2007.

TEIVE, HÉLIO A. G. et al. Professor Antônio Austregésilo: o pioneiro da neurologia e do estudo dos distúrbios do movimento no Brasil. Arquivos de Neuro-

-psiquiatria, v. 57, n. 3B, p. 898-902, 1999.

TIEPPO, Carla. Uma Viagem Pelo Cérebro a Via Rápida Para Entender Neurociência. São Paulo, SP: Conectomus, 2019



RELAÇÃO E IMPACTOS DA SÍNDROME DA APNEIA CENTRAL DO SONO EM PESSOAS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UM REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RELATIONSHIP AND IMPACTS OF CENTRAL SLEEP APNEA SYNDROME IN PEOPLE WITH HEART FAILURE: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Leonardo Franco De Almeida¹

João Carlos de Oliveira Dutra²

Daniela Vieira da Silveira Santos³

Grazielle Romaneto Marques⁴

Idrys Henrique Leite Guedes⁵

Anna Luisa de Souza Holanda⁶

Resumo: A apneia central do sono (ACS) é um distúrbio do controle ventilatório central do sistema nervoso caracterizado por episódios prolongados de apneia durante o período de sono do indivíduo. Uma dentre as etiologias descritas por estudos cientí-

1 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro

2 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro

3 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro

4 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro

5 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande

6 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho, Campus Vergueiro



ficos de diversos países para essa condição é a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença de extrema prevalência e relevância para a medicina contemporânea. O presente artigo, além de descrever aspectos da fisiologia do sono pertinentes ao estudo vigente, procura correlacionar o processo do sono com os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da ACS em pacientes com ICC, assim como demonstrar seus impactos na qualidade de vida desses indivíduos.

Palavras Chaves: Apneia Central do Sono; Insuficiência Cardíaca Congestiva; Fisiopatologia; Neurologia; Respiração de Cheyne-Stokes

Abstract: Central sleep apnea (CSA) is a disorder of the central ventilatory control of the nervous system characterized by prolon-

ged episodes of apnea during the individual's sleep period. One of the etiologies described by several scientific studies for this condition is congestive heart failure (CHF), a disease of big prevalence and relevance for contemporary medicine. This article, in addition to describing the significant aspects of sleep physiology to the current study, seeks to correlate the sleep process with the mechanisms involved in the pathophysiology of CSA in patients with CHF, as well as the impacts on the quality of life of these people.

Keywords: Central Sleep Apnea; Congestive heart failure; Pathophysiology; Neurology; Cheyne-Stokes Breath

INTRODUÇÃO

As causas de apneia



central do sono podem ser classificadas em dois tipos Hipercápnic ou Não Hipercápnic, ambas subdivididas em etiologias primárias e secundárias (BROADDUS et al., 2017). A ICC está dentro da classificação de ACS Não Hipercápnic secundárias, cujo distúrbio respiratório específico observado nesses pacientes não está relacionado à altas concentrações de CO₂ sérico, e sim à desregulação do controle respiratório fisiológico durante o período de sono, que é feito principalmente por controle metabólico da PCO₂, como explicado mais adiante (BROADDUS et al., 2017). A primeira descrição do distúrbio respiratório específico da apneia central do sono relacionada a insuficiência cardíaca congestiva foi feita pelos médicos John Cheyne e William Stokes no século 19, conhecida atualmente pelo epônimo: respiração de

Cheyne-Stokes (RCS) (RUDRAPPA et al., 2020), (FLETCHER E MOOR, 2017), (SOROKINA et al., 2019).

A respiração de Cheyne-Stokes é diferenciada de outros padrões respiratórios por conta do seu padrão característico crescente-decrescente de volume corrente, marcado por longos períodos de hiperpneias, o que a distingue dos demais padrões respiratórios observados em outras causas de ACS (BROADDUS et al., 2017). A incidência do padrão respiratório de Cheyne-Stokes em indivíduos com insuficiência cardíaca e baixa fração ejeção do ventrículo esquerdo varia dentre a faixa de 15-37%, o que comprova a importância de melhores estudos de esclarecimento dos mecanismos envolvidos na ACS com ICC e de seus prejuízos para a qualidade de vida dos indivíduos. (RUDRAPPA et al., 2020).



2021.

METODOLOGIA

Este é um estudo de revisão bibliográfica, desenvolvida com produção científica indexada nas seguintes bases eletrônicas de dados: PUBMED, SCIELO e BVS, a partir da combinação dos descritores: Central Sleep Apnea; Congestive heart failure; Pathophysiology; Neurology; Cheyne-Stokes Breath, assim como Livros e Tratados de Medicina de alta confiabilidade e artigos de sites filiados à Associação Médica Brasileira (AMB). A revisão responde a uma pergunta específica e utiliza métodos explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos, para coletar e analisar os dados desses estudos a serem incluídos na revisão. O recorte temporal abrangeu o período compreendido entre dezembro de 2001 a maio de

Observamos que a fisiopatologia da ACS em pacientes com ICC ainda não está completamente elucidada até o presente momento, portanto, este é um debate em construção. Após o levantamento, procedeu-se a análise dos dados, os quais foram comparados e discutidos. Outros critérios utilizados para análise foram a seleção dos artigos a partir do exame dos resumos, sendo incluídos os que continham a correlação entre ICC e a Apneia Central do Sono e a inclusão dos artigos em roteiro preestabelecido pelos autores, contendo questões referentes à fonte, palavra-chave, nacionalidade, data de publicação e modalidade do artigo.

Os artigos que não abordavam assuntos pertinentes ao tema da presente pesquisa, além dos artigos duplicados foram cri-



teriosamente descartados. Para o tratamento dos dados, utilizamos a classificação por tópicos, possibilitando uma visão panorâmica sobre a fisiologia, a fisiopatologia e os impactos na qualidade de vida dos indivíduos.

PROCESSO DO SONO E SUA IMPORTÂNCIA

O sono é uma condição fisiológica essencial à vida, presente em todos os organismos vivos dotados de rede neuronal e glial (LOPEZ et al., 2019). Além disso, pode ser definido como um estado de inconsciência do qual um indivíduo pode ser despertado por estímulos sensoriais (GUYTON E HALL, 2017). As suas funções não são totalmente compreendidas, porém, sabe-se que incluem a conservação de energia, a regulação do nosso sistema imunológico e função

cerebral através da modulação da plasticidade sináptica, além da excreção de substâncias acumuladas durante o estado de vigília (LOPEZ et al., 2019), (SILVERTHORN, 2017). A partir de estudos, sabe-se que, durante o sono, o encéfalo consome tanto oxigênio como o cérebro acordado e, por essa razão, o sono é um estado metabolicamente ativo.

As duas principais fases do sono são: sono de ondas lentas e sono do movimento rápido dos olhos. O primeiro é conhecido como sono profundo - ou sono não REM7, estágio 4 (FIGURA 1) – qualificado pelo descanso da atividade cerebral, o qual satisfaz de uma a duas horas do sono total no adulto, correspondendo assim, de 20 a 25% do tempo de sono (GEIB, et al.,2003) (LOPEZ et al., 2019), (GUYTON e HALL, 2017), (SILVERTHORN, 2017). O EEG nessa fase indica a



presença de ondas delta, de alta amplitude, ondas de baixa frequência e de longa duração que se espalham pelo córtex cerebral (FIGURA 1) (SILVERTHORN, 2017). Essa etapa do sono é caracterizada pela diminuição do tônus vascular periférico, da pressão arterial, da frequência respiratória e da taxa metabólica (GUYTON e HALL, 2017).

Já o segundo estágio é denominado de sono paradoxal - ou REM¹, estágio 1- nessa fase, a atividade do encéfalo inibe os neurônios motores que se dirigem para os músculos esqueléticos, paralisando-os (GUYTON e HALL, 2017), (SILVERTHORN, 2017). Contudo os músculos que movimentam os olhos e os que

1 REM é uma abreviação de Rapid Eye Movement, que traduzindo do inglês significa Movimento Rápido dos Olhos. O nome instituído a essa fase do sono se dá ao intenso movimento ocular durante o sono (WOLFE e RALLS, 2019)

controlam a respiração constituem uma exceção (SILVERTHORN, 2017). Assim, no sono REM, o controle das funções homeostáticas é deprimido, e a temperatura do corpo diminui, aproximando-se da temperatura ambiente. Para mais, os olhos movem-se atrás das pálpebras fechadas, como se acompanhassem a ação do sonho, as pessoas são mais propensas a acordar espontaneamente durante esse período e é a fase na qual ocorrem sonhos vívidos, movimentos musculares involuntários, atividade cerebral intensa, respiração e batimentos cardíacos mais acelerados que garantem maior oferta de oxigênio neste período (GUYTON e HALL, 2017), (SILVERTHORN, 2017). Por fim, esse período, é marcado por um padrão de ECG mais próximo ao de uma pessoa acordada, com ondas de baixa amplitude e alta frequência (SIL-



VERTHORN, 2017). Em geral, o sono REM dura 5 a 30 minutos e se repete em intervalos de cerca de 90 minutos (FIGURA 1) (LOPEZ et al., 2019).

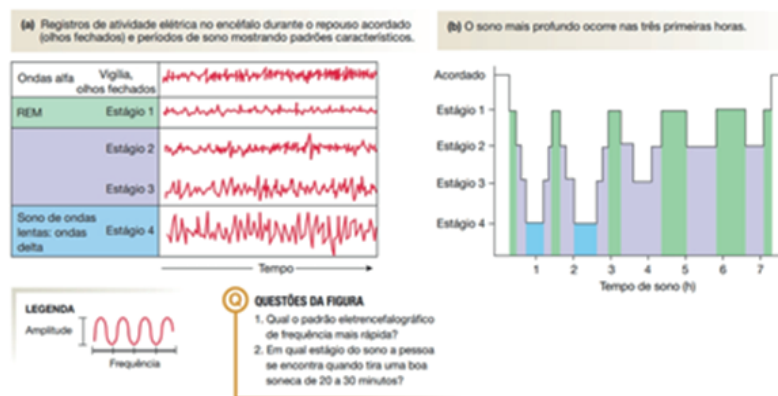


FIGURA 1 Eletroencefalogramas (EEGs) e o ciclo do sono - Retirado do livro de Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada, 7ª Edição, CAPÍTULO 9

A ruptura do ritmo circadiano - período de 24 horas em que o relógio biológico interno preserva as atividades e os processos biológicos do corpo como metabolismo, sono e vigília - pode levar a prejuízos na saúde física e mental. Os transtornos do sono vêm sendo relacionados

com anormalidades dos ritmos circadianos (LOPEZ et al., 2019), (GUYTON e HALL, 2017), (SILVERTHORN, 2017). A apneia do sono condição na qual o sujeito acorda quando a respiração é interrompida, quer seja por falta de estímulo do sistema nervoso central ou pela obstrução das vias



aéreas é uma manifestação comum do efeito dos ritmos circadianos no funcionamento diário (SILVERTHORN, 2017).

O sono, portanto, restabelece o equilíbrio normal da atividade em várias partes do cérebro, dos centros intelectuais superiores do córtex até as funções vegetativas e comportamentais do hipotálamo e do sistema límbico. A privação do sono afeta outros sistemas do organismo que regulam a pressão arterial, frequência cardíaca, tônus vascular periférico, atividade muscular e taxa metabólica basal. Mais uma vez, os mecanismos desses processos ainda não estão bem compreendidos (GUYTON e HALL, 2017).

FISIOPATOLOGIA DA APNEIA CENTRAL DO SONO EM INDIVÍDUOS COM ICC (RESPIRAÇÃO DE CHEYNE-

-STOKES)

A fisiopatologia da apneia central do sono em pacientes com ICC ainda não está completamente elucidada até o presente momento, porém diversos estudos propõem que o fator central para o desenvolvimento desse distúrbio que tanto afeta a qualidade de vida de seus portadores é a instabilidade do controle respiratório dependente grande parte do controle metabólico respiratório, principalmente de PCO₂, durante o período de sono (BROADUS et al., 2017), (WOLFE E RALLS, 2019).

Durante a transição estado de vigília para o de sono não REM, o controle da respiração pelo córtex vai sendo suprimido, dando seu lugar para o controle respiratório metabólico dependente da PCO₂. Esse é o período em que o paciente fica mais suscetível aos processos de hi-



perventilação e despertares que ocorrem durante o período de sono na ACS. (RUDRAPPA et al., 2020).

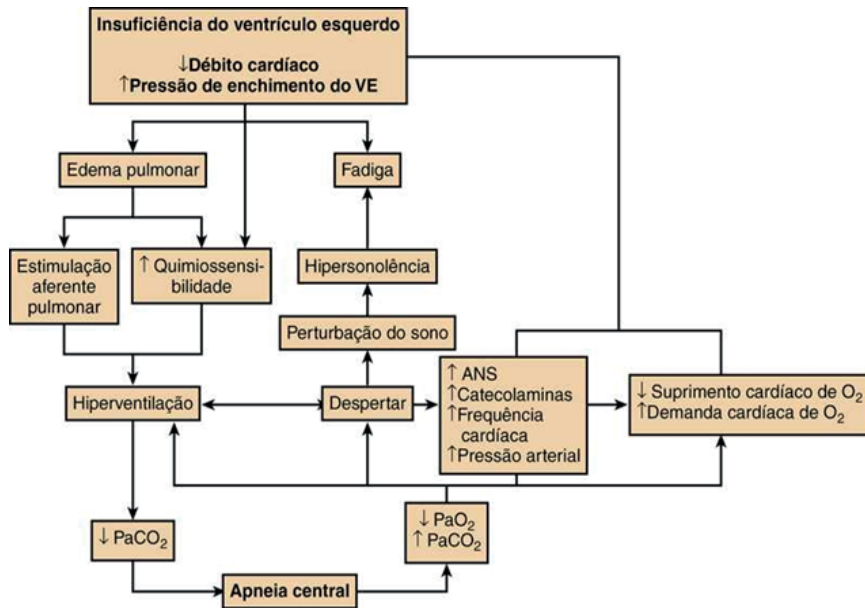


FIGURA 2: Esquema fisiopatológico para o entendimento de parte dos mecanismos envolvidos para no desenvolvimento da ACS em indivíduos com ICC - Retirado do Tratado de Medicina Respiratória 6ED, seção G cap. 89 (fig. 89-5).

Indivíduos com ICC tem seu débito cardíaco diminuído e aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (VE), gerando edema pulmonar e estimulação de receptores ir-

ritantes vagais intrapulmonares, que associado ao aumento de quimiossensibilidade de receptores periféricos promove hiperventilação e conseqüentemente diminuição da PCO₂ no sangue.



(SOROKINA et al., 2019), (BROADDUS et al., 2017), (GUYTON E HALL, 2017).

Essa queda na PCO₂ alcança concentrações abaixo do chamado “limiar de apneia” (concentração de PCO₂ em que o centro respiratório localizado no tronco encefálico inibe os impulsos enviados para a musculatura respiratória) gerando os períodos de apneia observados no distúrbio. Somado a hiperventilação descrita, o baixo débito cardíaco gerado pela ICC contribui para o prolongamento do tempo de apneia, pois a PCO₂ mesmo após entrar dentro da faixa de normalidade durante a apneia, só será percebida pelos quimiorreceptores (sensíveis a variações de CO₂ sérica) posteriormente, por conta da diminuição do bombeamento cardíaco. (RUDRAPPA et al., 2020), (SOROKINA et al., 2019), (BROADDUS et al., 2017), (BU-

DHIRAJA et al., 2012), (GUYTON E HALL, 2017).

Com isso, após os níveis de PCO₂ aumentados e os níveis de PO₂ diminuídos serem percebidos pelos quimiorreceptores, vias do centro respiratório são ativadas gerando hiperventilação e despertares do sono. (SOROKINA et al., 2019), (MURRAY et al., 2017), (BUDHIRAJA et al., 2012).

A combinação da hipóxia, juntamente com os despertares aumentam a atividade do sistema nervoso autônomo simpático promovendo aumento da frequência cardíaca, liberação de catecolaminas e aumento da pressão arterial. Todas essas alterações geram aumento da demanda metabólica de O₂ pelos tecidos cardíacos, que contam com uma oferta reduzida pela ICC. Essa incompatibilidade entre demanda/oferta de O₂ podem



agravar ainda mais o quadro de insuficiência cardíaca do paciente, e conseqüentemente toda a cadeia fisiopatológica da apneia central do sono. (RUDRAPPA et al., 2020), (SOROKINA et al., 2019), (BROADDUS et al., 2017), (BUDHIRAJA et al., 2012).

IMPACTOS NA QUALIDADE DE VIDA DOS INDIVÍDUOS COM ACS E ICC

Modificações na fisiologia do sono, como aquelas presentes em pacientes com ACS na ICC, promovem impactos negativos na qualidade de vida dos indivíduos. (FAGONDES et al., 2020), (AZEVEDO et al., 2021), (ZHAO et al.,2017).

Dentre os efeitos pode-se observar: mialgia difusa, alterações da atenção, fadiga intensa, irritabilidade e proeminente diminuição da capacidade

discriminativa e do limiar de dor (ZHAO et al.,2017). Além disso, um sono de má qualidade tem várias implicações nas atividades diurnas dos indivíduos, indicado por fadiga ou redução de energia, sonolência diurna excessiva, déficits de atenção, concentração e memória, irritabilidade, hiperatividade e agressão, diminuição no rendimento profissional e prejuízo nas relações sociais (LEUNG e BRADLEY, 2001), (DRAGER et al., 2017), (ZHAO et al.,2017). Ademais, a atenção e raciocínio se encontram atenuados, desse modo, há um aumento do risco de acidentes automobilísticos, maior probabilidade de ganho de peso, risco de depressão, além da redução no crescimento das cartilagens dos ossos e produção de massa muscular (LEUNG e BRADLEY, 2001).

A intolerância ao exercício físico é frequente em pa-



cientes com ICC, pois está diretamente relacionada as alterações na função respiratória (ZHAO et al.,2017). Essa alteração não resulta somente em limitação funcional e maior esforço para respirar durante a hiperpneia - intensificação dos movimentos respiratórios - existente durante a realização do exercício, mas também na diminuição da qualidade de vida (ZHAO et al.,2017), (LEUNG e BRADLEY, 2001).

CONCLUSÃO

Diante de todas as informações expostas pelo presente artigo sobre a Apneia Central do Sono relacionada a ICC e seus impactos na qualidade de vida dos pacientes, é notório a necessidade de um trabalho constante de triagem sobre distúrbios do sono pelos profissionais da saúde que lidam com paciente com

cardiopatias como a ICC (ZHAO et al.,2017). Pois, a prevalência de sonolência diurna excessiva e outros sintomas prejudiciais causada pela (ACS) em adultos com ICC ainda está em questão dentro de nossa sociedade, devendo ser amplamente estudada e seus conhecimentos difundidos para a população que tanto sofre sem saber a verdadeira causa de suas afecções secundárias a cardiopatia da ICC. (FAGONDES et al., 2020), (ZHAO et al.,2017).

Concluimos assim, que os indivíduos com ICC devem ser informados sobre possível acometimento neurológico do ciclo circadiano do sono para que haja uma investigação e diagnóstico precoce do distúrbio da ACS para que os mesmos sejam tratados de forma eficaz, permitindo-os uma melhor qualidade de vida.

Alguns estudos forne-



cem dados que o tratamento da (ACS) com pressão positiva contínua nas vias aéreas evidenciam uma melhora não apenas nos resultados narrados pelo paciente, como sonolência, qualidade de vida e humor, mas também desfechos cardiovasculares intermediários, como pressão arterial, fração de ejeção cardíaca e vascular (FAGONDES et al., 2020). Sendo uma ótima terapêutica para o tratamento da ACS nos indivíduos com ICC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO, Ingrid Guerra et al. Correlação entre sono e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca. *Fisioter. Pesqui.* [Internet]. 2015 June [cited 2021 May 03]; 22 (2): 148-154.

BUDHIRAJA, Rohit et al. Re-

gras para pontuação de eventos respiratórios durante o sono: atualização do Manual AASM 2007 para Pontuação de Sono e Eventos Associados. *J Clin Sleep Med* 2012; 8 (5) 597-619.

BROADDUS, V. Courtney et al. Murray & Nadel Tratado de Medicina Respiratória 6ED Editora Elsevier. 6ª ed., 2017. Consultado a 02.05.2021, em <https://evolution.com.br>

DRAGER, Luciano Ferreira et al. (2017), Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 136(19), 1840–1850.

FAGONDES, Simone Chaves et al. SBPT - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia PROGRAMA SAÚDE RESPIRATÓRIA – APNEIA DO SONO, 2020. Comissão de Sono. FLETCHER, Alexander; Dominic, Moor. “The lives and works of John Cheyne (1777-1836) and William Stokes (1804-1878).”



Journal of the Intensive Care Society vol. 18,4 (2017): 323-325.

GEIB, Lorena Teresinha Consalter et al. . Sono e envelhecimento. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, (2003), vol.25, n.3 [cited 2021-05-05]

GUYTON, Arthur Clifton; Hall, John E.– Tratado de Fisiologia Médica. CAPÍTULO 42 - Regulação da Respiração; Editora Elsevier. 13ª ed., 2017. Consultado a 02.05.2021, em <https://evolution.com.br>

GUYTON, Arthur Clifton; Hall, John E.– Fundamentos de Fisiologia Médica. CAPÍTULO 60 - Estados da Atividade Cerebral — Sono, Ondas Cerebrais, Epilepsia, Psicoses e Demência. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017. Consultado a 02.05.2021, em <https://evolution.com.br>

LEUNG, Richard S.; BRADLEY T.D. Sleep apnea and

cardiovascular disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Dec 15;164(12):2147-2165.

LOPEZ, Régis et al. (2019), Normal organization of sleep and its changes during life. La Revue du praticien. 69. 537-545.

RUDRAPPA, Mohan et al. Cheyne Stokes Respirations. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 20, 2020.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada, 7ª Edição, CAPÍTULO 9. Artmed, 2017.

SOROKINA, K.V. et al. Apneia central do sono em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Journal of Neurology and Psychiatry. WL. Korsakov. 2019; 119 (4ª edição 2): 99-104.

WOLFE, Kathy; RALLS, Frank. M. (2019). Rapid eye movement



sleep and neuronal development.
Current Opinion in Pulmonary
Medicine, 25(6), 555–560.

ZHAO, Ying Y. et al. (2017),
Effect of Continuous Positive
Airway Pressure Treatment on
Health-Related Quality of Life
and Sleepiness in High Cardio-
vascular Risk Individuals With
Sleep Apnea: Best Apnea Inter-
ventions for Research (BestAIR)
Trial. Sleep, 40(4). AVC como
uma complicação da infecção
por COVID-19



AVC COMO COMPLICAÇÃO DA INFECÇÃO POR COVID - 19

STROKE AS A COMPLICATION OF COVID-19 IN- FECTION

Daniela Vieira da Silveira Santos¹

Grazielle Romaneto Marques ²

Leonardo Franco de Almeida³

Anna Luisa de Souza Holanda⁴

Idrys Henrique Leite Guedes ⁵

João Carlos de Oliveira Dutra⁶

Resumo: A doença COVID-19, causada pelo novo coronavírus, mais contagioso que seus antecessores, possui relações com o Acidente Vascular Cerebral. O AVC continua sendo uma emergência médica e evidên-

cias mostram que a infecção por COVID-19 é um fator de risco. O presente artigo procura determinar como a COVID-19 pode influenciar no AVC. Foram utilizados estudos das bases de dados PubMed e SciELO em língua in-

1 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho, Campus Vergueiro

2 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho, Campus Vergueiro

3 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho, Campus Vergueiro

4 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho, Campus Vergueiro

5 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande

6 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho, Campus Vergueiro



glesa, portuguesa e espanhola, no ano de 2020, com os descritores “COVID-19”, “AVC”, “neurologia” e “SARS-CoV-2”.

Palavras Chaves: COVID-19; AVC; neurologia; SARS-CoV-2.

Abstract: The coronavirus disease, caused by the new coronavirus, more contagious than its predecessors, has relations with the cerebrovascular accident. The stroke continues to be a medical emergency and evidences show that the infection by COVID-19 is a risk factor. The present article intend to determinate how the COVID-19 can influenciate in a stroke. The studies used in this article were found at PubMed and SciELO databases in English, Portuguese and Spanish, in the year of 2020, with the keywords “COVID-19”, “stroke”, “neurology” and “SARS-CoV-2”.

Keywords: COVID-19; stroke; neurology; SARS-CoV-2

INTRODUÇÃO

No mês de dezembro de 2019 um novo vírus da família Coronaviridae surgiu em Wuhan, a capital da província da China Central e deu início ao que viria a se tornar uma pandemia declarada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Ao contrário dos outros vírus dessa família o Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) é consideravelmente mais contagioso e a facilidade com que é propagado aliado ao pouco conhecimento que se tem sobre o vírus são fatores que tornaram essa doença rapidamente uma emergência de saúde pública internacional (LANA et al., 2020). Além disso, pacientes



que se apresentam assintomáticos possuem alta viremia, o que contribui para a disseminação da doença globalmente e pacientes que apresentam sintomas possuem uma tendência a procurar o atendimento médico, o que gera uma superlotação do Sistema de Saúde (SILVA et al., 2020).

Outro fator alarmante são as implicações que a doença pode gerar no sistema cardiovascular, visto que alguns estudos demonstraram que pessoas com doenças cardiovasculares, tais como a diabetes e a hipertensão podem não só ter mais chances de contraírem a doença bem como de terem sintomas mais graves ou sequelas. Ademais, o próprio vírus pode causar complicações no Sistema Cardiovascular, como a insuficiência cardíaca (MARTINS et al., 2020).

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é um deficit neu-

rológico súbito gerado em uma área cerebral secundário à lesão vascular que pode ser transitório ou permanente. Trata-se de uma das principais causas de morte, mesmo nos países mais desenvolvidos e é também uma queixa prevalente de urgência médica (FERREIRA et al., 2018). Considerando-se a atual situação pandêmica, evidências demonstram que a doença COVID-19, como dito anteriormente, gera um significativo envolvimento cardiovascular, que é o principal fator de risco para o AVC. Desse modo, a seguinte pesquisa procura demonstrar como a COVID-19 pode acarretar em um AVC.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, em que foi realizada uma pesquisa pelos autores na literatura científica, utilizando-se



do-se as bases de dados PubMed e SciELO. Para o processo de seleção dos estudos foram utilizadas como critério de busca as palavras chaves “COVID-19”, “AVC”, “neurologia” e “SARS-CoV-2”.

Como critérios de inclusão foram utilizados artigos publicados no ano de 2020, tendo em vista o recente surgimento do vírus SARS-CoV-2. Os artigos foram selecionados na língua inglesa, espanhola e portuguesa, sendo incluídas revisões sistemáticas. Já como critério de exclusão, não fizeram parte artigos que não preenchiam os critérios necessários para a inclusão, artigos que não possuíam assuntos

pertinentes ao tema da presente pesquisa e também artigos duplicados, ou seja, aqueles que se repetiam nas bases de dados selecionadas. Para analisar os dados, os autores leram e analisaram os estudos, compararam os dados e extraíram os resultados e conclusões.

RESULTADOS

As informações dos 20 artigos selecionados ao fim do processo foram extraídas e articuladas na tabela abaixo, contendo o nome do autor, o ano de publicação e a correlação descrita pelo autor entre o AVC e a doença COVID-19.

Autor	Ano	Correlação entre o AVC e o COVID-19
Mao et al.	2020	O artigo indica que pacientes com COVID-19 severa podem estar associados com eventos neurológicos como o AVC e dos pacientes analisados 4 apresentaram AVC isquêmico e 1 apresentou AVC hemorrágico.



