

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO**

**CAMILA DA CUNHA ALVES
LARA VALOIS DA SILVA DOS SANTOS**

**RELAÇÃO ENTRE O VÍRUS SARS-COV-2 E A NEURODEGENERAÇÃO NA
DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

**RIO DE JANEIRO
2025**

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

CAMILA DA CUNHA ALVES

LARA VALOIS DA SILVA DOS SANTOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do título
de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Eduardo Cosendey Bockmann

RIO DE JANEIRO

2025

CAMILA DA CUNHA ALVES
LARA VALOIS DA SILVA DOS SANTOS

**RELAÇÃO ENTRE O VÍRUS SARS-COV-2 E A NEURODEGENERAÇÃO NA
DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

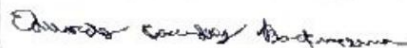
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza
Herdy", como requisito parcial para a obtenção do título
de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Eduardo Cosendey Bockmann

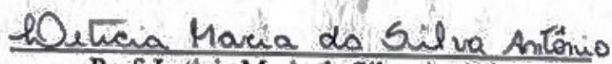
Aprovada em:

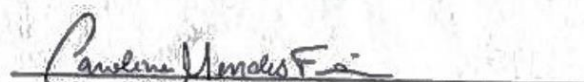
Barra da Tijuca, 13 de novembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Eduardo Cosendey Bockmann (orientador)


Prof. Leticia Maria da Silva Antônio


Prof. Caroline Mendes Ferreira

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência das principais doenças neurodegenerativas.....	11
Figura 2 - Projeção do aumento do número de casos de demência (1990-2050)	17
Figura 3 - Prevalência da Doença de Alzheimer em indivíduos com mais de 65 na Europa...	18
Figura 4 - Projeção de pessoas com demência até 2050 no Brasil	18
Figura 5 - Mecanismos relacionados ao desenvolvimento da DA	20
Figura 6A - Mecanismo de surgimento da DA a partir da clivagem da APP por via não amiloidogênica	21
Figura 6B - Mecanismo de surgimento da DA a partir da clivagem da APP por via amiloidogênica	21
Figura 7 - Comparação entre células neurais saudáveis e células afetadas pela DA	24
Figura 8 - Emaranhados neurofibrilares em formação em célula nervosa afetada pela DA	25
Figura 9 - Representação da proteína tau em neurônios saudáveis e na DA	25
Figura 10 - Comparação entre um cérebro normal e um cérebro com a DA	26
Figura 11 - Representação esquemática da entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira....	29
Figura 12 - Mecanismos de neuroinvasão e respostas inflamatórias induzidas pelo SARS- CoV-2.	30
Figura 13 - Efeitos diretos e indiretos do vírus SARS-CoV-2 no cérebro e modo de entrada no SNC.....	31
Figura 14 -Neuroinflamação induzida pelo SARS-CoV-2.	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais artigos que abordam a relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e a Doença de Alzheimer	38
--	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A β – Beta-amiloide

ACE2 / ECA2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2

APOE – Apolipoproteína E

APP – Proteína Precursora Amiloide

BHE – Barreira Hematoencefálica

DA – Doença de Alzheimer

DAIP – Doença de Alzheimer de Início Precoce

EBV – Epstein-Barr Vírus

EUA – Estados Unidos da América

HSV-1 – Herpes Simplex Vírus tipo 1

IL-1 β – Interleucina 1 beta

IL-6 – Interleucina 6

RNA – Ácido Ribonucleico

SNC – Sistema Nervoso Central

TMPRSS2 – Transmembrane Serine Protease 2

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	METODOLOGIA	15
3	RESULTADOS	16
3.1	Doença de Alzheimer	16
3.1.1	Histórico e Relevância Clínica da Doença de Alzheimer	16
3.1.2	Epidemiologia	17
3.1.3	Fatores Genéticos Associados ao Alzheimer	19
3.1.4	Fisiopatologia da DA	23
3.1.5	Manifestações Clínicas	26
3.2	SARS-CoV-2 e sua interação com o SNC	27
3.2.1	Estrutura e características do SARS-CoV-2	27
3.2.2	Rotas de neuroinvasão	29
3.2.3	Comprometimento da BHE	30
3.2.4	Manifestações neurológicas associadas a COVID-19	32
4	DISCUSSÃO	33
4.1	Infecções virais e predisposição à neurodegeneração	33
4.2	Neuroinflamação e ativação da microglia	34
4.3	Disfunção da barreira hematoencefálica e neuroinvasão	35
4.4	Alterações a proteínas beta-amiloide e tau	36
4.5	Manifestações cognitivas e risco de demência pós-COVID-19	37
5	CONCLUSÃO	41

REFERÊNCIAS

**RELAÇÃO ENTRE O VÍRUS SARS-COV-2 E A NEURODEGENERAÇÃO NA
DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Camila da Cunha Alves¹

Lara Valois da Silva dos Santos¹

Eduardo Cosendey Bockmann²

RESUMO

A Doença de Alzheimer é a principal causa de demência do mundo, sendo caracterizada pelo declínio cognitivo progressivo e pelo acúmulo de proteína beta-amiloide e emaranhados de tau hiperfosforilada. A neuroinflamação crônica desencadeada por respostas inflamatórias exacerbadas e infecções virais neurotrópicas, bem como fatores genéticos como alelo APOE E4, têm sido apontados como fatores influenciadores da progressão da doença. O vírus SARS-CoV-2, causador da pandemia da COVID-19, mostrou grande potencial neuroinvasor pela capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e causar neuroinflamação e ativação da microglia, levando à neurodegeneração e alterações cognitivas parecidas com as observadas na DA. Assim, esse estudo teve como objetivo analisar as evidências que relacionam a infecção pelo SARS-CoV-2 com o desenvolvimento ou progressão da DA, destacando os mecanismos patológicos compartilhados, como ativação da microglia, neuroinflamação, disfunção da BHE e acúmulo de proteínas neurotóxicas. A metodologia do estudo foi uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa e descritiva, utilizando as bases de dados PubMed, SciELO, NCBI e ScienceDirect, e as palavras-chave Alzheimer's disease, ACE2, COVID-19, Neuroinflammation, Neurodegeneration e SARS-CoV-2. Foram considerados 95 artigos publicados entre 2015 e 2025 considerados relevantes para a contextualização do tema. Os resultados obtidos indicam que o vírus tem capacidade de invadir o sistema nervoso central por meio da via olfatória ou pela disseminação hematogênica, utilizando receptores ECA2 presente nos neurônios, astrócitos e microglia. Essa infecção induz uma cascata inflamatória, promovendo uma neuroinflamação e disfunção da BHE, o que favorece a deposição de proteína beta-amiloide e hiperfosforilação de tau. Como conclusão, observou-se o que SARS-CoV-2 possui potencial neuroinvasor, podendo desencadear ou acelerar processos fisiopatológicos presentes na DA, principalmente em indivíduos portadores do alelo APOE E4. Esse estudo contribui para a compreensão dos efeitos neurológicos do SARS-CoV-2 e quais seus possíveis impactos na progressão de doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Alzheimer's disease, ACE2, COVID-19, Neuroinflammation, Neurodegeneration, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide, characterized by progressive cognitive decline and the accumulation of beta-amyloid protein and hyperphosphorylated tau tangles. Chronic neuroinflammation triggered by exacerbated inflammatory responses and neurotropic viral infections, as well as genetic factors such as the APOE E4 allele, have been identified as influencers of disease progression. The SARS-CoV-2 virus, responsible for the COVID-19 pandemic, has demonstrated significant neuroinvasive potential due to its ability to cross the blood-brain barrier (BBB) and induce neuroinflammation and microglial activation, leading to neurodegeneration and cognitive alterations similar to those observed in AD. This study aimed to analyze the evidence linking SARS-CoV-2 infection to the development or progression of AD, highlighting shared pathological mechanisms such as microglial activation, neuroinflammation, BBB dysfunction, and accumulation of neurotoxic proteins. The study employed an integrative literature review with a qualitative and descriptive approach, consulting PubMed, SciELO, NCBI, and ScienceDirect, using the keywords Alzheimer's disease, ACE2, COVID-19, Neuroinflammation, Neurodegeneration, and SARS-CoV-2. Ninety-five articles published between 2015 and 2025 were considered relevant for contextualizing the topic. The results indicate that the virus can invade the central nervous system via the olfactory route or hematogenous dissemination, using ACE2 receptors present in neurons, astrocytes, and microglia. This infection triggers an inflammatory cascade, promoting neuroinflammation and BBB dysfunction, which favors beta-amyloid deposition and tau hyperphosphorylation. In conclusion, SARS-CoV-2 exhibits neuroinvasive potential and may trigger or accelerate pathophysiological processes associated with AD, particularly in individuals carrying the APOE E4 allele. This study contributes to understanding the neurological effects of SARS-CoV-2 and its possible impact on the progression of neurodegenerative diseases.

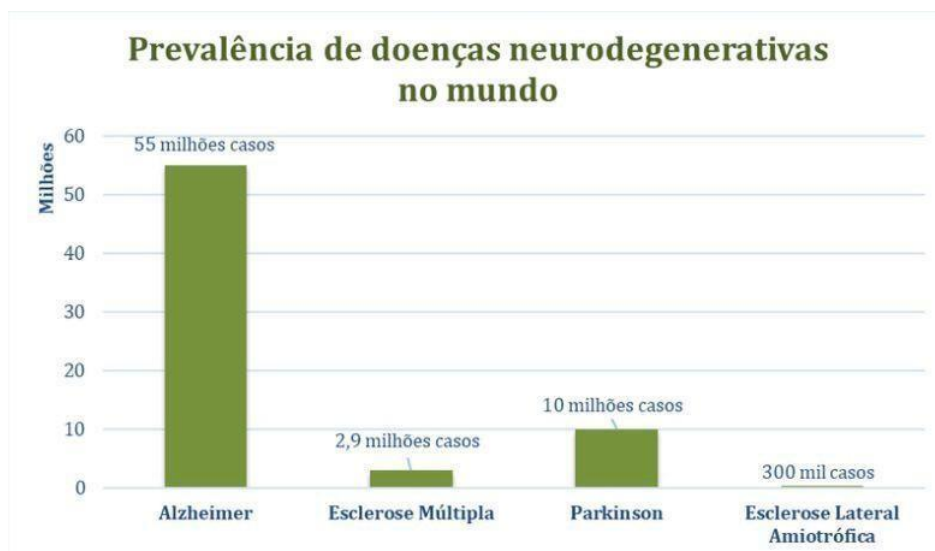
Keywords: Alzheimer's disease, ACE2, COVID-19, Neuroinflammation, Neurodegeneration, SARS-CoV-2.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal responsável por casos de demência no mundo e a doença neurodegenerativa mais frequente associada ao envelhecimento. Estima-se que essa doença tenha afetado aproximadamente 55 milhões de pessoas em todo o mundo nas últimas décadas, e há uma previsão de aumento nos próximos anos (TWAROWSKI & HERBET, 2023). O início da doença é caracterizado pela dificuldade em formar novas memórias, e seu progresso resulta na perda gradual e irreversível das funções cognitivas e comportamentais.

A Figura 1 mostra a prevalência mundial das principais doenças neurodegenerativas, evidenciando que a Doença de Alzheimer é a mais frequente entre elas. Em comparação, a Esclerose Múltipla, que ataca a bainha de mielina nos neurônios, afeta aproximadamente 2,9 milhões de indivíduos, enquanto a Doença de Parkinson, causada pela redução progressiva da produção de dopamina, acomete em torno de 10 milhões de pessoas. Já a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), que afeta os neurônios motores, apresenta uma incidência menor, com cerca de 300 mil casos registrados globalmente (OMS, 2024; PARKINSON'S FOUNDATION, 2023; LEVIN, 2023).

Figura 1 - Prevalência das principais doenças neurodegenerativas.



Elaborada pelo autor a partir de OMS, 2024; PARKINSON'S FOUNDATION, 2025; LEVIN, 2023; OMS, 2025.

Ao longo dos anos, certos fatores genéticos e inflamatórios têm sido associados à fisiopatologia da DA. A presença do alelo Apolipoproteína E4 (APOE ϵ 4) é o fator genético mais ligado aos casos de início tardio da DA, podendo afetar a evolução e a gravidade da doença

(YAMAZAKI et al., 2016). De acordo com Parhizkar e Holtzman (2022), esse efeito está ligado à sua função no metabolismo de lipídios e nos processos inflamatórios.

