

DEFEITO COGNITIVO E COVID19

Autores: Álvaro Machado, José Manuel Araújo e Mariana Branco

A pandemia resultante da infecção pelo vírus SARS-CoV2, o potencial neuroinvasor deste microorganismo, a predileção da doença por pessoas mais idosas, a vulnerabilidade multifactorial dos doentes com demência para a infecção e o efeito destes dois diagnósticos concomitantes nas decisões terapêuticas, sobretudo nas mais invasivas, levam a que devamos reflectir sobre o muito que já veio e o muito mais que estará para vir. Abordaremos alguns tópicos seleccionados versando essencialmente a intersecção entre a COVID19 e a demência. Sabemos que esta intersecção é relativamente pouco clara mas esperamos, confiantes, que a discussão levantada não o seja.

A infecção e o impacto neurológico

Embora os coronavírus afectem primariamente o trato respiratório, demonstrou-se a sua capacidade neuroinvasora¹, tendo já sido objectivada a presença do vírus no LCR de doentes tanto na SARS-CoV^{2,3}, como na SARS-CoV²¹. O receptor da enzima conversora da angiotensina tipo 2, presente em neurónios, células da glia e células musculares⁴, que funciona como receptor funcional para o SARS-CoV²⁵, pode explicar este fenómeno. Torna-se possível, deste modo, que a invasão do SNC seja relevante na falência respiratória aguda. Um estudo retrospectivo em Wuhan demonstrou que 1/3 de 214 doentes tiveram manifestações neurológicas (doença vascular cerebral aguda, alterações do estado de consciência e miopatia).⁶ É ainda de referir que em infeções SARS-CoV foram reportadas convulsões, encefalomielite e encefalite⁷, o que, atendendo à similaridade dos dois vírus,⁸ reforçam a possibilidade de tal ocorrer da doença COVID19.

A infecção e o impacto cognitivo agudo

Quanto às alterações cognitivas, interessa perceber se esta infecção pode cursar com encefalopatia aguda associada, à semelhança do que pode ocorrer (ainda que raramente) com outros vírus respiratórios^{7,9-11}. O surgimento de alterações do estado cognitivo (prostração, confusão, *delirium*) mais provavelmente reflectirá encefalopatia metabólica secundária, sobretudo em doentes idosos e com compromisso cognitivo de base^{7,12,13}.

A demência como comorbilidade

Os factores de risco para infeção severa não estão ainda determinados, mas a idade avançada está bem estabelecida como factor de mau prognóstico.¹⁴ Outros factores são a presença concomitante de factores de risco vascular, como diabetes, hipertensão e doença cardiovascular,¹⁵ alguns dos principais factores de risco também para demência vascular e doença de Alzheimer¹⁶. Desta forma, e apesar de não existirem até à data estudos específicos, é lícito inferir que os doentes com demência são particularmente susceptíveis a infeção grave. Também o diagnóstico tende a ser mais tardio pela maior propensão para quadros atípicos (afebris, sem tosse, sem toracalgia) nesta faixa etária, pelo que qualquer alteração inexplicada do estado basal do doente deve alertar para a possibilidade de infeção, em todo o curso da pandemia e, em particular, nos doentes institucionalizados.¹⁷ A presença de demência pode ter impacto no resultado da ventilação invasiva, sugerindo-se um maior risco de mortalidade.¹⁸ Por tudo isto, a demência deverá constituir por si só um factor de mau prognóstico - numa amostra de 355 doentes italianos que faleceram devido à infeção, verificou-se que aproximadamente 7% tinham diagnóstico de demência.¹⁹

Os antidemenciais, outros psicotrópicos e o tratamento da infeção

Os fármacos até agora utilizados no tratamento da infeção apresentam interações com fármacos usados no tratamento sintomático da demência. O donepezilo, usado em combinação com a cloroquina e a hidroxicloroquina, aumenta o risco de prolongamento do intervalo QT.²⁰ Os antimaláricos podem interagir com outros psicotrópicos, nomeadamente com a amisulprida e haloperidol (prolongamento do intervalo QT), fenotiazinas (podem aumentar a sua concentração) e inibidores da recaptção da serotonina (risco de hipoglicemia).²¹ Já foi também formulada a hipótese de que o uso de medicação psicotrópica pode aumentar a intensidade e a duração dos sintomas da intoxicação por cloroquina, sendo razoável reduzir o uso destes fármacos ao mínimo possível nestes doentes.²² O lopinavir e ritonavir interagem com aripiprazol (potencia o efeito tóxico do ritonavir e este aumenta a sua concentração sérica) e com diversos outros fármacos, quer diminuindo (bupropion e olanzapina), quer aumentando a sua concentração sérica (galantamina, alprazolam, clorazepato, buspirona, trazodona, mirtazapina, quetiapina e clozapina).²³ A azitromicina interage com amisulprida e haloperidol, aumentando o intervalo QT.²⁵ Tanto o ainda sob

investigação remdesivir²⁴ como o tocilizumab²⁶ não têm interações com fármacos usados no tratamento da demência.