Avula et al.	2020	Indica que pacientes com a COVID-19 podem apresentar AVC e que por volta de 5,7% dos pacientes infectados pelo SARS-Cov-2 desenvolvem doença cerebrovascular tardia. Dos pacientes analisados 4 apresentaram AVC isquêmico e infecção pelo SARS-CoV-2.
Venkatasubramanian e Hennerici	2020	Houve um relatório recente de acidente vascular cerebral isquêmico de grande artéria entre pacientes jovens com doença coronavírus em 2019 (COVID-19) nos EUA. Acredita-se que a causa inclua coagulopatia e disfunção endotelial vascular.
Hess et al.	2020	Os acidentes vasculares cerebrais estão sendo relatados como uma complicação do COVID-19. A causa não é clara, mas o SIC está associado ao COVID-19 e pode contribuir para a disfunção endotelial, microtrombose e acidente vascular cerebral.
Hasset et al.	2020	O artigo realiza uma revisão de possíveis causas para a ocorrência de AVC isquêmico associado à COVID-19, indicando que a doença severa pode gerar risco aumentado para AVC de grandes artérias.
Trejo-Gabriel-Galán	2020	O AVC foi relatado em 2,8% da coorte total, ocorrendo em 5,7% dos pacientes com infecção respiratória grave (4 AVC isquêmico e um hemorrágico) e 0,8% daqueles com sintomas menos graves (um AVC isquêmico) - O artigo indica que a história de acidente vascular



cerebral está associada a um aumento de três vezes no risco de morte devido à infecção por SARS-CoV-2.

Bathia e Srivastava	2020	Indica que pacientes que apresentam doença cardiovascular possuem risco aumentado para a COVID-19 mais severa e que esses pacientes também tem risco aumentado para um AVC. Além disso, o artigo elenca fatores que possuem potencial para gerar um AVC em COVID-19, tais como a resposta inflamatória, os estados pró-trombóticos e a doença cardiovascular.
Altable e De La Serra	2020	No AVC associado ao COVID-19, tanto a apresentação quanto o resultado são frequentemente piores em comparação com outros AVCs. Foi relatado que o AVC se desenvolveu principalmente em pacientes com pneumonia grave e falência de múltiplos órgãos, obtendo um desfecho ruim.
Belani et al.	2020	Indica que a COVID-19 é um fator de risco independente para o AVC isquêmico, existindo uma maior incidência de AVCs isquêmicos em pacientes com a infecção pelo SARS-Cov-2 do que comparados aos sem infecção. Também ficou evidente que pacientes com COVID-19 severa possuem incidência 3 vezes maior para doença cardiovascular do que aqueles com a doença moderada, sendo a doença cardiovascular um fator de risco sabidamente



conhecido para AVCs. Além disso, foi indicado que 46,3% dos pacientes analisados pelo estudo com AVC isquêmico tinham COVID-19.

Merkler et al.	2020	Aproximadamente 1,6% dos adultos com COVID-19 que visitaram o departamento de emergência foram hospitalizados com acidente vascular cerebral isquêmico.
Tan et al.	2020	O artigo indica que a incidência combinada de AVC isquêmico em pacientes com COVID-19 é de 1,2%, com uma alta taxa de mortalidade. Além disso, pacientes com COVID-19 e AVC possuem em comum níveis aumentados de D-dímero, fibrinogênio e anticorpos antifosfolídeos.
Studard-Neto et al	2020	O artigo indica que complicações neurológicas graves que necessitam da intervenção de um neurologista são comuns em pacientes com a doença COVID-19. Dos pacientes analisados 16,7% apresentaram Acidentes Vasculares Cerebrais. Além disso, esse artigo também relata que essas complicações são igualmente frequentes em pacientes com a doença severa e pacientes menos severos, sem sintomas respiratórios significativos.
Kummer et al.	2020	Nesse estudo, foram selecionados 3248 pacientes com COVID-19, dos quais 387 apresentavam uma história de AVC e concluiu-se que existe uma importante relação entre a morte no hospital e a presença do AVC.



Garg et al.	2020	Trata-se de um relato de caso de uma paciente que apresentou um AVC isquêmico associado à infecção pelo SARS-CoV-2. Ao contrário do que se esperava a paciente não apresentava a doença COVID-19 em graus severos e somente tinha como fatores de risco a hipertensão controlada por medicamentos.
Zakeri et al.	2020	O artigo faz uma revisão sobre os diversos mecanismos dentro da COVID-19 que estão associados à hipercoagulabilidade e relaciona essa doença com o AVC, indicando que existem muitos mecanismos que possivelmente poderiam gerar um AVC, tais como a “tempestade de citocinas” e a lesão endotelial.
Fifi e Mocco	2020	O artigo revela uma associação que vem aumentando a ocorrência entre a doença COVID-19 e o AVC em pessoas jovens, sem fatores de risco vasculares que possuem apenas sintomas respiratórios médios. Foi relatado que 27% dos pacientes com COVID-19 e AVC observados nesse estudo tinham menos de 50 anos.
Bathia et al.	2020	O artigo revela uma associação que vem aumentando a ocorrência entre a doença COVID-19 e o AVC em pessoas jovens, sem fatores de risco vasculares que possuem apenas sintomas respiratórios médios. Foi relatado que 27% dos pacientes com COVID-19 e AVC observados nesse estudo tinham menos de 50 anos.



Jillella et al.	2020	O artigo indica que o AVC isquêmico afeta pacientes com a COVID-19 que já possuem fatores de risco para ter um AVC, sendo que todos os pacientes analisados com exceção de 2 não tinham ou DM ou Hipertensão. Além disso, revela que os homens negros e americanos foram os mais afetados
Lee et al.	2020	Esse artigo indica que a taxa de AVC em pacientes com COVID-19 tende a aumentar no futuro, visto que as doenças possuem fatores de risco em comum. Contudo, indica que a ocorrência de AVC em pacientes com COVID-19 é incomum, mas pode aumentar a severidade da infecção pelo SARS-CoV-2, tendo nesse caso um prognóstico de mortalidade de 46,7% do que se só tivesse a COVID-19 sozinha.
Nannoni et al.	2020	O autor relata que cerca de 1,4% dos pacientes testados positivos para SARS-CoV-2 desenvolveram AVC, sendo em maior parte (87,4%) manifestado como acidente vascular cerebral isquêmico agudo, e em menor parte (11,6%) manifestado como hemorragia intracerebral. Além disso, o autor relata que pacientes que desenvolveram AVC como consequência do COVID-19 era mais jovens comparado aos que desenvolveram sem a infecção.



DISCUSSÃO

Tipos de AVC

Os acidentes vasculares cerebrais podem ser classificados em dois tipos: isquêmicos e hemorrágicos. O AVC isquêmico ocorre devido à falta de fluxo sanguíneo e de oxigênio por uma obstrução, sendo responsável por cerca de 90% de todos os acidentes vasculares cerebrais. Já o AVC hemorrágico ocorre devido a hemorragia decorrente de uma ruptura de um vaso, sendo responsável por cerca de 10% de todos os acidentes vasculares cerebrais. Em contrapartida, a taxa de mortalidade é maior em casos de AVC hemorrágico do que em casos de AVC isquêmico (LOPEZ et al., 2012).

O acidente vascular isquêmico, também conhecido como infarto cerebral, comumente obstrui a artéria cerebral

média (ACM), a qual é a fonte dominante de circulação no cérebro. A origem do AVC isquêmico pode ser trombótica ou embólica, sendo o trombo formado na própria artéria ou proveniente de outras regiões que se impactam na própria artéria, respectivamente (KURIAKOSE e XIAO, 2020). Circundando a área isquêmica existe uma área denominada penumbra isquêmica, onde a isquemia é incompleta, sendo esse o alvo terapêutico imediato para que o infarto nessa região seja evitado (CAPRIOTTI e MURPHY, 2016).

O acidente vascular hemorrágico pode ser dividido em hemorragia intracerebral (HIC) e hemorragia subaracnóidea (HSA) (UNNITHAN e METHA, 2021). No HIC, os vasos sanguíneos se rompem e o sangue se acumula no parênquima cerebral, provocando um edema nas estruturas



levando a lesão neurológica, sua principal causa é a hipertensão arterial sistêmica (KURIAKOSE e XIAO, 2020). Enquanto, no HSA o sangue se acumula no espaço subaracnóide e suas principais causas são a ruptura de aneurisma e o traumatismo cranioencefálico (UNNITHAN e METHA, 2021).

COVID-19 e a hipercoagulabilidade

O SARS-CoV-2 ao entrar no corpo do hospedeiro, inicia seu processo infeccioso ligando a sua proteína estrutural Spike com o receptor chamado enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), tendo sua entrada à célula facilitada pela enzima serina protease de membrana do tipo II (TMPRSS2), iniciando seu processo de replicação (LIMA et al., 2020). Estudos feitos recen-

temente mostram que existe outra proteína que pode funcionar como porta de entrada alternativa para o vírus, o receptor de neuropilina 1 (NRP1), servindo como uma alça a qual é segurada pela proteína S (MCCRAE, 2020).

Após a infecção, o sistema imune inicia uma exacerbada resposta inflamatória, que é evidenciada pela presença de células mononucleares as quais liberam citocinas pró-inflamatórias, sendo elas fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), interleucina (IL)-6, fator de necrose tumoral α (TNF- α), IL-2, 7, 10, e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proporcionando a uma condição conhecida como “tempestade de citocinas” (NASCIMENTO et al., 2020).

O processo inflamatório e o processo de coagulação dialogam entre si, o primeiro promo-



vendo uma lesão endotelial que resulta em um aumento de trombina e liberação de citocinas inflamatórias, enquanto o segundo é ativado pelos mediadores pró-inflamatórios e pela trombina gerada, permitindo a formação de trombos. Em condições normais, o controle da coagulação é feito pelo sistema antitrombina, o sistema ativado da proteína C e o inibidor da via do fator tecidual, porém, durante a infecção, esses mecanismos sofrem disfunção, fazendo também com que a fibrinólise cesse (NASCIMENTO et al., 2020).

Estudos mostram que na infecção pelo SARS-CoV-2, as plaquetas têm grande afinidade pelos monócitos, promovendo uma adesão mediada pelas moléculas CD62P e α Iib/ β 3 entre eles. Essa junção promove a liberação do fator tecidual (JUNQUEIRA et al., 2020). A cascata de coagu-

lação é desencadeada por meio da ligação do fator tecidual e da trombina com receptores específicos ativados por protease e da ligação da fibrina com o receptor Toll-like 4, propiciando um estado de hipercoagulabilidade (NASCIMENTO et al., 2020).

A hipercoagulabilidade no COVID-19 é observada em casos mais graves da doença e podem trazer um pior prognóstico, em maior parte dos casos pode ser caracterizada pelo aumento do dímero-D (produto de degradação de fibrina), que aumenta progressivamente com o agravamento da infecção (BIKDELI et al., 2020).

COVID-19 e o AVC

Estudos apontam que a infecção pelo SARS-CoV-2 acarreta em uma maior probabilidade de desenvolver Acidentes



Vasculares Cerebrais do que outros vírus da família Coronaviridae, tendo uma incidência de 1 a 6 % (FIFI e MOCCO, 2020). O desenvolvimento de alterações neurológicas se dá em pacientes que apresentam a forma mais grave da doença (AVULA et al, 2020), e se desenvolvem em pacientes mais jovens testados positivamente para SARS-CoV-2 comparado com pacientes que não contraíram a doença (FIFI e MOCCO, 2020).

Devido aos efeitos hipercoagulantes que a COVID-19 propicia, está sendo registrado um aumento na quantidade de pacientes mais jovens e sem fatores de risco predisponentes que desencadearam um quadro de AVC (FIFI e MOCCO, 2020). Podemos exemplificar esses fatores com um aumento da morbidade e mortalidade documentados atualmente (BELANI et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseado nos resultados encontrados nesse artigo de revisão, conclui-se que ainda não se sabe com exatidão os processos pelos quais a COVID-19 pode ocasionar um AVC, mas já se tem evidência de que são doenças com fatores de risco correlacionados, sendo que a COVID-19 possui muitos mecanismos ainda não totalmente conhecidos, os quais poderiam favorecer a ocorrência de um AVC. É mister informar que quando associadas, essas doenças geram riscos consideráveis ao paciente.

Visto que ainda não é possível afirmar com certeza se a infecção pelo SARS-CoV-2 é capaz de gerar um AVC, mais estudos são necessários para o esclarecimento total dessa associação, a fim de proteger pacien-



tes já sabidamente com fatores de risco para um AVC e para que os profissionais de saúde responsáveis pelo atendimento desses pacientes estejam cientes dos possíveis riscos e da melhor forma de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTABLE, Marcos; DE LA SERNA, Juan Moisés. Cerebrovascular disease in COVID-19: Is there a higher risk of stroke? *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, v. 6, p. 100092, 2020.

AVULA, Akshay; NALLEBALLE, Krishna; NARULA, Naureen; et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 87, p. 115-119, 2020.

BELANI, Punnet; SCHEFFLEIN, Javin; KIHIRA, Shingo; et al. COVID-19 Is an Indepen-

dent Risk Factor for Acute Ischemic Stroke. *American Journal of Neuroradiology*, v. 41, n. 8, p. 1361–1364, 2020.

BHATIA, Rohit; PEDAPATI, Radhakrishna; KOMAKULA, Snigdha; et al. Stroke in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review. *Journal of Stroke*, v. 22, n. 3, p. 324–335, 2020.

BHATIA, Rohti; SRIVASTAVA, Padma. COVID-19 and stroke: incidental, triggered or causative. *Dep. Neurol.*, v. 23, n. 3, p. 318-324, 2020.

BIKDELI, Behnood; et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.*, v.75, n.23, p. 2950-2973, Jun. 2020.

CAPRIOTTI, Teri; MURPHY, Teresa. Ischemic Stroke. *Home*



- Healthcare Now, v. 34, n. 5, p. 259-266, 2016.
- FERREIRA, Kalilia; MALCHER, Alessandra; NASCIMENTO, Ana Paula. EFEITOS DA TERAPIA POR REALIDADE VIRTUAL EM PESSOAS QUE SOFRERAM UM ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO – REVISÃO DE LITERATURA. Arquivos Catarinenses de Medicina, [S.l.], v. 47, n. 3, p. 197-203, out. 2018. ISSN 18064280.
- FIFI, Johanna T; MOCCO, J. COVID-19 related stroke in young individuals. The Lancet Neurology, v. 19, n. 9, p. 713–715, 2020.
- GARG, Alpana; MARJI, Amin; GOYAL, Sachin; et al. A Case of COVID-19 With Memory Impairment and Delayed Presentation as Stroke. Cureus, 2020.
- HASSETT, Catherine; GE-DANSKY, Aron; MAYS, MaryAnn; et al. Acute ischemic stroke and COVID-19. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2020.
- HESS, David; ELDAHSHAN, Wael; RUTKOWSKI, Elizabeth. COVID-19 related stroke. Transl. Stroke. Res., v. 7, p. 1-4, 2020.
- JILLELLA, Dinesh V.; JANOCKO, Nicholas J.; NAHAB, Fadi; et al. Ischemic stroke in COVID-19: An urgent need for early identification and management. PLOS ONE, v. 15, n. 9, p. e0239443, 2020.
- JUNQUEIRA, Patrícia Lima; FRANCO, Ana Carla Gois; GONÇALVES, Marilda de Souza; et al. Alterações da coagulação na COVID-19. Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais, 2020.



- KUMMER, Benjamin R.; KLANG, Eyal; STEIN, Laura K.; et al. History of Stroke Is Independently Associated With In-Hospital Death in Patients With COVID-19. *Stroke*, v. 51, n. 10, p. 3112–3114, 2020.
- KURIAKOSE, Diji ; XIAO, Zhicheng. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 20, p. 7609, 2020.
- LANA, Raquel Martins et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 36, n. 3, e00019620, 2020.
- LEE, Kai Wei; YUSOF KHAN, Abdul Hanif Khan; CHING, Siew Mooi; et al. Stroke and Novel Coronavirus Infection in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, v. 11, 2020.
- LIMA, Maria L. S. O. et al. A QUÍMICA DOS SANEANTES EM TEMPOS DE COVID-19: VOCÊ SABE COMO ISSO FUNCIONA? *Quím. Nova*, São Paulo, v. 43, n. 5, p. 668-678, May 2020.
- LOPEZ, Mary F.; SARRACINO, David A.; PRAKASH, Amol; et al. Discrimination of ischemic and hemorrhagic strokes using a multiplexed, mass spectrometry-based assay for serum apolipoproteins coupled to multi-marker ROC algorithm. *PROTEOMICS - Clinical Applications*, v. 6, n. 3-4, p. 190–200, 2012.
- MAO, Ling; JIN, Huijuan; WANG, Megdie; et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA. Neurol.*, v. 77, n. 6, p.



683-690, 2020.

MARTINS, J. D. N. et al. As implicações da COVID-19 no sistema cardiovascular: prognóstico e intercorrências. *Journal of Health & Biological Sciences*, v. 8, n. 1, p. 1–9, 6 jul. 2020.

MCRAE, Mike. Researchers Discover a Second “Key” That Makes The New Coronavirus So Infectious. *ScienceAlert*. Disponível em: <<https://www.sciencealert.com/a-second-key-used-by-sars-cov-2-to-enter-cells-could-explain-why-it-s-so-infectious>>. Acesso em: 3 May 2021.

MERKLER, Alexander E; PARIKH, Neal S; MIR, Saad; et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA neurol.* (Print), p. -, 2019.

NANNONI, Stefania; DE

GROOT, Rosa; BELL, Steven; et al. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*, v. 16, n. 2, p. 137–149, 2020.

NASCIMENTO, Jorge Henrique Paiter; GOMES, Bruno Ferraz de Oliveira; JÚNIOR, Plínio Resende do Carmo; et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 114, n. 5, p. 829-833, May 2020.

SILVA, Juliana Herrero da et al. Descrição de um cluster da COVID-19: o isolamento e a testagem em assintomáticos como estratégias de prevenção da disseminação local em Mato Grosso, 2020. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 29, n. 4, e2020264, 2020.

STUDART-NETO, Adalberto et al. Neurological consultations and diagnoses in a large, dedi-



cated COVID-19 university hospital. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 78, n. 8, p. 494-500, Aug. 2020.

TAN, Ying-Kiat; GOH, Claire; LEOW, Aloysius S. T.; et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v. 50, n. 3, p. 587–595, 2020.

TREJO-GABRIEL-GALÁN, J.M. Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19. *Neurología*, v. 35, n. 5, p. 318–322, 2020.

UNNITHAN, Ajaya Kumar A.; MEHTA, Parth. Hemorrhagic Stroke. [Updated 2021 Jan 16]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.

VENKETASUBRAMANIAN, Narayanaswamy; HENNERICI,

Michael G. Stroke in COVID-19 and SARS-CoV-1. *Cerebrovascular Diseases*, v. 49, n. 3, p. 235–236, 2020.

ZAKERI, Amanda; JADHAV, Ashutosh P; SULLENGER, Bruce A; et al. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, v. 13, n. 3, p. 202–206, 2020.



**CONSEQUENCIAS DO JEJUM INTERMITENTE
PARA A NEUROPLASTICIDADE: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

**CONSEQUENCES OF INTERMITTENT FASTING
FOR NEUROPLASTICITY: AN INTEGRATIVE RE-
VIEW**

Idrys Henrique Leite Guedes ¹

Anna Luisa de Souza Holanda²

Daniela Vieira da Silveira Santos³

Grazielle Romaneto Marques⁴

João Carlos de Oliveira Dutra⁵

Leonardo Franco De Almeida⁶

Resumo: A neuroplasticidade ocorre desde o desenvolvimento humano até o fim da senilidade e, apesar de dependente da alimentação, a influência do regime alimentar sobre neurônios e sinapses nervosas não se restringe à disponibilização de nutrientes. Por sua vez, o jejum intermitente, como uma estratégia dietética, representa não só uma moderna técnica para emagrecimento, mas

1 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande

2 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro

3 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro

4 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro

5 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro

6 Discente do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro



também um importante fator histórico para a ocorrência adaptações orgânicas persistentes. Com base nessa interrelação, foram coletadas as evidências presentes em bases de dados que associassem, positiva ou negativamente, a neuroplasticidade ao jejum intermitente em seres humanos. A partir da revisão dos artigos selecionados, foram descritas as diversas formas pelas quais o jejum intermitente afeta a neuroplasticidade, influenciando sobre o metabolismo energético, acionando vias de sinalização, modulando componentes do sistema imunológico e alterando componentes celulares. Todas essas modificações criam um ambiente propício para o surgimento e manutenção de neurônios, bem como para a formação de novas sinapses nervosas.

Palavras Chaves: Neuroplas-

ticidade; Jejum Intermitente; Sistema Nervoso; Metabolismo Energético.

Abstract: Neuroplasticity occurs from human development until the end of senility and, despite the dependence on food, the regulation of the diet on neurons and nerve synapses is not restricted to the availability of nutrients. In turn, intermittent fasting, as a dietary strategy, represents not only a modern technique for weight loss, but also an important historical factor for the occurrence of persistent organic adaptations. Based on this interrelation, evidence was collected from databases that associated, positively or negatively, neuroplasticity with intermittent fasting in humans. From the review of the selected articles, the various ways in which intermittent fasting affects neuroplasticity,



influencing energy metabolism, triggering signaling pathways, modulating components of the immune system and altering cellular components were identified. All of these changes create a favorable environment for the emergence and maintenance of neurons, as well as for the formation of new nerve synapses.

Keywords: Neuronal Plasticity; Intermittent Fasting; Nervous System; Energy Metabolism.

INTRODUÇÃO

Uma das primeiras evidências ligadas à plasticidade neural provém de estudos envolvendo a memória de curto prazo frente a modificações comportamentais do caramujo marinho *Aplysia* (KANDEL; TAUC, 1964). Após isso, essa capacidade intrínseca ao cresci-

mento do cérebro, essencial para os processos de aprendizagem e memória, tem sido amplamente pesquisado no campo científico. Dentro desse cenário, o psicólogo Donald Olding Hebb articulou a teoria sobre os possíveis mecanismos de aprendizagem e conceituou a neuroplasticidade ou plasticidade neural como a capacidade do sistema nervoso de modificar e adaptar-se às condições que lhes são apresentadas, proporcionando a sofisticação do conceito (LANGILLE; BROWN, 2018). Ainda assim, tratava-se de uma visão limitada dessa característica cerebral, já que restringia sua ocorrência ao período inicial do desenvolvimento humano. Entretanto, pesquisas têm mostrado a possibilidade da plasticidade cerebral estar muito além das janelas finitas do tempo, mostrando-se extremamente variável ao longo da vida e influenciável



por diversos fatores, como sistemas neuromoduladores, doenças cerebrais, traços psicológicos, idade, sexo, entre outros fatores (VOSS et al., 2017).

Partindo da idade como um fator determinante da neuroplasticidade, as mudanças estruturais importantes tendem a acontecer predominantemente no início da vida, durante épocas conhecidas como períodos críticos (KNUDSEN, 2004). Um bom exemplo disso é o fato de a sintonização de frequências no sistema auditivo ocorrer em um período crítico mais precoce e mais curto (em torno dos dias de 11 a 14 de vida) em comparação àqueles para representações sonoras mais complexas, como a modulação de frequências, que tendem a ocorrer um pouco mais tarde, já durante a primeira infância (cerca de dias 25-33). Embora os períodos curtos tenham sido

tipicamente associados a estágios iniciais do desenvolvimento da vida, há um crescente corpo de evidências demonstrando a possibilidade de os períodos críticos serem reabertos em tempos e condições ambientais diferentes (BRUSSEL, VAN; GERITS; ARCKENS, 2011).

Além do papel desempenhado pelos sistemas sensorial e afetivo na neuroplasticidade durante o desenvolvimento humano, a formação de novas sinapses, assim como o enfraquecimento de tantas outras, são eventos correntes até o fim da vida. Tal realidade implica na possibilidade de se combater os efeitos dessas conexões desfeitas ou enfraquecidas através do estímulo à formação de novas ligações pelo exercício da cognição, ilustrando a capacidade da neuroplasticidade ocorrer em todos os períodos da vida (SANTOS-



-MONTEIRO et al., 2002).

Mais um fator, dentre os vários supracitados, importante na modulação da plasticidade neural, é a alimentação. Estudos demonstram que a mudança alimentar e a deficiência nutricional têm sido importantes mecanismos dessa influência, sendo que os macro e micronutrientes consumidos têm influência direta na maturação do cérebro, inclusive tendo as proteínas o papel mais crítico quanto ao período de mielinização e hipertrofia do cérebro. Como consequência, indivíduos em estado de desnutrição, em comparação a sujeitos submetidos a alimentação balanceada, apresentam mais frequentemente sinais de retardo e deficiência mental, evidenciando a dieta alimentar como importante variável na função plástica do tecido nervoso (SANTOS-MONTEIRO et al., 2002).

Ainda avaliando o lugar ocupado pela alimentação em relação a importantes processos fisiológicos, agora sob a perspectiva evolutiva, é fato que os ancestrais humanos possuíam hábitos alimentares consideravelmente distintos em relação aos homens modernos, sendo o sedentarismo e a regularidade das refeições elementos inexistentes em sua realidade. Pelo contrário, submetiam-se a longas horas de jejum e intensa atividade física exigida pela procura de alimentos. Como consequência, tais longos períodos dissociados de qualquer ingestão calórica passaram a induzir respostas adaptativas do organismo a fim de superar o estresse metabólico causado pelo jejum intermitente ao organismo. Na atualidade, ainda que haja a apresentação de diversos alimentos altamente calóricos e sem valor nutricional, é notável



que, o jejum ainda é uma prática comum voluntária entre homens e mulheres, dentre os quais o jejum intermitente, que compreende um padrão alimentar no qual o indivíduo se submete a restrição de períodos alimentares, com reduzida ou nenhuma ingestão energética, intercalados por períodos de alimentação normal (CABO, DE; MATTSON, 2019).

Diante das diversas formas de se estruturar os regimes alimentares, o jejum intermitente se mostra como uma opção extensamente abordada na literatura científica acerca de seu potencial positivo para o emagrecimento e para doenças crônicas, dentre as quais as cardiovasculares e neurodegenerativas. Ainda que testes clínicos tenham sido primariamente realizados com foco na utilização do jejum intermitente para indivíduos obesos, os resultados positivos obtidos

para doenças crônicas, seja em pesquisas clínicas ou através de modelos animais, provavelmente não decorrem do emagrecimento provocado, mas sim de uma influência desse regime alimentar sobre fatores que atuam nas respectivas fisiopatologias (CABO, DE; MATTSON, 2019).

Nesse sentido, considerando a influência exercida pela dieta sobre a plasticidade neural, bem como os benefícios do jejum intermitente em relação a patologias neurodegenerativas, o presente trabalho tem como objetivo revisar as evidências científicas disponíveis em bases de dados acerca do papel exercido pelo jejum intermitente especificamente sobre a plasticidade neural.

METODOLOGIA

A fim de compor a amostra de artigos revisados,



foram realizadas buscas na base de dados Pubmed e na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) a partir dos descritores “INTERMITENT FASTING” e “NEUROPLASTICITY” separados pelo operador booleano “AND”, tendo sido aplicados os critérios de inclusão: publicados nos últimos cinco anos e pesquisas com seres humanos, na pesquisa realizada na base da dados Pubmed, e publicados nos últimos cinco anos, para a Biblioteca Virtual de Saúde. A partir dessas buscas, foram encontrados 18 resultados na base de dados Pubmed, dos quais 14 foram excluídos por não tratarem de forma central e conjunta os temas “jejum” e “neuroplasticidade”, ou por destacarem resultados obtidos em estudos com modelos animais, restando 4 resultados. Já a partir da Biblioteca Virtual de Saúde, 15 resultados foram retornados, dos quais

10 cumpriam com os referidos critérios de exclusão, com 3 desses trabalhos abordando estudos pré-clínicos, restando 5 artigos. Para compor a amostra final do presente trabalho, após retirada de 3 duplicatas, 6 artigos foram selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A síntese de novos neurônios durante o desenvolvimento humano ocorre continuamente e esses se especializam no subtipo granular, que recebe sinapses de outros diversos tipos de neurônios, a citar interneurônios e neurônios do córtex entorrinal. Sabe-se que o jejum intermitente auxilia no aumento da velocidade dessa neurogênese, como também na sobrevivência de outros neurônios, fortalecendo, assim, regiões cerebrais crí-



ticas de aprendizagem e memória (MATTSON et al., 2018).