A microglia é a célula imune predominante no sistema nervoso central (SNC), desempenhando funções como fagocitose, poda sináptica e regulação da atividade neuronal por meio de moléculas sinalizadoras (CORNELL et al., 2022). Na DA, a microglia contribui para a remoção de placas amiloides, porém sua ativação prolongada pode resultar em excesso de citocinas e prejuízos sinápticos (KWON; KOH, 2020). A ativação da microglia, que por sua vez ativa o sistema imunológico, resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas IL-6 e IL-1 β , além de fatores de necrose tumoral (TNF- α). Isso contribui para a neurodegeneração, danos sinápticos e comprometimento na depuração de A β (TWAROWSKI & HERBET, 2023).

Diversos estudos indicam que infecções virais podem afetar o desenvolvimento da DA. O herpes simplex tipo 1 (HSV-1) e o Epstein-Barr (EBV) são exemplos de vírus ligados à neurodegeneração, os quais operam por meio de mecanismos patológicos e imunoinflamatórios. O HSV-1 não só contribui para o acúmulo de beta-amiloide e hiperfosforilação da tau, mas também ativa microglia e astrócitos, elevando o estresse oxidativo. Isso resulta em danos neuronais e na propagação de proteínas patológicas (ITZHAKI, 2017; MARCOCCI et al., 2020). De maneira similar, o EBV permanece inativo em células B, mas reativa-se ocasionalmente, causando uma ativação contínua do sistema imunológico, liberação de citocinas pró-inflamatórias e disfunção sináptica. Isso aumenta a probabilidade de declínio cognitivo, principalmente em pessoas geneticamente mais propensas (SCHREINER et al., 2024).

A pandemia de COVID-19, provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2, impôs uma série de desafios à saúde pública global (WHO, 2020). Desde os casos iniciais em Wuhan, China, no final de 2019, até sua rápida propagação mundial, o vírus apresentou uma alta taxa de transmissão e habilidade para provocar diversas manifestações clínicas (ZHU et al., 2020).

Pesquisas recentes sugerem que o SARS-CoV-2 pode ter um impacto considerável no SNC (PIEKUT et al., 2022). O vírus, que faz parte da família *Coronaviridae*, é um RNA de fita simples capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE), causando inflamação cerebral, ativação da microglia e infecção de áreas cerebrais essenciais, como hipocampo e cerebelo (ZHAO et al., 2020). Esses processos podem resultar na neurodegeneração e, ao longo do tempo, provocar danos neurológicos semelhantes aos déficits cognitivos vistos na DA (RAHMAN et al., 2021; NOURAEINEJAD, 2023).

As pesquisas sugerem que a COVID-19 pode tanto piorar a progressão da DA já existente quanto contribuir para seu surgimento, especialmente em pessoas com predisposição genética (LI et al., 2023; FURMAN et al., 2023). Essa tendência está ligada a genes compartilhados que afetam ambas as condições, especialmente o alelo APOE $\epsilon 4$, visto como um relevante fator de risco comum (GOYAL et al., 2023). O gene APOE pode influenciar a resposta do sistema imunológico, a integridade da BHE e os processos de neuroinflamação, o que pode deixar o cérebro mais exposto a infecções virais, inflamações duradouras e danos neuronais em pessoas geneticamente predispostas (RIPHAGEN et al., 2020).

Além disso, mudanças na sinalização molecular provocadas pela inflamação associada ao envelhecimento, agravadas por infecções, podem funcionar como catalisadores para o avanço da doença (FURMAN; GREEN; LANE, 2023). Nesse cenário, a neuroinflamação, a alteração da BHE, a hipóxia e o estresse oxidativo se apresentam como mecanismos fisiopatológicos que ligam a COVID-19 ao desenvolvimento da DA (HUSAIN; LAURENT; PLOURDE, 2021).

Embora os avanços científicos tenham ampliado a compreensão sobre a Doença de Alzheimer e a COVID-19, ainda persistem lacunas quanto à relação entre essas condições. São necessários estudos mais aprofundados que elucidem como processos como a inflamação, a disfunção da barreira hematoencefálica e a ativação microglial contribuem para o acúmulo de proteínas neurotóxicas. Essa lacuna reforça a importância de investigar se o SARS-CoV-2 atua como um fator desencadeador ou acelerador dos mecanismos fisiopatológicos da DA, com potencial para agravar o declínio cognitivo em indivíduos vulneráveis. A relevância desta pesquisa está em auxiliar na compreensão dos efeitos neurológicos desencadeados ou agravados pelo vírus SARS-CoV-2, avaliando as descobertas mais recentes relacionadas à neuroinflamação, disfunção da barreira hematoencefálica, expressão do receptor ECA2 e suas possíveis implicações no processo de envelhecimento cerebral.

Portanto, o objetivo deste estudo é examinar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, as evidências científicas que ligam a infecção pelo SARS-CoV-2 à Doença de

Alzheimer. A pesquisa se concentra nos processos patológicos compartilhados, como ativação da microglia, neuroinflamação, disfunção da barreira hematoencefálica e perda de neurônios, analisando como a infecção pela COVID-19 pode contribuir para a piora dos sintomas cognitivos, acelerar a degeneração neuronal e interferir em processos neurológicos já comprometidos.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa e descritiva. Foram selecionados artigos científicos recentes e relevantes que abordassem a relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a Doença de Alzheimer.

A coleta de dados foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, ScienceDirect e NCBI, contemplando publicações recentes e relevantes sobre a relação entre o vírus SARS-CoV-2 e a Doença de Alzheimer. Para as buscas, foram utilizadas as palavras-chave: Alzheimer's disease, ACE2, COVID-19, Neuroinflammation, Neurodegeneration, SARS-CoV-2, combinadas com operadores booleanos “AND” e “OR”, de acordo com a estrutura de cada base de dados.

Os critérios de inclusão consideraram artigos publicados entre 2015 e 2025, nos idiomas português e inglês, que apresentassem relação com o tema proposto, auxiliassem na contextualização e possuísem fator de impacto superior a 2.5, garantindo relevância científica.

Foram excluídos artigos não relacionados ao tema, publicados antes de 2015, bem como artigos de opinião, resumos de congressos, cartas, dissertações e teses não publicadas.

Após a triagem inicial, os estudos selecionados foram submetidos à análise de conteúdo temática, permitindo a identificação de padrões e categorias relacionadas à neuroinflamação, expressão do receptor ECA2, disfunção cognitiva pós-COVID-19, neurodegeneração e alterações na barreira hematoencefálica, permitindo a construção de um panorama geral sobre a influência de infecções virais, em especial o SARS-CoV-2, na progressão da DA, correlacionando dados recentes e evidências científicas sobre os impactos neurológicos da COVID-19.

Foram analisados aproximadamente 140 artigos científicos, dos quais abordavam o tema proposto. Após a análise, de acordo com os critérios de inclusão foram utilizados 95 artigos que possibilitaram a síntese crítica dos principais mecanismos fisiopatológicos compartilhados entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a Doença de Alzheimer. Essa abordagem favoreceu uma compreensão abrangente das evidências disponíveis, contribuindo para o entendimento dos efeitos neurológicos da COVID-19 e de seus possíveis impactos na progressão de doenças neurodegenerativas.

3 RESULTADOS

Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer é a causa mais frequente de demência no mundo, respondendo por 60% a 80% dos casos (ROSTAGNO, 2022). Trata-se de uma enfermidade neurodegenerativa progressiva associada ao envelhecimento, marcada pela perda gradual das funções cognitivas e pela degeneração neuronal progressiva, que compromete a autonomia e a qualidade de vida do paciente. (SORIA LOPEZ; GONZÁLEZ; LÉGER, 2019). O progresso da doença geralmente é acompanhado por uma variedade de problemas cerebrais, como afasia, agnosia, amnésia e apraxia (FAJLOUN et al., 2023). O acúmulo de placas beta-amiloides, a formação de emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, além da perda sináptica e neuroinflamação, são alterações neuropatológicas que acompanham seu progresso (SORIA LOPEZ; GONZÁLEZ; LÉGER, 2019).

Histórico e Relevância Clínica da Doença de Alzheimer

Desde a Antiguidade, o declínio cognitivo tem sido associado à idade. Platão o considerou uma consequência inevitável do envelhecimento e fragilidade cerebral (YANG et al., 2016). Philippe Pinel começou a usar o termo demência clinicamente no século XIX, caracterizando-a como um declínio progressivo das faculdades mentais (ASSAL, 2019). Em 1906, Alois Alzheimer relatou o caso de sua paciente Auguste Deter, apontando mudanças patológicas específicas em seu cérebro, como perda de neurônios e a presença de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares. Esses elementos são atualmente considerados biomarcadores específicos da DA (PANTEL, 2017; ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2025).

A dependência nas atividades diárias e os gastos com cuidados aumentam à medida que a doença avança (ASHIZAWA et al., 2021). Além disso, pesquisas mostram que a qualidade de vida tende a diminuir de forma mais acentuada em pacientes que apresentam biomarcadores de amiloides positivos e nos estágios mais avançados da doença (MANK et al., 2022; TAHAMI MONFARED et al., 2024).

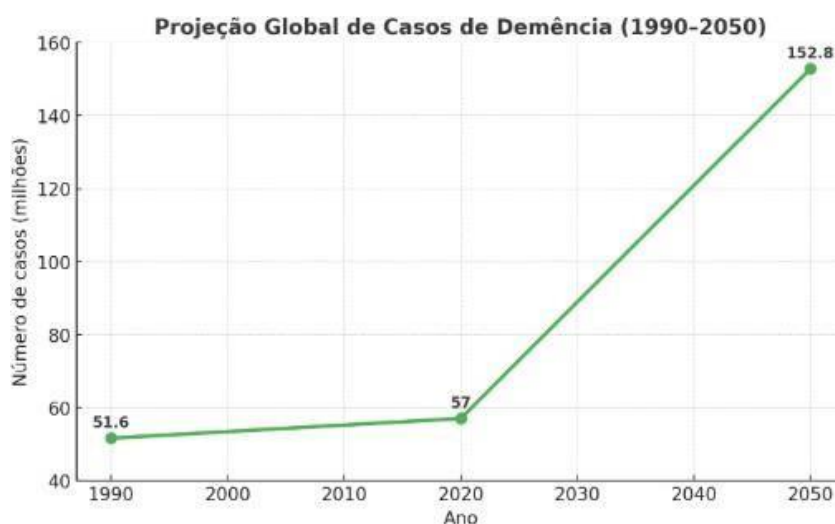
Em 2010, os gastos associados ao cuidado de pessoas com demência nos Estados Unidos foram estimados entre US\$ 157 bilhões e US\$ 215 bilhões (NANDI et al., 2024). Em 2015,

houve um crescimento de cerca de 35% em relação a 2010, atingindo o valor de US\$ 818 bilhões. Além disso, as estimativas apontavam que esse montante superaria a marca de US\$ 1 trilhão em 2018 (WINBLAD et al., 2016). As projeções indicam que o efeito macroeconômico total da DA e de outras demências entre 2020 e 2050 pode atingir 14.513 bilhões de dólares internacionais (CHEN et al., 2024).

Epidemiologia

Estima-se que o número de pessoas com demência aumentará de 57 milhões em 2020 para 153 milhões em 2050, especialmente em países de baixa e média renda (NICHOLS et al., 2022), conforme mostra a Figura 2.

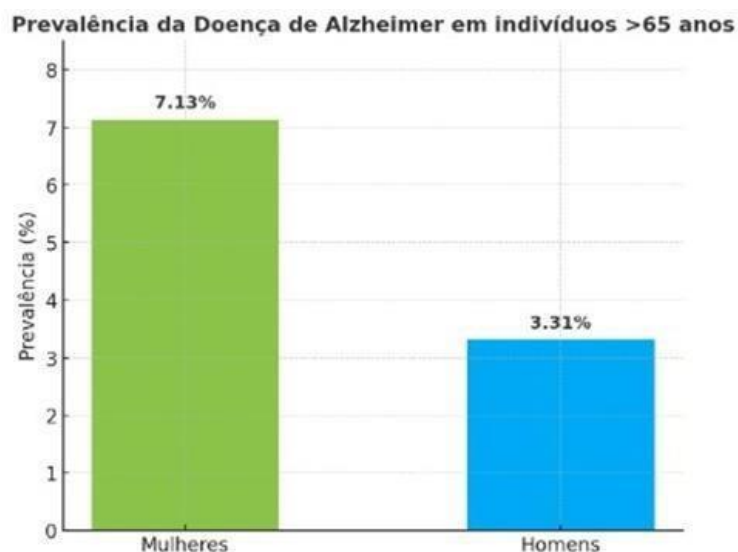
Figura 2 - Projeção do aumento do número de casos de demência (1990-2050).