Efeitos cognitivos dos fármacos utilizados na infecção

É difícil prever o grau de toxicidade neurológica que irá decorrer do uso destes fármacos. São conhecidas manifestações neuropsiquiátricas secundárias ao uso de hidroxicloroquina²⁷ e num estudo caso-controlo a exposição prolongada a este fármaco foi fator de risco para demência de Alzheimer²⁸, conclusão entretanto contrariada²⁹. Lopinavir e ritonavir foram associados a alteração cognitiva apenas em modelos animais³⁰. Não é conhecido efeito cognitivo prejudicial do remdesivir. Quanto ao tocilizumab, foram descritos casos de neurotoxicidade manifestada através de leucoencefalopatia e encefalopatia^{31,32,33}. O conjunto dos dados existente não permite afirmar de forma robusta a existência de efeitos cognitivos nefastos. Apesar de se prever a sua utilização de modo transitório, o recurso a doses altas e regimes combinados obrigam a precaução e vigilância ativa de neurotoxicidade.

Acesso a tratamento intensivo

O acesso dos doentes com demência a cuidados de intensivismo, em particular a suporte ventilatório mecânico, é uma questão sensível e com relevância crescente nos últimos anos. A conjectura atual acrescentou-lhe maior complexidade face ao cenário previsível de escassez de recursos e necessidade do seu racionamento. A evidência científica acerca deste tema tem sofrido modificações. Se alguns estudos referem a presença de demência como estando associada a mortalidade no doente crítico^{34,35}, outros concluíram que o uso de ventilação mecânica nestes doentes resultou numa taxa de mortalidade menor ou igual que doentes na mesma faixa etária sem demência^{16,36}. Embora com limitações metodológicas estes trabalhos realçam que: 1) o diagnóstico de demência não deve limitar o acesso a este tipo de cuidados; 2) a presença de outras comorbilidades médicas (falência orgânica, cancro) acarreta maior risco de mortalidade; 3) a seleção rigorosa de doentes com demência pode contribuir para um prognóstico favorável.

Apesar da decisão para iniciar tratamento de suporte invasivo ser habitualmente imediata e realizada por equipas de emergência, o neurologista pode ter um papel na seriação destes doentes pela definição prévia do perfil de doente melhor candidato a este tipo de cuidados.

Este perfil deve considerar a etiologia (fundamental, por exemplo, na vulnerabilidade respiratória da demência com corpos de Lewy ³⁷), sobrevida previsível, nível de autonomia prévio e estado fisiológico dos restantes órgãos vitais. Não estando definida uma norma orientadora e de acordo com a evidência atual, o diagnóstico de demência não deve impedir, por si só, o acesso a medidas de suporte intensivo.

Efeitos a longo prazo

Estes são ainda largamente desconhecidos. Alguma evidência resulta da análise das complicações ocorridas após outras pandemias provocadas por vírus respiratórios. Existem na literatura trabalhos relativos à morbilidade psiquiátrica em doentes que sofreram falência respiratória durante a epidemia por SARS, destacando a prevalência significativa de perturbação de stress pós-traumático ^{38,39}. Um estudo recente que incluiu doentes infetados por COVID19 e sintomatologia ligeira revelou a presença de quadro psiquiátrico semelhante em 96% dos doentes ⁴¹, podendo inferir-se que a presença de morbilidade psiquiátrica depende de outros fatores além da gravidade clínica da doença, incluindo aqueles causados pelo seu impacto social e medidas de confinamento. Destaca-se ainda a possibilidade, de à semelhança do SARS, poder vir a ocorrer uma perturbação de stress pós-traumático ⁴¹.

Impacto nos ensaios clínicos e projetos de investigação

O impacto da pandemia por COVID19 nos ensaios clínicos de fármacos para tratamento das doenças neurodegenerativas deve ser motivo de preocupação. Sendo estudos longos e de grande complexidade, muitos deles podem não ser refinanciados ou reiniciados. A incapacidade de realizar consultas e exames dentro dos tempos previstos irá conduzir a desvios aos protocolos. Neste sentido, será importante preservar a sua viabilidade durante o maior tempo possível, tendo como primazia a segurança dos intervenientes. Poderão ser criados planos de contingência e usados canais de comunicação alternativos, como consultas remotas através de telemedicina ou administração domiciliária de medicação. A relação próxima entre os elementos das equipas de pesquisa e os doentes pode ser utilizada como meio de educação, promoção e vigilância da saúde dos participantes ⁴².