Analogamente a outros órgãos, o cérebro sofre a influência do tempo com a degradação de suas células constituintes, que acumulam proteínas e mitocôndrias disfuncionais capazes de gerar desequilíbrio oxidativo. Porém, a neuroplasticidade é capaz de retardar as consequências desse envelhecimento a partir da diferenciação dos neurônios e empenho de diversos papéis. Entretanto, para o sucesso dessa metamorfose, é necessário que haja fatores importantes para tais modificações, a exemplo do jejum intermitente (MATTSON et al., 2018).

Semelhantemente a outras espécies, a escassez de alimentos durante a evolução humana foi acompanhada por diversas mudanças no sistema nervoso, de forma que capacidades mais

complexas, como a imaginação, a criatividade e a linguagem, surgiram da força adaptativa impressa pela disponibilidade energética no meio em que habitavam. Como consequência, dentre as áreas do cérebro que mais se desenvolveram da descendência humana, destacaram-se o córtex pré-frontal e o hipocampo, responsáveis pelas tomadas de decisões (MATTSON; ARUMUGAM, 2018).

Cerca de um quarto da energia produzida pelo organismo a partir da glicose é utilizada pelo cérebro para manter mecanismos fisiológicos como as trocas iônicas, os potenciais de ação e a reutilização de neurotransmissores. A partir da melhor utilização desse substrato proporcionada pelo jejum intermitente, já que implementa a tolerância à glicose, tem-se um benefício desse regime alimentar sobre o



funcionamento do órgão e, conseqüentemente, sobre a plasticidade neural, que é dependente de todos os mecanismos citados. Além disso, o jejum possibilita o acúmulo energético na forma de glicogênio pelos astrócitos, servindo como reserva de energia de curto prazo para ocorrência dos mecanismos plásticos neurais (CHERIF et al., 2016).

A interrupção do período sem ingestão calórica no jejum intermitente com uma alimentação adequada é responsável por aumentar tanto a sensibilidade à insulina quanto a secreção de incretina semelhante ao glucagon-1, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e agir diretamente sobre os neurônios aumentando a plasticidade sináptica, melhorar a cognição e aumentar a resistência celular (RAEFSKY; MATTSON, 2017). Já quanto à mudança no meta-

bolismo de nutrientes provocadas pelo jejum, sua atuação se dá também sobre a utilização da gordura, diminuindo a lipoproteína de baixa densidade (LDL) sérica, bem como o colesterol total e triglicerídeos, elementos que induzem a resistência à insulina e favorecem a ocorrências de processos inflamatórios - potencialmente maléficos para a plasticidade neuronal – e de danos cerebrais (CHERIF et al., 2016).

Esse regime alimentar modula o sistema nervoso, ativando em seu curso uma via metabólica que utiliza os corpos cetônicos, dentre os quais β -hidroxibutirato (BHB) e acetacetato (AcAc), provenientes da transformação, no fígado, dos ácidos graxos presentes nas células adiposas como fonte energética. Assim, essa situação de estresse nas redes neurais é acompanhada por mudanças celula-



res que aumentam a neuroplasticidade e resistência (BELAÏCH et al., 2017; RAEFSKY; MATTSON, 2017). Ilustrando esse fato, a utilização dos adipócitos como fonte energética impõe a necessidade de mais e maiores mitocôndrias, que passam a crescer e se multiplicam paralelamente à formação de novas sinapses nervosas, demonstrando o papel desempenhado pelo metabolismo energético para a plasticidade neural e estresse celular (RAEFSKY; MATTSON, 2017).

De forma geral, a menor frequência de refeições estipulada pelo jejum intermitente é responsável por gerar um estresse metabólico leve, bem como redução do estresse oxidativo proveniente de espécies reativas de oxigênio presentes em neurônios. Outros benefícios são a suprarregulação de fatores de crescimento neurotróficos, principalmente

o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), fatores esses que, associados a uma menor quantidade de mecanismos imunológicos inflamatórios, criam um ambiente propício para a formação de sinapses e para a manutenção de maior quantidade de neurônios (SIBILLE et al., 2016).

A inflamação do tecido nervoso se relaciona com a plasticidade neural ao comprometer a integridade e proliferação de neurônios, efeito que é originado a partir da resposta imunológica a diferentes estímulos provenientes de células cerebrais, como a micróglia, e da ação de moléculas de sinalização, como as citocinas. Como exemplo, TNF- α e IL-6, presentes em uma situação de inflamação neural, desempenham importante papel no déficit de memória e piora da



cognição ao afetar a neurogênese e a potenciação de longo prazo. Também, a grande quantidade de IL-1b especificamente no hipocampo afeta negativamente tanto a memória contextual quanto a espacial de longo prazo. Todos esses fatores descrevem mecanismos imunitários que implicam na plasticidade neural e que podem ser modulados a partir do jejum intermitente (CHERIF et al., 2016).

Além disso, outra potencialidade do jejum intermitente é a regulação do balanço entre inibição e excitação nervosa, comumente fragilizado com o envelhecimento, e que tem relação com a fisiologia de diversas patologias neuropsiquiátricas. Mudanças concomitantes que também favorecem a neuroplasticidade são a menor inibição GABAérgica, a maior expressão gênica derivada da acetilação de

histonas (SIBILLE et al., 2016) e a ativação de vias de sinalização conduzidas por Ca^{2+} , CREB, PGC-1 α , e NF- κ B (BELAÏCH et al., 2017).

Indivíduos submetidos ao regime alimentar em questão revelaram maior atividade cortical cerebral em comparação àqueles com dieta normal. Essa constatação a partir do uso da técnica BOLD-fMR também permitiu identificar a maior capacidade dos neurônios se remodelarem, inclusive tornando-se mais resilientes a condições desfavoráveis, já que sistemas antioxidantes são ineficazes diante da quantidade de ácidos graxos que as células neuronais acumulam (BELAÏCH et al., 2017).

CONCLUSÃO

A partir dos artigos que compuseram a amostra da pre-



sente revisão bibliográfica, foram obtidas diversas evidências de como o jejum intermitente é capaz de influir positivamente sobre a plasticidade neural. O estresse metabólico proporcionado pela menor frequência das alimentações se mostrou não só uma moderna estratégia dietética para emagrecimento, mas também um fator histórico importante para a ocorrência adaptações orgânicas persistente. Nesse sentido, durante a prática do jejum intermitente ocorrem mudanças no metabolismo energético e suas respectivas consequências para tolerância à glicose e resistência à insulina, o acionamento de vias de sinalização, modulações imunológicas desfavoráveis à inflamação, e alterações mitocondriais que criam um ambiente propício para surgimento e manutenção de neurônios, bem como para a formação de novas sinapses nervosas.

Ainda que haja evidências abordando a relação entre o jejum intermitente e a plasticidade neural em seres humanos, os estudos pré-clínicos que fazem uso de modelos animais são consideravelmente mais numerosos, demonstrando a possibilidade de mais estudos serem conduzidos acerca dessa área temática. Partindo da importância dessas evidências científicas para melhor compreensão e tratamento de patologias cujos conhecimentos ainda não são suficientemente estabelecidos, a exemplo do Alzheimer, ou até mesmo para utilização do jejum intermitente como forma terapêutica coadjuvante eficaz e segura, por exemplo para a dor crônica (SIBILLE et al., 2016), a possibilidade de expansão das evidências sobre o tema reflete em necessidade.

REFERÊNCIAS



BELAÏCH, R. et al. Implications of oxidative stress in the brain plasticity originated by fasting: a BOLD-fMRI study. *Nutritional Neuroscience*, 2017. v. 20, n. 9, p. 505–512.

BRUSSEL, L. VAN; GERITS, A.; ARCKENS, L. Evidence for Cross-Modal Plasticity in Adult Mouse Visual Cortex Following Monocular Enucleation. *Cerebral Cortex*, 1 set. 2011. v. 21, n. 9, p. 2133–2146. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cercor/article-lookup/doi/10.1093/cercor/bhq286>>.

CABO, R. DE; MATTSON, M. P. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *New England Journal of Medicine*, 26 dez. 2019. v. 381, n. 26, p. 2541–2551. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1905136>>.

CHERIF, A. et al. Effects of Inter-

mittent Fasting, Caloric Restriction, and Ramadan Intermittent Fasting on Cognitive Performance at Rest and During Exercise in Adults. *Sports Medicine*, 2016. v. 46, n. 1, p. 35–47.

KANDEL, E. R.; TAUC, L. Mechanism of Prolonged Heterosynaptic Facilitation. *Nature*, abr. 1964. v. 202, n. 4928, p. 145–147. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/202145a0>>.

KNUDSEN, E. I. Sensitive Periods in the Development of the Brain and Behavior. *Journal of Cognitive Neuroscience*, out. 2004. v. 16, n. 8, p. 1412–1425. Disponível em: <<https://direct.mit.edu/jocn/article/16/8/1412-1425/3895>>.

LANGILLE, J. J.; BROWN, R. E. The Synaptic Theory of Memory: A Historical Survey and Reconciliation of Recent Opposition. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 26 out. 2018. v. 12.



Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2018.00052/full>>.

MATTSON, M. P. et al. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, 11 fev. 2018. v. 19, n. 2, p. 81–94. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrn.2017.156>>.

_____; ARUMUGAM, T. V. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metabolism*, jun. 2018. v. 27, n. 6, p. 1176–1199. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413118303188>>.

RAEFSKY, S. M.; MATTSON, M. P. Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges: Roles in neuroplasticity and disease resistance. *Free radical biology & medicine*, 2017. v. 102, p. 203–216. Dispo-

nível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908782>>.

SANTOS-MONTEIRO, J. et al. Estimulação psicossocial e plasticidade cerebral em desnutridos. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, abr. 2002. v. 2, n. 1, p. 15–22. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pi38292002000100003&lng=pt&tlng=pt>.

SIBILLE, K. T. et al. Increasing neuroplasticity to bolster chronic pain treatment: A role for intermittent fasting and glucose administration? *Journal of Pain*, 2016. v. 17, n. 3, p. 275–281. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2015.11.002>>.

VOSS, P. et al. Dynamic Brains and the Changing Rules of Neuroplasticity: Implications for Learning and Recovery. *Frontiers in Psychology*, 4 out. 2017. v. 8. Disponível em: <[131](http://journal.</p>
</div>
<div data-bbox=)



frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2017.01657/full>.



DOENÇA NEUROLOGICA COMO COMPLICAÇÕES DA COVID-19: UMA REVISÃO DA LITERATURA NEUROLOGICAL DISEASE AS COMPLICATIONS OF COVID-19: A LITERATURE REVIEW

Marcos Tadeu Guardia Júnior¹

Nathália Espírito Santo Campos²

Kevin Steven Philippart³

Letícia Sayuri Shiraishi⁴

Lucas Domingos Ribeiro⁵

Luciana Ventura Tauyr⁶

Resumo: As complicações neurológicas são muito pertinentes no atual cenário de pandemia. O vírus possui a proteína Spike, a qual liga-se ao receptor Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) presente no organismo,

desencadeando a infecção. Essa enzima está presente em abundância no epitélio respiratório, o que explica a predominância de sintomas respiratórios; porém ainda é encontrada nos neurônios e nas células da glia, tornando o

1 Acadêmico da Faculdade de Medicina Ceres – FACERES, São José do Rio Preto – SP

2 Acadêmica da FCMMG - Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – MG, Brasil

3 Acadêmico da UNINOVE - Universidade Nove de Julho, São Paulo – SP, Brasil

4 Acadêmica da UNINOVE - Universidade Nove de Julho, São Paulo – SP, Brasil

5 Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade de Itaúna - UIT, Itaúna-MG, Brasil

6 Acadêmica da Faculdade de Medicina Ceres – FACERES, São José do Rio Preto – SP, Brasil



Sistema Nervoso Central (SNC) um possível alvo do patógeno. O objetivo é destacar as principais complicações neurológicas oriundas da infecção pelo agente coronavírus de síndrome respiratória aguda (SARS-CoV-2). Dessa forma, realizamos a busca de literatura com base nos descritores “Covid 19”, “Neurological disease” and “Complications”, com período de publicação entre 2020 e 2021 nas plataformas MEDLINE, PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), UpToDate e World Health Organization. As complicações neurológicas mais persistentes encontradas foram: afasia, disgeusia, doenças cerebrovasculares e as encefalopatias. As manifestações neurológicas advindas do COVID-19 são uma realidade, bem como complexas; sendo necessário mais estudos para maior

avaliação e análise das consequências derivadas da infecção por este vírus.

Palavras Chaves: COVID-19; SARS-CoV-2; Complicações neurológicas

Abstract: Neurological complications are very relevant in the current pandemic scenario. The virus has the Spike protein, which binds to the Angiotensin-Converting Enzyme 2 receptor (ACE2), receptor present in the body, triggering the infection. This enzyme is present in abundance in the respiratory epithelium, which explains the predominance of respiratory symptoms; however it is still found in neurons and glial cells, making the Central Nervous System (CNS), a possible target of the pathogen. The objective is to highlight the main neurological complications



resulting from infection by the coronavirus agent of acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2).

Thus, we conducted a literature search based on the descriptors “Covid 19”, “Neurological disease” and “Complications”, with publication period between 2020 and 2021 on the MEDLINE, PubMed, Latin American and Caribbean Literature in Science Sciences platforms (LILACS), UpToDate and World Health Organization. The most persistent neurological complications found were: aphasia, dysgeusia, cerebrovascular diseases and encephalopathies. The neurological manifestations arising from COVID-19 are a reality and very complex, so further studies are needed to further evaluation and analysis of the consequences caused by this virus infection.

Keywords: COVID-19; SARS-

-CoV-2; Neurologic complications

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China, foram relatados os primeiros casos da doença coronavírus (COVID-19). Esta é uma doença infecciosa causada pelo agente coronavírus de síndrome respiratória aguda (SARS-CoV-2) que, em março de 2020, decorrente da rápida transmissão pelo mundo foi decretada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS). (VALENTIR, 2020)

A enfermidade é causada por um vírus de RNA de fita simples e sabe-se que a união da proteína spike viral com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), presente no organismo, provoca a infecção. Essa enzima está presente em maior número nos pulmões, o que justifica



a prevalência de sintomas respiratórios em indivíduos infectados pela doença. Porém, esta enzima ainda é encontrada em outros tecidos, como o coração, rim e, em especial, neurônios e células da glia, por isso é coerente o Sistema Nervoso Central tornar-se alvo do patógeno (SINGH, 2020), causando danos ou alterações neurológicas, como tontura, anosmia, hipogeusia, neuralgia, encefalopatia, doenças cerebrovasculares agudas e entre outras (AHMAD; RATHORE, 2020). A causa destes sintomas ainda não é clara, e a fisiopatologia aponta para fatores autoimunes multifatoriais, como a neuroinflamação sucedida com a tempestade de citocinas (BRANDÃO, 2021).

Diante desse contexto, o presente estudo é uma revisão de literatura para analisar e comparar as doenças neurológicas em decorrência do COVID-19.

OBJETIVO

Tendo em vista a atual construção dos quadros neurológicos causados pelo COVID-19, destacar as principais complicações neurológicas, por meio desta revisão, é importante para integrar e agrupar as novas evidências contidas em trabalhos recentes pré-existent sobre o assunto em questão. Além disso, este trabalho também torna-se relevante, para que haja a desconstrução da visão que a doença é uma condição exclusivamente respiratória.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados MEDLINE, PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), UpToDate e World Health Organization. Foram se-



leccionados estudos em inglês e português obtidos a partir dos seguintes descritores: “Covid 19”, “Neurological disease” and “Complications”, com período de publicação entre 2020 e 2021.

RESULTADOS

As complicações neurológicas são comuns nos pacientes hospitalizados com COVID-19. Cerca de 80% destes pacientes apresentam sintomas neurológicos em algum momento do curso da doença. As manifestações neurológicas principais estão resumidas na Tabela 01.

Tabela 01 - Manifestações neurológicas principais da COVID-19

<i>Locais</i>	<i>Manifestações e complicações</i>
Sistema Nervoso Central	Doença Cerebrovascular Encefalopatia Meningoencefalite
Sistema Nervoso Periférico	Doença neuromuscular (Síndrome de Guillain-Barré) Anosmia e disgeusia

Fisiopatologia

Os mecanismos que vão desencadear as complicações neurológicas nos pacientes infectados pela COVID-19 são diversos e, em sua maioria, multifatoriais. Resumidamen-

te, as complicações podem ser decorrentes do efeito direto do SAR-CoV-2, como também pela resposta sistêmica à infecção vi-
gente.¹

¹ Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (AHMAD; RATHORE, 2020), (ELKIND; CUCCHIARA;



• **Infecção viral direta no Sistema Nervoso Central**

A entrada do vírus na célula humana, representada na figura 01, é mediada pela interação do Spike viral com o receptor celular ACE2, que é expressa no epitélio das vias aéreas humanas, parênquima pulmonar, endotélio vascular e células do intestino delgado - auxiliado pela serina transmembrana protease 2 (TM-PRSS2).

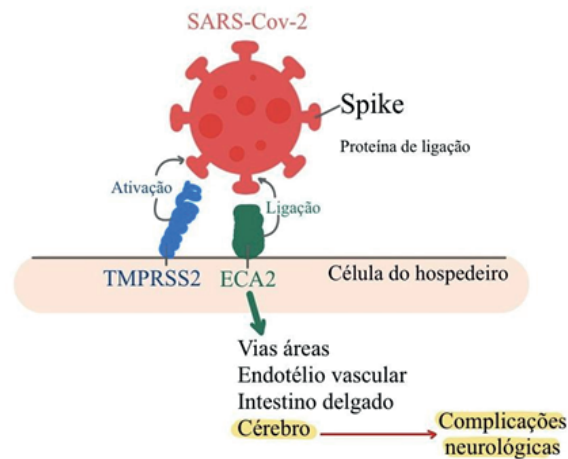
Esses receptores, ACE2, também estão disseminados no cérebro, incluindo o córtex motor, porção posterior do giro cingulado, ventrículos, substância negra, bulbo olfatório, giro temporal médio, núcleo do trato solitário, medula ventrolateral e núcleo vago dorsal, sendo esses locais, portanto, possíveis áreas de vulnerabilidade ao vírus.²

Figura 01 - infecção direta do SARS-Cov-2 na célula humana

KORALNIK, 2021), (NAJJAR, 2020)

² Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (AHMAD; RATHORE, 2020), (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (NAJJAR, 2020)





Alta resposta imunológica

É evidente que em pacientes criticamente enfermos pela COVID-19 em decorrência da infecção é gerada uma alta resposta imunológica, culminando em uma inflamação sistêmica grave e apresentações neurológicas associadas. O quadro corrobora-se pela liberação de citocinas pró-inflamatórias que se manifesta com febre persistente, marcadores inflamatórios elevados, cursando com achados de linfopenia e elevação da proteína C reativa (PCR).¹

1 Pautado nas pesquisas

Altos níveis des-

sas citocinas pró-inflamatórias circulantes na corrente sanguínea podem causar confusão mental e alteração do nível de consciência. Ademais, pelo excesso de resposta imunológica estas citocinas podem agredir o tecido dos vasos sanguíneos, promovendo uma consequente fragilidade vascular, aumentando a probabilidade de ocorrência de hemorragia no SNC.²

constantes nas referências bibliográficas: (AHMAD; RATHORE, 2020), (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (NAJJAR, 2020)

2 Pautado nas pesquisas



- **Disfunção do sistema renina-angiotensina**

Como falado anteriormente, o SARS-Cov-2 utiliza a ACE2 como seu ponto de entrada nas células, sendo esta enzima responsável por converter a angiotensina II em angiotensina 1-7, que tem propriedades vasodilatadoras, neuroprotetoras e antiproliferativa. Diante disso, ao vírus ligar-se à ACE2, efeitos secundários cardiovasculares e cerebrovasculares podem ser desencadeados por causa desta disfunção do sistema renina-angiotensina.³

constantes nas referências bibliográficas: (AHMAD; RATHORE, 2020), (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (NAJJAR, 2020)

³ Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (AHMAD; RATHORE, 2020), (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (NAJJAR, 2020)

- **Hipoxemia**

Além dos mecanismos já citados, a hipoxemia, uma das manifestações mais prevalentes nos pacientes com COVID-19 grave, também pode causar danos ao SNC. Em decorrência da insuficiência respiratória e da tempestade de citocinas pró-inflamatórias, a quantidade de oxigênio transportada para os tecidos pode-se tornar insuficiente; diante disso, um quadro de encefalopatia hipóxica pode ser estabelecido.⁴

Anosmia e disgeusia

A alteração do paladar (disgeusia) e a perda do olfato (anosmia) são sintomas comuns com diversos relatos de pacientes com COVID-19. Esses sinais

⁴ Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (AHMAD; RATHORE, 2020), (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (NAJJAR, 2020)



podem indicar o início da manifestação do vírus e normalmente, não são acompanhados de obstrução nasal ou outros sintomas de rinite no organismo. Isso é provavelmente devido ao dano viral direto nos receptores olfativos e gustativos, podendo ocorrer na ausência de congestão ou corrimento nasal. Atualmente, não é possível determinar se haverá uma recuperação completa das funções olfatórias e gustativas ou quanto tempo isso levará. Além disso, há indícios que o SARS-CoV-2 pode invadir o SNC através do epitélio olfatório e da interface neuro-mucosa.⁵

Encefalopatia

A encefalopatia inclui qualquer doença cerebral que altera o funcionamento ou estru-

⁵ Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (VAIRA, 2020)

tura do cérebro. Essas manifestações têm sido muito comuns em pacientes críticos com COVID-19, e pode ser o sintoma primário para essa doença.

Os fatores de risco para encefalopatia incluem idosos, deficientes visuais, histórico da doença de Parkinson, derrame e uso de medicações psicoativas. (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021)

Doença Cerebrovascular

Em pacientes com COVID-19, o estado pró-inflamatório - melhor citado na fisiopatologia da doença - pode contribuir para o dano direto do endotélio vascular. Ademais, o estado de hipercoagulabilidade no quadro de COVID-19, corroborado pela elevação significativa do dímero-D (VALENTIR, 2020). Essas condições citadas contribuem para a patogênese dos eventos



tromboembólicos, isto é, estão diretamente relacionados com a prevalência do acidente vascular cerebral (AVC) na doença em questão. (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021)

Doença neuromuscular

A síndrome de Guillain-Barré é uma polineuropatia que causa fraqueza muscular. Foram relatados raros casos após a COVID-19; contudo, uma associação causal entre a COVID-19 e a síndrome é incerta. A maioria dos pacientes com essas duas comorbidades apresentou fraqueza progressiva e ascendente dos membros e, alguns relatórios sugerem que os sintomas parecem progredir mais rapidamente e mais graves comparados aos típicos da síndrome. (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021)

Diante do exposto, ain-

da não há uma associação direta entre COVID-19 e a síndrome de Guillain-Barré, sendo necessário a promoção de novos estudos para investigar essa causa.

Meningoencefalite

Meningoencefalite viral e autoimune aparente e confirmada foram relatadas em alguns pacientes infectados pelos coronavírus. O quadro apresentou-se com cefaléia, fadiga, febre, convulsões e alteração do estado mental. Cabe ressaltar que esta complicação neurológica é rara⁶.

Doença neurodegenerativa

As doenças neurodegenerativas são identificadas na verdade como fator de risco para COVID-19, sendo essa associa-

6 Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (AHMAD; RATHORE, 2020), (ELKIND; CUCCHIARA; KORALNIK, 2021), (NAJJAR, 2020)



ção ainda obscura. Sugere-se que indivíduos com quadro demencial por dependerem de cuidados de terceiros para manter suas medidas de higiene e prevenção de saúde há a contribuição para o risco de infecção. Mas, ainda não está claro se a Doença de Alzheimer e a doença de Parkinson - as duas doenças neurodegenerativas mais prevalentes em idosos - estão associadas com a infecção por COVID-19 e as suas complicações. (SINGH, 2020)

Também é questionado se a neuromodulação futura é uma complicação de longo prazo pelo coronavírus nos pacientes

com doença neurodegenerativa já estabelecida. (FERINI-STRAMBI; SALSONE, 2020).

Estatística

Para ilustrar a prevalência das complicações neurológicas expomos 1 série de casos com 214 pacientes que descreve as manifestações neurológicas de pacientes hospitalizados com doença do coronavírus em Wuhan, China, em 2019. Neste grupo, foi observado a prevalência de 36,4% de sintomas neurológicos nos pacientes, sendo mais comum nos pacientes com sintomas graves da doença (45,5%). (MAO, 2019)

Tabela 02 - Prevalência de sintomas neurológicos em uma série de casos realizada com pacientes hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China



<i>Locais</i>	<i>Manifestações e complicações</i>
Sistema Nervoso Central 24,8%	Tontura 16,8% Cefaléia 13,1%
Sistema Nervoso Periférico 8,9%	Anosmia 5,6% Disgeusia 5,1%
Lesão do músculo esquelético 10,7%	

lém disso, o estudo também ressalta que os pacientes com infecção grave eram mais propensos a desenvolver manifestações neurológicas, especialmente doença cerebrovascular aguda, distúrbio da consciência e lesão do músculo esquelético. (MAO, 2019)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As complicações neurológicas derivadas do COVID-19 são uma realidade no atual cenário. Tais como neuropatias, doenças cerebrovasculares, anosmia, disgeusia e dentre outras; portanto, o conhecimento sobre a fisiopatologia e a sua matriz ainda é

escassa para o tratamento dessas enfermidades. Dessa forma, propõe-se a realização de mais estudos, inclusive de casos clínicos, para melhor avaliação e análise das consequências causadas por esse vírus neurologicamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, Imran; RATHORE, Farooq Azam. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 77, p. 8-12, jun 2020. Disponível em: <10.1016/j.



jocn.2020.05.017>.

BRANDÃO, A. S. et al. COVID-19 e complicações neurológicas: uma pequena revisão sistemática. *Revista Neurociência*, v. 29, p. 1-16, fev 2021. Disponível em: <<https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/11769/8425>>.

ELKIND, M.S.V.; CUCCHIARA, B. L; KORALNIK, I.J. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions. *UpToDate*, abr 2021.

FERINI-STRAMBI, L.; SALSONE, M. COVID-19 and neurological disorders: are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? *Journal of Neurology*, V. 268, p. 409-419, jul 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-020-10070-8>>.

MAO, L et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.*, v. 77, n. 6, p. 683–690.

NAJJAR, S., et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation*, v. 17, n. 231, aug 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>>.

NEEDHAM, EJ et al. Implicações neurológicas das infecções por COVID-19. *Neurocrit Care*, v. 32, p. 667-671, abr 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>>.

SINGH, A. K., et al. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and neurodegenerative disorders, *Dermatol Ther*, mai 2020. Disponível em: <<https://>



www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7261984/>.

SOUZA, M. S., et al. Neurological complications of Covid-19: Narrative review. *Jornal Memorial da Medicina*, v. 2, n. 1, p. 29–37, dez 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.37085/jmmv2.n1.2020.pp.29-37>>.

TAHIRA, A.C; VERJOVSKI-ALMEIDA, S; FERREIRA, ST. Dementia is an age-independent risk factor for severity and death in COVID-19 inpatients. *Alzheimer 's Dement*, p. 1-14, abr 2021. Disponível em: <<https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.12352>>.

VAIRA, L. A. et al. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope*, v.130, p. 1787–1787, 2020.

VALENTIR, P., et al. COVID-19-Related Intracerebral Hemorrhage *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 12, p. 352, out

2020.

ZHOU, Fei, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, v. 395, p. 1054–62, mar 2020. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)>.