Fonte: Elaboração própria a partir de NICHOLS et al., (2022)

Na Europa, a prevalência da DA em indivíduos com 65 anos ou mais é de 5,05%, sendo maior entre mulheres (7,13%) do que entre homens (3,31%) (NIU et al., 2017), conforme ilustrado na Figura 3. Na China, um estudo indica que mulheres acima de 85 anos constituem aproximadamente 75% da população com DA, possivelmente devido à maior expectativa de vida e a fatores biológicos (LI et al., 2018).

Figura 3 - Prevalência da Doença de Alzheimer em indivíduos com mais de 65 na Europa.



Fonte: Elaboração própria a partir de NIU et al. (2017)

No Brasil, a prevalência da DA tem aumentado consideravelmente, acompanhando o processo de envelhecimento populacional e evidenciando os desafios no diagnóstico e no acesso aos serviços de saúde. O Relatório Nacional sobre Demência estima que cerca de 8,5% da população com 60 anos ou mais sofre de alguma forma de demência, totalizando cerca de 2,71 milhões de indivíduos, com o Alzheimer sendo a causa predominante (OMS, 2024). Estima-se que até 2050 o número de idosos com demência poderá chegar a 5,6 milhões no país, conforme ilustrado na a figura 4 (OMS, 2024).

Figura 4 - Projeção de pessoas com demência até 2050 no Brasil.



Fonte: Elaboração própria a partir de MINISTÉRIO DA SAÚDE (2024).

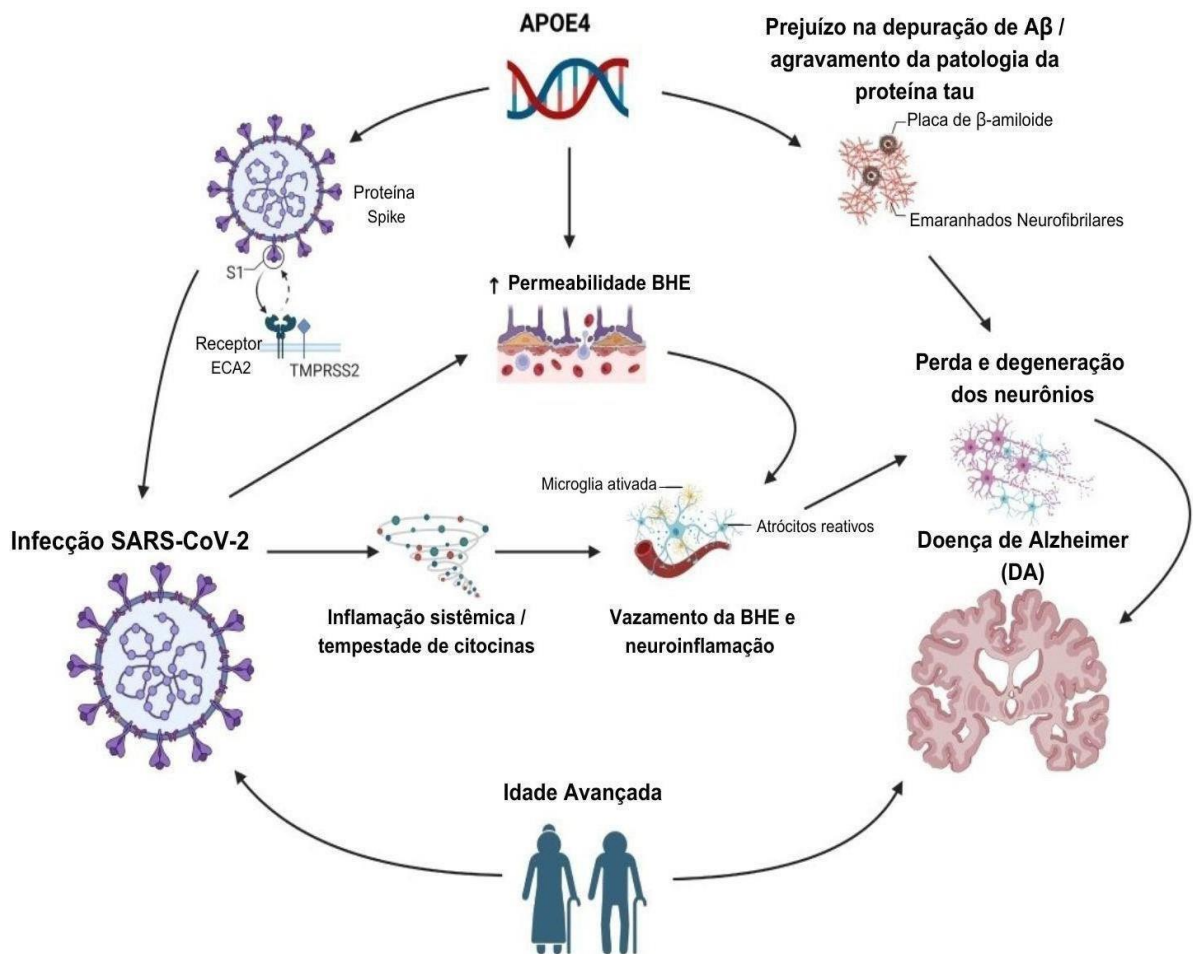
Além das variações regionais, fatores biológicos também influenciam a epidemiologia da DA, uma vez que a prevalência é maior em mulheres do que em homens. Esse fato pode estar relacionado tanto ao aumento da expectativa de vida das mulheres quanto à redução dos níveis de estrogênio após a menopausa. Durante o envelhecimento feminino, as alterações hormonais elevam a suscetibilidade à doença, afetando mecanismos cerebrais essenciais, como a regulação da deposição e depuração de beta-amiloide e a integridade da BHE (VALENCIA-OLVERA et al., 2022; CHHIBBER; ZHAO, 2017). Isso se deve ao fato de o estrogênio exercer efeitos anti-inflamatórios, impedindo a ativação de fatores de transcrição relacionados à resposta imune e à inflamação em astrócitos e microglia (YUN et al., 2018).

Fatores Genéticos Associados ao Alzheimer

Além das diferenças epidemiológicas já mencionadas, pesquisas têm indicado fatores de risco genéticos específicos que exercem um papel fundamental na fisiopatologia da DA. Dentre esses, a presença do alelo APOE $\epsilon 4$ é a mais reconhecida e tem uma forte ligação com a DA de início tardio. A APOE é uma glicoproteína que se associa a lipídios e é fundamental para o transporte de colesterol e para a manutenção da homeostase lipídica no SNC (DIAS et al., 2025). Além disso, participa da reparação neuronal e na plasticidade sináptica, processos essenciais para a integridade e função cerebral. O gene APOE possui três alelos principais: $\epsilon 2$, ligado a um risco menor; $\epsilon 3$, visto como neutro; e $\epsilon 4$, que aumenta significativamente a predisposição à DA (LANE; HARDY; SCHOTT, 2017).

Indivíduos heterozigotos para o alelo $\epsilon 4$ têm um risco três vezes maior de desenvolver a doença, enquanto os homozigotos podem ter um risco até dez vezes maior (RIBEIRO; DOS SANTOS; DE SOUZA, 2021). Esse aumento está ligado ao efeito da isoforma APOE $\epsilon 4$, que prejudica funções essenciais da proteína, diminuindo a eficácia no transporte de lipídios e colesterol, dificultando a remoção de beta-amiloide e favorecendo sua deposição em placas senis. Além disso, a APOE $\epsilon 4$ agrava processos de neuroinflamação e estresse oxidativo, afetando a função neuronal e sináptica (HUSAIN; LAURENT; PLOURDE, 2021). Pesquisas recentes sugerem que esse alelo regula a resposta imunológica no cérebro, promovendo a ativação da microglia e intensificando a inflamação crônica, fatores que favorecem a progressão da doença (PARHIZKAR; HOLTZMAN, 2022).

Figura 5 - Mecanismos relacionados ao desenvolvimento da DA.



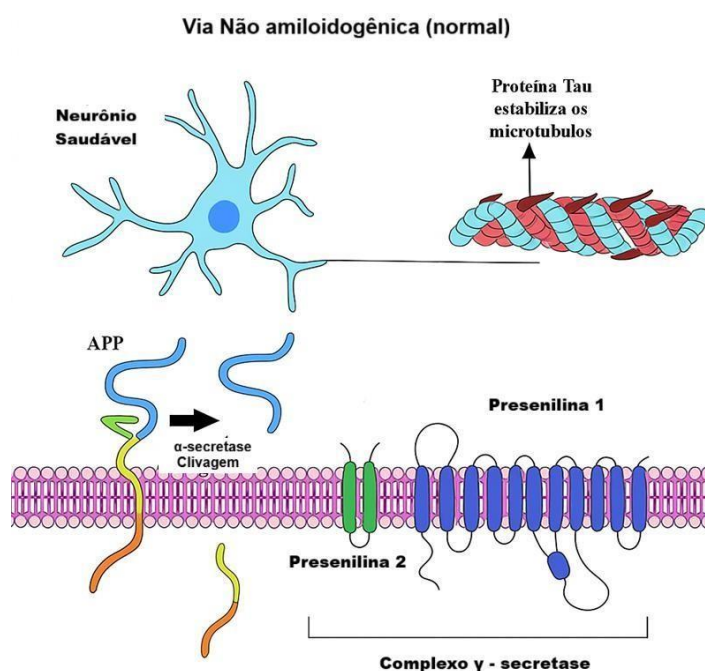
A figura mostra como a infecção pelo SARS-CoV-2 pode contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da DA, especialmente em indivíduos com o gene APOE4. A entrada do vírus nas células, mediada pela proteína Spike, provoca inflamação sistêmica e aumento da permeabilidade da BHE facilitando a neuroinflamação. Em portadores do APOE4, há um prejuízo na depuração da β -amiloide e agravamento da patologia da proteína tau, que leva à degeneração neuronal. Esses efeitos, somados à idade avançada, favorecem o surgimento e a progressão da doença. *Adaptado de Furman, J. L. et al. (2023).*

Localizado no cromossomo 21, o gene APP desempenha um papel crucial na DA, sendo o responsável por comandar a produção da proteína precursora amiloide (APP). Em um cenário ideal, a α -secretase cliva essa proteína, produzindo fragmentos solúveis e não tóxicos que evitam o depósito de beta-amiloide e contribuem para comunicação celular, adaptação das sinapses e proteção dos neurônios. Esse caminho é denominado via não amiloidogênica (Figura 6), na qual o neurônio permanece saudável (OROBETS; KARAMYSHEV, 2023). No entanto, mutações nesse gene estão associadas a casos hereditários da DA de início precoce, pois alteram a fabricação de APP, resultando na produção excessiva de beta-amiloide, o que, por sua vez, favorece a formação de placas que se agregam facilmente e se tornam prejudiciais ao cérebro,

influenciando na formação de placas típicas da doença (NATIONAL INSTITUTE ON AGING, 2023; RIBEIRO; DOS SANTOS; DE SOUZA, 2021). A APP pode ser clivada por diferentes vias, e quando processada pelas enzimas β -secretase e γ -secretase, produz peptídeos de beta-amiloide de diferentes tamanhos, como A β 40 e A β 42. As mutações patogênicas no gene APP modificam essa clivagem, resultando em uma produção aumentada da isoforma A β 42. Essa isoforma, por ser mais hidrofóbica e instável, apresenta maior tendência a formar oligômeros e se depositar. Esse processo acelera a formação de placas senis no córtex cerebral (LANOISÉLÉE et al., 2017).