Bibliografia:

1. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and central nervous system. *Eur J Neurol.* 2020.
2. Hung EC, Chim SS, Chan PK, et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem.* 2003;49(12):2108-2109.
3. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(2):342-344.
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-637.
5. Wu C, Zheng S, Chen Y, Zheng M. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV, in the nasal tissue. *MedRxiv.* 2020.
6. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv.* 2020.
7. Bohmwald K, Gálvez N, Ríos M, Kalergis A. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:386.
8. Xu J, Zhao S, Teng T, et al. Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses.* 2020;12(2).
9. Al-Maskari N, Mohsin J, Al-Maani A, Al-Macki N, Al-Ismaili S. Atypical Presentations of Respiratory Syncytial Virus Infection: Case Series. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2016;16(1):e86-91.
10. Wang GF, Li W, Li K. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(3):305-311.
11. Wada T, Morishima T, Okumura A, et al. Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiol Immunol.* 2009;53(2):83-88.
12. Mayne S, Bowden A, Sundvall PD, Gunnarsson R. The scientific evidence for a potential link between confusion and urinary tract infection in the elderly is still confusing - a systematic literature review. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):32.
13. Hemphill J. Disorders of Consciousness in Systemic Diseases. In: Aminoff J, Josephson S, eds. *Aminoff's Neurology and General Medicine.* Elsevier; 2014:1243-1261.
14. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
15. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
16. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology.* 2009;72(4):368-374.
17. D'Adamo H, Yoshikawa T, Ouslander JG. Coronavirus Disease 2019 in Geriatrics and Long-term Care: The ABCDs of COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020.
18. Lagu T, Zilberberg MD, Tjia J, et al. Dementia and Outcomes of Mechanical Ventilation. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(10):e63-e66.
19. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020.

20. Donepezil: Drug information. In: Post TW, ed. *Uptodate*. Waltham, MA.2020.
21. Chloroquine: Drug information. In: Post TW, ed. *Uptodate*. Waltham, MA.2020.
22. Maxwell NM, Nevin RL, Stahl S, et al. Prolonged neuropsychiatric effects following management of chloroquine intoxication with psychotropic polypharmacy. *Clin Case Rep*. 2015;3(6):379-387.
23. Lopinavir and ritonavir: Drug information. In: Post TW, ed. *Uptodate*. Waltham, MA.2020.
24. Remdesivir: Drug information. In: Post TW, ed. *Uptodate*. Waltham, MA.2020.
25. Azithromycine: Drug Information. In: Post TW, ed. *Uptodate*. Waltham, MA.2020.
26. Tocilizumab: Drug information. In: Post TW, ed. *Uptodate*. Waltham, MA.2020.
27. Mascolo A, Berrino PM, Gareri P, et al. Neuropsychiatric clinical manifestations in elderly patients treated with hydroxychloroquine: a review article. *Inflammopharmacology* 2018 Oct;26(5):1141-1149.
28. Chou MH, Wang JY, Lin CL, et al. DMARD use is associated with a higher risk of dementia in patients with rheumatoid arthritis: a propensity score-matched casecontrol study. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017;334:217–22.
29. Fardet L, Nazareth I, Petersen I. Chronic hydroxychloroquine/chloroquine exposure for connective tissue diseases and risk of Alzheimer’s disease: a population-based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:279- 282.
30. Gupta S, Knight AG, Losso BY, et al. Brain injury caused by HIV protease inhibitors: role of lipodystrophy and insulin resistance. *Antiviral Res*. 2012;95(1):19– 29.
31. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Intern Med*. 2009;48(15):1307-9. Epub 2009 Aug 3.
32. Yamaguchi Y, Furukawa K, Yamamoto T, et al. Multifocal encephalopathy and autoimmune-mediated limbic encephalitis following tocilizumab therapy. *Intern Med* 2014;5:879–882.
33. Jewell P, Ansorge O, Kuker W, et al. Tocilizumab-associated multifocal cerebral thrombotic microangiopathy. *Neurol Clin Pract Jun* 2016, 6 (3) e24-e26.
34. Pisani MA, Redlich CA, McNicoll L, et al. Short-term outcomes in older intensive care unit patients with dementia. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1371-1376.
35. Milbrandt EB. Dementia: A justification for limiting intensive care? *Crit Care Med*. 2005;33:1457-1458.
36. Bouza C, Gonzalo MA, Teresa LC. Effect of dementia on the incidence, short-term outcomes, and resource utilization of invasive mechanical ventilation in the elderly: A nationwide population-based study. *Crit Care*. 2019;23:291.
37. Presti MF, Schmeichel AM, Low PA, et al. Degeneration of brainstem respiratory neurons in dementia with Lewy bodies. *Sleep*. 2014;37(2):373–378. Published 2014 Feb 1.
38. Wu KK, Chan SK, Ma TM. Posttraumatic stress after SARS. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(8):1297–1300.
39. Mak IW, Chu CM, Pan PC, et al. Long-term psychiatric morbidities among SARS

- survivors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 Jul-Aug;31(4):318-26.
40. Bo, H., Li, W., Yang, Y., et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychological Medicine*, 1-7.
 41. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011 Mar 24;11:37.
 42. (2020), Alzheimer's Disease Research Enterprise in the Era of COVID-19/SARS-CoV-2. *Alzheimer's Dement.*