**DISTÚRBIOS DO SONO NA PANDEMIA DO CO-
VID-19: REVISÃO NARRATIVA**
**SLEEP DISORDERS IN THE COVID-19 PANDEMIC:
NARRATIVE REVIEW**

Larissa Sena de Lucena¹

Fernanda Ferreira Firmino²

Arllys Emanuel Mendes da Silva Santos³

Danielly Thaine Teodoro⁴

Gláucia Maria Senhorinha⁵

Isadora Cerqueira Simões Braudes⁶

Resumo: O sono é uma necessidade biológica que pode ser afetada por variados fatores e interfere no bem-estar físico e mental. Sendo assim, a atual pandemia do COVID-19 alterou a rotina de grande parte da população, bem como afetou a qualidade do sono e tornou-se um fator de risco para o desenvolvimento de problemas. Nesse ínterim, o presente estudo buscou evidenciar a importância da qualidade do sono para diferentes contextos. Diante disso, o artigo compreende como o cenário da atual pandemia in-

1 Discente de Medicina da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP)

2 Discente de Medicina da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

3 Discente de Medicina da Universidade Federal do Piauí (UFPI)

4 Discente de Medicina da Universidade de Rio Verde (UniVR)

5 Discente de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

6 Discente de Medicina da Universidade de Rio Verde (UniVR)



terferiu na qualidade do sono e consequentemente no paradigma biopsicossocial da população. Trata-se de uma revisão bibliográfica com coleta de dados de fontes secundárias em março e abril de 2021, realizada nas bases de dados SciELO e PubMed. Foi observado que a privação de sono possibilita o aumento da atividade de citocinas, sendo elas o interferon (IFN), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1-beta (IL-1-beta), favorecendo o aumento de marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR), esse conjunto de alterações afeta negativamente a imunidade e está diretamente relacionado a alterações no padrão do sono. Com isso, a partir da análise, percebe-se os malefícios que o cenário de COVID-19 trouxe para a qualidade do sono, acarretando diversos prejuízos nas atividades diárias. Por isso,

pode-se inferir que as alterações relacionadas ao sono contribuem para a ausência de alerta e modificações na percepção assim como nos processos sensoriais, tornando o indivíduo letárgico e com uma redução na capacidade cognitiva para realizar funções de atribuições essenciais para sua qualidade de vida.

Palavras Chaves: Sono; Distúrbios do Sono; Isolamento Social; COVID-19;

Abstract: Sleep is a biological need that can be affected by various factors and interferes with physical and mental well-being. Thus, the current pandemic of COVID-19 has changed the routine of a large part of the population, as well as affected the quality of sleep and has become a risk factor for the development of problems. In this context, the



present study sought to highlight the importance of sleep quality for different situations. In view of this, the article understands how the current pandemic scenario has interfered with the quality of sleep and, consequently, with the population's biopsychosocial paradigm. This is a bibliographic review with data collection from secondary sources in March and April 2021, carried out in the SciELO and PubMed databases. It has been observed that sleep deprivation makes it possible to increase cytokine activity, namely interferon (IFN), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-1-beta (IL-1-beta), favoring the increase in inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), this set of changes negatively affects immunity and is directly related to changes in sleep patterns. Therewith, from the analysis, it is

possible to perceive the harm that the scenario of COVID-19 brought to the quality of sleep, causing several losses in daily activities. Therefore, it can be inferred that changes related to sleep contribute to the absence of alertness and changes in perception as well as in sensory processes, making the individual lethargic and with a reduction in the cognitive ability to perform functions of essential attributions for their quality of life.

Keywords: Sleep; Sleep Disorders; Social Isolation; COVID-19

INTRODUÇÃO

O sono é uma necessidade biológica básica de padrão multidimensional que pode ser afetado por fatores individuais, culturais, sociais e ambientais sendo que esses podem determinar a qualidade e o tempo de



sono, bem como pode possibilitar o bem-estar físico e mental do indivíduo (BARROS, 2019). Nesse sentido, a sua privação e os seus distúrbios interferem no funcionamento metabólico e na resposta inflamatória, tornando-se fator preditivo de diversas patologias tais como diabetes, doenças cardiovasculares e obesidade. (GAJARDO, 2013).

Associado a isso, o fenômeno do sono pode ser definido como um estado de imobilidade, resultante da diminuição da capacidade de responder a estímulos externos, e se diferencia do coma e da analgesia por ser um estado rapidamente reversível. Além disso, quando privado de sono, o organismo tende a se recuperar, dependendo da extensão e duração da perda de sono. A existência desse “rebote” após a privação de sono sugere que o sono não é simplesmente um

período no qual a atividade e o estado de alerta diminuem é um processo vital que modula várias funções fisiológicas.¹

Durante o sono, ocorrem processos importantes no que diz respeito à função endócrina em mamíferos, como a elevação dos níveis de hormônios, como a prolactina e o hormônio do crescimento (DENT, 2021). Pelo contrário, os níveis de cortisol diminuem, atingindo um pico antes de se acordar o que demonstra a existência de uma conexão entre o sono e outros eventos fisiológicos. (VAN CAUTER; LEPROULT; PLAT, 2000).

Desse modo, a atual pandemia ocasionada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) agente causador da COVID-19 (doença coronavírus 2019) e o

¹ Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (KRUEGER; ROTH.; DEMET, 2005), (SIEGEL, 2021), (XIAO, 2020)



confinamento social produziram alterações nos hábitos de vida, sobretudo no ciclo sono-vigília². Esse surto viral expandiu-se globalmente em 2020, sendo notificados mais de 110 mil casos acometendo 114 países, ocasião que permitiu a OMS (Organização Mundial da Saúde) decretar a pandemia em março de 2020, até o dia 6 de maio de 2021 esse órgão registrou 155.506.494 casos confirmados de COVID-19 no mundo e 3.247.228 mortes³. No Brasil, os primeiros casos foram constatados em fevereiro de 2020¹¹, ocupando o segundo lugar em número de óbitos e o terceiro no total de casos de COVID-19, totalizando 15.003.563,

2 Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (XIA, 2020), (MORIN, 2020)

3 Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (DANTAS, 2020), (CAVALCANTE, 2020), (WHO, 2021).

conforme dados do ministério da saúde (BRASIL, 2021).

É importante frisar que essa pandemia ocasionada pelo coronavírus é uma emergência de saúde pública com impactos significativos na saúde mental da população em geral. Tanto os estudos de epidemias anteriores como os que foram desenvolvidos até hoje mostram uma ampla gama de consequências psicossociais e múltiplos sintomas psicológicos, entre os quais se destacam as alterações no padrão de sono, consistentemente nas publicações tem-se registrado aproximadamente um terço das pessoas que vivenciam o isolamento social apresentam insônia, sendo este um importante preditor para o desenvolvimento de transtornos mentais com grande comprometimento da funcionalidade como ansiedade, depressão e transtornos de estresse pós-



-traumático. (XIA, 2020)

Nesse sentido, o ciclo sono-vigília mencionado atua como um “relógio interno” do corpo humano, regulando os processos de sono e vigília e, conseqüentemente, os diversos ciclos circadianos que influenciam o funcionamento do metabolismo humano. Há evidências de que os sintomas típicos da depressão podem estar relacionados a distúrbios do ritmo circadiano, reforçando a ideia de que mudanças no sono ou em outros ciclos podem afetar a saúde mental. (REDDY.; REDDY.; SHARMA, 2021)

O atual cenário de pandemia não só alterou a rotina de grande parte da população, mas também afetou a qualidade do sono. Nesse contexto, muito se tem discutido sobre o sono e sua função imunológica, algo mais evidente na avaliação de indiví-

duos em privação de sono, quando há aumento da atividade de citocinas, como o interferon (IFN), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e interleucina-1-beta (IL-1-beta), além de aumento de marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR). (RUIZ; TUFIK, 2014)

Isso contribui para a ideia geral de que uma redução na qualidade do sono afeta negativamente a imunidade. Essa relação corrobora as conseqüências que as mudanças de rotina causadas pela pandemia, vinculadas ao seu impacto psicossocial, têm na saúde e no sono da população, afetando, portanto, seu sistema imunológico. (SILVA; ONO; SOUZA, 2020).

Dito isso, fica evidente que o sono é um processo vital para a manutenção da homeostase e da qualidade de vida humana. A boa qualidade do sono



tem diversos impactos (IRWIN, 2015). O processo de sono não é simplesmente a ausência de alerta e percepção, nem a suspensão de processos sensoriais, mas a combinação de uma retirada passiva de estímulos aferentes para o cérebro, ligada à ativação funcional de certas regiões cerebrais (SILVA; ONO; SOUZA, 2020).

Assim, a presente revisão se justifica em razão da importância do sono para o bem-estar e qualidade de vida do ser humano, reforçando a necessidade de mais estudos que poderiam delinear melhor os impactos no sono em virtude da pandemia do COVID. Nesse estudo objetivava-se analisar a produção científica sobre os distúrbios do sono na pandemia do COVID-19, bem como analisar a qualidade do sono durante o processo de isolamento social.

METODOLOGIA

Essa pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica com coleta de dados de fontes secundárias ocorrida no período de março a abril de 2021. A busca foi realizada nas bases de dados SciELO e PubMed, utilizando os seguintes descritores: distúrbios do sono, qualidade do sono e COVID-19, bem como seus correspondentes em inglês. Para a pesquisa na SciELO foram utilizados vocabulário dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual de Saúde, desenvolvido pela BIREME (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde). Além disso, para a pesquisa na PubMed, foram empregados os termos indexados no Medical Subject Heading Terms (Mesh Terms –MeSH) desenvolvido pela U.S. National Library of Medicine, com o escopo



de facilitar o processamento da pesquisa bibliográfica e o acesso aos artigos científicos.

Como critérios de inclusão foram selecionados artigos na íntegra; escritos em português e inglês, que utilizassem distúrbios do sono como foco principal do estudo e publicados no recorte temporal de 2020 e 2021. Ademais, os critérios de exclusão foram: artigos cujos resumos não respondiam à formulação do problema do estudo e textos com duplicidade. Desse modo, foi estabelecido três etapas de triagem, através da pesquisa dos descritores nas plataformas digitais com a leitura de títulos, em seguida selecionou os trabalhos pelo título, seguido da leitura dos resumos e por fim, ocorreu a leitura integral dos artigos, sendo organizados em uma tabela com as seguintes variáveis: ano, autor, título, tipo de estudo/método, objetivos, re-

sultados, conclusões e periódico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 15 trabalhos, desses 11 foram escolhidos para compor essa revisão com base nos critérios mencionados, conforme descrito no quadro 1. Desses, 9 (81,8%) foram publicados em 2020 e apenas 2 (18,2%) em 2021, apontando uma maior necessidade de avaliar os efeitos da COVID-19 sobre o sono, é válido mencionar que os artigos analisados e publicados são referentes apenas ao primeiro semestre. Desse modo, ressalta-se que as publicações envolvendo a abordagem dos distúrbios do sono no atual surto pandêmico do coronavírus são escassas.

Na amostra predominou o método qualitativo e descritivo, sendo 4 indexados em periódicos nacionais e 6 em internacionais,



além de 1 preprint, sendo predominantes os periódicos “Med Sci Moni” e o “Arq Neuropsiquiatr”, com dois trabalhos publicados em cada uma. As temáticas encontradas foram: qualidade do sono, transtornos do sono e estado de saúde mental.

Quanto aos aspectos qualitativos do sono no estudo brasileiro⁴ identificou que 70% dos indivíduos pesquisados relataram sintomas de insônia durante a pandemia, sendo associados ao contexto de isolamento social e preocupação com as consequências provocadas pela COVID-19. Desse modo, a relação da qualidade do sono com fatores associados ao isolamento social também foi vista na pesquisa de opinião (BEZERRA et al. 2020), sobretudo em situações domiciliares como o estresse provocado devido ao maior tempo entre os
4 BRITO-MARQUES, 2021.

contactantes, sendo observado que 54,6% dos respondedores dormiram menos quando vivenciavam conflitos familiares.

Ainda sobre as consequências ocasionadas pelo confinamento e distanciamento na atualidade, e ainda em sintonia com os achados do estudo brasileiro¹⁸, pesquisadores sinalizam que são corriqueiras a sensação de impotência, tédio, solidão, irritabilidade, tristeza e medos, sendo estes vinculados ao temor em adoecer, a morte, as perdas materiais e de se contaminar com o coronavírus. Essas mudanças podem causar alterações no apetite e padrão do sono, a conflitos familiares e aumento no consumo de álcool ou substâncias ilícitas²⁰. Ademais, sobre o maior tempo de convivência no ambiente doméstico, é imprescindível apontar o aumento nos casos de violência familiar.



Por meio da análise, no estudo realizado por DENG et al. (2020)²¹ observou que houve aumento na prevalência na depressão, ansiedade e distúrbios de sono, embora tenha ocorrido uma variação nos dados coletados em virtude das variadas ferramentas de triagem. Esses fatores e reações psicológicas também foram vistos no estudo chinês realizado com estudantes de outra área da saúde, bem como nos pacientes acometidos por esclerose múltipla quando foram analisados de forma prospectiva durante a fase inicial do surto de COVID-19 e o estágio de pico⁵. Sabe-se que a privação do sono intensifica desordens de humor prévias, tais como depressão e ansiedade, como também pode ocasionar confusão mental, desorientação

5 Pautado nas pesquisas constantes nas referências bibliográficas: (SHENG, 2020), (DEMIR; BILEK; BALGETIR, 2020).

tempo-espacial, além de fadiga e alteração da reatividade emocional (SANTOS-COELHO, 2021).

Além disso, na revisão integrativa (SILVA; ONO; SOUZA, 2020) as restrições associadas à pandemia repercutem efeitos tanto na qualidade do sono, como relaciona-se com consequências imunológicas em virtude do desarranjo nas respostas inflamatórias e nas doenças infecciosas, e também à saúde mental. Verificou-se que esses três fatores são interligados e podem ser embasados por um prejuízo na proliferação de linfócitos, redução na expressão de componentes do complexo principal de histocompatibilidade (Major Histocompatibility Complex - MHC), genes responsáveis por codificar moléculas do sistema HLA (Human Leukocyte Antigen) nos seres humanos, alterações na regulação do gene CD14



+ e nos linfócitos T CD4 + e CD8 +19, segunda a revisão (IRWIN; OPP, 2012).

Tal relação foi também verificada na revisão elaborada por IBARRA-CORONADO, E.G. et al, que foi sugerido uma relação bidirecional do sono com o sistema imunológico, estabelecendo influência no controle de vários processos fisiológicos, sobretudo contra infecções. Assim, foi hipotetizado que o sono alterado durante um curso clínico infeccioso é um componente da resposta na fase aguda, por meio de mecanismos que incluem citocinas e seus receptores, bem como componentes do sistema imune inato. Desse modo, verificou-se que as infecções podem modular padrões de comportamento, como o sono, e essas funções primárias podem alterar as funções do sistema imunológico e endócrino, isto é, os efeitos da

privação de sono na resposta imunológica e endócrina reforçam que o sono tem papel essencial na manutenção da homeostase, uma vez que sua ausência desencadeia distúrbios fisiológicos.

Somado a isso, outro componente que piora o sono é a dor muscular como queixa principal (HUANG, S. et al.2021), sobretudo no momento da admissão, assim foi constatado que esses pacientes do estudo foram mais propensos a ter transtornos do sono, sendo um fator independente de prognóstico para a qualidade do sono. Isto é, na análise univariada obtida no estudo indicaram que a dor física foi significativamente associada com pior qualidade do sono do que em pacientes que não apresentavam esse sintoma (RR 4.287, 95% CI 1.264–14.541, P=0.019). Também foi encontrado nesse estudo de coorte que as substâncias hipnóti-



cas utilizadas na internação (RR 0,159, IC 95% 0,033–0,760, P = 0,021) é um fator de proteção. De forma semelhante foi encontrado por LIU, K. et al. 2020, que o alívio dos sintomas musculares por meio do relaxamento progressivo através de uma intervenção auxiliar, pode reduzir sintomas de ansiedade e melhorar a qualidade do sono nos pacientes acometidos pela COVID-19.

Além disso, é importante salientar as características demográficas predominantes encontradas no estudo transversal com 45.161 brasileiros¹, foram em adultos jovens, pessoas do sexo feminino e naqueles com história prévia de depressão, revelando uma grupo de maior vulnerabilidade diante dos impactos

ocasionados pela atual crise sanitária e pelo distanciamento social, achados também vistos por BEZERRA et al. 2020. Essa prevalência aumentada na população feminina pode estar associada a fatores biológicos, comparado-se ao sono dos homens foi observado por Vigeta et al. 2012, p. 466-75, apud ZANUTO, 2015, pp. 42-53, que as mulheres apresentam um sono menos contínuo. Somado a isso, os variados papéis atrelados ao contexto social no qual as mulheres estão submetidas, tais como demandas no trabalho, família, estética, podem induzir comportamentos não saudáveis e que trazem prejuízos ao sono (OLIVEIRA, B.H.D, et al. 2010; p. 851-60, apud ZANUTO, 2015, pp. 42-53).

Quadro 1 - Artigos analisados por categoria, tipo de estudo, objetivos, resultados, conclusões e base de dados



<i>Autor</i>	<i>Tipo de Estudo</i>	<i>Objetivos</i>	<i>Resultados</i>
BRITO-MARQUES, J.M.A.M. <i>et al.</i> (2021)	Estudo transversal e aplicação de questionário on-line	Investigar a qualidade do sono e a taxa de prevalência de transtornos do sono em médicos e identificar os fatores associados.	65,6% dos médicos apresentaram alterações no sono, sendo a má qualidade reportada por 73,1%. Sintomas depressivos foram presentes em 75,8%, e ansiedade em 73,4%.
SILVA, E.S.M.; ONO, B.H.V.S.; SOUZA, J.C. (2020)	Revisão bibliográfica integrativa	Analisar como a pandemia e suas medidas de restrição social afetam a qualidade do sono e o sistema imunológico.	A pandemia de COVID-19 pode promover distúrbios do sono e prejudicar o funcionamento do sistema imunológico.
MARELLI, S. <i>et al.</i> (2020)	Questionário on-line	-	Maior hora de dormir, latência do sono e tempo de despertar. E piora da qualidade do sono e dos sintomas de insônia. 27,8% apresentaram sintomas depressivos, enquanto 34,3% tinham sintomas ansioso.
XIAO, H. <i>et al.</i> (2020)	Questionário autorreferido	Investigar os efeitos na qualidade do sono e os mecanismos envolvidos em pessoas que se isolaram.	A ansiedade foi associada ao estresse e à redução da qualidade do sono.



DENG, J. <i>et al.</i> (2020)	Revisão sistemática e uma meta-análise	Construir um quadro abrangente do estado de saúde mental em pacientes com COVID-19.	A prevalência combinada de depressão foi de 45% , a de ansiedade foi 47%, e distúrbios do sono foi de 34%.
MORIN, C.M. <i>et al.</i> (2020)	Comentário	Destacar o papel crítico do sono como um problema de saúde pública.	A incidência de distúrbios do sono, do estresse e da ansiedade aumentaram no durante esta crise.
SHENG, X. <i>et al.</i> (2020)	Questionário auto-elaborado	Compreender o estado psicológico e a qualidade do sono de internos de enfermagem.	A análise de correlação indicou que tanto a ansiedade quanto a depressão foram positivamente correlacionadas com o escore de qualidade do sono.
DEMIR, C. F.; BILEK, F.; BALGETIR, F.(2020)	Estudo prospectivo e transversal com uso de formulários online.	Investigar os efeitos neuropsiquiátricos da pandemia de Covid-19 em pacientes com EM e analisar os fatores de risco.	Os escores BDI, PSQI, FSI, subescala cognitiva e social e escore total do FIS, MSQOL-54, subescala física e mental e MSQOL-54 total no PSO foram significativamente diferentes dos do EIS.
BARROS, M.B. A. <i>et al.</i> (2020)	Estudo transversal, com questionário aplicado via web.	Analisar tristeza, nervosismo e alterações do sono e identificar os segmentos mais afetados.	40,4% se sentiram tristes ou deprimidos, e 52,6% ansiosos ou nervosos; 43,5% relataram início de problemas de sono, e 48,0% problema de sono preexistente agravado. Tristeza, nervosismo frequentes e alterações do sono foram mais presentes entre adultos jovens, mulheres e pessoas com antecedente de depressão.



RAMÍREZ- ORTIZ, J.; FONTECHA- HERNÁNDEZ, J.; ESCOBAR- CÓRDOBA, F. (2020)	Revisão	Descrever os efeitos no sono que podem resultar do isolamento social devido à pandemia.	Os estudos mostram uma ampla gama de consequências psicossociais e múltiplos sintomas psicológicos, entre os quais se destacam as alterações no padrão de sono.
HUANG, S. et al.(2021)	Estudo de coorte prospectivo		Os pacientes ainda experimentaram um grau de desconforto físico e problemas de qualidade do sono. A dor muscular e história de uso de drogas hipnóticas foram dois indicadores independentes da qualidade do sono do paciente durante a hospitalização.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos dados ratificou que os artigos pertencem ao domínio qualitativo e descritivo, predominando publicações em periódicos internacionais. Ademais, verificou-se que o estudo dos transtornos do sono na pandemia do SARS-CoV-2 é um tema pouco abordado em pesquisas. No entanto, observou-se que as alterações do ritmo circadiano, associadas aos problemas psicológicos impostos pela pandemia, comprometem a qualidade do

sono e o bem-estar da população.

Além disso, tomando como base os dados revelados nos artigos pesquisados, ressalta-se a importância de mais estudos que discutam o tema de forma ampliada e que possa estabelecer intervenções psicológicas para reduzir a prevalência de distúrbios do sono e depressão e melhorar a qualidade de vida da população no cenário da pandemia, pois o Brasil ainda carece de estrutura física e humana que atenda a demanda por estes distúrbios, existin-



do uma lacuna nos cuidados aos pacientes e profissionais acometidos de forma direta ou indireta pela COVID-19.

Vale ainda ressaltar que os distúrbios mais comuns do sono são: insônia, síndrome das pernas inquietas e, ainda, a apnéia obstrutiva do sono, podemos ainda acrescentar nessa lista, o sono insuficiente e o atraso nas fases do ciclo do sono. As manifestações dos problemas crônicos relacionados ao sono podem ser diversas, no entanto, a maioria inclui alterações do humor, memória, capacidade mental e outros distúrbios já citados. Por fim, conclui-se que procurar auxílio por profissionais capacitados pode contribuir para uma melhora no quadro clínico, assim como auxiliar a criação de hábitos estimuladores de boa qualidade de sono, favorecendo o funcionamento adequado da

homeostasia, do ciclo circadiano e do desenvolvimento de competências do dia-a-dia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS, M.B.A. et al. Qualidade do sono, saúde e bem-estar em estudo de base populacional. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, v. 53, 82, 2019. Epub Sep 30, 2019. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001067>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pi89102019000100274&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 15 Abril 2021.

GAJARDO, Y. Z. et al. Problemas com o sono e fatores associados na população brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. v. 26, n. 02, pp. 601-610. 2013. Disponível em: <[162](https://doi.org/10.1590/1413-</p></div><div data-bbox=)



81232021262.08412020>. ISSN 1678-4561. <https://doi.org/10.1590/1413-81232021262.08412020>. Acesso em: 15 Abril 2021.

KRUEGER, M.H; ROTH, T.; DEMET, W.C. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4º. Filadélfia, Pensilvânia, EUA: Elsevier Saunders. 2005.

SIEGEL, J.M. Clues to the functions of mammalian sleep. Nature. 437. pp. 1264–1271. doi: 10.1038 / nature04285. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature04285>>. Acesso em: 03 mai. 2021.

XIAO, H. et al. Social Capital and Sleep Quality in Individuals Who Self-Isolated for 14 Days During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in January 2020 in China. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.

vol. 26 e923921. 20 Mar. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111105/>>. Doi:10.12659/MSM.923921. Acesso em: 26 Abr. 2021.

DENT, R.R.M. et al. Diurnal rhythm of plasma immunoreactive β - endorfina e sua relação com estágios de sono e ritmos plasmáticos de cortisol e prolactina. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.52 (5): 942–947.1981. doi: 10.1210 / jcem-52-5-942.

van Cauter E., Leproult R., Plat L. Age-Related Changes in Slow Wave Sleep and REM Sleep and Relationship With Growth Hormone and Cortisol Levels in Healthy Men. The Journal of the American Medical Association. 2000; 284 (7): 861–868. doi: 10.1001 / jama.284.7.861. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/192981>>.



XIA, S. et al. Long Term Culture of Human Kidney Proximal Tubule Epithelial Cells Maintains Lineage Functions and Serves as an Ex vivo Model for Coronavirus Associated Kidney Injury. *Virologica Sinica* [Internet]. 2020; 35:311–320. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12250-020-00253-y>>. DOI: 10.1007/s12250-020-00253-y. Acesso em: 16 Abril 2021.

MORIN, C.M. et al. Sleep and circadian rhythm in response to the COVID-19 pandemic. *Can J Public Health*. 2020 Oct;111(5):654-657. doi: 10.17269/s41997-020-00382-7. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32700231; PMCID: PMC7375451. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32700231/>>. Acesso em: 20 Abril 2021.

DANTAS, E.S.O. Saúde mental dos profissionais de saúde no

Brasil no contexto da pandemia por Covid-19. *Interface - Comunicação, Saúde, Educação* [online]. v. 25, suppl 1, e200203. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/Interface.200203>>. ISSN 1807-5762. <https://doi.org/10.1590/Interface.200203>. Disponível em: <<https://scielosp.org/article/icse/2021.v25suppl1/e200203/pt/#>> Acesso em 7 mai 2021.

CAVALCANTE, J.R. et al . COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília* , v. 29, n. 4, e2020376, set. 2020 . Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pi49742020000400016&lng=pt&nrm=iso>. Epub 05-Ago-2020. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742020000400010>. Acesso em: 07 mai. 2021.

WHO. World Health Organization. WHO Coronavirus (CO-



VID-19) Dashboard. In: WHO-World Health Organization. WHO (COVID-19) Homepage. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em 7 mai 2021 às 11h36min.

BRASIL. Secretarias Estaduais de Saúde. Brasil. Painel Coronavírus. CORONAVÍRUS BRASIL. Atualizado em:06/05/2021 19:00. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>Acesso em 7 mai 2021 às 12h36min.

REDDY, S.; REDDY, V.; SHARMA, S. Physiology, Circadian Rhythm. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519507/#>>. Acesso em: 27 de abr. 2021.

RUIZ, F.S.A; TUFIK, S. Aspectos imunológicos do sono. In: Paiva T, Andersen ML, Tufik S, eds. O sono e a medicina do sono.

Barueri: Manole; 2014. p.124-3. SILVA, E.S.M; ONO, B.H.V.; SOUZA, J. C. Sono e imunidade em tempos de COVID-19. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 66, supl. 2, pág. 143-147, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pi42302020001400143&lng=en&nrm=iso>. Epub em 21 de setembro de 2020. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s2.143>. Acesso em: 27 de abr. 2021.

IRWIN, M. R. Why Sleep Is Important for Health: a Psychoneuroimmunology Perspective. Annual Review of Psychology, Palo Alto, v.66, n.1, p.143-172, jan. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4961463/pdf/nihms804179.pdf>>. Acesso em: 07 mai. 2021.

BRITO-MARQUES, J. M. de A.M. et al . Impact of CO-



VID-19 pandemic on the sleep quality of medical professionals in Brazil. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 79, n. 2, p. 149-155, Feb. 2021. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pi282X2021000200149&lng=en&nrm=iso>. Epub Mar 19, 2021. <https://doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2020-0449>. Acesso em: 23 abr. 2021.

BEZERRA, A.C.V. et al. Fatores associados ao comportamento da população durante o isolamento social na pandemia de COVID-19. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 25, supl. 1, p. 2411-2421, June 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pi81232020006702411&lng=en&nrm=iso>. Epub June 05, 2020. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020256.1.10792020>. Acesso em: 04 mai. 2021.

LIMA, ROSSANO CABRAL. Distanciamento e isolamento sociais pela Covid-19 no Brasil: impactos na saúde mental. *Physis*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, e300214, 2020. Epub July 24, 2020. <https://doi.org/10.1590/s0103-73312020300214>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pi73312020000200313&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 06 mai. 2021.

21- DENG J. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2021 Feb;1486(1):90-111. doi: 10.1111/nyas.14506. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33009668; PMCID: PMC7675607. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009668/>>. Acesso em: 23 Abril 2021.

SHENG, X. et al. Psychological status and sleep quali-



ty of nursing interns during the outbreak of COVID-19. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020 Mar 30;40(3):346-350. Chinese. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.09. PMID: 32376580; PMCID: PMC7167307. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376580/>>. Acesso em: 22 Abril 2021.

DEMIR, C.F.; BILEK, F.; BALGETIR, F. Neuropsychiatric changes during the COVID-19 pandemic in multiple sclerosis patients. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 78, n. 9, p. 570-575, Sept. 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pi282X2020000900570&lng=en&nrm=iso>. Epub Sep 23, 2020. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20200122>. Acesso em: 22 Abril 2021.