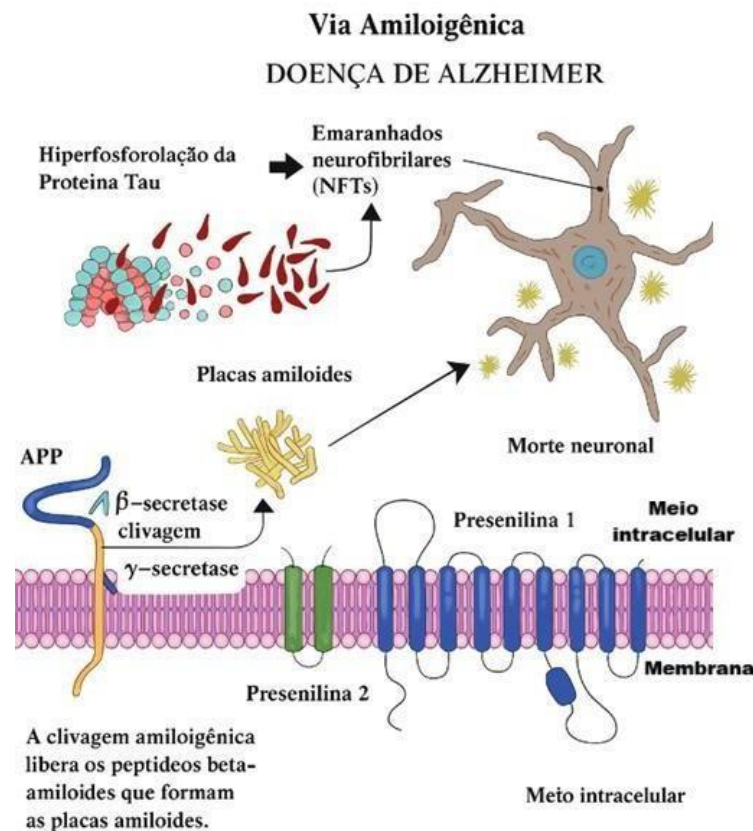
Esse processo é demonstrado na via amiloidogênica (Figuras 6 A e B), na qual a clivagem anormal da APP libera fragmentos de beta-amiloide que se acumulam no espaço extracelular, formando placas. Simultaneamente, a hiperfosforilação da proteína Tau causa a formação de emaranhados neurofibrilares (NFTs), o que afeta a estabilidade dos microtúbulos e resultando em morte neuronal (OROBETS; KARAMYSHEV, 2023).

Figura 6A - Mecanismo de surgimento da DA a partir da clivagem da APP por via não amiloidogênica.



Adaptado de Ribeiro; Dos Santos; De Souza (2021).

Figura 6B - Mecanismo de surgimento da doença por via amiloideogênica.



Adaptado de Ribeiro; Dos Santos; De Souza (2021).

Os genes PSEN1 e PSEN2, conhecidos como presenilinas, também estão associados à DA de início precoce. Essas proteínas de membrana compõem o complexo γ -secretase, que é responsável pela clivagem da APP e pela produção do peptídeo β -amilóide. A PSEN1 está envolvida na operação desse complexo, regulando a produção de beta-amilóide e auxiliando na plasticidade sináptica, sendo fundamental para a memória e sobrevivência dos neurônios. Cerca de 70 a 80% dos casos de DA precoce apresentam mutações no gene PSEN1 (SILVA et al., 2019). Além de participar da γ -secretase, a PSEN2 desempenha um papel em processos de neuroinflamação e na regulação da comunicação entre o retículo endoplasmático e as mitocôndrias (DONG et al., 2022).

Em geral, as mutações nos genes PSEN1 e PSEN2 modificam a clivagem da APP pela γ -secretase, aumentando a produção da isoforma mais tóxica, o $A\beta_{42}$. Esse peptídeo se acumula no tecido cerebral e promove a formação das placas senis. Além disso, essas mutações agravam a neuroinflamação, principalmente pela ativação da micrógliia, afetam o processo de apoptose e aceleram a neurodegeneração.

Fisiopatologia da DA

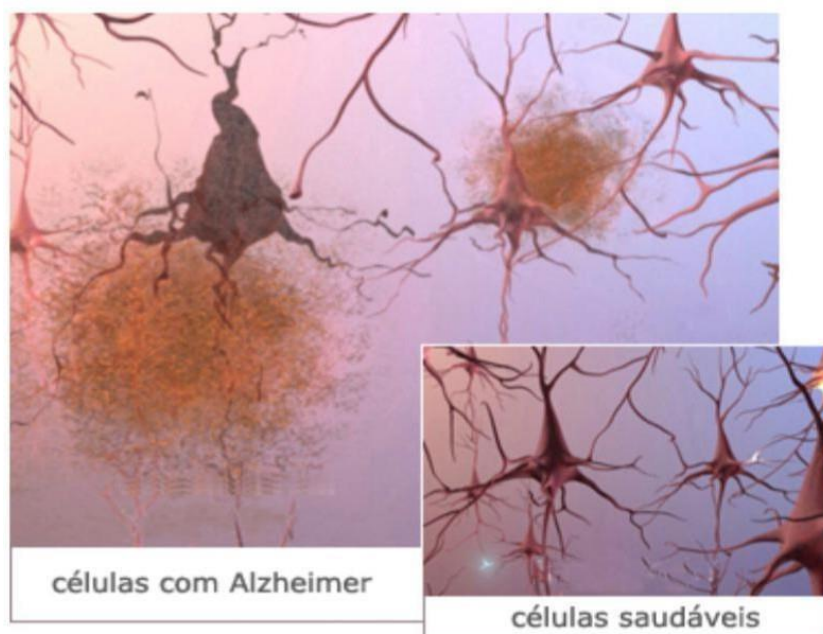
O cérebro saudável possui bilhões de neurônios que se comunicam por meio de sinais químicos e elétricos nas sinapses, desempenhando funções como memória, linguagem, emoção e movimento (CAIRE; VARACALLO; REDDY, 2023; HALL, 2016). Essa comunicação é baseada em proteínas fundamentais, como a tau e a beta-amiloide.

A proteína tau estabiliza os microtúbulos e garante o transporte de nutrientes pelos neurônios, processo que é controlado pela fosforilação (SAEID SAFIRI et al., 2024). A beta-amiloide, resultante da clivagem da APP, em condições normais, participa da regulação da transmissão sináptica, contribui para a plasticidade neuronal e é prontamente removida pelo sistema glinfático e por enzimas, prevenindo o acúmulo tóxico (LEE; JEONG; JANG, 2021).

A depender da enzima que cliva a APP, pode ser gerado dois tipos de fragmentos de beta-amiloide, o A β 40, que é o mais frequente e fisiológico, sendo solúvel e pouco tóxico. Por outro lado, o A β 42 apresenta maior propensão à agregação, resultando na formação de placas senis características da DA (LEE; JEONG; JANG, 2021). Na DA há um desequilíbrio na clivagem da APP, que é processada de maneira anormal pelas secretases β e γ , resultando na produção excessiva de A β 42 tóxico, que se acumula fora das células. Esse peptídeo é neurotóxico, formando placas de proteína beta-amiloide fora dos neurônios, bloqueando a sinalização entre as sinapses, levando a perda sináptica e ativação das células do sistema imunológico, causando inflamação intensa (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2025; YU et al., 2015; SUBRAMANIAN; SAVAGE; TREMBLAY, 2020).

Na DA, a degeneração neuronal é acompanhada pela perda de sinapses e pelo acúmulo de agregados proteicos extracelulares e intracelulares, como as placas beta-amiloide e os emaranhados neurofibrilares de proteína tau, que comprometem a função neuronal, conforme ilustrado na Figura 7.

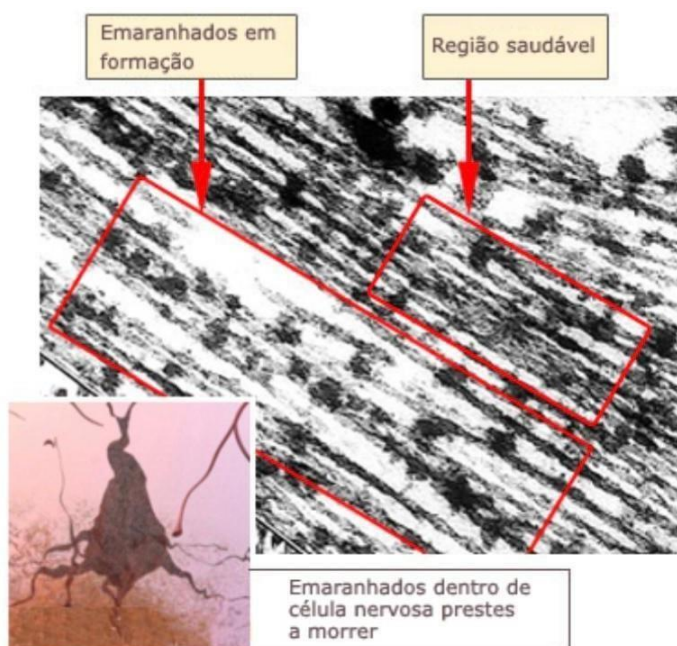
Figura 7 - Comparação entre células neurais saudáveis e células afetadas pela DA.



Fonte: Alzheimer's Association, 2025.

A hiperfosforilação de tau ocorre devido a um desequilíbrio entre enzimas. Há uma atividade excessiva de enzimas que adicionam fosfato (quinases) e diminuição da atividade de enzimas que removem fosfato (fosfatases). Essa alteração faz com que a proteína perca sua capacidade de estabilizar os microtúbulos, saia dos neurônios e se acumule no espaço extracelular, formando os agregados insolúveis conhecidos como emaranhados neurofibrilares, sendo possível observar na Figura 8 (YAMADA, 2017). Esses emaranhados desorganizam o citoesqueleto e interferem no aporte nutricional, ocasionando a morte de neurônios (DUJARDIN; HYMAN, 2019).

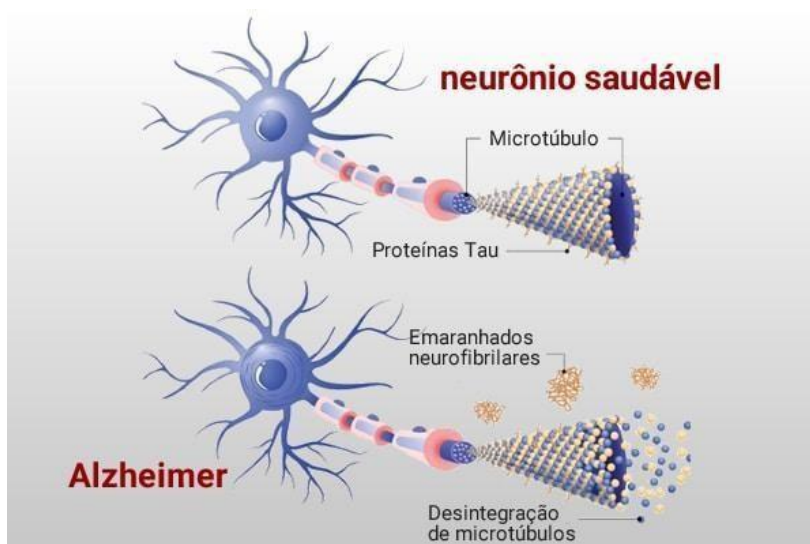
Figura 8 - Emaranhados neurofibrilares em formação em célula nervosa afetada pela DA.



Fonte: Alzheimer's Association, 2025.

A Figura 9 demonstra, de forma esquemática, como a desorganização dos microtúbulos e a formação dos emaranhados neurofibrilares contribuem para a perda de comunicação entre os neurônios e o declínio cognitivo progressivo.

Figura 9 - Representação da proteína tau em neurônios saudáveis e na DA.



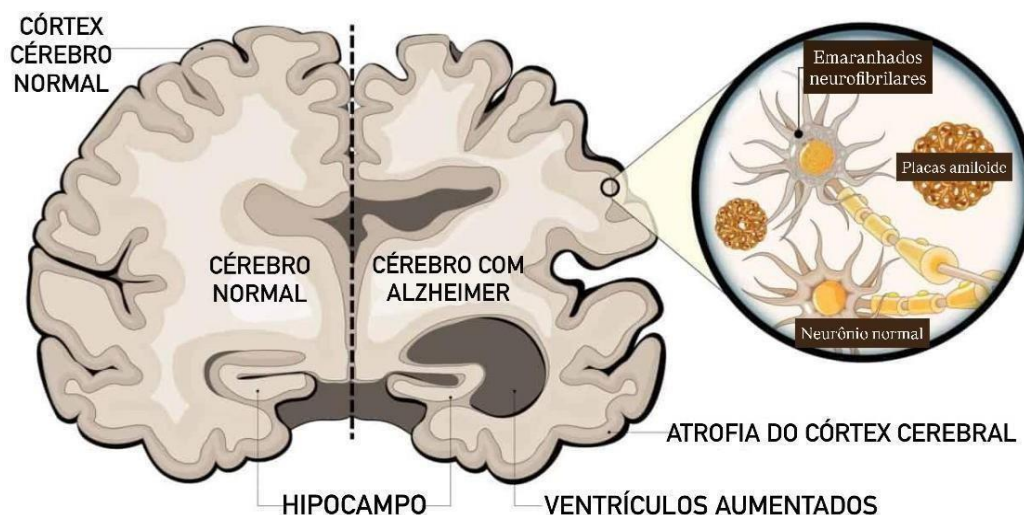
Fonte: Universidade de Bristol, 2022.

A disfunção colinérgica é outro processo importante. A diminuição de neurônios colinérgicos no núcleo basal de Meynert resulta em uma redução da acetilcolina no córtex e

hipocampo, afetando negativamente a memória, aprendizagem e atenção (FALCO et al., 2015). A Figura 10 ilustra como isso ocorre no cérebro em termos fisiológicos. Simultaneamente, o acúmulo de beta-amiloide e tau ativa astrócitos e microglia. Apesar de serem protetores em um primeiro momento, quando ativados de forma crônica, as citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6, IL-18 e TNF- α , são liberadas, agravando o dano neuronal e perpetuando um ambiente neurotóxico (KINNEY et al., 2018).

A perda sináptica, que está intimamente ligada ao declínio cognitivo, é a consequência final. Essa perda é resultado da interação dos oligômeros de beta-amiloide com receptores sinápticos, disfunção provocada pela tau hiperfosforilada, inflamação crônica e estresse oxidativo (SUBRAMANIAN; TING; LIM, 2020; GOEL et al., 2022). À medida que a doença avança, a degeneração neuronal resulta na atrofia do hipocampo e do córtex, o que explica a deterioração progressiva da memória e das funções executivas (GEIGENMÜLLER et al., 2024).

Figura 10 - Comparação entre um cérebro normal e um cérebro com a DA.



Adaptado de DRAPER, 2024

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas variam de acordo com áreas do cérebro que estão mais afetadas. Principalmente, a região do hipocampo, que está ligada à memória e ao aprendizado, é impactada, progredindo para as áreas corticais que controlam a linguagem, a função cognitiva

e o comportamento. Assim, os sintomas variam conforme a neurodegeneração avança (FALCO et al., 2015).

O início da doença é caracterizado principalmente pela dificuldade em formar novas memórias, dificuldades de concentração, de expressão verbal e de raciocínio, o que afeta gradualmente as atividades diárias (FAJLOUN et al., 2023; JACK et al., 2018). Em certos casos, podem ocorrer mudanças visuais, aumentando o efeito funcional da doença (JACK et al., 2018).

Conforme a doença avança, observa-se um declínio cognitivo significativo, geralmente associado à afasia, perda da capacidade de executar movimentos voluntários e da dificuldade em reconhecer pessoas ou objetos (KIM et al., 2023). Nessa fase, também se nota alterações motoras, como problemas na marcha e rigidez. Evidências recentes sugerem que a presença de depósitos de beta-amiloide e de proteína tau está relacionada a um desempenho inferior em tarefas que exigem coordenação motora (GUPTA et al., 2024).

SARS-CoV-2 e sua interação com o SNC

Após a compreensão dos principais mecanismos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer, como o acúmulo das proteínas beta-amiloide e tau, a disfunção sináptica, a ativação microglial e a inflamação crônica, torna-se essencial compreender de que forma agentes infecciosos podem interferir nesses processos e acelerar a neurodegeneração. Entre esses agentes, destaca-se o SARS-CoV-2, vírus responsável pela pandemia de COVID-19, que apresenta alta afinidade por tecidos neurais e capacidade de induzir respostas inflamatórias significativas no sistema nervoso central. Diante disso, torna-se relevante examinar os principais aspectos estruturais e fisiopatológicos do SARS-CoV-2 e as evidências que sugerem sua possível associação com a DA.

Estrutura e características do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA fita simples, pertencente à família *Coronaviridae* (ZHAO et al., 2020). Estruturalmente, o vírus possui quatro proteínas principais: a proteína Spike (S), que reconhece e se liga ao receptor EAC2 para permitir a entrada do vírus; a proteína do envelope (E), que participa da montagem e liberação das partículas virais; a proteína de

membrana (M), que dá estabilidade e forma ao vírus; e a proteína do nucleocapsídeo (N), que se liga ao RNA, protegendo-o e auxiliando na replicação (V'KOVSKI et al., 2020).

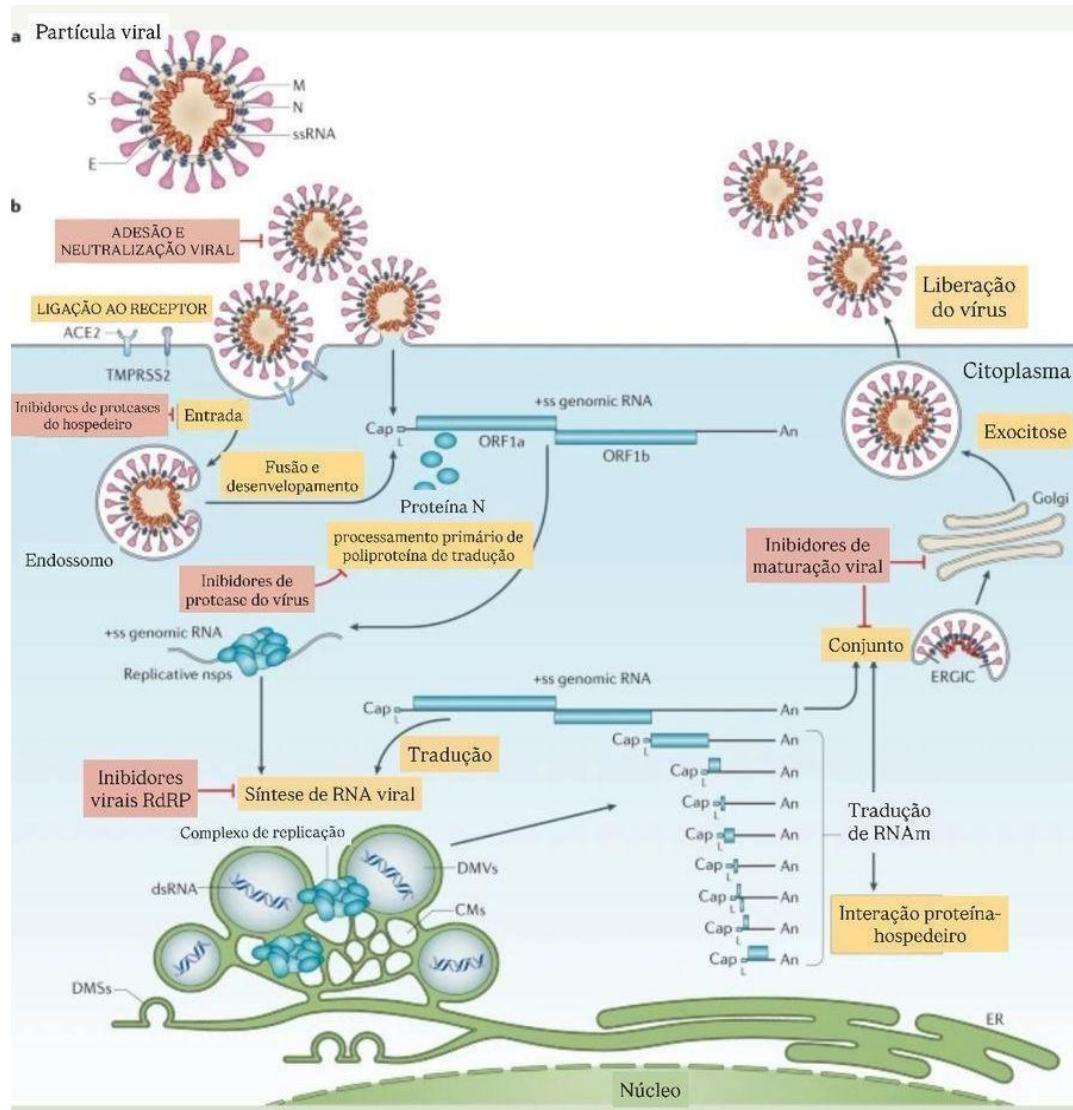
A infecção ocorre principalmente pelas vias respiratórias, por meio da inalação de gotículas contaminadas expelidas por pessoas infectadas. Ao entrar em contato com as mucosas do trato respiratório, o vírus utiliza a proteína Spike para se conectar ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), presente na superfície de diversas células do corpo humano (HOFFMANN et al., 2020). A ampla expressão da ECA2 em tecidos como pulmão, coração, rins e cérebro ajuda a compreender como a infecção pode afetar múltiplos órgãos (GUAN et al., 2020; CHEN et al., 2021).

A subunidade S1 da Spike é responsável pelo reconhecimento do receptor, enquanto a subunidade S2 facilita a fusão entre as membranas viral e celular. Para que essa fusão ocorra, a proteína Spike precisa ser ativada por proteases do hospedeiro, como a TMPRSS2, expressa no epitélio respiratório, que cliva a Spike e permite a entrada do RNA viral na célula (HOFFMANN et al., 2020; SHANG et al., 2020). Em células neuronais e gliais, como astrócitos e microglia, esse mesmo mecanismo facilita a invasão do sistema nervoso central (THEOHARIDES, 2022).

Após a entrada, o RNA viral é liberado no citoplasma e traduzido em poliproteínas que originam o complexo de replicação viral. Esse complexo forma estruturas intracelulares que possibilitam a replicação do RNA e a produção de RNAs subgenômicos. As proteínas estruturais recém-sintetizadas se associam ao RNA para formar novas partículas virais, que são liberadas por exocitose, finalizando o ciclo viral (Figura 11) (WIERSINGA et al., 2020; SAREH KAKAVANDI et al., 2023).

Durante esse processo, a ligação do vírus ao receptor ECA2 pode induzir uma cascata inflamatória que resulta na chamada “tempestade de citocinas”, contribuindo para disfunções sistêmicas e efeitos neurológicos (BILINSKA et al., 2020).

Figura 11 - Representação esquemática da entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira.



Fonte: V'KOVSKI et al., 2020.

Rotas de neuroinvasão

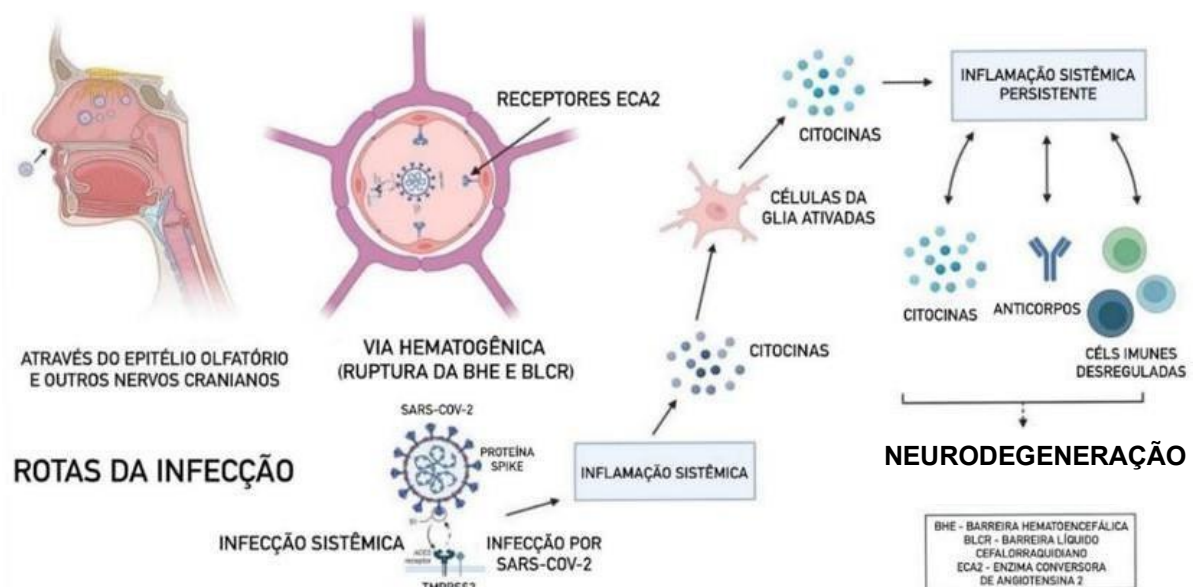
Alguns estudos indicam que o SARS-CoV-2 pode alcançar o SNC através do nervo olfatório, sendo essa uma das hipóteses de invasão mais aceitas, principalmente porque a perda de olfato e paladar são sintomas comuns em pessoas infectadas (BLOGS UNICAMP, 2021). Através dessa via, o vírus pode primeiro alcançar o bulbo olfatório, posteriormente, se espalhar para o sistema límbico, afetando áreas como o hipocampo, o que pode prejudicar funções cognitivas e comportamentais (BUTOWT; VON BARTHELD, 2020).