SANTOS-COELHO, F.M. Impacto da privação de sono sobre cérebro, comportamento e emo-

ções. *Med Int Mex*. v. 36(Suppl: 1):17-19.2020. Disponível em: <<https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2020/mims201f.pdf>>. Acesso em: 06 mai. 2021.

SILVA, E.S.M.; ONO, B.H.V.S.; SOUZA, J.C. Sleep and immunity in times of COVID-19. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 66, supl. 2, p. 143-147, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pi42302020001400143&lng=en&nrm=iso>. Epub Sep 21, 2020. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s2.143>. Acesso em: 26 Abr. 2021.

IRWIN, M.; OPP, M. Sleep Health: Reciprocal Regulation of Sleep and Innate Immunity. *Neuropsychopharmacol.* 42, 129–155. 2017. doi: <https://doi.org/10.1038/npp.2016.148>. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/npp2016148#->



citeas>. Acesso em: 30 de abr. 2021.

IBARRA-CORONADO, E.G. et al. The Bidirectional Relationship between Sleep and Immunity against Infections. *Journal of immunology research*. vol. 2015: 678164. doi:10.1155/2015/678164. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4568388/>>. Acesso em: 07 de mai. 2021.

HUANG, S. et al. Persistent Somatic Symptom Burden and Sleep Disturbance in Patients with COVID-19 During Hospitalization and After Discharge: A Prospective Cohort Study. *Med Sci Monit.*;27:e930447. 2021. doi: 10.12659/MSM.930447. PMID: 33854028. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8057653/>>. Acesso em: 27 de abr. 2021.

LIU, K. et al. Effects of progres-

sive muscle relaxation on anxiety and sleep quality in patients with COVID-19. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. v. 39, 2020, 101132. ISSN 1744-3881. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101132>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744388120302784>>. Acesso em: 29 de abr. 2021.

ZANUTO, E.A.C. et al. Distúrbios do sono em adultos de uma cidade do Estado de São Paulo. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [online]. v. 18, n. 1, pp. 42-53. 2015. Epub Jan-Mar 2015. ISSN 1980-5497. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500010004>. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-5497201500010004>>. Acesso em: 7 mai. 2021.

MARELLI, S. et al. Impact of COVID-19 lockdown on sleep quality in university students



and administration staff. J Neurol. Jan;268(1):8-15. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32654065/>>. doi: 10.1007/s00415-020-10056-6. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32654065; PMCID: PMC7353829. Acesso em: 26 Abr. 2021.

RAMÍREZ-ORTIZ, J.; FONTECHA-HERNÁNDEZ, J.; ESCOBAR-CÓRDOBA, F. Effects of social isolation on sleep during the covid- 19 pandemic. DOI: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.801>. Disponível em: <<https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/801>>. Acesso em: 26 Abr. 2021



**UMA ANÁLISE SOB A PERSPECTIVA DA BIOME-
CÂNICA E CINESIOLOGIA DE UMA ÓRTESE FUN-
CIONAL MECÂNICA PARA LESÃO MEDULAR NÍ-
VEL C6 E C7**

**AN ANALYSIS FROM THE PERSPECTIVE OF BIO-
MECHANICS AND KINESIOLOGY OF A MECHA-
NICAL FUNCTIONAL ORTHESIS FOR SPINAL IN-
JURY LEVEL C6 AND C7**

Estéfane Costa da Silva¹

Jorge Lopes Rodrigues Neto²

Helder Clay Fares dos Santos Júnior³

Jorge Lopes Rodrigues Júnior⁴

Resumo: A lesão medular é caracte-
rizada por apresentar danos
na medula espinhal, que causam
diversas complicações na vida
do indivíduo, sejam estas físicas,
psicológicas e/ou sociais. A in-
corporação da Tecnologia Assis-
tiva consiste em uma das formas
de cuidado e de incremento da
qualidade de vida de pessoas com
deficiências graves, como a tetra-
plegia. No presente estudo há a
apresentação da órtese funcional
mecânica para lesão medular te-

170

1 Graduada de Terapia Ocupacional da Universidade do Estado do Pará, estagiária do Laboratório de Tecnologia Assistiva

2 Graduando de Terapia Ocupacional da Universidade do Estado do Pará, estagiário do Laboratório de Tecnologia Assistiva

3 Graduando de Terapia Ocupacional da Universidade do Estado do Pará, estagiário do Laboratório de Tecnologia Assistiva

4 Terapeuta ocupacional; Doutor em Doenças Tropicais pela Universidade Federal do Pará, Professor da Universidade do Estado do Pará



traplégico nível C6 e C7, sendo acionada pela contração dos músculos extensores do punho ou extensores do cotovelo, funções cinesiológicas compatíveis com as funções remanescentes observadas nos dermatomos. Entendendo-se os importantes efeitos da lesão medular nos pacientes acometidos, considera-se que o emprego de recursos e produtos que almejem manter, restabelecer e/ou maximizar a funcionalidade um fator primordial para a melhora do desempenho ocupacional. Tendo isso em vista, a órtese apresentada nesse trabalho corrobora com esse escopo, sendo um fator ímpar para o engajamento e retorno no desempenho de atividades da vida diária, além de auxiliar no processo de reabilitação dessas pessoas.

Palavras chaves: Tecnologia Assistiva; órtese; Lesão medular; Terapia Ocupacional; Fisioterapia.

pia.

Abstract: The spinal cord injury is characterized by damage to the spinal canal, which causes various complications in the individual's life, whether physical, psychological and / or social. The incorporation of Assistive Technology consists of one of the forms of care and of increasing the quality of life of people with severe disabilities, such as quadriplegia. In the present study, there is the presentation of the mechanical functional orthosis for tetraplegic spinal cord injury level C6 and C7, triggered by the contraction of the extensor muscles of the wrist, flexors or extensors of the elbow, kinesiological functions compatible with the remaining functions observed in dermatomes. Understanding the important effects of spinal cord injury on affected



patients, it is considered that the use of resources and products that aim to maintain, restore and / or maximize functionality is a primary factor for improving occupational performance. With this in mind, the orthosis presented in this work corroborates this scope, being a unique factor for engagement and return in the performance of activities of daily living, in addition to assisting in the rehabilitation process of these people.

Keywords: Assistive Technology; Orthosis; Spinal cord injury; Occupational Therapy; Physiotherapy.

INTRODUÇÃO

A lesão medular é caracterizada por apresentar danos no canal medular, que causam diversas complicações na vida do indivíduo, sejam estas físicas, psicológicas e/ou sociais. De modo

que a lesão traumática é uma das mais graves, visto que há o comprometimento da função medular espinhal, consequentemente interrompendo o trajeto das vias sensoriais e motoras (BATISTA et al.; 2019).

A incidência mundial de pessoas com lesão medular alcança em torna de 40 a 80 casos por milhão de habitantes, sendo estas causadas por quedas, acidentes de trânsito, violências e lesões causadas em esportes. No âmbito nacional os casos correspondem a 71 por milhão de habitantes por ano, estimando que há mais de 180 mil casos de lesão medular, ocorrendo aumento de 10 mil casos por ano (CURI; LIMA; FERRETTI, 2020).

Através destes dados, é possível inferir que as pessoas afetadas pela lesão medular correspondem a um grupo extenso e que precisa de cuidados especifi-



cos, visto que as consequências diferem dependendo da forma como ocorreu a lesão.

Diante do exposto, os profissionais de saúde são essenciais no atendimento de pessoas com lesão medular, estes acompanham todas as etapas. Para que seja possível proporcionar o tratamento ideal para estas pessoas, é de suma importância que haja o estudo do caso em equipe e respeitando as ações de cada profissional.

É essencial que estes profissionais estejam em consonância com os trabalhos executados com cada paciente atendido, visto que a equipe necessita estar devidamente organizada para abarcar todas as demandas que as pessoas atendidas podem vir a apresentar.

Com relação a esta equipe de profissionais, é possível observar que os médicos cirurgiões

são essenciais para findar a cirurgia no membro do paciente e conseguir manter o máximo de funcionalidade. Arelada a essa situação de ruptura com suas antigas funcionalidades e enfrentamento de nova realidade, é possível observar a relevância da assistência psicológica, visto que ocorre a passagem de fases desde o choque de realidade, negação da situação em que se encontra, reconhecimento de todo o processo em que se encontra e adaptação a sua nova realidade (BRASIL, 2013).

O processo de reabilitação está diretamente atrelado ao tratamento do paciente, e o fisioterapeuta é fundamental na fase aguda, em que o paciente se encontra na terapia intensiva. Em que ele se utiliza de técnicas voltadas ao sistema respiratório, para manutenção da vida deste. É possível observar a atuação do



profissional supracitado no fortalecimento muscular acima do nível da lesão e na manutenção de amplitudes articulares. Este profissional visa possibilitar maior função ao membro afetado, de modo que seja possível realizar a preservação parcial do paciente através de análises de escalas aplicadas neste (BRASIL, 2013).

Ainda em sua avaliação, o Terapeuta Ocupacional deve acrescentar as alterações sistêmicas que são inerentes a lesão, além de ser necessário relacionar com as questões funcionais da pessoa. É necessário que se analise formas de prevenir as úlceras por pressão, avaliar as deformidades encontradas no sistema musculoesquelético, além de ser essencial investigar todas as complicações dos outros sistemas (BRASIL, 2013).

O Terapeuta Ocupacional será responsável pela avalia-

ção dos comprometimentos que o paciente terá em suas Atividades de Vida Diária; Atividades Instrumentais de Vida Diária; lazer; trabalho; etc. De modo que a reabilitação do indivíduo será voltada para a restauração do máximo de independência e autonomia que for possível alcançar, para que a pessoa possa ter de volta sua qualidade de vida e bem-estar (CURI; LIMA; FERRETTI, 2020).

Dentro desse ponto, este profissional irá avaliar o desempenho ocupacional do indivíduo relacionado ao seu contexto e todas as percepções que apresenta acerca da sua qualidade de vida. A Tecnologia Assistiva se torna fundamental nesse quesito, justamente por ser um instrumento fundamental na atuação do Terapeuta Ocupacional, que pode executar devidamente seu trabalho, após realizar prescrição de



adaptações e/ou órteses.

No presente estudo há a apresentação da órtese funcional mecânica para lesão medular tetraplégico nível C6 e C7, sendo acionada pela contração dos músculos extensores do punho, flexores ou extensores do cotovelo, funções cinesiológicas compatíveis com as funções remanescentes observadas nos dermatomos.

Deste modo, a pessoa com lesão medular terá acesso a um dispositivo altamente funcional e que possui rápida adaptação, visto que as funções são mais simples de serem executadas. O dispositivo possibilita maior independência e autonomia para realizarem as suas ocupações cotidianas, visto que é a maior prioridade do Terapeuta Ocupacional neste contexto.

USO DA ÓRTESE DE LESÃO

MEDULAR PARA NÍVEL C6 E C7

Os responsáveis pela recepção, elaboração e transmissão de informações são o cérebro e a medula espinhal, estes realizam as funções do sistema nervoso central, de modo que são fundamentais para a execução das tarefas globais do ser humano. O canal espinhal é responsável pela proteção da medula espinhal, que é composta por um feixe de neurônios, cinco regiões a formam: cervical, torácica, lombar, sacral e cóccix (PAPA et al., 2020).

Em média, possui entre 8 e 10 milímetros, iniciando na base do crânio e se estende até as primeiras vértebras lombares. Na espinha, iniciam-se os nervos periféricos que tem como função administrar todas as capacidades motoras e sensoriais de todo o corpo, de modo que todo e qual-



quer estímulo externo detectado é repassado aos axônios até o lado dorsal da coluna vertebral para que esta possa enviar as informações devidas para o cérebro (PAPA et al., 2020).

De modo que, ao chega na região cerebral, todos os sinais recebidos são devidamente elaborados e transmitidos para a região ventral da medula espinhal em forma de sinal motor responsivo, e para a região que recebeu o estímulo inicial. Assim, é possível que o corpo consiga captar a melhor forma para reagir ao que foi exposto, em caso de locais quentes encostarem na pele, por exemplo, a reação do corpo será de se afastar, para evitar danos (PAPA et al., 2020).

As informações supracitadas correspondem ao controle normal de todas as funções corporais, no entanto, quando ocorre alguma interrupção inopina-

da deste fluxo, ocasionadas, por exemplo, por algum tipo de lesão, muitas funções podem vir a ser prejudicadas. A lesão medular é um exemplo de dano na transmissão de informações no sistema nervoso central, visto que é uma condição que implica perda de habilidades motoras, resultando em uma das primeiras causas de deficiência não congênita no mundo. Esta lesão pode resultar em consequências permanentes ou temporárias, porém em ambos os casos ocorre alteração na função (AHUJA et al., 2017).

A lesão medular pode ser traumática ou não traumática, sendo que a primeira situação é ocasionada por impactos físicos externos causados, por exemplo, por acidentes de trânsito, quedas, lesões esportivas ou situações de violência extrema. O surgimento da lesão não traumática é devido o processo de avanço de doenças



agudas ou crônicas, como em casos de tumores ou infecções, que causam a lesão primária (AHUJA et al., 2017).

Relevante compreender que a lesão traumática pode ocasionar uma cascata de eventos que podem evoluir, sem o tratamento e acompanhamento devido, visto que o trauma primário danifica as células e inicia o processo de lesão secundária, se tornando ainda mais complexa. Nesta lesão em questão, ocorre a morte de neurônios e células gliais de forma cíclica, além de isquemia e inflamação (AHUJA et al., 2017).

Devido a medula espinhal possuir um baixo potencial de recuperação, as lesões causam déficits neurológicos permanentes, comprometendo aspectos físicos, vocais e sociais. A independência destes indivíduos se torna comprometida, refletindo

em todos os seus aspectos de desempenho, causando dependência de familiares e pessoas mais próximas, a taxa de mortalidade de pessoas afetadas por esta doença é incrivelmente alta e afeta diretamente os aspectos psicológicos destas (ANCHINI et al., 2020).

A cadeia de movimentação do membro superior possui vários componentes interligados, para a realização de um movimento ocorre a mobilização de um grande número de músculos, nervos, ossos e componentes do sistema nervoso central (Jacquier-Bret et al., 2013).

Dessa forma, quando ocorre uma lesão medular, ela possui diferentes níveis, de modo que o presente trabalho aborda a lesão a nível c6 e c7, e de acordo com os estudos de Jacquier-Bret et al. (2013), pessoas que possuem esse nível de lesão apresen-



tam mudanças cinemáticas, como mudanças de pico mais baixas no punho, dificuldades no movimento de alcance ocasionado pela limitação na movimentação articular do punho, coordenação motora prejudicada, dificultando a execução de várias tarefas cotidianas.

É válido ressaltar que a lesão medular, embora não se enquadre no conceito literal de doença, é um acometimento grave, que regularmente resulta em sequelas irreversíveis, desencadeando respostas de estresse psicossocial de reconhecida magnitude, alterando a qualidade de vida e a saúde mental do paciente. (NUNES; MORAIS; FERREIRA, 2017) Além das perdas de movimentos voluntários e de sensibilidade, esse tipo de dano ocasiona múltiplos distúrbios secundários, tanto clínicos, tais como dores neuropáticas, mus-

culoesqueléticas, úlceras de pressão, disreflexias autonômicas e espasticidade, os quais impõem importantes mudanças de hábitos de vida e, por conseguinte, exigem a aprendizagem de novos comportamentos essenciais à realização de suas atividades de vida diária e à reinserção social.

Cada nível de lesão apresenta um Nível Neurológico de funcionalidade com uma característica funcional correspondente ao que o indivíduo é capaz de realizar. O Nível Neurológico do indivíduo é determinado pelo último nível da medula com atividade motora e sensitiva normal. No caso da lesão a nível C6, a aquisição principal é a extensão de punho, através da preensão por tenodese. Em relação ao comprometimento motor dos MMSS, para o nível C6, pode-se afirmar que esses pacientes apresentam como característica,



alterações para as habilidades no ato preênsil e, conseqüentemente, das habilidades manuais como um todo (etapas de alcance, preensão, manipulação, deslocamento e o soltar ativo de objetos no espaço), habilidades necessárias ao desempenho de funções diárias. Dessa forma atividades simples do dia a dia não podem ser realizadas, sendo necessário o uso de órtese para ter uma maior facilidade ou independência para o paciente. (VARGAS et al., 2017).

Lesão a nível C7 os indivíduos têm a movimentação semelhante ao C6 com o acréscimo importante do movimento de esticar os cotovelos (músculo tríceps). Apresentando a musculatura-chave extensor longo do polegar, extensores dos dedos extrínsecos, flexor radial do carpo e tríceps braquial, com os movimentos de extensão do cotovelo,

flexão de punho e extensão de dedos. Caso haja a lesão ao sétimo nível cervical poderá surgir sequelas que dependerá do tipo de lesão, podendo ser completa ou incompleta, prejudicando a ação dos músculos a nível C7 (DONATO, 2019).

É de suma importância conhecer as capacidades motoras reais relacionada a cada nível de lesão. Tais capacidades residuais colaboram para a efetivação de atividades ocupacionais, tais como as T.A's, desmistificando, assim, a imagem de incapacidade motora total em casos de lesões medulares. Em lesões a nível L2-S5 pode-se ter boa estabilidade no tronco e controle parcial ou total dos membros inferiores. Na região entre T10-L1 é possível constatar estabilidade pé-tronco. Em T1-T9 pode haver estabilidade do tronco superior limitada e os membros superiores totalmen-



te intactos. Na localidade C7-C8 a preensão e destreza limitada. Podendo ter extensão ulnar do punho; flexão do punho; flexões e extensões dos dedos; flexão e extensão dos intrínsecos da mão. Sendo movimentos que podem ser utilizados para ampliar a capacidade funcional do paciente, garantindo assim, uma maior autonomia (TURCI et al., 2007).

A aplicação de Tecnologia Assistiva abrange todas as ordens do desempenho humano, desde as tarefas básicas de autocuidado até o desempenho de atividades profissionais. A TA é fruto da aplicação de avanços tecnológicos em áreas já estabelecidas. É uma disciplina de domínio de profissionais de várias áreas do conhecimento, que interagem com o objetivo de manter, aumentar ou melhorar as habilidades funcionais de uma pessoa com limitações, com a utilização

de equipamento, recursos, estratégias ou sistemas de produtos que podem ser comprados, modificados ou feito sob medida tanto para amenizar os problemas enfrentados por indivíduos com incapacidades, quanto para potencializar as habilidades funcionais (AZEVEDO, 2016).

A incorporação da TA consiste em uma das formas de cuidado e de incremento da qualidade de vida de pessoas com deficiências graves, como a tetraplegia. Diante dessa afirmação, nos deparamos com a questão ética relacionada à alocação de recursos, equidade e justiça social no Brasil. Sabendo-se que a incorporação tecnológica previne e minimiza o sofrimento das pessoas com deficiências, alguns problemas morais sérios podem surgir quando os objetivos não são alcançados devido a conflitos de interesses. Além disso, o uso



de tecnologia assistiva torna-se restrito pela ausência de recursos financeiros, tendo em vista que, na maioria das vezes à população menos favorecida economicamente, é a qual mais necessita, e o fato de tais recursos serem padronizados não permite contemplar as necessidades funcionais efetivas dos portadores de incapacidade (BALDASSIN; LORENZO; SHIMIZU, 2018). Por isso a importância da realização de T.A's de baixo custo de acordo com a necessidade e levando em conta a individualidade de cada paciente.

Segundo Briersch (2017) os recursos de tecnologia assistiva são organizados ou classificados de acordo com objetivos funcionais a que se destinam. Podendo ser: Auxílio para atividades de vida diária e vida prática, recursos de acessibilidade ao computador, recurso de sistema

de controle de ambiente, projetos para acessibilidade Ambiental, órteses e próteses, adequação postural, auxílios de mobilidade e adaptações em veículos.

Dessa forma, sabendo que esses recursos aumentam a qualidade de vida de indivíduos com tetraplegia, que muitas vezes se encontram em situação de vulnerabilidade física e social, não os oferecer é uma infração dos princípios da justiça ou equidade e da beneficência, pois os recursos e serviços em tecnologia deixam de ser distribuídos de forma igualitária, seguindo o respeito aos interesses desta parcela da população. Desta forma, os seus benefícios deixam de ser maximizados e os riscos de ampliação da vulnerabilidade e diminuição de sua autonomia, se expandem (BALDASSIN, 2017).

A presente órtese, escopo deste estudo, é um recurso



que almeja prestar auxílio aos indivíduos que venham a ser acometidos por lesões medulares que produzam os quadros de tetraplegia ou tetraparesia. Em especial os pacientes que apresentem o nível de lesão entre as vértebras C6 e C7. Especialmente devido aos pré-requisitos básicos para o acionamento do dispositivo, essencialmente as funções musculares remanescentes (RODRIGUES JÚNIOR; MUNIZ, 2018).

Essas funções estão relacionadas aos músculos extensores do punho, que irão acionar três componentes móveis da mesma, produzindo movimento. O dispositivo apresenta como diferencial ter design compacto, ser leve e simples, permitindo uma boa usabilidade e funcionalidade para o desempenho das atividades de vida diária. Cita-se também a sua facilidade de acoplamento e possibilidade de

reprodução com diferentes materiais, sejam eles metal, plástico e polímeros (INPI, 2019).

Destaca-se que, além de sua função como produto para evitar o mal posicionamento do membro e o surgimento de lesões graves pela pouca ação muscular, como contraturas e espasticidade, a mesma proporciona o acesso ao desempenho de atividades cotidianas. Isso é devido as suas adaptações acopladas na estrutura, sendo elas uma com o manguito para fixar talheres e outra com possibilidades a posicionar canetas, para desenvolver a escrita, e ponteiras para manuseio do celular.

Ainda, atua como um mecanismo agente do processo de reabilitação dessas pessoas, pois promove a movimentação e o treino da musculatura remanescente da lesão. Podendo ser usada durante os atendimentos



com profissionais de saúde, em especial o Terapeuta Ocupacional, que iram treiná-lo para o uso diário e melhor desenvolvimento das atividades.

A versatilidade proporcionada pela mesma permite a sua reprodução em larga escala e a atenção de um número elevado de pacientes, tudo isso a um custo razoável, algo que seria relevante para o cenário nortista e amazônico, levando-se em consideração as condições socioeconômicas dessa região. Isso permite avaliar que esse dispositivo ortótico apresenta um custo-benefício interessante, não trazendo gastos exorbitantes ao sistema de saúde e entregando um meio para a maximização da funcionalidade dos acometidos pelo Traumatismo Raquimedular.

Vale ressaltar que ela tem seus mecanismos pautadas nos princípios de máquinas sim-

ples e de alavanca, o que permite o máximo aproveitamento da angulação apresentada pela articulação carpometacarpal, assim como produz maior vantagem mecânica, ao passo que exige menor esforço do usuário. Essa característica, que envolve a execução de menos esforço muscular, possibilita abarcar um número mais extenso de indivíduos, pois, nesse tipo de lesão, existem variados graus de força muscular (RODRIGUES JÚNIOR; MUNIZ, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entendendo-se os importantes efeitos da lesão medular nos pacientes acometidos, considera-se que o emprego de recursos e produtos que almejem manter, restabelecer e/ou maximizar a funcionalidade um fator primordial para a melhora do desempenho ocupacional. Tendo



isso em vista, a órtese apresentada nesse trabalho corrobora com esse escopo, sendo um fator ímpar para o engajamento e retorno no desempenho de atividades da vida diária, além de auxiliar no processo de reabilitação dessas pessoas.

Ainda, ressaltam-se as suas peculiaridades relacionadas aos benefícios físico-mecânicos proporcionados, por ser um dispositivo desenvolvido de forma singular para cada indivíduo, obedecendo as características antropométricas de cada um. Diferencial esse não apresentado na maioria dos recursos disponibilizados comercialmente.

Por fim, a associação desses aspectos ao seguimento dos três principais pilares do desenvolvimento de produtos de Tecnologia Assistiva, simplicidade, leveza e facilidade de uso, tornam a mesma um diferencial

no mercado e substrato singular para o desenvolvimento de novas tecnologias.

REFERÊNCIAS

AHUJA, C. S. et al. Traumatic spinal cord injury. *Nature Reviews Disease Primers*, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-21, 27 abr. 2017.

ANCHINI, V. et al. Spinal cord injury. *Spinal Cord Injury (Sci) Repair Strategies*, [S.L.], p. 67-75, 2020.

AZEVEDO, M. M. O uso de tecnologia assistiva para independência de indivíduos com lesão medular tetraplégica: uma perspectiva da terapia ocupacional. 2016. 64 f. Monografia (Especialização) - Curso de Terapia Ocupacional, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde Programa de Residência Multiprofissional em Saúde, Universidade do Estado do Pará, Belém, 2016.



BALDASSIN, V. Os Indivíduos com Tetraplegia por Lesão Medular e o uso dos Recursos de Tecnologia Assistiva em Computadores: Uma Abordagem Bioética. Ph.D. Thesis, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil, 2017.

BALDASSIN, V.; LORENZO, C.; SHIMIZU, H. E. Tecnologia assistiva e qualidade de vida na tetraplegia: abordagem bioética. *Revista Bioética*, v. 26, n. 4, p. 574-586, 2018.

BATISTA, K. G. et al. Comparação da incapacidade percebida e independência

BERSCH, R. Introdução à Tecnologia Assistiva. Assistiva – Tecnologia e Educação, Porto Alegre (RS), 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Progra-

máticas Estratégicas. Diretrizes de Atenção à Pessoa com Lesão Medular. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 68 p.

CRUZ, D. M. C. D.; IOSHIMOTO, M. T. A. Tecnologia assistiva para as atividades de vida diária na tetraplegia completa c6 pós-lesão medular. *Rev. Triângulo: Ens. Pesq. Ext. Minas Gerais*, v. 3, n. 2, p. 177-190, dez.2010.

CURI, H. T.; LIMA, J.; FERRETTI, E. C. Fatores relacionados à eficiência da propulsão em cadeira de rodas manual de usuários com paraplegia devido à lesão medular. *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional*, v. 28, n. 3, p. 999-1019, 2020.

DONATO, B. S. Qualidade de vida e independência funcional de indivíduos com lesão medular: influência do nível de lesão e hábitos de prática de atividade física. 2019. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medici-



na, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Unicamp, Campinas, 2019.

JACQUIER-BRET, J. et al. Effect of spinal cord injury at C6–C7 on global upper-limb coordination during grasping: manipulability approach. *Irbm*, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 69-73, fev. 2013.

NUNES, D. M.; MORAIS, C. R.; FERREIRA, C. G. Fisiopatologia da Lesão Medular: uma revisão sobre os aspectos evolutivos da doença. *Revista GeTeC*, v. 6, n. 13, 2017.

PAPA, S. et al. Introduction to spinal cord injury as clinical pathology. *Spinal Cord Injury (Sci) Repair Strategies*, [S.L.], p. 1-12, 2020.

Pesquisa, v. 26, n. 4, p. 433-438, 2019.

RODRIGUES JÚNIOR, J. L.;

MUNIZ, L. S. Órtese Funcional Mecânica para Lesão Medular Tetraplégica Nível C6 e C7. In: MEDOLA, F. O.; PASCHOARELLI, L. C. (Org.). *Tecnologia Assistiva: Desenvolvimento e Aplicações*. 1. ed. Bauru: Canal 6 Editora, 2018. 445 p.

TURCI, L. R. et al. Terapia Ocupacional e tecnologia assistiva para o lesado medular. *Encontro latino americano de iniciação científica*, v. 11, p. 1567-1571, 2007.