Além da via olfatória, o SARS-CoV-2 pode alcançar o tronco cerebral também por meio da disseminação hematogênica, utilizando receptores de ECA2 presentes nas células endoteliais

e neuronais. O ECA2 atua como um receptor específico que permite a entrada do SARS-CoV-2 no organismo. Esse receptor é expresso em várias linhagens celulares do SNC, como microglia, astrócitos e neurônios. Dessa forma, o cérebro humano, assim como outros órgãos e tecidos, apresentam a expressão do ECA2, o que possibilita a interação com o vírus (CHEN et al., 2021). A Figura 12 demonstra como esse processo ocorre.

Essa via pode afetar centros responsáveis pelo controle autonômico e respiratório, causando disfunções cardiorrespiratórias (GASMI et al., 2020). Devido à sua alta densidade de receptores ECA2 e à sua grande suscetibilidade ao estresse oxidativo, o hipocampo é uma das áreas mais vulneráveis a infecções virais. Assim, a ação do vírus não se limita apenas à invasão direta no tecido neural, mas também provoca um ambiente de neuroinflamação, o que pode contribuir para o surgimento de déficits cognitivos e acelerar processos neurodegenerativos (CHEN et al., 2021; ZHAO; LUKIW, 2022).

Figura 12 - Mecanismos de neuroinvasão e respostas inflamatórias induzidas pelo SARS-CoV-2.



A figura mostra as rotas pelas quais o SARS-CoV-2 pode atingir o cérebro, seja pelo epitélio olfatório ou pela corrente sanguínea, após romper a BHE. A ligação da proteína Spike aos receptores ECA2 gera uma inflamação sistêmica e ativação das células da glia, que liberam citocinas e mantêm o estado inflamatório. Esse processo leva à neuroinflamação e à neurodegeneração. Adaptado de *PATTANAIK et al., 2023*.

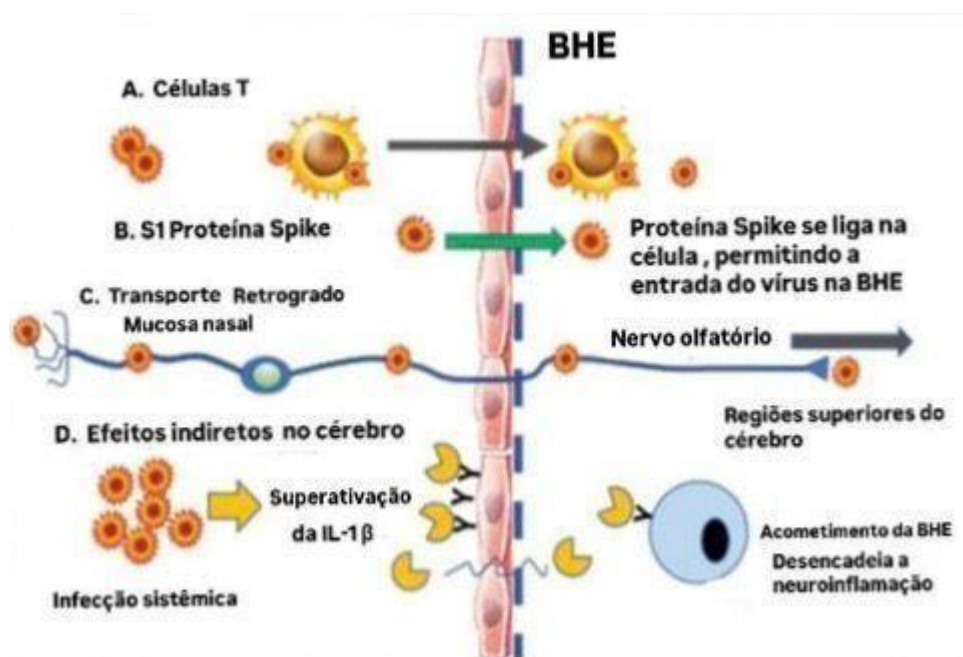
Comprometimento da BHE

A BHE é uma barreira seletiva que protege o SNC de toxinas, patógenos e alterações drásticas do meio interno, ao mesmo tempo em que permite a passagem de nutrientes, hormônios e gases essenciais (BLOGS UNICAMP, 2021). Além disso, ela auxilia na depuração

de beta-amiloide, prevenindo seu acúmulo tóxico, além de limitar a entrada descontrolada de células imunes e mediadores inflamatórios no SNC. Quando sua integridade é afetada, essas funções são prejudicadas, o que favorece a neuroinflamação, o estresse oxidativo e a disfunção neuronal, mecanismos fundamentais na patogênese de várias doenças neurológicas (MAYER; FISCHER, 2025).

No entanto, infecções virais, como a provocada pelo SARS-CoV-2, podem afetar sua integridade, aumentando a permeabilidade e permitindo que patógenos e substâncias nocivas alcancem o tecido cerebral, causando inflamação e danos neuronais (ZHAO et al., 2020). Pesquisas em modelos animais mostraram que o vírus é capaz de infectar células endoteliais da BHE por um mecanismo transcelular, resultando na degradação da matriz extracelular. Esse processo aumenta a vulnerabilidade dos neurônios, agravando a neuroinflamação e contribuindo para a disfunção da barreira e lesão neuronal (ZHANG et al., 2021).

Figura 13 - Efeitos diretos e indiretos do vírus SARS-CoV-2 no cérebro e modo de entrada no SNC.



A imagem representa o modo como acontece a entrada do vírus. Primeiro, ocorre uma infecção sistêmica que ativa as células T desencadeando uma resposta imune. A proteína Spike se liga aos receptores das células endoteliais, permitindo sua entrada na BHE. Entretanto, o vírus também pode alcançar o cérebro através do nervo olfatório, partindo da mucosa nasal. Esses processos resultam na superativação de citocinas inflamatórias, como a IL-1β, que causa neuroinflamação e comprometimento da integridade da BHE. Adaptado de

GRANHOLM, 2023.

Manifestações neurológicas associadas a COVID-19

A entrada do SARS-CoV-2 no SNC provoca um estado de inflamação crônica, caracterizado por estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e ativação da microglia. A ativação do sistema imunológico resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1 β e TNF- α , que agravam a neurodegeneração, o dano sináptico e a incapacidade de eliminar a beta-amiloide (TWAROWSKI & HERBET, 2023). Como resultado, esse ambiente inflamatório contribui para o acúmulo das proteínas beta-amiloide e tau hiperfosforilada, prejudicando a plasticidade sináptica e a sobrevivência dos neurônios. Dessa forma, a COVID-19 pode acelerar processos neurodegenerativos ou antecipar sintomas cognitivos em pessoas predispostas, mesmo em indivíduos assintomáticos. Isso reforça a importância do acompanhamento neurológico a longo prazo para pacientes recuperados da infecção (MAYER; FISCHER, 2025); LI; BAI; HASHIKAWA, 2020).

Diversas manifestações neurológicas têm sido descritas em relação à COVID-19, variando desde sintomas leves a condições mais graves. Um dos sintomas mais comuns é a confusão mental, também conhecida como estado confusional agudo, frequentemente associada à hipóxia, inflamação sistêmica e disfunção da BHE (TYAGI et al., 2023).

Além disso, a chamada síndrome pós-COVID tem sido relacionada à persistência de vários sintomas após a fase aguda da infecção, incluindo fadiga, dor de cabeça, problemas de concentração, mudanças na memória e déficits cognitivos (NALBANDIAN et al., 2021). Esses resultados destacam que a COVID-19 não deve ser vista somente como uma doença respiratória, mas também como uma condição que pode ter efeitos neurológicos complexos e duradouros, o que evidencia a necessidade de acompanhamento especializado.

4 DISCUSSÃO

Infecções virais e predisposição à neurodegeneração

Estudos recentes indicam uma conexão significativa entre infecções virais e um maior risco de desenvolvimento da DA. Levine et al. (2023) apontam que episódios de encefalite viral estão ligados a uma maior probabilidade de desenvolver a doença ao longo da vida. De maneira similar, Spudich e Nath (2022) destacam que o vírus Epstein-Barr aumenta a vulnerabilidade à doença, devido à sua habilidade de invadir o SNC, provocar inflamações e diminuir a reserva cognitiva, criando condições favoráveis à neurodegeneração.

Itzhaki e Tabet (2017) demonstraram que o HSV-1 contribui para esse processo por meio da inflamação persistente, dano neuronal direto e interação com o sistema imunológico, reforçando a hipótese de que infecções virais podem funcionar como gatilhos ou aceleradores da progressão neurodegenerativa. Essas evidências indicam que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode estar envolvida nesse mesmo quadro patológico, pois promove neuroinflamação, estresse oxidativo e acúmulo de proteínas neurotóxicas típicas da DA (MONLLOR et al., 2023; NOURAEINEJAD, 2023).

Outro fator de relevância é a predisposição genética. O alelo APOE $\epsilon 4$, conhecido como marcador de risco para o Alzheimer, também tem sido associado à maiores complicações da COVID-19 (KUO et al., 2020). Indivíduos portadores desse genótipo apresentam maior vulnerabilidade, déficits cognitivos e alterações na conectividade cerebral após a infecção (SERRANO-POZO; DAS; HYMAN, 2021). Estudos de coortes apontam que indivíduos portadores do genótipo APOE $\epsilon 4$ podem ter até o dobro de risco de mortalidade por COVID-19, o que indica maior suscetibilidade a formas graves da infecção por esses indivíduos.

Mayer (2025) ressalta que a interação entre essa predisposição genética e os mecanismos ativados pelo SARS-CoV-2, como neuroinflamação e disfunção da BHE, pode acelerar a progressão de processos degenerativos.

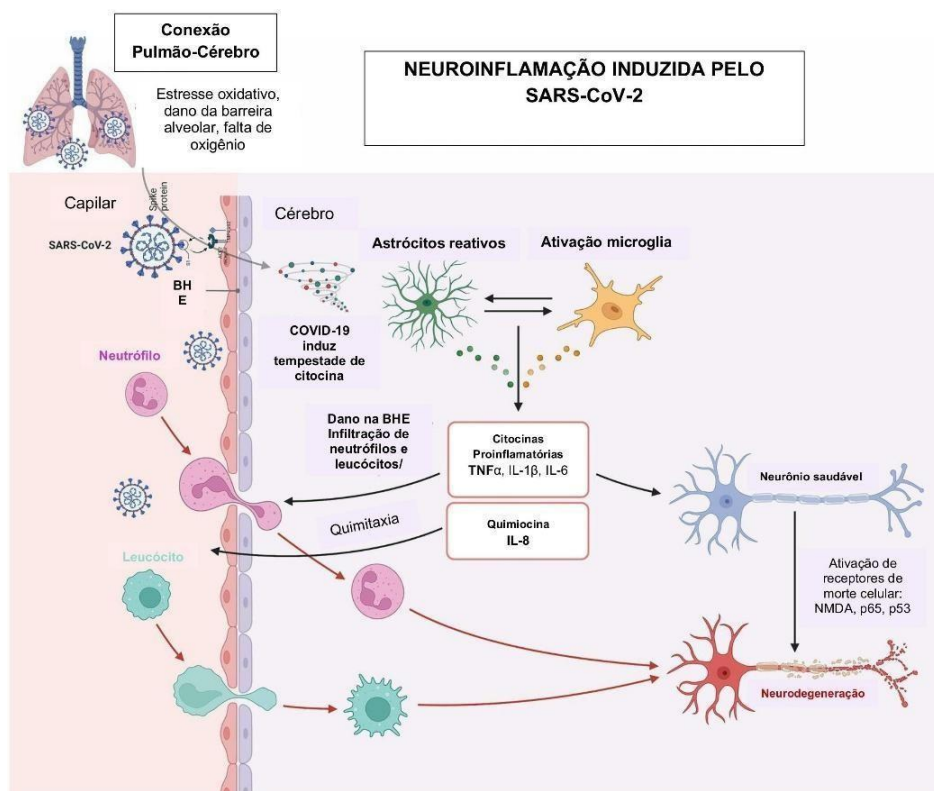
Além disso, estudos recentes indicam que a vacinação contra COVID-19 desempenha papel protetor, reduzindo a incidência de complicações neurológicas, como encefalite, entre indivíduos vacinados (LILLA et al., 2022). O diagnóstico precoce e acompanhamento clínico de pacientes pós-COVID com risco genético elevado são, portanto, essenciais para prevenir complicações e orientar estratégias terapêuticas adequadas (MAYER et al., 2025).

Esses achados sustentam a ideia de que a COVID-19 pode ser um fator provocador ou acelerador da neurodegeneração, particularmente em indivíduos com predisposição genética, como portadores do alelo APOE $\epsilon 4$ (MENESES et al., 2023; RIPHAGEN et al., 2020; GOYAL et al., 2023).

Neuroinflamação e ativação da microglia

Os resultados mostram que a infecção pelo SARS-CoV-2 provoca uma intensa resposta inflamatória no SNC, principalmente devido à ativação da microglia e pela liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-1 β e TNF- α (TWAROWSKI & HERBET, 2023). Esse processo é semelhante ao observado na fisiopatologia da DA, onde a microglia, ao tentar remover placas de beta-amiloide, começa a liberar mediadores inflamatórios que levam ao dano sináptico e neuronal, conforme ilustra a Figura 14 (KWON; KOH, 2020; FURMAN et al., 2023).

Figura 14 -Neuroinflamação induzida pelo SARS-CoV-2.



Fonte: DUVE; PETAKH; KAMYSHNYI (2024).

A análise dos estudos revelou que, além do HSV-1 e do EBV, o SARS-CoV-2 também pode causar inflamação persistente no SNC, criando um ambiente neurotóxico que favorece o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial (ITZHAKI; TABET, 2017; SPUDICH; NATH, 2022; NOURAEINEJAD, 2023; FURMAN et al., 2023). Essa resposta imunológica exagerada resulta na liberação contínua de citocinas, o que prejudica a plasticidade neuronal e agrava a morte celular (CORNELL et al., 2022).

Clough et al. (2021) propõem que o SARS-CoV-2 pode induzir a apoptose em células microgliais. Em experimentos com culturas celulares mostraram que a exposição à proteína Spike do vírus leva a um aumento de morte da microglia, reforçando a ideia de estudos anteriores que relataram uma diminuição dessas células na substância cinzenta do cérebro de pacientes que morreram devido a COVID-19. Como são as principais células de defesa do SNC, essa perda celular afeta a resposta imunológica, diminuindo a capacidade de controlar a tempestade de citocinas que é provocada pela infecção.

Dessa forma, nota-se uma considerável ligação entre as vias patológicas ativadas pelo SARS-CoV-2 e aqueles envolvidos no envelhecimento cerebral e na demência.

Disfunção da barreira hematoencefálica e neuroinvasão

Os estudos analisados indicam que o SARS-CoV-2 tem capacidade de atravessar a BHE, comprometendo sua integridade por mecanismos diretos e indiretos (ZHAO et al., 2020; ZHANG et al., 2021).

GRANHOLM, (2023) menciona que a tempestade de citocinas causada pela infecção por SARS-CoV-2 pode comprometer a BHE, permitindo a entrada de citocinas pró-inflamatórias do sangue na circulação cerebral. Esse efeito resulta da hiperativação do sistema imune mediado pela IL-1 β , que ao se ligar em receptores presentes nas células endoteliais, modifica a estrutura da BHE e permite a entrada de células inflamatórias para o tecido nervoso. A IL-1 β também afeta os neurônios, agravando a neuroinflamação e resultando em perda neuronal. Isso representa um dano indireto causado pela resposta inflamatória sistêmica, e não pela presença direta do vírus no cérebro.

Em uma análise *post-mortem* da substância cinzenta do cérebro de pacientes que tiveram a infecção grave por COVID-19 foram descobertas partículas virais de SARS-CoV-2, evidenciando a capacidade de neuroinvasão (PAJO et al., 2021). O vírus infecta células endoteliais do cérebro ao conectar sua proteína Spike ao receptor ECA2, que está presente na

superfície endotelial e neuronal (HOFFMANN et al., 2020; CHEN et al., 2021). Um estudo realizado por LINDSKOG et al. (2022) observou que a ECA2 estava mais ativa em células endoteliais do cérebro de pacientes com COVID-19, o estudo observou ainda que quanto maior era a expressão da ECA2 nas células, mais graves eram os sintomas neurológicos desses pacientes.

Essa interação, combinadas com a ação de proteases como TMPRSS2, também presentes no epitélio olfatório e neurônios, leva ao aumento da permeabilidade vascular, permitindo a passagem de citocinas e partículas virais para o tecido cerebral (ZHANG et al., 2021; MAYER; FISCHER, 2025).

Essa alteração na BHE aumenta a exposição do tecido neural a toxinas e inflamação, acelerando processos degenerativos, especialmente no hipocampo, área fundamental para a memória (CHEN et al., 2021; ZHAO; LUKIW, 2022). Além da via hematogênica (disseminação através da corrente sanguínea), o vírus pode entrar no SNC através do nervo olfatório, alcançando o bulbo olfatório e o sistema límbico. Isso explica sintomas como perda de olfato e alterações cognitivas em pacientes pós-COVID (BUTOWT; VON BARTHELD, 2020; BLOGS UNICAMP, 2021).

Alterações a proteínas beta-amiloide e tau

Vários dos estudos analisados mostram que o ambiente inflamatório causado pela COVID-19 favorece o acúmulo de beta-amiloide e a hiperfosforilação da proteína tau, que são dois marcadores clássicos da DA (LI et al., 2023; LAURENT et al., 2021). A liberação de citocinas pró-inflamatórias e o aumento do estresse oxidativo influenciam as enzimas responsáveis pela fosforilação de tau e diminuem a eficácia dos processos de eliminação da beta-amiloide (LEE et al., 2021; NIU et al., 2024). Esse desequilíbrio contribui para o surgimento de emaranhados neurofibrilares e placas senis, intensificando a degradação neuronal e o declínio cognitivo.

O alelo APOE ϵ 4 não só eleva a deposição de beta-amiloide, mas também altera a resposta inflamatória no cérebro e compromete a integridade da BHE, tornando o cérebro mais suscetível a infecções virais e neurodegeneração (PARHIZKAR; HOLTZMAN, 2022). Essa predisposição explica o motivo pelo qual pessoas com esse genótipo têm maior probabilidade de apresentar sintomas cognitivos após serem infectadas pelo SARS-CoV-2 (KUO et al., 2020; SERRANO-POZO; DAS; HYMAN, 2021).

Manifestações cognitivas e risco de demência pós-COVID-19

A literatura revisada sugere que pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 continuam a apresentar sintomas neurológicos persistentes após a fase aguda da doença, como confusão mental, déficit de atenção e perda de memória (NALBANDIAN et al., 2021; TYAGI et al., 2023). Pesquisas observacionais indicam que esses sintomas podem progredir para um declínio cognitivo, particularmente em pessoas idosas, o que pode elevar o risco de demência (MAYER; FISCHER, 2025).

Essas manifestações apoiam a ideia de que a infecção pode causar danos neurológicos duradouros, parecidos com os vistos nas fases iniciais da DA. Além disso, a infecção pode piorar a condição de pacientes que já apresentavam comprometimento e antecipar o surgimento de sintomas em pessoas suscetíveis (LI; BAI; HASHIKAWA, 2020).

A vacinação contra a COVID-19 se destaca como um fator de proteção significativo. Segundo Lilla et al. (2022), pessoas vacinadas têm uma menor ocorrência de complicações neurológicas, como encefalite e síndrome de Guillain-Barré. Isso indica que prevenir a infecção pode ajudar a diminuir os efeitos neurodegenerativos a longo prazo.

Os resultados indicam, do ponto de vista clínico, a necessidade de um acompanhamento neurológico mais extenso para pacientes que se recuperaram da COVID-19. Mayer (2024) destaca que a detecção precoce de alterações cognitivas por meio de exames de neuroimagem e avaliações neuropsicológicas pode facilitar intervenções preventivas e terapêuticas mais eficientes. Para tratar pacientes com fatores de risco genéticos ou manifestações cognitivas após infecção, é essencial a colaboração entre neurologistas, geneticistas e infectologistas.

De maneira geral, a infecção pelo SARS-CoV-2 apresenta diversos mecanismos fisiopatológicos em comum com a DA, como a ativação contínua da microglia, liberação de citocinas inflamatórias, comprometimento da BHE e acúmulo de proteínas neurotóxicas, contribuindo para o declínio cognitivo e surgimento de sintomas associados à demência. Apesar dos avanços observados, a literatura ainda apresenta limitações, uma vez que as pesquisas são baseadas em amostras pequenas ou modelos experimentais que analisam os efeitos cognitivos da infecção a longo prazo.

Esses achados indicam que o SARS-CoV-2 deve ser visto não só como um agente infeccioso respiratório, mas também como um possível catalisador de doenças neurodegenerativas, como a DA, especialmente em indivíduos com predisposição genética, como portadores do alelo APOE ϵ 4. A compreensão desses mecanismos reforça a importância

de políticas de vigilância neurológica, prevenção de infecções e estratégias de diagnóstico e tratamento que preservem a função cognitiva, minimizando a carga global das demências.

Nos últimos anos, vários pesquisadores têm se dedicado a compreender como a infecção pelo SARS-CoV-2 pode estar relacionado ao desenvolvimento ou à progressão da DA. Os estudos apontam que a infecção viral pode ser um fator potencialmente acelerador de processos neurodegenerativos, especialmente por meio da inflamação e de disfunção neuronal. A Tabela 1 apresenta os principais estudos que investigam essa relação, destacando os achados mais relevantes sobre a influência do vírus da COVID-19 na neurodegeneração associada ao Alzheimer.

Tabela 1 – Principais artigos que abordam a relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e a Doença de Alzheimer.

Autor/Ano	Título do Artigo	Principais Achados	Periódico / DOI
Fajloun, Z. et al. (2023)	COVID-19 and Alzheimer’s Disease: The Link Finally Established	Apresenta evidências recentes que firmam a relação entre COVID-19 e Alzheimer, destacando mecanismos inflamatórios, disfunção endotelial e neurodegeneração induzida pelo vírus.	Infectious Disorders - Drug Targets. DOI: 10.2174/1871526523666230529162633
Furman, S.; Green, K.; Lane, T. E. (2023)	COVID-19 and the impact on Alzheimer’s disease pathology	Analisa como a infecção pelo vírus pode agravar a patologia da DA por meio de inflamação sistêmica, disfunção vascular e acúmulo de proteínas neurotóxicas.	Journal of Neurochemistry. DOI: 10.1111/jnc.15985
Goyal, A. et al. (2023)	APOE4: A Culprit for the Vulnerability of COVID-19 in Alzheimer’s Patients	Relaciona o alelo APOE ε4 ao aumento da vulnerabilidade de pacientes com Alzheimer à COVID-19 e à piora dos sintomas cognitivos após a infecção.	Current Neurovascular Research. DOI: 10.2174/1567202620666230202140612
Mayer, M. G.; Fischer, T. (2025)	Shared mechanisms of blood-brain barrier dysfunction and neuroinflammation in COVID-19 and Alzheimer's disease	Analisa os mecanismos compartilhados de disfunção da BHE e neuroinflamação que contribuem para a progressão da DA pós-COVID-19.	American Journal of Pathology. DOI: 10.1016/j.ajpath.2025.03.011

Monllor, P. et al. (2023)	Multifactorial Causation of Alzheimer's Disease Due to COVID-19	Analisa a hipótese de que a infecção por SARS-CoV-2 pode induzir a DA por mecanismos combinados de inflamação, hipóxia e estresse oxidativo.	Journal of Alzheimer's Disease. DOI: 10.3233/JAD-230396
Nouraeinejad, A. (2023)	The Link Between COVID-19 and Alzheimer Disease Through Neuroinflammation	Apresenta a neuroinflamação como o elo central entre COVID-19 e Alzheimer, sugerindo que o vírus pode precipitar processos neurodegenerativos por ativação glial.	Clinical Medicine & Research. DOI: 10.3121/cmr.2023.1841
Rahman, M. A. et al. (2021)	Neurobiochemical Cross-talk Between COVID-19 and Alzheimer's Disease	Explora a interação neuroquímica entre COVID-19 e Alzheimer, apontando o papel de citocinas e estresse oxidativo no agravamento da DA.	Molecular Neurobiology. DOI: 10.1007/s12035-020-02177-w
Zhao, Y.; Lukiw, W. J. (2022)	SARS-CoV-2 Neuroinvasion, Inflammatory Neurodegeneration and Alzheimer's Disease	Avalia a neuroinvasão do SARS-CoV-2 e seus efeitos sobre a neurodegeneração e inflamação crônica, relacionando o vírus aos mecanismos da DA.	Frontiers in Cellular Neuroscience. DOI: 10.3389/fncel.2022.937961

Fonte: Elaborado pelo autor com base nos artigos selecionados.