VARGAS, L. M. et al. Métodos de avaliação da composição corporal de adultos com lesão medular: uma revisão. *Revista Stricto Sensu*, v. 2, n. 2, 2017 *Neurocriptococose: uma doença que não abre espaço para negligência em pacientes HIV positivos*



**NEUROCRIPTOCOCOSE: UMA DOENÇA QUE NÃO
ABRE ESPAÇO PARA NEGLIGÊNCIA EM PACIEN-
TES HIV POSITIVOS**

**NEUROCRYPTOCOCOSIS: A DISEASE THAT DOES
NOT OPEN SPACE FOR NEGLIGENCE IN HIV PO-
SITIVE PATIENTS**

Danielly Thaine Teodoro¹

Isadora Cerqueira Simões Braudes²

Arlys Emanuel Mendes da Silva Santos³

Fernanda Ferreira Firmino⁴

Gláucia Maria Senhorinha⁵

Larissa Sena de Lucena⁶

Resumo: INTRODUÇÃO Composto por cerca de 30 espécies, o gênero *Cryptococcus* possui duas espécies de maior relevância clínica em humanos, *C. neoformans* e *C. gattii*. A primeira delas não foi considerada espécie de alta morbidade, inicialmente, mas na década de 1980, com a instituição do vírus da imunodeficiência humana (HIV), esse cenário mudou. Desde então passou a ser

1 Discente de Medicina da Universidade de Rio Verde (UniRV)

2 Discente de Medicina da Universidade de Rio Verde (UniRV)

3 Discente de Medicina da Universidade Federal do Piauí (UFPI)

4 Discente de Medicina da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

5 Discente de Medicina da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)

6 Discente de Medicina da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP)



considerada como a micose com maior risco de vida para pacientes vivendo com o HIV, sendo responsável por cerca de 625.000 mortes anuais. OBJETIVO Determinar os principais pontos da neurocriptococose na população com HIV. METODOLOGIA A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados MEDLINE/PUBMED e BVS. Os descritores utilizados foram escolhidos na plataforma BIREME em português e inglês, e foram respectivamente: Meningite Criptocócica/ Meningitis, Cryptococcal; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida/ Acquired Immunodeficiency Syndrome; Diagnóstico/ Diagnosis; Terapêutica/ Therapeutics; Sinais e Sintomas/ Signs and Symptoms. Outros textos foram escolhidos durante o percurso da leitura dos artigos das bases de dados, conforme as referências bibliográficas. No total,

35 artigos foram selecionados para compor essa revisão narrativa. DESENVOLVIMENTO A criptococose apresenta maior prevalência em áreas urbanas de países com clima tropical e subtropical. O fungo em questão é encontrado em fezes de pombos e a infecção ocorre por inalação. Tal levedura apresenta tropismo para o sistema nervoso central em decorrência, principalmente, da imunidade ineficaz. A alta morbidade, sobretudo, ocorre nos pacientes com contagem de células TCD4 menor que 100/mL, vista em pacientes HIV positivo. CONSIDERAÇÕES FINAIS A criptococose é a patologia de maior prevalência na população com HIV e a que confere maior morbidade nesse grupo. Ela revela a clínica plural, sendo a neurocriptococose a primeira manifestação oportunística nesse grupo. As taxas de mortalidade são altas



e desiguais entre os países desenvolvidos e subdesenvolvidos, inclusive, diretamente relacionadas à escolha da terapêutica inicial.

Palavras-chave: Meningite criptocócica. Imunodeficiência. Diagnóstico. Terapêutica.

Abstract: INTRODUCTION Composed of about 30 species, the genus *Cryptococcus* has two species of greater clinical relevance in humans, *C. neoformans* and *C.gattii*. The first one was not considered a high morbidity species, initially, but in the 1980s, with the institution of the human immunodeficiency virus (HIV), this scenario changed. Since then it has come to be considered the most life-threatening ringworm for patients living with HIV, accounting for about 625,000 deaths annually. OBJECTIVE To determine the

main points of neurocriptococcosis in the population with HIV.

METHODOLOGY The search for the articles was carried out in the MEDLINE/ PUBMED and BVS databases. The descriptors used were chosen on the BIREME platform in Portuguese and English, and were respectively: Meningitis, Cryptococcal; Acquired Immunodeficiency Syndrome; Diagnosis; Therapeutics; Signs and Symptoms. Other texts were chosen during the course of reading the articles in the databases, according to the bibliographic references. In total, 35 articles were selected to compose this narrative review. DEVELOPMENT Cryptococcosis is more prevalent in urban areas of countries with tropical and subtropical climates. The fungus in question is found in pigeon droppings and the infection occurs by inhalation. Such yeast has tropism for



the central nervous system due mainly to ineffective immunity. High morbidity, above all, occurs in patients with a TCD4 cell count below 100/mL, seen in HIV-positive patients. FINAL CONSIDERATIONS Cryptococcosis is the pathology with the highest prevalence in the population with HIV and the one that confers the highest morbidity in this group. It reveals a plural clinic, with neurocryptococcosis being the first opportunistic manifestation in this group. Mortality rates are high and uneven between developed and underdeveloped countries, including those directly related to the choice of initial therapy.

Keywords: Cryptococcal meningitis. Immunodeficiency. Diagnosis. Therapy.

INTRODUÇÃO

Composto por cerca de 30 espécies, o gênero *Cryptococcus* possui duas espécies de maior relevância clínica em humanos, *C. neoformans* e *C. gattii* (Gazzoni et al., 2010). Identificado em 1894, o fungo *Cryptococcus neoformans*, não foi declarado inicialmente como um patógeno de alta morbidade (Maziarz e Perfect, 2016; Knoke e Schwesinger, 1994), mas foi na década de 1980, com a instituição do vírus da imunodeficiência humana (HIV), que esse cenário mudou (Spec e Powderly, 2018). Considerada como a micose com maior risco de vida para pacientes vivendo com o HIV, ela é responsável por cerca de 625.000 mortes anuais (Park et al., 2009) e afeta até 8% dos pacientes HIV positivo portadores de doença avançada (Dismukes, 1988; Powderly, 1993).

Os fatores de risco para



infecções por criptococo incluem infecção por HIV, cirrose, diabetes mellitus, doenças reumatológicas, corticoterapia, doença renal crônica, transplante de órgãos sólidos e câncer (Chayakulkeeree e Perfect, 2006; Mitchell e Perfect, 1995).

Em áreas urbanas, principalmente em países de clima tropical e subtropical, há uma maior incidência da doença, devido a associação da infecção criptocócica com a população de pombos (Spec e Powderly, 2018). O fungo encapsulado é usualmente isolado das fezes desses animais. A infecção no homem ocorre pela inalação do organismo (Sabetta e Andriole, 1985), já a transmissão homem para homem ainda não foi documentada (Braude et al., 1986).

Majoritariamente, a meningoencefalite causada pelo criptococo acomete pacientes

cujas contagens de células TCD4 estejam abaixo de 100 células/mL (Hajjeh et al., 1999). A clínica dessa doença é indistinguível das muitas outras causas de meningite, em especial a causada pela tuberculose (Azambuja et al., 2018). Com a introdução precoce de terapia antirretroviral (TARV) para o tratamento do HIV e o uso dos antifúngicos azóis (em especial a Anfotericina B), a incidência dessa infecção micótica vem diminuindo (Hajjeh et al., 1999).

Ao contrário do que ocorre no Ocidente, a realidade de países da Ásia e da África Subsaariana é outra. Nesses locais, a meningite criptocócica é a segunda infecção oportunista mais prevalente em indivíduos após a tuberculose (Park et al., 2009). Já na América Latina, com o terceiro maior número de casos no mundo, cerca de 5.300/ano (Rajasingham et al., 2017),



países como Brasil, Colômbia, México e Argentina são os países com os maiores índices de meningite criptocócica (Firacative et al., 2018).

A conduta correta perante essa doença, principalmente em pacientes HIV positivo, é importante devido ao elevado índice de mortalidade estimado em 1 ano que é encontrado principalmente em países de baixa renda. Dos pacientes que recebem tratamento adequado nesses países, 70% deles morrem devido a doença, enquanto dos que não tratam corretamente, 100% falecem. Em países desenvolvidos, a realidade é outra. Na América do Norte, por exemplo, a taxa é de 20% para os que estão sob cuidados e 30% para os que não estão sob nenhum tipo de cuidado (Rajasingham et al., 2017).

Diante da elevada incidência da neurocriptococose em

pacientes imunodeprimidos pelo vírus do HIV e da sua elevada mortalidade, a seguinte revisão narrativa tem como objetivo determinar os principais pontos da doença nesses pacientes. A busca por artigos para a composição desse estudo foi realizada nas bases de dados MEDLINE/PUBMED (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores utilizados na consulta foram escolhidos na plataforma BIREME (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), em português e inglês, e foram respectivamente: Meningite Criptocócica/ Meningitis, Cryptococcal; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida/ Acquired Immunodeficiency Syndrome; Diagnóstico/Diagnosis; Terapêutica/ Therapeutics; Sinais e Sintomas/ Signs and Symptoms.



Outros textos foram escolhidos durante o percurso da leitura dos artigos das bases de dados, conforme as referências bibliográficas. No total, 35 artigos foram selecionados para compor essa revisão narrativa.

DESENVOLVIMENTO

PATOGÊNESE

A infecção do fungo *Cryptococcus neoformans* se dá geralmente pela via inalatória, causando de início uma infecção respiratória e posteriormente uma disseminação desse patógeno por todo o organismo (Spec e Powderly, 2018).

Concentrado principalmente nas áreas urbanas de países tropicais e subtropicais (Spec e Powderly, 2018), sua capacidade de sobreviver em altas temperaturas é considerado um fator de virulência essencial (Steen et al.,

2002). Entretanto, em temperaturas mais elevadas, como 40°C, sua reprodutibilidade reduz (Spec e Powderly, 2018).

A imunidade tem um grande papel na patogênese do *C. neoformans* dentro do hospedeiro. Caso seja ineficaz, a resposta mediada pelas células resultará em um controle ineficiente contra esse agente por parte do organismo, causando a propagação do fungo. Dissertando mais sobre esse ponto, a doença criptocócica é resultante da reativação da infecção latente, em indivíduos imunocomprometidos (Garcia-Hermoso, et al, 1999; Saha, et al, 2007); sendo a infecção primária, provavelmente, adquirida na infância, embora possa ser obtida na fase adulta (Goldman, et al, 2001; Abadi e Pirofski, 1999; Davis, et al, 2007).

A defesa inicial contra o criptococo ocorre por meio da



fagocitose pelo sistema complemento (Kwon-Chung et al., 1992). São os macrófagos que direcionam as células T para a formação dos granulomas (mecanismo de contenção do patógeno absorvido). A falta deste está associada à maior carga criptocócica no organismo e, por conseguinte, à elevação da mortalidade dos pacientes ((Neuville et al., 2002; Spec e Powderly, 2018).

A importância dessa cápsula envolve inúmeros mecanismos, incluindo sua capacidade antifagocítica, a ausência de resposta contra os anticorpos, a depleção do complemento, inibição dos leucócitos e a modificação da excreção das citocinas. Em alguns estudos, foi demonstrado que criptococos acapsulares, considerado casos raros, tiveram sua virulência significativamente reduzida e estão associados a títulos de antígenos baixos (Spec e

Powderly, 2018).

A patogênese da neurocriptococose carrega em si particularidades em relação à imunocompetência dos indivíduos. Por exemplo, em indivíduos imunocompetentes, a resposta gira em torno da linhagem de linfócitos Th1 associados à produção do interferon gama e fator de necrose tumoral alfa e, também, das interleucinas 12 e 18 (Kawakami, et al, 1997; Miyagi, et al, 2005; Jarvis, et al, 2013). Já nos imunossuprimidos (no caso, pacientes com AIDS), a capacidade de resposta desta linhagem fica comprometida em conter a infecção criptocócica e uma segunda linhagem de linfócitos T helper é recrutada: a Th2, a qual está associada à disseminação das leveduras *Cryptococcus* (Lortholary, et al, 1999).

Fazendo um paralelo com as citocinas supracitadas,



viu-se que o TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) e a interleucina-1 foram as mais valiosas na ativação da inflamação, enquanto que o interferon-gama encontrou-se diminuído nos pacientes infectados. Inclusive, quando sua produção foi acrescida, através da introdução do tratamento, observou-se que o criptococo fora eliminado mais facilmente (Wang et al., 2015).

Com relação à virulência do criptococo, esta está associada a sua capacidade de produzir melanina, a sua tolerância térmica, a produção de quitina, a sua reprodução e principalmente a sua cápsula formada de polissacarídeo (Kwon-Chung e Rhodes, 1986).

A produção da melanina pelo criptococo ocorre por meio de catecolaminas, como a dopamina e a epinefrina. A preferência desse patógeno pelo Sistema

Nervoso Central (SNC) é melhor explicada justamente pela elevada quantidade dessas catecolaminas no SNC. O papel da melanina parece ter efeito contra a oxidação, reduz a produção das citocinas e a resposta das células T, e também atua contra o papel fagocitativo dos macrófagos (Casadevall et al., 2000; van Duin et al., 2002).

Além de todos esses fatores facilitadores da entrada do criptococo no organismo humano, em pacientes infectados pelo HIV, a proteína gp41-I90 encontrada nesses casos, parece ser um dos cofatores usados pelo patógeno para entrar no SNC, utilizando os macrófagos como transporte (He et al., 2016).

QUADRO CLÍNICO

A clínica da criptococose ativa se manifesta no paciente



HIV positivo de forma plural que pode ser desde assintomática à pulmonar localizada ou até mesmo uma doença disseminada. No entanto, as leveduras *Cryptococcus* possuem inclinação para o sistema nervoso central, desenvolvendo a meningoencefalite. Dentre as manifestações possíveis para esta condição, têm-se desde cefaleia intensa e febre até déficits neurológicos focais, disfunções comportamentais e coma. Além do mais, outras complicações orgânicas podem ser vistas, tais como: hidrocefalia, papiledema, paralisia dos nervos cranianos e desordens cerebelares (Makadzange e McHugh, 2014).

Um dado importante sobre a meningoencefalite é que ela funciona como rastreo para o HIV, pois costuma ser a primeira doença manifestada em pacientes com AIDS que procuram o servi-

ço de saúde. Outro dado é que a cefaleia intensa associada ao meningismo são os sintomas mais comuns de apresentação (Hakim et al., 2000; Heyderman et al., 1998). Um quarto dos pacientes apresentam meningismo clássico (Van der Horst et al., 1997).

Hipertensão intracraniana é comum e pode ser consequência da obstrução fúngica dos canais de drenagem do LCR. A hidrocefalia comunicante, ademais, é o resultado dessa obstrução (Lee et al., 1996). O sistema ocular também pode ser acometido devido à elevação da pressão intracraniana, resultado disso pode ser: paralisia oculomotora, papiledema e perda total da visão.

No entanto, esse sistema pode ser ameaçado pela invasão direta do nervo óptico pelo *Cryptococcus* que pode levar à endoftalmite, a título de exemplo (Crump et al., 1992). As convulsões, também,



podem ser consequência do aumento da pressão intracraniana, como podem ser resultado dos criptococomas - lesões intraparenquimatosas cerebrais.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da criptococose pode ser elucidado através da visualização dos organismos *Cryptococcus* diretamente: por estudo histopatológico, por meio de cultura e/ou pela detecção dessas leveduras nos fluidos corporais: sangue, LCR e urina. O método mais tradicional, especialmente nos países com poucos recursos, é a identificação do organismo através da coloração com tinta da índia ou de nanquim, como é popularmente conhecida. O criptococo é um organismo unicelular encapsulado e a tinta de nanquim cora o material circundante de azul poupando a

cápsula do fungo que, por ventura, passa a se assemelhar a uma “noite estrelada”. No entanto, leucócitos lisados, eventualmente presentes na amostra, podem aparentar-se aos fungos e isso pode enviesar a interpretação (Saha et al., 2008; Thiruchelvan et al., 1998).

O diagnóstico histopatológico de *Cryptococcus* pode ser elucidado a partir de vários métodos de coloração que coram porções distintas da levedura. Contudo, a análise deve levar em consideração características distintas das amostras de indivíduos imunocompetentes e imunodeprimidos. A imunodeficiência leva à formação incompleta de granulomas, assim, as leveduras são encapsuladas sob a forma de pseudocistos que apresentam-se rodeados por macrófagos e linfócitos (Lee et al., 1996).

A análise dos parâme-



tros do LCR pode contribuir para o raciocínio diagnóstico da meningoencefalite criptocócica. Esses giram em torno da contagem de células, glicose, proteína e pressões de abertura. No entanto, conforme esperado, as alterações dessas séries são diferentes nos contextos de imunocompetência e imunodeficiência- sendo nem sempre evidentes nesse último estado (Butler et al., 1964).

Com relação à análise dos fluidos corporais, a detecção do antígeno capsulado é o teste diagnóstico mais seguro para criptococose e pode ser realizada a partir dos seguintes ensaios: aglutinação em látex (LA), de fluxo lateral (LFA) e os enzimáticos (EIAs). No primeiro, por exemplo, as partículas de látex, que são revestidas com anticorpos anticriptocócicos, se aglutinam com os antígenos criptocócicos presentes na amostra e formam aglo-

merados visíveis - lidos, a partir de então, e plotados em uma escala pré-definida (Makadzange e McHugh, 2014).

Dentre os ensaios disponíveis, o ensaio de aglutinação em látex (LA) é o que apresenta maior sensibilidade e especificidade até mesmo em relação à tinta nanquim (Bloomfield et al., 1963; Bennett et al., 1964). No entanto, a sua limitação gira em torno de ser um teste manual incômodo, operador-dependente. Esse teste, também, torna-se inconveniente aos ambientes com recursos escassos ao requerer equipamentos de laboratório e refrigeração dos reagentes (Makadzange e McHugh, 2014).

Resultados promissores foram observados no ensaio de fluxo lateral (LFA): sensibilidade de alta na detecção de todos os sorotipos (Gates e Kozel, 2013; Hansen, et al., 2013). Este é um



ensaio imunocromatográfico que gira em torno da marcação, em uma membrana da tira de teste, da conjugação de antígenos criptocócicos com os anticorpos anticriptocócicos correspondentes. Um teste positivo é indicado pela aparição de duas linhas (linha teste mais a controle) e um teste negativo só pela linha de controle. (Binnicker, et al., 2012; Lindsley, et al., 2011; Jarvis, et al., 2011). A grande vantagem do LFA é a simplicidade do teste aliada a não precisão de mão de obra treinada e equipamentos sofisticados de laboratório, refrigeração e/ou centrifugação. Ideal, então, para ser realizado em ambientes escassos de recursos. (Lawn e Wood, 2012).

TRATAMENTO

O diagnóstico precoce do HIV e o início seguinte

da terapia antirretroviral são as melhores ações preventivas da meningite criptocócica em pacientes imunodeprimidos. Consequentemente, são as melhores medidas também contra outras infecções oportunistas nesses pacientes (Spec e Powderly, 2018). No geral, com o uso universal e adequadamente de TARV, a antigenemia contra o criptococo está diminuindo (Sun et al., 2020).

O tratamento da meningite criptocócica em pacientes HIV positivo envolve antimicrobianos, TARV e medidas para controlar o aumento da pressão intracraniana. As diretrizes de tratamento determinam que a terapêutica seja dividida em 3 fases, sendo a fase de indução de no mínimo 2 semanas, a fase de consolidação de cerca de 10 semanas e a fase de manutenção sem um tempo exato, já que dependerá da recuperação da imu-



nidade do paciente (Perfect et al, 2010).

Na fase de indução, a anfotericina B (0,7-1 mg/kg/dia) é a droga de escolha juntamente com a flucitosina (100 mg/kg/dia), ambas em doses elevadas por 2 semanas. Após o término da fase de indução, é iniciada a fase de consolidação, com o uso de fluconazol 400 mg/dia de 8-10 semanas, com redução posterior de sua dose para 200 mg/dia como forma de manutenção (Perfect et al, 2010). Se o uso correto de TARV for iniciado com reconstituição da imunidade desses pacientes, é possível interromper a fase de manutenção em determinado período do tratamento (Spec e Powderly, 2018).

Infelizmente, o tratamento padrão tem algumas limitações consideráveis. Devido ao elevado custo da flucitosina e as condições de armazenamento

da anfotericina B muitos países subdesenvolvidos não possuem essa terapia de escolha, optando pela terapêutica com fluconazol. Como mostrado em alguns estudos, esse antimicrobiano não é o ideal para a meningite criptocócica na fase de indução, com apenas 50% dos pacientes respondendo ao tratamento (Powderly, 1996). Essa medicação apesar do número pequeno de efeitos colaterais e da boa penetração em LCR, não é a melhor escolha como monoterapia, mas mesmo assim ainda é uma alternativa a anfotericina B e a flucitosina nas diretrizes (Perfect et al., 2010).

Como qualquer outra terapia, a da meningite criptocócica possui alguns efeitos adversos. Anemia, hipocalemia, nefrotoxicidade, elevação dos níveis de aminotransferase, neutropenia, toxicidade hematológica, creatinina elevada e infecções oportu-



nistas são algumas das inúmeras complicações dessa terapêutica, por isso são necessários cuidados intensivos diante do uso dessas medicações, devido a imunodepressão que os pacientes se encontram no momento do tratamento (Day et al., 2013).

A drenagem do LCR deve ser indicada sempre quando a pressão de abertura for maior que 25 cmH₂O. Esse tipo de tratamento deve ser realizado repetidamente com punções lombares ou por meio de um shunt ventrículo-peritoneal (Liliang et al., 2002). O uso de acetazolamida para reduzir essa pressão não demonstrou benefícios, devido ao risco de acidose metabólica quando introduzida na terapêutica (Newton et al., 2002). Invariavelmente, a glicocorticoterapia não teve uma boa resposta também (Beardsley et al., 2016).

Inúmeros outros trata-

mentos se encontram em estudo na tentativa de melhorar o prognóstico desses pacientes, mas nenhum outro demonstrou ainda ser eficaz como o uso desses antimicrobianos já padronizados.

PROGNÓSTICO

O índice de mortalidade em pacientes vivendo com o vírus HIV e infectados pelo criptococo é de 13-19% em 90 dias, quando a infecção é conduzida em países desenvolvidos (Brizendine et al., 2013; Spec et al., 2016), e de quase 45% naqueles países com poucos recursos (Beardsley et al., 2016).

As variáveis envolvidas no desfecho estão associadas ao hospedeiro e à doença clínica em si. Foi demonstrado que a pressão de abertura do líquido inicialmente nesses pacientes, refletiam em uma das manifestações, no caso



a hipertensão intracraniana, além de ser considerada um indicador para a ocorrência de alguns dos sintomas como cefaleia e a perda auditiva, como também nas taxas de mortalidade (Graybill et al., 2000).

Alguns fatos clínicos prévios à infecção criptocócica estiveram relacionados à morte precoce, como perda de peso anterior, escala de coma de Glasgow menor que 13 e hipoalbuminemia (Pitisuttithum et al., 2001). A contagem de leucócitos no líquido cefalorraquidiano menor que 20 células/mm³, uma alta carga de antígeno criptocócico no LCR e uma fungemia também estiveram relacionados a um pior prognóstico (Powderly, 2000).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de a criptococose e sua manifestação no SNC

(meningoencefalite criptocócica) serem patologias associadas àquelas que levam a imunossupressão ao indivíduo, ela apresenta um papel especialmente importante naqueles com HIV, pois essa micose é a que apresenta maior morbidade nessa população. Com relação à mortalidade, apresenta-se de forma desigual em países desenvolvidos e subdesenvolvidos e a escolha do tratamento inicial impacta diretamente nesse índice. Vale destacar que, apesar de a clínica da criptococose ser plural e, por vezes, intrincado o diagnóstico, a sua apresentação central (meningoencefalite) é a principal ponte para o diagnóstico em pacientes com HIV por ser a primeira doença a manifestar-se nessa amostra. Outro ponto é a descoberta do teste imunocromatográficos (LFA) e os resultados promissores que este revela aos países eco-



nomicamente carentes. Assim, é importante que se continuem os estudos em torno da criptococose a fim de traçar novas estratégias para a redução da alta taxa de mortalidade dessa mazela, principalmente nas nações desabastecidas de recursos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Azambuja, Aline et al (2018), “Cryptococcal Meningitis: A Retrospective Cohort of a Brazilian Reference Hospital in the Post-HAART Era of Universal Access”, *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2018. Consultado a 25.04.2021, em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6093042/pdf/CJID-MM2018-6512468.pdf>.
- Beardsley, Justin et al (2016), “Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis”, *The New England Journal of Medicine*, 374, 542-554. Consultado a 25.04.2021, em <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1509024>.
- Braude, Abraham et al (1986), “Infectious Diseases and Medical Microbiology”, Philadelphia: WB Saunders Company, 564-570; [5º ed.]
- Brizendine, Kyle et al (2013), “Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with cryptococcosis according to immune status”, *Plos One*, 8(3), e60431. Consultado 25.04.2021, em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608592/pdf/pone.0060431.pdf>.
- Casadevall, Arturo et al (2000), “Melanin and virulence in *Cryptococcus neoformans*”, *Current Opinion in Microbiology*, 3(4), 354-358. Consultado a 25.04.2021 em: <https://doi>.



org/10.1016/S1369-5274(00)-00103-X.

Chayakulkeeree, Methee; Perfect, John (2006), “Cryptococcosis”, *Infectious Disease Clinics of North America*, 20(3), 507-544. Consultado a 25.04.2021, em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891552006000602?via%3Dihub>.

Day, Jeremy et al (2013), “Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis”, *The new england journal of medicine*, 368(14), 1291-1302. Consultado a 25.04.2021, em <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1110404>.

Firacative, Carolina et al (2018), “The status of cryptococcosis in Latin America”, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(7), 1-23. Consultado a 25.04.2021, em <https://www.scielo.br/pdf/mioc/v113n7/0074-0276-mioc-113-7-e170554.pdf>.

Gazzoni, Alexandra Flávia et al (2010), “Unusual morphologies of *Cryptococcus* spp. in tissue specimens: report of 10 cases”, *Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 52(3), 145-149. Consultado a 20.04.2021, em https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652010000300006.

Graybill, John et al (2000), “Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis”, *Clinical Infectious Diseases*, 30(1), 47-54. Consultado a 25.04.2021, em <https://doi.org/10.1086/313603>.

Hajjeh, Rana et al (1999), “Cryptococcosis: Population-Based Multistate Active Surveillance and Risk Factors in Human Immunodeficiency Virus—Infected Persons”, *The Journal of Infectious Diseases*, 179(2), 449-454. Consultado a 20.04.2021,



em <https://academic.oup.com/jid/article/179/2/449/1000299>.

He, Jiang et al (2016), “P1028 Comparing 2 strategies for selecting low density SNPs for imputation-mediated, multiple-trait genomic prediction in a U.S. Holstein population”, *Journal of Animal Science*, 94(4), 28-29. Consultado a 25.04.2021, em https://academic.oup.com/jas/article-abstract/94/suppl_4/28/4740894?redirected-From=fulltext.

Jackson, Arthur; Van der Horst, Charles (2012), “New Insights in the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Cryptococcal Meningitis”, *AIDS Rep.*, 9 (3): 267-77. Consultado a 20.04.2021, em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22763808/>.

Knoke, Manfred; Schwesinger, Gunther (1994), “One hundred years ago: the history of cryptococcosis in Greifswald.

Medical mycology in the nineteenth century”, *Mycoses*, 37(7-8), 229-233. Consultado a 20.04.2021, em <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1994.tb00418.x>.

Kwon-Chung, Kyung; Rhodes, Julia (1986), “Encapsulation and Melanin Formation as Indicators of Virulence in *Cryptococcus neoformans*”, *Infection and Immunity*, 51(1), 218-223. Consultado a 25.04.2021, em <https://iai.asm.org/content/iai/51/1/218.full.pdf>.

Liliang, Po-Chou (2002), “Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus”, *Clinical Infection Diseases*, 34(12), E64-8. Consultado a 25.04.2021, em <https://doi.org/10.1086/340525>.

Makadzange, Azure T; Mchugh, Grace (2014), “New Approaches to the Diagnosis and Treatment of



Cryptococcal Meningitis”, *Seminars in Neurology*, 34 (01): 047-060. Consultado a 20.04.2021, em <https://ew7re4harkvb6xxg-mc375wyhue-adv7ofecxzh2q-qi-thieme-connect-de.translate.google/products/ejournals/html/10.1055/s-0034-1372342#-JR00912-2>.

Maziarz, Eileen; Perfect, John (2016), “Cryptococcosis”, *Infect Dis Clin North Am*, 30(1), 179-206. Consultado a 20.04.2021, em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808417/>.

Mitchell, Thomas; Perfect, John (1995), “Cryptococcosis in the Era of AIDS—100 Years after the discovery of cryptococcus neoformans”, *Clinical Microbiology Reviews*, 8(4), 515-548. Consultado a 25.04.2021, em <https://cmr.asm.org/content/cmr/8/4/515.full.pdf>.

Neuville, Ségolène at al (2002), “Physiopathology of meningo-

encephalitis caused by *Cryptococcus neoformans*”, *Annales de Medecine Interne*, 153(5), 323-328. Consultado a 25.04.2021, em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12442078/>.

Sabetta, James; Andriole, Vincent (1985), “Cryptococcal infections of the central nervous System”, *Medical Clinics of North America*, 69(2), 333-344. Consultado a 25.04.2021, em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002571251631046X?via%3Dihub>.

Spec, Andrej et al (2016), “End-stage liver disease is a strong predictor of early mortality in cryptococcosis”, *Open Forum Infectious Diseases*, 3(1), ofv197. Consultado a 25.04.2021, em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730110/pdf/ofv197.pdf>.

Spec, Andrej; Powderly, William



(2018), “Cryptococcal meningitis in AIDS”, *The Neurology of HIV Infection*, 152(3), 139-150. Consultado a 20.04.2021, em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444638496000116?via%3Dihub>.

Steen, Barbara et al (2002), “Temperature-regulated transcription in the pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*”, *Genome Research*, 12(9), 1386-1400. Consultado a 25.04.2021, em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC186651/pdf/05X.pdf>.

Park, Benjamin et al (2009), “Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS”, *AIDS*, 23, 525-530. Consultado a 20.04.2021, em https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2009/02200/Estimation_of_the_current_global_burden_of.12.aspx.

Sun, Feng et al (2020), “A study for precision diagnosing and treatment strategies in difficult-to-treat AIDS cases and HIV-infected patients with highly fatal or highly disabling opportunistic infections: Study protocol for the optimal early intervention for cryptococcal antigenemia in HIV-infected patients”, *Medicine*, 99(44), 1-6. Consultado a 25.04.2021, em <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000022874>.

Perfect, John et al (1987), “Effects of antifungal agents and gamma interferon on macrophage cytotoxicity for fungi and tumor cells”, *The Journal of Infectious Diseases*, 156(2), 316-323. Consultado a 25.04.2021, em <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/156/2/316/817461?redirectedFrom=fulltext>.

Perfect, John et al (2010), “Clinical Practice Guidelines for the



Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America”, *Clinical Infectious Diseases*, 50(3), 291-322. Consultado a 25.04.2021, em <https://doi.org/10.1086/649858>.

Pitisuttithum, Punnee et al (2001), “A Prospective Study of AIDS-associated Cryptococcal Meningitis in Thailand Treated with High-dose Amphotericin B”, *Journal of Infection*, 43(4), 226-233. Consultado a 25.04.2021, em <https://doi.org/10.1053/jinf.2001.0916>.

Powderly, William (1993), “Cryptococcal meningitis and AIDS”, *Clinical Infection Diseases*, 17(5), 837-842. Consultado a 20.04.2021, em <https://academic.oup.com/cid/artiabstract/17/5/837/320496?redirectedFrom=fulltext>.

Powderly, William (1996), “Recent Advances in the Manage-

ment of Cryptococcal Meningitis in Patients with AIDS”, *Clinical Infection Diseases*, 22(2), S119–S123. Consultado a 25.04.2021, em https://doi.org/10.1093/clinids/22.Supplement_2.S119.

Powderly, William (2000), “Current Approach to the Acute Management of Cryptococcal Infections”, *Journal of Infection*, 41(1), 18-22. Consultado a 25.04.2021, em <https://doi.org/10.1053/jinf.2000.0696>.

Rajasingham, Radha et al (2017), “Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis”, *The Lancet Infectious Diseases*, 17(8), 873-881. Consultado a 25.04.2021, em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5818156/pdf/nihms886671.pdf>.

van Duin, David et al (2002), “Melanization of *Cryptococcus neoformans* and *Histoplasma*



capsulatum reduces their susceptibilities to amphotericin B and caspofungin”, *Antimicrob Agents Chemother*, 46(11), 3394-3400. Consultado a 25.04.2021, em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC128748/pdf/0533.pdf>.

Wang, Jinlin et al (2015), “The Role of Cryptococcus in the Immune System of Pulmonary Cryptococcosis Patients”, *Plos One*, 10(12), e0144427. Consultado a 25.04.2021, em <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0144427>



CARACTERÍSTICAS DO ACOMETIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL PELO SARS-COV-2 (COVID-19)

CHARACTERISTICS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM ACCOMMODATION BY SARS-COV-2 (COVID-19)

Davi Benevides Almeida ¹

Stéphanie Chrystine Balestro Mota ²

Ana Beatriz Aguiar Sanford ³

Thalya Conde de Queiroz⁴

Dara da Silva Mesquita ⁵

José Eduardo Ribeiro Honório Júnior⁶

Resumo: O novo coronavírus, de mortes no mundo todo, de chamado de SARS-CoV-2, de acordo com a OMS. O vírus é coberto em dezembro de 2019 responsável pelo ataque aos sistemas em Wuhan, na China, já é responsáveis respiratório, digestório e responsável por mais de 3 milhões nervoso, invadindo as células

1 Graduando de Biomedicina, Laboratório de Neurociência Translacional (NEUROCIT)

2 Graduanda de Biomedicina, Laboratório de Neurociência Translacional (NEUROCIT)

3 Graduanda de Biomedicina, Laboratório de Neurociência Translacional (NEUROCIT)

4 Graduanda de Biomedicina, Laboratório de Neurociência Translacional (NEUROCIT)

5 Graduada em Biomedicina (UNICHRISTUS), Pós-graduanda em Microbiologia Clínica (UNICHRISTUS), Mestranda em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará (UFC)

6 Graduado em Ciências Biológicas (UECE), Doutor em Biotecnologia (RENORBIO-UFC), Coordenador do NEUROCIT (UNICHRISTUS), Professor Dr. da UNICHRISTUS



desses sistemas que apresentam o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). A doença está sendo continuamente estudada e a cada dia novos achados científicos são descobertos. Uma das pautas mais relevantes é o acometimento do sistema nervoso central pelo coronavírus. Diversos casos relataram sintomas neurológicos como cefaleia, anosmia, ageusia, tontura, convulsões e, em casos mais graves, doença cerebrovascular aguda, encefalopatias e Síndrome de Guillain-Barré. Nesse contexto, algumas hipóteses foram levantadas de como ocorreria essa neuroinvasão e duas rotas são apontadas como as principais: a neuronal e a hematogênica. Diante desse cenário, realizamos este trabalho com o objetivo de entender melhor a atuação do SARS-CoV-2 no sistema nervoso central e seu neurotropismo

por meio de uma revisão narrativa da literatura. Foi realizada uma busca de artigos científicos nas bases de SciELO, Scholar Google e SpringerLink, usando as palavras-chave COVID-19, SARS-CoV-2, sistema nervoso central, alterações neurológicas e neurofisiopatologia. Buscamos apenas artigos de revisão, completos, publicados no último ano e meio, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão foram artigos incompletos, com mais de um ano e meio. Durante a busca, foram encontrados 48 artigos, dos quais 24 se encaixam nos critérios específicos de seleção.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Sistema nervoso central. Alterações neurológicas. Neurofisiopatologia.

Abstract: The new coronavirus,



called SARS-Cov-2, discovered in December 2019 in Wuhan, China, is already responsible for more than 3 million deaths worldwide, according to the WHO. The virus is responsible for attacking the respiratory, digestive and nervous systems, invading the cells of these systems that have the angiotensin-converting enzyme receptor 2 (ACE-2). The disease is being continuously studied and new scientific findings are being discovered every day. One of the most relevant guidelines is the involvement of the central nervous system by the coronavirus. Several cases have reported neurological symptoms such as headache, anosmia, ageusia, dizziness, seizures and in more severe cases acute cerebrovascular disease, encephalopathies and Guillain-Barré syndrome. In this context, some hypotheses were raised as to how

this neuroinvasion would occur and two routes are pointed out as the main ones: neuronal and hematogenic. Given this scenario, we carried out this work with the aim of better understanding the role of SARS-CoV-2 in the central nervous system and its neurotropism, through a narrative review of the literature. A search for scientific articles was carried out using SciELO, Scholar Google and SpringerLink, using the keywords COVID-19, SARS-CoV-2, central nervous system, neurological changes and neurophysiopathology. We seek only complete review articles published in the last year and a half, in Portuguese, English and Spanish. The exclusion criteria were incomplete articles, with more than one and a half years published. During the search, 48 articles were found, of which 24 fit the specific selection criteria.



Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Central nervous system. Neurological alterations. Neurophysiopathology.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, surgiram relatos de uma nova doença com caráter pneumônico na cidade de Wuhan, na província de Hubei, China (Costa et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Silva, Marília Rosa et al., 2020). Posteriormente, descobriu-se que ela era causada por um novo vírus da família Coronaviridae e recebeu o nome de SARS-CoV-2, por apresentar semelhanças com o já existente SARS-CoV (Costa et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020). Por conta de ser um novo coronavírus que surgiu em 2019, a patologia que ele causa foi nomeada de doença do coronavírus de 2019 ou sim-

plesmente COVID-19.

Os coronavírus são envelopados com genoma de RNA de fita simples de sentido positivo e possuem tropismo pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) presente em todo o epitélio respiratório, o que justifica o desenvolvimento da Síndrome Respiratória Aguda Grave em pacientes com COVID-19. Além disso, a ECA-2 pode ser encontrada em neurônios, células da glia, astrócitos, oligodendrócitos e células musculares, o que representa uma possibilidade do SARS-CoV-2 atacar o sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP) (Accorsi et al., 2020; Costa et al., 2020; Costa e Silva-Pinto, 2020; Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Needham et al., 2020; Silva, Marília et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020).

Indícios desse acometimento neurológico podem ser



evidenciados a partir dos sintomas desenvolvidos pelos pacientes com COVID-19, tais como cefaleia, tontura, hipo/anosmia e hipo/ageusia, representando os sinais mais leves (Accorsi et al., 2020; Ahmad e Rathore, 2020; Al-Sarraj et al., 2020; Brito e Silva, 2020; Costa et al., 2020; Costa e Silva-Pinto, 2020; Felice et al., 2020; Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Josephson e Kamel, 2020; Koralnik e Tyler, 2020; Leonardi et al., 2020; Meira et al., 2020; Needham et al., 2020; Neta et al., 2020; Nunes et al., 2020; Román et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020; Silva, Marília et al., 2020; Souza Gomes et al., 2020; Tsivgoulis et al., 2020; Yavarpour-Bali e Ghase-mi-Kasman, 2020; Zhou et al., 2020), podendo chegar até manifestações mais sérias, como convulsões, AVC/AVE e Síndrome de Guillian-Barré (Accorsi et al., 2020; Brito e Silva, 2020; Costa et al., 2020; Costa e Silva-Pinto, 2020; Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Josephson e Kamel, 2020; Koralnik e Tyler, 2020; Leonardi et al., 2020; Needham et al., 2020; Neta et al., 2020; Nunes et al., 2020; Oliveira e Ferreira, 2020; Román et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020; Silva, Marília et al., 2020; Tsivgoulis et al., 2020; Yavarpour-Bali e Ghase-mi-Kasman, 2020; Zhou et al., 2020). Devido ao aparecimento cada vez mais de tais sintomas, estudos foram feitos e duas vias de entrada do vírus ao sistema nervoso são sugeridas: a neuronal, na qual o vírus é transportado por axônio até os corpos celulares de neurônios do SNC e do SNP, e a hematogênica, na qual o vírus adentra o sistema nervoso por meio das células endoteliais da barreira hematoencefálica, anteriormente fragilizada devido a



uma tempestade de citocinas ou à lesão cerebral por falta de oxigênio, decorrente do envolvimento pulmonar que resulta em uma redução de oxigênio circulante, levando ao acúmulo de metabólitos tóxicos que causam edema cerebral (Leonardi et al., 2020, Silva, Bruno et al., 2020; Silva, Marília et al., 2020).

Dessa forma, a inflamação causada pelo vírus seria responsável por diversas manifestações neurológicas.

RESULTADOS

A seguir, segue uma tabela para sumarizar todas as informações que obtemos a partir dos 24 artigos que foram aceitos seguindo os critérios específicos de seleção.

Autor	Ano	Sinais/sintomas neurológicos	Mecanismos de infecção às células alvo	Áreas e células do SNC afetadas
Accorsi et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Cefaleia • Tontura • Redução do nível de consciência • Hiposmia • Hipogeusia • Meningite • Encefalite • Encefalopatia • AVC/AVE • Síndrome de Guillian-Barré 	Ligação da glicoproteína de pico (<i>Spike Protein</i>) presente no envelope viral com o receptor de ECA-2 na célula alvo, com consequente endocitose do vírus e sua reprodução dentro da célula	Neurônios Células da glia



Ahmad e Rathore	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Dor de cabeça • Tontura • Delírio • Hipogeusia • Neuragia • Ataxia 	<p>Através do receptor da enzima de conversão 2 da angiotensina (ACE 2)</p> <p>Após a entrada na célula, o RNA do vírus é liberado no citoplasma subsequentemente traduzido e replicado</p> <p>Após a formação da proteína do envelope e incorporação de RNA nele, o vírus é liberado na circulação</p> <p>Invasão de terminais nervosos periféricos por CoV através da sinapse</p>	Células da glia
Al-Sarraj et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Hipogeusia • Dor de cabeça • Náuseas • Alteração da consciência • Pneumonia (em casos mais graves) • Tontura • Ansiedade • Depressão • Insônia • Angústia mental • Mialgia • Perda de paladar e olfato 	<p>O SARS-CoV e o SARS-CoV-2 mostraram se engajar com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) liberando a subunidade S1 e desencadeando a conformação pré e pós fusão transição empregando a serina proteína protease celular TMPRSS2 para iniciação de proteína</p> <p>O vírus pode utilizar os receptores da ECA2 em células endoteliais, seguido por brotamento subsequente de partículas virais do endotélio capilar danificando-os obtendo acesso através do sangue-cérebro barreira e iniciando brotamento viral através da interação com receptores de ECA2 nos neurônios</p>	<p>Neurônios</p> <p>Nervos cranianos</p> <p>Células endoteliais</p> <p>Células imunes</p>



			<p>Um outro mecanismo de envolvimento do SNC vem de notificações de encefalite autoimune em pacientes com COVID-19</p> <p>O vírus se liga às células do SNC por meio de interação entre a glicoproteína spike (S) e os receptores de ECA2</p>	
Brito e Silva	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Tontura • Cefaleia • Alteração de consciência • Convulsões • Ataxia • Eventos cerebrovasculares agudo • Odinofagia • Fadiga • Mialgias • Artralgias • Distúrbios súbitos do olfato ou paladar • Náuseas 	<p>Há teorias de que exista uma possível relação entre o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2)</p> <p>Existe também outra possibilidade sobre a neuro invasão que é através da via neural trans-sináptica por meio dos nervos olfativos</p>	<p>Neurônios Células da glia</p>
Costa e Silva-Pinto	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Cefaleia • Anosmia • Ageusia • Doença cerebrovascular aguda • Infecção do SNC • Encefalopatia • Crises epiléticas • Síndrome de Guillain-Barré 	<p>Proteínas de superfície do vírus se ligam ao receptor de ECA-2 das células alvo</p>	<p>Neurônios Micróglia Astrócitos Oligodendrócitos</p>
Costa et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Dor de cabeça (cefaleia) • Tontura • Prejuízo da consciência • Ataxia • Doença cerebrovascular aguda • Epilepsia • Hipogeusia • Hiposmia • Hipopsia • Neuralgia 	-	<p>Neurônios Células da glia</p>



		<ul style="list-style-type: none"> • Encefalite • Meningite • Encefalomielite • Síndrome de Guillain-Barré 		
Felice et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Perda de olfato (anosmia) e paladar • Dor de cabeça • Encefalopatia hipóxica ou isquêmica • Doença cerebrovascular aguda • Consciência prejudicada • Encefalopatia necrosante hemorrágica aguda • Agitação proeminente • Confusão 	<p>O estudo aponta a possível hipótese de que uma inflamação sistêmica, desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2, pode contribuir ainda mais para a ocorrência de processos neuro-inflamatórios e aumentar a suscetibilidade dos pacientes às síndromes neurológicas</p> <p>Além disso, os pesquisadores sugerem que o impacto do SARS-CoV-2 pode levar a alterações neurológicas diretamente ou piorar as condições neurológicas pré-existentes</p>	-
Iadecola et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Mal-estar • Tontura • Dor de cabeça • Perda do olfato e do paladar • Alterações no estado mental (confusão, desorientação, agitação e sonolência) • Delírio • Convulsões • Encefalites • Encefalopatias • AVC isquêmico • Encefalomielite disseminada aguda • Encefalopatia necrotizante hemorrágica aguda • Síndrome de Guillain-Barré 	<p>O SARS-CoV-2 utiliza a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor principal;</p> <p>Ele necessita do processamento proteolítico da sua proteína spike pela protease transmembranar, serina 2 (TMPRSS2) para uma invasão celular mais eficiente</p>	Neurônios Micróglia



Jarrahi et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Dor de cabeça • Náusea e tontura • Anosmia • Ageusia • Mialgia e fadiga • Confusão mental • Desorientação • Convulsões • Ataxia • Dor neuronal • Visão prejudicada • Síndrome de Guillain-Barré 	<p>A proteína <i>spike</i> densamente glicosilada se liga com alta afinidade com a ACE-2, fornecendo um mecanismo de invasão viral às células do hospedeiro;</p> <p>A proteína <i>spike</i> pode afetar as células da BHE, fornecendo um mecanismo adicional de entrada no SNC</p>	<p>Células do endotélio cerebral;</p> <p>Células musculares lisas;</p> <p>Neurônios;</p> <p>Células da glia</p>
Josephson e Kamel	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Estado mental alterado • Doenças cerebrovasculares agudas • AVC isquêmico • Estado confusional inespecífico • Delírio • Encefalopatia, encefalite • Síndrome de Guillain-Barré • Distúrbio muscular caracterizado por mialgias e 	<p>A invasão viral pode ocorrer através da entrada no nível do nervo olfatório, por meio da infecção viral no epitélio nasal</p> <p>Outras hipóteses são que a transmissão pode ocorrer através do endotélio vascular, por meio da transferência transsináptica através de neurônios</p>	<p>Neurônios</p> <p>Nervo olfatório no epitélio nasal</p> <p>Barreira hematoencefálica</p>



		níveis elevados de creatina quinase no soro • Perda do olfato	infectados ou ainda pela migração de glóbulos brancos através da BHE	
Koralnik e Tyler	2020	• Fadiga • Tontura • Dor de cabeça • Consciência prejudicada • Convulsões	A proteína de pico do SARS-CoV-2 liga-se ao seu receptor celular, o conversor de angiotensina 2 (ACE2), que também atua como receptor para SARS-CoV-2	-
Leonardi et al.	2020	• Dificuldade respiratória • Hiposmia e anosmia • Dor de cabeça • Tontura • Consciência comprometida • Doença cerebrovascular aguda • Ataxia • Convulsões • Hipoguesia • Síndrome de hipoventilação central congênita (“Maldição de Ondina”) • Delírio • Mialgia • Lesão muscular • Disgeusia • Disartria • Alodínia • Acroparestesia • Encefalite	O estudo questiona o possível mecanismo de ação do vírus e levanta a hipótese de que a SARS-CoV-2 pode causar sequelas neurológicas por meio da inflamação, uma vez que foram observados biomarcadores inflamatórios elevados em pacientes com COVID-19	Nervo olfatório Tálamo Tronco cerebral Placa cribiforme
Meira et al.	2020	• Mialgia • Fadiga • Anosmia e hiposmia • Tontura • Cefaleia • Encefalopatia	O receptor alvo, com o qual o vírus se liga e é internalizado na célula, é o conversor de angiotensina receptor da enzima 2 (ECA2)	Células gliais Nervos medulares Nervo periférico Nervo olfatório Bulbo olfatório Cérebro e tronco encefálico



		<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatia • Hipoguesia • Ataxia • Alteração do paladar 	Terminações nervosas periféricas	Cérebro e tronco encefálico Células da glia
Needham et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Tontura • Dor de cabeça • Consciência prejudicada • Anosmia • Ageusia • Síndrome de Guillain-Barré • Mielite transversa • Encefalomielite disseminada aguda 	ACE-2 e TMPRSS2 como correceptores chave para o vírus infectar a célula-alvo; Estão presentes em diversos tipos de tecidos, porém sua expressão é baixa no tecido cerebral	Oligodendrócitos (única célula do sistema nervoso que possui os dois correceptores chave)
Neta et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Cefaleia • Anosmia • Parestesia • Afasia • Convulsões • Doença cerebrovascular aguda • Distúrbio consciente • Lesão muscular esquelética • Agitação extrema • Confusão mental • Delírio • AVC isquêmico agudo e subagudo 	-	-
		<ul style="list-style-type: none"> • Doença cerebrovascular aguda • Distúrbio consciente • Trombose venosa cerebral • Hemorragia intra-cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> • Via principal da infecção do SNC por vírus neurotrópicos e a via olfativa, afetam a mucosa nasal, pode entrar no cérebro através do trato olfativo desde os estágios iniciais da infecção podem migrar do bulbo olfativo para o córtex, os gânglios da base e o mesencefalo, que são afetados durante a propagação. • Quando o SARS-CoV-2 infecta células que expressam a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2) e os receptores de 	



Nunes et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatia • Encefalite • Dor de cabeça • Disgeusia • Consciência prejudica • Tontura • Diminuição da consciência • Convulsão • Disfunções olfativas e gustativas • Agitação • Confusão • Irritabilidade • Náuseas • Hiposmia 	<p>superfície TMPRSS2 o ciclo viral induz a célula a sofrer piroptose que resulta na liberação de padrões moleculares associados ao dano, como por exemplo ATP, ácidos nucleicos e oligômeros de ASC. A sinalização paracrina em células epiteliais e macrófagos alveolares induz a inflamação local mediada pelos fatores inflamatórios. Essas moléculas sinalizam a anafilaxia e diapedese de monócitos circulantes e linfócitos para a zona de infecção promovendo um feedback positivo na inflamação local mediada pela liberação de Interferon-gama (IFNγ) pelos linfócitos. O acúmulo de células imunes e a superprodução de mediadores inflamatórios podem lesionar o trato respiratório</p>	<p>Ventriculo lateral direito Lobo temporal mesial direito Hipocampo Neurônios da medula oblonga LCR</p>
Oliveira e Ferreira	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Paresias • Estado mental alterado • Afasia • Disartria • Ataxia • Hemiplegia • AVC • SGB • Encefalite 	<p>Acredita-se que possa ocorrer uma invasão por via transsináptica em células nervosas infectadas, via bulbo olfatório, endotélio vascular infectado ou por leucócitos que migram através da BHE</p>	<p>Neurônios Células endoteliais</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • Cefaléia • Diminuição da responsividade • Anosmia e hiposmia • Hipogeusia e disgeusia • Agitação • Delírio • Consciência prejudicada 	<p>A entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira é mediada pelos peplômeros (ou espículas - glicoproteína); o vírus usa a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2)</p>	<p>Nervo craniano I Centros respiratórios do</p>



Román et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Falha respiratória • AVC isquêmico • Trombose venosa cerebral • Hemorragia intracerebral e subaracnóide • Encefalopatia necrosante hemorrágica aguda • Síndrome de hipoperfusão frontal • Convulsões • Encefalopatia • Meningite • Encefalite • Mielite • Síndrome de Guillain-Barré • Síndrome de Miller Fisher • Polineurite craniana • Miopatia viral com rabdomiólise • Meningoencefalite 	<p>angiotensina 2 (ACE2) como receptor para infectar células epiteliais brônquicas ciliadas e pneumócitos tipo II, como também para infectar células endoteliais do pulmão, coração, rim, intestinos e cérebro, uma vez que este receptor está igualmente presente nessas células</p> <p>Após se ligarem ao receptor, os vírus fundem seu envelope com a membrana da célula hospedeira e os nucleocapsídeos alcançam a célula-alvo, envolvendo mudanças conformacionais dos peplômeros</p>	<p>Cérebros respiratórios do rinocéfalo e do tronco cerebral</p> <p>Bulbo olfatório</p> <p>Nervo olfatório</p> <p>Nervo trigêmeo</p> <p>Gânglios da raiz dorsal e gânglios autônomos</p> <p>Cérebro, neurônios e células da glia</p> <p>Núcleos do mesencéfalo (rafe dorsal)</p> <p>Núcleo motor dorsal do vago</p> <p>Núcleo do trato solitário</p>
Silva, Bruno et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Tontura • Cefaleia • Mialgias e astenia • Cansaço e fadiga • Encefalopatias • Anosmia e hiposmia • Ageusia, disgeusia e hipogeusia • Encefalites • Polineuropatia aguda (síndrome de Guillain-Barré e suas variantes) • AVC • Lesão muscular • Alteração do estado de consciência • Ataxia • Convulsões • Síndrome confusional • Polirradiculoneuropatia • Encefalomielite disseminada aguda • Hemorragia cerebral 	<p>O vírus utiliza o receptor de angiotensina 2 (ECA2) como porta de entrada nas células do hospedeiro</p>	<p>Células endoteliais e corpos celulares de neurônios em secções do lobo frontal</p>



Silva, Marília et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Tontura • Anosmia • Hipogeusia • Neuralgia • Encefalopatias • Doenças cerebrovasculares agudas • Lesão muscular esquelética • Delirium • Convulsões • AVC/AVE • Cefaleia • Alteração do nível de consciência • Encefalite • Meningite • Fadiga • Mialgia • Síndrome de Guillain-Barré • Síndrome de Miller-Fisher • Ageusia 	O vírus utiliza o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) para se aderir às células do hospedeiro	Células da glia no cérebro Neurônios da coluna vertebral
Souza Gomes et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Desvio da comissura labial à esquerda • Lagofalmo ipsilateral • Dispneia • Odinofagia • Otagia • Mialgias • Anosmia • Ageusia • Diplopia • Oftalmoparesia internuclear direita • Paralisia oculomotora fascicular direita • Ataxia • Arreflexia • Dissociação albumino citológica • Dor de cabeça • Paralisia bilateral do abducente • Mau estado geral • Hemiparesia esquerda 	O SARS-CoV-2 é desencadeado pela ligação da proteína spike do vírus à Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2)	Neurônios Células da glia



Tsivgoulis et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Tontura • Cefaleia • Mialgia • Hipogeusia • Hiposmia • Dor de cabeça • Convulsão • Delírio • Sintomas de derrame • Agitação 	O estudo necessita de mais dados para estabelecer os mecanismos causais	-
Yavarpour-Bali e Ghasemi-Kasman	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Dor de cabeça • Náusea • Vômito • Languidez • Mialgia • Caminhada instável • Anosmia e hiposmia • Ageusia • Hemorragia cerebral • Meningite • Encefalite • Alterações na consciência • Hipóxia • AVC isquêmico agudo • Encefalopatia hemorrágica necrosante aguda • Mielite aguda • Lesão do músculo esquelético • Doenças cerebrovasculares • Esclerose hipocampal • Síndrome de Guillain-Barré 	A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) é um receptor na superfície das células humanas necessário para a entrada do SARS-CoV-2 nas células, por meio da ligação da proteína spike (S) a esse receptor	<p>Nervos cranianos</p> <p>Centro respiratório no tronco cerebral</p> <p>Cérebro</p> <p>Medula espinhal</p> <p>Bulbo olfatório</p> <p>Nervo olfatório</p> <p>Neurônios receptores olfatórios (NROs)</p> <p>Células da glia</p> <p>Nervo trigêmeo</p> <p>Fibras sensoriais do nervo vago</p> <p>Lobos temporais</p> <p>Hipocampo</p> <p>Tálamo</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • Dor de cabeça • Tontura • Confusão • Dispneia • Ageusia e hipogeusia • Anosmia e hiposmia • Hipóxia • Neuralgia 	<p>Existem essencialmente duas rotas principais para os vírus entrarem no SNC: disseminação retrógrada hematogênica ou neuronal</p> <p>Na entrada hematogênica, um vírus pode infectar células endoteliais da BHE para obter acesso ou infectar leucócitos para disseminação no SNC</p>	Neurônios



Zhou et al.	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Consciência prejudicada • Ataxia • Lesão do músculo esquelético • Deficiência quimiossensível • Doença cerebrovascular aguda (AVC isquêmico agudo, trombose venosa cerebral, hemorragia cerebral e subaracnóide) • Meningite e encefalite • Encefalopatia hemorrágica necrotizante aguda • Síndrome de Guillain-Barré aguda 	<p>O SARS-CoV-2 também pode se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) expressa no endotélio capilar de BHE para obter acesso ao SNC</p> <p>Por outro lado, também foi descoberto que o SARS-CoV pode infectar monócitos e macrófagos para migrar através da BHE</p> <p>Como segunda principal via de entrada no SNC, alguns vírus infectam neurônios na periferia e usam a maquinaria de transporte axonal para entrar no SNC via nervo craniano</p>	<p>Células da glia</p> <p>Células endoteliais e do músculo liso arterial cerebrais</p> <p>Nervos cranianos</p> <p>Neurônios receptores olfatórios</p> <p>Placa cribiforme no bulbo olfatório do cérebro</p>
-------------	------	--	---	---

VIA NEURONAL

Diversos estudos publicados sobre o novo coronavírus relatam o seu tropismo pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), sendo ela o principal receptor celular que o SARS-CoV-2 utiliza para infectar as células (Accorsi et al., 2020; Costa e Silva-Pinto, 2020; Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Needham et al., 2020; Román et

al., 2020; Zhou et al., 2020). Ela faz parte da regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sendo responsável por converter a angiotensina I em angiotensina II (Jarrahi et al., 2020). Desse modo, o vírus se liga à ECA-2 por meio da sua proteína spike (S) presente no envelope viral, fundindo-o com a membrana da célula hospedeira e liberando o nucleocapsídeo viral para dentro dela (Accorsi et al., 2020;



Ahmad e Rathore, 2020; Costa e Silva-Pinto, 2020; Yavarpour-Bali e Ghasemi-Kasman, 2020; Zhou et al., 2020), necessitando do processamento proteolítico da proteína S pela protease transmembranar serina 2 (TMPRSS2) para uma invasão celular mais eficiente (Iadecola et al., 2020; Needham et al., 2020). Por ser amplamente expressa em diversas células epiteliais humanas, em especial as células do epitélio cerebral, a invasão neuronal pela ligação do SARS-CoV-2 com ECA-2 é considerada a principal e mais importante via para o acometimento do sistema nervoso central na COVID-19 (Al-Sarraj et al., 2020; Román et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Dessa forma, a infecção do sistema nervoso central por meio da via neuronal acontece pelo transporte retrógrado axonal transsináptico do SARS-CoV-2

até os corpos celulares de neurônios centrais e/ou periféricos (Brito e Silva, 2020; Costa et al., 2020; Oliveira e Ferreira, 2020). A principal rota de invasão do SNC por essa via é através dos nervos cranianos, os quais são alcançados por meio de neurônios periféricos (Zhou et al., 2020). Entre essas células nervosas que possibilitam a chegada do SARS-CoV-2 ao sistema nervoso central, os neurônios olfativos terminais apresentam destaque em relação às outras, uma vez que a principal entrada do vírus no hospedeiro é por meio do trato respiratório (Jarrahi et al., 2020; Nunes et. al., 2020). Desse modo, ele consegue infectar o nervo olfatório (nervo craniano I) pelo contato dos dendritos projetados na cavidade nasal com o epitélio olfativo e com a lâmina cribiforme do osso etmoide, deslocando-se pelo axônio dessas células



nervosas até o bulbo olfatório no cérebro (Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Leonardi et al., 2020; Zhou et al., 2020). Outros dois nervos periféricos usados pelo SARS-CoV-2 são o trigêmeo (nervo craniano V) e o vago (nervo craniano X), que inervam outras partes do sistema respiratório, tais como laringe, traqueia e pulmões, atingindo o cérebro por meio do tronco encefálico (Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020; Yavarpour-Bali e Ghamsi-Kasman, 2020).

VIA HEMATOGENICA

O SNC é protegido por uma barreira especializada responsável pela manutenção da homeostase neuronal, chamada de barreira hematoencefálica (BHE). Ela se localiza entre o encéfalo e os vasos sanguíneos, a

membrana aracnoide e o líquido cefalorraquidiano, tendo como principal função selecionar as substâncias de baixo tamanho molecular que vêm dos tecidos periféricos, através do sangue, em direção ao sistema nervoso central. O mínimo estresse na barreira pode danificar a sua seletividade, deixando o SNC sujeito à entrada de substâncias possivelmente agressivas ao ambiente e levando a um estado inflamatório (Accorsi et al., 2020).

A inflamação é a primeira linha de defesa contra patógenos e sabe-se que o sistema imune inato responde a tais invasores liberando citocinas e moléculas pró-inflamatórias, que, em situações de liberação excessiva devido a um estímulo incessante, podem levar a dano tecidual (Jarrahi et al.). Na COVID-19, há um aumento nos níveis de linfócitos no sangue, proteína C rea-



tiva (PCR), IL-2, IL-7, IL-6, IL-10 e TNF- α no plasma, devido à ligação do vírus aos receptores de ECA-2. O aumento de tais citocinas e moléculas inflamatórias, principalmente IL-6, INF- γ e TNF- α , é primordial para a formação de uma tempestade de citocinas, que será responsável pela ruptura da barreira hematoencefálica, propiciando a invasão do vírus ao SNC. Além disso, doenças cardiovasculares e neurológicas pré-existentes podem, sozinhas ou em combinação com citocinas, aumentar a permeabilidade da BHE (Iadecola et al., 2020).

De acordo com estudos, a infecção pelo SARS-Cov-2 no SNC por meio da via hematogênica pode ocorrer através de células endoteliais ou linfócitos infectados que atravessam a BHE fragilizada por um estado de inflamação, relacionado à

tempestade de citocinas causada pelo vírus. Nessa perspectiva, foi visto que a infecção das células endoteliais pode levar ao rompimento de capilares, o que pode levar a sangramentos e infarto hemorrágico, achados recorrentes em pacientes com COVID-19 (Aj-Sarraj et al., 2020). Ademais, a ligação do vírus aos receptores de ECA-2 nas células endoteliais pode levar a uma hipertensão que seria responsável por sangramento intravertebral e hemorragia subaracnoidea (Román et al., 2020). Já no tocante à invasão pelos monócitos pelos macrófagos (Zhou et al., 2020), acredita-se que essas células infectadas sejam provenientes de diapedese no sítio de primo infecção no trato respiratório (Aj-Sarraj et al., 2020; Costa et al., 2020; Nunes et al., 2020). Essas células são recrutadas para o sistema respiratório na tentativa de mediar a infecção,



porém terminam infectadas. Ao entrarem na corrente sanguínea, transportam o vírus para outros órgãos, como o cérebro, atingindo preferencialmente o tronco cerebral e o tálamo, resultando na supressão do impulso cardiorrespiratório central (Al-Sarraj et al., 2020; Leonardi et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020).

Nesse contexto, foi demonstrado que o SARS-CoV-2 pode entrar no cérebro pela eminência mediana do hipotálamo, de outros órgãos circunventriculares, como os gânglios autônomos da raiz dorsal e gânglios autônomos (incluindo cardíacos), e pela placa cribriforme do osso etmoide, locais onde a BHE possui pequenas aberturas nas paredes dos capilares (Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Leonardi et al., 2020; Romàn et al., 2020). Assim, após entrar no SNC, o vírus é capaz de infectar

células neuronais que têm o receptor de ECA-2, como células da glia, os neurônios e as células do epitélio vascular, o que foi sugerido em estudos *in vitro* e *in vivo* (Tsivgoulis et al., 2020). Além disso, ao chegar ao SNC, os monócitos infectados promovem uma inflamação mais forte, liberando citocinas pró-inflamatórias responsáveis pelo recrutamento de mais células de defesa (Oliveira e Ferreira, 2020).

TEMPESTADE DE CITOCINAS

Como citado anteriormente, diversos estudos demonstram que a tempestade de citocinas causada tanto pela entrada do vírus nas primeiras células a serem infectadas quanto pela invasão ao SNC é de grande importância para o estado de inflamação instalado no organismo,



responsável por diversos sintomas (Leonardi et al., 2020; Silva, Marília et al., 2020). Em estudos feitos com pacientes com quadros severos de COVID-19, foram detectados altos níveis de monócitos inflamatórios, como CD14+ e CD16+, que seriam responsáveis pela liberação de citocinas e moléculas pró-inflamatórias, principalmente IL-6, levando a uma alteração na resposta imune inata, na qual a produção e a liberação dessas citocinas ocorrem de forma exagerada, desencadeando danos no organismo (Accorsi et al., 2020).

Ao infectar a célula, o SARS-CoV-2 promove dano e morte por piroptose, na qual a célula libera citocinas e quimioquinas inflamatórias, tais como IL-6, IFN- γ , MCP1 (proteína 1 quimioatraente de monócitos) e IP-10, o que recruta macrófagos e monócitos para o local da in-

flamação, que, ao chegarem, acabam sendo infectadas, levando a uma maior produção de mediadores inflamatórios, proteases e espécies reativas de oxigênio, responsáveis pelo alto dano ao órgão infectado (Accorsi et al., 2020; Brito e Silva, 2020).

Nessa perspectiva, a tempestade inflamatória pode ser responsável pela destruição de células endoteliais ou pela hipercoagulação, formando coágulos sanguíneos e dificultando a perfusão sanguínea em órgãos, como o cérebro. Algumas complicações podem aparecer a partir desse ponto, como a encefalopatia necrosante hemorrágica, o acidente vascular cerebral, delírium e convulsões (Jarrahi et al., 2020; Romàn et al., 2020; Tsigoulis et al., 2020).

Além disso, a produção elevada de citocinas contribui para a fragilização da barreira



hematoencefálica, que, como supracitado, pode levar à infecção do SNC (Brito e Silva, 2020; Oliveira e Ferreira, 2020; Silva, Bruno et al., 2020). Ademais, doenças cardiovasculares e neurológicas pré-existentes, sozinhas ou em combinação à tempestade de citocinas, podem aumentar a permeabilidade da BHE (Iadecola et al., 2020)

SINTOMAS MAIS SEVEROS

Os sintomas aparecem entre dois e 14 dias após a infecção e qualquer pessoa pode apresentar sintomas leves ou severos da doença. Acredita-se que cerca de 14% dos pacientes admitidos em unidades de cuidados intensivos (nível três) apresentam manifestações neurológicas antes de intervenção terapêutica. O tempo para recuperação é longo e o período de transmissibilidade do

vírus é ainda mais alto (Costa e Silva-Pinto, 2020).

Infecção do SNC

A COVID-19 afeta diferentes pessoas de diferentes maneiras. A maioria das pessoas infectadas apresenta sintomas leves a moderados da doença e, dependendo da gravidade da doença, elas podem ou não ser hospitalizadas. Os sintomas neurológicos mais comuns da infecção por SARS-CoV-2 são a cefaleia, a anosmia e a ageusia. A cefaleia é um sintoma inespecífico que acomete até um terço dos doentes e a sua patofisiologia permanece desconhecida, embora a ativação de neurônios nociceptivos por mecanismos neuroinflamatórios seja plausível. A anosmia e ageusia, com prevalências de até 88% em algumas séries europeias, embora não específicas, no atual



contexto e na ausência de sintomas de obstrução nasal e rinite, podem ser marcadores precoces para o diagnóstico de doentes pouco sintomáticos. Outras manifestações neurológicas incluem doença cerebrovascular aguda, infecção do sistema nervoso central, encefalopatia, crises epiléticas e manifestações neuromusculares (Costa e Silva-Pinto, 2020).

Doença cerebrovascular

As doenças cerebrovasculares são quaisquer patologias que atingem os vasos dos cérebros, podendo danificar o funcionamento e a estrutura dele a longo prazo. Elas acontecem quando as condições de circulação do fluxo sanguíneo são dificultadas de forma momentânea ou permanente em uma área do cérebro, além de estarem presentes entre as comorbidades de pacientes

com COVID-19 que desenvolvem complicações respiratórias graves (Neta et al., 2020). Nessa perspectiva, a doença cerebrovascular aguda ocorre apenas em uma minoria de pacientes com fatores de risco usuais e que estão associados a um resultado ruim (Silva, Marilia et al., 2020). No entanto, com o aumento do número de casos graves de COVID-19, observou-se que esses pacientes estavam mais suscetíveis a desenvolver alguma doença cerebrovascular, tais como acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), acidente vascular cerebral hemorrágico ou trombose venosa cerebral (Román et al., 2020; Silva et al., 2020).

Encefalopatia

Apesar de inespecífica e não diretamente relacionada com a invasão do SNC, a encefalopa-



tia é um sinal de mau prognóstico e de doença grave, com grande probabilidade de morbimortalidade associada (Silva, Bruno et al., 2020). A encefalopatia ocorre frequente e concomitantemente a infecções de maior gravidade. Especialistas descrevem a coagulação intravascular disseminada e o tromboembolismo venoso induzido pelo SARS-CoV-2 como uma disfunção da coagulação, que provavelmente explicaria manifestações cerebrovasculares da COVID-19 como trombose venosa cerebral ou hemorragia intracerebral (Nunes et al., 2020).

A encefalopatia de causa tóxico-metabólica é uma complicação frequentemente descrita, possivelmente originada por mecanismos inflamatórios que desencadeiam tempestade de citocinas, sépsis e disfunção renal (Costa e Silva-Pinto, 2020). O primeiro caso de encefalopatia

necrosante aguda decorrente de COVID-19 foi reportado pela equipe do médico Neo Poyadji do Departamento de Radiologia do Henry Ford Health System, localizado em Detroit, Michigan, EUA, em fevereiro de 2020 (Accorsi et al., 2020). A encefalopatia necrosante aguda é um distúrbio raro devido a infecções virais que ocorrem provavelmente como consequência da tempestade de citocinas, com consequente rompimento da BHE e danos diretos ao parênquima, levando à disfunção cerebral. Esse acometimento foi relatado recentemente em pacientes com SARS-CoV-2, resultando em convulsões, confusão mental e acometimento hepático (Silva, Marília et al., 2020). Ela é caracterizada por um quadro neurológico com progressão rápida e deterioração do estado de consciência, associado a lesões cerebrais multifocais simétricas



que envolvem o tálamo, o tronco cerebral, a substância branca e o cerebelo. A infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 em grupos de pacientes em estado grave pode provocar uma resposta hiperinflamatória no organismo, a qual se caracteriza pela hiperativação imunológica, em que as células NK e os linfócitos T citotóxicos não conseguem eliminar os macrófagos ativados, resultando em uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias (Accorsi et al., 2020).

Por fim, nesta pandemia, foram relatados casos de encefalite viral e de meningite pelo SARS-CoV-2, um deles com detecção do vírus por genoma no LCR, em paciente com teste PCR de amostra nasofaríngea negativa, que apresentava ventriculite e encefalite do lobo temporal mesial à ressonância magnética. Há também caso de encefalopa-

tia necrosante hemorrágica aguda associada à COVID-19 (Brito e Silva, 2020).

Encefalite

A encefalite é caracterizada pela inflamação do SNC, envolvendo tanto as meninges como o parênquima cerebral. As encefalites virais são responsáveis por manifestações clínicas agudas e inespecíficas, que variam de acordo com diversos fatores, incluindo a faixa etária do indivíduo e a associação de fatores de risco. As encefalites virais representam um maior potencial de gravidade, predominando um acometimento precoce do sensorio e levando, com mais frequência, ao rebaixamento do nível de consciência (Accorsi et al., 2020).

Por fim, o primeiro caso de COVID-19 com encefalite foi relatado em Pequim, na China,



apresentando convulsões e soluços persistentes. O exame neurológico mostrou resposta pupilar lenta, clone bilateral do tornozelo, sinal bilateral positivo de Babinski e irritação meníngea, sem discrepâncias na tomografia computadorizada. Esse mesmo estudo descreveu alguns outros casos raros de COVID-19 com meningite tuberculosa, o que retrata ainda ser primordial um exame amplo de patógenos para os pacientes com COVID-19 que exibem sintomas relacionados à encefalite ou meningite (Costa et al., 2020).

Crises epiléticas

Crises epiléticas sintomáticas agudas clínicas ou subclínicas podem também ser desencadeadas por alterações metabólicas, hipóxia e disfunção de múltiplos órgãos, mas também

por doença neurológica primária concomitante ou ainda como efeito adverso de fármacos (antibioticoterapia, neurolépticos etc.) (Costa e Silva-Pinto, 2020).

Manifestações neuromusculares

No que concerne às manifestações neuromusculares, têm sido descritos vários casos da Síndrome de Guillain-Barré, onde as alterações neurológicas surgem entre dias e até semanas após a infecção primária por SARS-CoV-2 ou sincronamente com as manifestações respiratórias (Costa e Silva-Pinto, 2020).

Mielite

É uma inflamação que afeta a medula espinhal em toda sua largura (transversal) e, assim, bloqueia a transmissão dos



impulsos nervosos que vão para cima e para baixo da medula espinhal. Foi demonstrado que o SARS-CoV-2 infecta o cérebro e a medula espinhal dos pacientes (Yavarpour-Bali e Ghasemi-Kasman, 2020).

O primeiro caso de envolvimento da medula espinhal foi observado em um homem de 66 anos com apresentação de mielite aguda pós-infecciosa. A mielite aguda foi diagnosticada devido à mielite flácida aguda de baixos membros, incontinência urinária e intestinal e nível sensorial em T10 (Yavarpour-Bali e Ghasemi-Kasman, 2020).

SEQUELAS

Embora a doença tenha surgido há pouco mais de

um ano, estudiosos já apontam algumas possibilidades de consequências a longo prazo da COVID-19. É de conhecimento da comunidade científica que os casos mais graves da doença são os mais propensos a desenvolver sintomas neurológicos, assim como a gravidade dos mesmos tende a ser maior (Costa e Silva-Pinto, 2020; Jarrahi et al., 2020; Neta et al., 2020).

Primeiramente, o elevado neurotropismo do SARS-CoV-2 pode vir a ser determinante para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, tais como esclerose múltipla (Souza Gomes et al., 2020) e doença de Parkinson (Silva, Marília et al., 2020). Para tal, aponta-se a hipótese de que a resposta imunológica do organismo contra o vírus possa “ocasionar ou intensificar os mecanismos de neurodegeneração” (Brito e Silva, 2020), vis-



to que a tempestade de citocinas está envolvida na fragilização da BHE e consequente entrada de substâncias pró-inflamatórias (além do próprio SARS-CoV-2), induzindo a uma crescente neuroinflamação e destruição de células do SNC (Accorsi et al., 2020; Iadecola et al., 2020; Neta et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020; Silva, Marilia et al., 2020).

“Muitos estudos demonstraram que pacientes com COVID-19 podem desenvolver infarto isquêmico” (Josephson e Kamel, 2020). Esses “pacientes frequentemente apresentam complicações associadas com coagulopatias, como tromboembolismo venoso, síndrome coronariana aguda, infarto do miocárdio e infarto cerebral” (Jarrahi et al., 2020). Provavelmente a causa está relacionada com o tempo de protrombina prolongado, aumento da degradação de fibrinogênio

e anomalias plaquetárias, o que termina por deixar o sangue mais viscoso, ou seja, mais gelatinoso, perdendo sua textura mais líquida. Esse fenômeno termina por elevar as chances de formação de trombos na corrente sanguínea e, por conseguinte, as chances de infarto de qualquer órgão (Jarrahi et al., 2020).

Outra consequência muito relatada é a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) (Accorsi et al., 2020; Costa et al., 2020; Costa e Silva-Pinto, 2020; Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Josephson e Kamel, 2020; Nee-dham et al., 2020; Oliveira e Ferreira, 2020; Román et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020; Silva, Marilia et al., 2020; Yavarpour-Bali e Ghasemi-Kasman, 2020; Zhou et al., 2020), que pode surgir durante o curso da doença ou após a cura. Sendo assim, é incerto se a SGB surge coinci-



dentemente com a infecção pelo SARS-CoV-2 ou se ela representa uma causa direta ou indireta da COVID-19 (Jarrahi et al., 2020).

A SGB é uma neuropatologia causada por uma resposta imune exacerbada, resultando em lesões de nervos, principalmente os periféricos ligados à musculatura esquelética (Brito e Silva, 2020; Iadecola et al., 2020; Jarrahi et al., 2020; Josephson e Kamel, 2020; Koralnik e Tyler, 2020; Needham et al., 2020; Souza Gomes et al., 2020). O paciente apresenta fraqueza generalizada e desmielinização em nervos periféricos (Iadecola et al., 2020). O tratamento é feito com imunoglobulina intravenosa, mas nem sempre o paciente apresenta melhora e o curso da doença pode perdurar por muito tempo (Costa et al., 2020; Silva, Bruno et al., 2020). Somado a isso, há a Síndrome de Miller-Fisher,

uma variante de SGB na qual há o envolvimento de nervos cranianos (além de nervos periféricos), o que agrava ainda mais a doença (Iadecola et al., 2020; Román et al., 2020; Silva, Marília et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O SARS-CoV-2 já demonstra alguns mecanismos de infecção claros, mas em sua minuciosidade ainda não se sabe muito. Seu neurotropismo foi descrito em diversos estudos e precisa ser descrito mais a fundo, a fim de compreender por completo sua fisiopatologia, através de novos estudos pré-clínicos. Além disso, é visto que os sintomas neurológicos são descritos em diversos níveis, sendo os mais leves cefaleia, anosmia, ageusia, chegando até a encefalopatias, AVC, mielite e encefalites. Nes-



se tocante, é importante que haja novos estudos para compreender quais os cursos do vírus até que se comprometa o SNC de tais modos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Accorsi, Daniela Xavier et al. (2020), “COVID-19 e o Sistema Nervoso Central”, *Ulakes Journal of Medicine*, 1, 81-87. Versão eletrônica, consultada a 2.12.20, em <http://189.112.117.16/index.php/ulakes/article/view/271>.

Ahmad, Imran; Rathore, Farooq Azam (2020), “Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review”, *Journal of Clinical Neuroscience*, 77, 8-12. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em [https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868\(20\)31078-X/fulltext](https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868(20)31078-X/fulltext).

Al-Sarraj, Safa et al. (2020) “Invited Review: The spectrum of neuropathology in COVID-19”, *Neuropathology and applied neurobiology*, 47, 1, 3-16. Versão eletrônica, consultada a 16.12.20, em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nan.12667>.

Brito, Wallery Gleysianne Ferreira da; Silva, João Pedro Dantas Oliveira da (2020), “Impactos neuropatológicos do COVID-19”, *Brazilian Journal of Health Review*, 3, 3, 4227-4235. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/9702/8142>.

Costa, Andreia; Silva-Pinto, André (2020), “Neurological manifestations and COVID-19”, *Acta Médica Portuguesa*, 33, 12, 787-788. Versão eletrônica, consultada a 2.12.20, em <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14504>.



Costa, Rafael Everton Assunção Ribeiro da et al. (2020), “Complicações neurológicas em pacientes infectados por coronavírus”, *Research, Society and Development*, 9, 8, e242985687-e242985690.

Versão eletrônica, consultada a 3.12.20, em <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/5687>.

Felice, Fernanda Guarino de et al. (2020), “Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the central nervous system”, *Trends in neurosciences*, 43, 6, 355-357.

Versão eletrônica, consultada a 9.12.20, em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166223620300916>.

Iadecola, Constantino et al. (2020), “Effects of COVID-19 on the Nervous System”, *Cell*, 183, 16-28. Versão eletrônica, consultada a 7.4.21, em <https://www.cell.com/cell/>

[fulltext/S0092-8674\(20\)31070-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420310709%3Fshowall%3Dtrue](https://www.sciencedirect.com/fulltext/S0092-8674(20)31070-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420310709%3Fshowall%3Dtrue).

Jarrahi, Abbas et al. (2020), “Neurological consequences of COVID-19: what have we learned and where do we go from here?”, *Journal of Neuroinflammation*, 17, 1, 1-12. Versão eletrônica, consultada a 12.2.21, em <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-020-01957-4>.

Josephson, Andrew; Kamel, Hooman (2020), “Neurology and COVID-19”, *Jama*, 324, 12, 1139-1140. Versão eletrônica, consultada a 16.12.20, em <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2770855>.

Koralnik, Igor Jerome; Tyler, Kenneth (2020), “COVID-19: a global threat to the nervous sys-



tem”, *Annals of neurology*, 88, 1, 1-11. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.25807>.

Leonardi, Matilde et al. (2020), “Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action”, *Journal of neurology*, 267, 1573-1576. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-020-09896-z>.

Meira, Isabella D.’Andrea et al. (2020), “Neurological implications of SARS-CoV-2 infection: review of literature”, *Revista Brasileira de Neurologia*, 56, 2, 10-19. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1102905/revista-562-10-19.pdf>.

Needham, Edward et al. (2020), “Neurological implications of

COVID-19 infections”, *Neurocritical Care*, 32, 3, 667-671. Versão eletrônica, consultada a 1.3.21, em <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12028-020-00978-4>.

Neta, Maria de Lourdes Guedes et al. (2020), “Aspectos Cognitivos e Neurológicos da Covid-19: Uma Análise a Partir da Tradução Livre de Quatro Estudos”, *Revista Enfermagem e Saúde Coletiva*, 5, 1, 17-23. Versão eletrônica, consultada a 2.3.21, em https://www.researchgate.net/profile/Sarah-Moretti/publication/342899145_Aspectos_Cognitivos_e_Neurológicos_da_Covid-19_Uma_Analise_a_Partir_da_Traducao_Livre_de_Quatro_Estudos/links/5f0c81ca299bf1074452f133/Aspectos-Cognitivos-e-Neurológicos-da-Covid-19-Uma-Analise-a-Partir-da-Traducao-Livre-de-Quatro-Estudos.pdf.

Nunes, Maria Jussara Medeiros



et al. (2020), “Alterações Neurológicas Na Covid-19: Uma Revisão Sistemática”, Revista Neurociências, 28, 1-22. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/10949>.

Oliveira, Vinicius Faustino Lima de; Ferreira, Elane de Nazaré Magno (2020), “Complicações Neurológicas oriundas da infecção por SARS-CoV-2: uma revisão da literatura”, Revista Neurociências, 28, 1-14. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/10789>.

Román, Gustavo et al. (2020), “The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries”, Journal of the neurological sciences,

414, 116884-116896. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(20\)30220-3/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(20)30220-3/fulltext).

Silva, Bruno et al. (2020), “Manifestações Neurológicas em Doentes com Infecção por SARS-CoV-2”, Sinapse, 20, 2, 9-16. Versão eletrônica, consultada a 7.4.21, em <http://www.sinapse.pt/section.php?id=60>.

Silva, Marília Rosa et al. (2020), “Complicações Neurológicas do SARS-CoV-2”, Brazilian Journal of Health Review, 3, 5, 14810-14829. Versão eletrônica, consultada a 7.4.21, em <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/18575/14963>.

Souza Gomes, Andressa de et al. (2020), “Associação entre o COVID-19 e manifestações neurológicas”, Brazilian Journal of Development, 6, 11, 88950-88961. Versão eletrônica, consultada a



15.12.20, em <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/19996/16018>.
Tsivgoulis, Georgios et al. (2020), “Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic”, *Therapeutic advances in neurological disorders*, 13, 1-14. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://journals.sagepub.com/oi/10.1177/1756286420932036>.

Yavarpour-Bali, Hanie; Ghaseemi-Kasman, Maryam (2020) “Update on neurological manifestations of COVID-19”, *Life sciences*, 118063-118071. Versão eletrônica, consultada a 16.12.20, em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320520308146?via%3Dihub>.

Zhou, Zhiqiang et al. (2020), “Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neu-

rotropic mechanisms”, *Journal of neurology*, 267, 2179-2184. Versão eletrônica, consultada a 15.12.20, em <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-020-09929-7>





HEALTH & SOCIETY