5 CONCLUSÃO

Com base no estudo realizado, pode-se concluir que a DA é uma condição multifatorial, cujos mecanismos fisiopatológicos envolvem fatores genéticos e inflamatórios. As evidências de que o SARS-CoV-2 pode impactar diretamente o SNC, ultrapassando a BHE e interagindo com células neuronais e gliais através da ECA2, reforçam seu potencial de desencadear uma neurodegeneração. Observou-se que o vírus pode atuar como um agente desencadeador ou acelerador de processos neurodegenerativos, devido ao seu potencial neuroinvasor e à capacidade de provocar neuroinflamação, ativação microglial e acúmulo de proteínas beta-amiloide e tau hiperfosforilada, mecanismos característicos da DA.

Estudos apontam que indivíduos portadores do alelo APOE ϵ 4 apresentam maior vulnerabilidade tanto à infecção pelo vírus quanto à progressão da DA, uma vez que esse alelo influencia a permeabilidade da barreira e a resposta inflamatória cerebral. Assim, a COVID-19 pode ser vista não só como uma doença respiratória, mas também como um possível risco para o desenvolvimento ou agravamento de doenças neurodegenerativas, principalmente em indivíduos com predisposição.

Dessa forma, destaca-se a importância de estratégias de prevenção, como a vacinação e o acompanhamento de pacientes pós-COVID, além de estudos mais aprofundados que esclareçam todos os mecanismos pelos quais o SARS-CoV-2 influencia a neurodegeneração associada à DA.

REFERÊNCIAS

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **ADI - Alois Alzheimer**. Disponível em: <<https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/types-of-dementia/alzheimers-disease/alois-alzheimer/>>.

ANINDIT CHHIBBER; ZHAO, L. **ER β and ApoE isoforms interact to regulate BDNF–5-HT2A signaling and synaptic function in the female brain**. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 9, n. 1, 21 set. 2017. DOI: 10.1186/s13195-017-0305-3.

ASHIZAWA, T. et al. **Impact of the Severity of Alzheimer's Disease on the Quality of Life, Activities of Daily Living, and Caregiving Costs for Institutionalized Patients on Anti-Alzheimer Medications in Japan**. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 81, n. 1, p. 367–374, 2021. DOI: 10.3233/JAD-201514.

ASSAL, F. **History of Dementia**. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, v. 44, n. 44, p. 118–126, 2019. DOI: 10.1159/000494959.

BILINSKA, K. et al. **Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age**. *ACS Chemical Neuroscience*, 7 maio 2020. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00210

BLOGS UNICAMP. **Como o vírus SARS-CoV-2 chega no cérebro? - Especial COVID-19 | Blogs Unicamp**. Disponível em: <<https://www.blogs.unicamp.br/covid-19/como-o-virus-sars-cov-2-chega-no-cerebro/>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório Nacional sobre a Demência estima que cerca de 8,5% da população idosa convive com a doença**. *Brasília*, 18 set. 2024. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/setembro/relatorio-nacional-sobre-a-demencia-estima-que-cerca-de-8-5-da-populacao-idosa-convive-com-a-doenca>.

BUTOWT, RAFAL; VON BARTHELD, CHRISTOPHER S. **Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection**. *The Neuroscientist*, v. 27, n. 6, p. 582–603, 2021. DOI: 10.1177/1073858420956905.

CAIRE, M. J.; VARACALLO, M.; REDDY, V. **Physiology, Synapse**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526047/>>.

CHEN, R. et al. **The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in Human and Mouse Brains**. *Frontiers in Neurology*, 2021. DOI: 10.3389/fneur.2020.573095.

CHEN, S. et al. **The global macroeconomic burden of Alzheimer's disease and other dementias: estimates and projections for 152 countries or territories.** *The Lancet Global Health*, v. 12, n. 9, p. e1534–e1543, 1 set. 2024. DOI: 10.1016/S2214-109X(24)00264-X

CHEN, X., TOUEG, T. N., HARRISON, T. M., BAKER, S. L., & JAGUST, W. J. (2024). **Regional Tau Deposition Reflects Different Pathways of Subsequent Neurodegeneration and Memory Decline in Cognitively Normal Older Adults.** *Annals of Neurology*, 95(2), 249–259. DOI: 10.1002/ana.26813.

CLOUGH, E. et al. **Mitochondrial Dynamics in SARS-COV2 Spike Protein Treated Human Microglia: Implications for Neuro-COVID.** *Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, v. 16, n. 4, p. 770–784, 1 dez. 2021. DOI: 10.1007/s11481-021-10015-6.

CORNELL, J. et al. **Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory.** *Neural Regeneration Research*, v. 17, n. 4, p. 705–716, 1 abr. 2022. DOI: 10.4103/1673-5374.322423.

DIAS, D. et al. **From Genetics to Neuroinflammation: The Impact of ApoE4 on Microglial Function in Alzheimer's Disease.** *Cells*, v. 14, n. 4, p. 243, jul. 2025. DOI: doi.org/10.3390/cells14040243.

DONG, LILING et al. **PSEN2 mutation spectrum and novel functionally validated mutations in Alzheimer's disease: data from PUMCH dementia cohort.** *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 87, n. 1, p. 381-390, 2022. DOI: 10.3233/JAD-220194.

DRAPER, E. **Neurodegenerative Disease: Uncovering the Ocular Connection.** Disponível em: <<https://www.reviewofoptometry.com/article/neurodegenerative-disease-uncovering-the-ocular-connection>>.

DUJARDIN, S.; HYMAN, B. T. **Tau Prion-Like Propagation: State of the Art and Current Challenges.** *Advances in Experimental Medicine and Biology*, p. 305–325, 2019. DOI: 10.1007/978-981-32-9358-8_23.

DUVE, K.; PETAKH, P.; KAMYSHNYI, O. **COVID-19-associated encephalopathy: connection between neuroinflammation and microbiota-gut-brain axis.** *Frontiers in Microbiology*, v. 15, 28 maio 2024. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1406874.

FAJLOUN, Z., WU, Y., CAO, Z., KOVACIC, H., & SABATIER, J. M. (2023). **COVID-19 and Alzheimer's Disease: The Link Finally Established.** In *Infectious Disorders -*

Drug Targets (Vol. 23, Issue 7, pp. 14–16). Bentham Science Publishers. DOI: 10.2174/1871526523666230529162633.

FALCO, A. D. et al. **Alzheimer's disease: Etiological hypotheses and treatment perspectives.** *Química Nova*, v. 39, n. 1, 2015. DOI: 10.5935/0100-4042.20150152.

FURMAN, S., GREEN, K., & LANE, T. E. (2023). **COVID-19 and the impact on Alzheimer's disease pathology.** In *Journal of Neurochemistry*. John Wiley and Sons Inc. DOI: 10.1111/jnc.15985.

GASMI, AMIN; TIPPAIROTE, TORSACK; MUJAWDIY A, PAVAN KUMAR; GASMI BENAHMED, ASMA; MENZEL, ALAIN; DADAR, MARYAM; BJØRKLUND, GEIR. **Neurological Involvements of SARS-CoV2 Infection.** *Molecular Neurobiology*, v. 58, n. 3, p. 944-949, 2021. DOI: 10.1007/s12035-020-02070-6.

GEIGENMÜLLER, J. N. et al. **The relationship between adult hippocampal neurogenesis and cognitive impairment in Alzheimer's disease.** *Alzheimer's & Dementia*, 2024. DOI: 10.1002/alz.14179.

GOEL, P. et al. **Neuronal Cell Death Mechanisms in Alzheimer's disease: an Insight.** *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 15, 25 ago. 2022. DOI: 10.3389/fnmol.2022.937133.

GOYAL, A. et al. **APOE4: A Culprit for the Vulnerability of COVID-19 in Alzheimer's Patients.** *Current neurovascular research*, v. 20, n. 1, p. 162–169, 2023. DOI: 10.2174/1567202620666230202140612.

GRANHOLM, A. **Long-Term Effects of SARS-CoV-2 in the Brain: Clinical Consequences and Molecular Mechanisms.** *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 9, p. 3190–3190, 28 abr. 2023. DOI: 10.3390/jcm12093190.

GUAN, W., NI, Z., HU, Y., LIANG, W., OU, C., HE, J., LIU, L., SHAN, H., LEI, C., HUI, D. S. C., DU, B., LI, L., ZENG, G., YUEN, K.-Y., CHEN, R., TANG, C., WANG, T., CHEN, P., XHANG, J., ... ZHONG, N. (2020). **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

GUPTA, A. et al. **Alzheimer's disease biomarker burden in primary motor cortices is associated with poorer dexterity performance.** 2024. DOI: 10.1002/alz.13899.

GUYTON, ARTHUR C.; HALL, JOHN E. **Tratado de fisiologia médica.** 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HOFFMANN, M., KLEINE-WEBER, H., SCHROEDER, S., KRÜGER, N., HERRLER, T., ERICHSEN, S., SCHIERGENS, T. S., HERRLER, G., WU, N. H., NITSCHKE, A., MÜLLER, M. A., DROSTEN, C., & PÖHLMANN, S. (2020). **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** *Cell*, 181(2), 271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

HUSAIN, M. A.; LAURENT, B.; PLOURDE, M. **APOE and Alzheimer's Disease: From Lipid Transport to Physiopathology and Therapeutics.** *Frontiers in Neuroscience*, v. 15, 17 fev. 2021. DOI: 10.3389/fnins.2021.630502.

ITZHAKI, R. F.; TABET, N. **Herpes simplex encephalitis and Alzheimer's disease: Is there a link?** *Journal of the Neurological Sciences*, v. 380, p. 20–21, 29 jun. 2017. DOI: 10.1016/j.jns.2017.06.046.

JACK, C. R. et al. **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 14, n. 4, p. 535-562, 2018. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.

KIM, JINHEE et al. **Motor symptoms in early- versus late-onset Alzheimer's disease.** *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 91, n. 1, p. 345–354, 2023. DOI: 10.3233/JAD-220745.

KINNEY, J. W. et al. **Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease.** *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 4, n. 1, p. 575–590, 2018. DOI: 10.1016/j.trci.2018.06.014.

KUO, C. L.; CARRERO, J. J.; CHEN, M.-H.; et al. **APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort.** *The Journals of Gerontology: Series A*, v. 75, n. 11, p. 2231-2242, 2020. DOI: 10.1093/gerona/glaa131.

KWON, H. S.; KOH, S.-H. **Neuroinflammation in Neurodegenerative disorders: the Roles of Microglia and Astrocytes.** *Translational Neurodegeneration*, v. 9, n. 1, 26 nov. 2020.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. **Alzheimer's disease.** *European Journal of Neurology*, v. 25, n. 1, p. 59–70, 19 out. 2017. DOI: 10.1111/ene.13439.

LANOISÉLÉE, C. M. et al. **APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer's disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases.** *PLoS Medicine*, v. 14, n. 3, p. 1-16, 2017. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002270.

LEE, H. N.; JEONG, M. S.; JANG, S. B. **Molecular Characteristics of Amyloid Precursor Protein (APP) and Its Effects in Cancer.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 9, p. 4999, 1 jan. 2021. DOI: 10.3390/ijms22094999.

LEVINE, K. S. et al. **Virus exposure and neurodegenerative disease risk across national biobanks.** *Neuron*, v. 111, n. 7, p. 1086-1093.e2, 2023. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.12.029.

LI, K. et al. **The Prevalence of Alzheimer's Disease in China: A Systematic Review and Meta-analysis.** *Iranian Journal of Public Health*, v. 47, n. 11, p. 1615, nov. 2018. PMCID: PMC6294855.

LI, W. et al. **Alzheimer's disease and COVID-19: Interactions, intrinsic linkages, and the role of immunoinflammatory responses in this process.** *Frontiers in immunology*, v. 14, 9 fev. 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1120495.

LI, YAN-CHAO; BAI, WAN-ZHU; HASHIKAWA, TSUTOMU. **The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients.** *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 6, p. 552-555, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25728.

LILLA, JOSÉ A.C.; AMARAL, AMANDA CAPELLARI; TRANCHESI, REGINA APARECIDA MEDEIROS; MANSUR, NACIME SALOMÃO; LARANJEIRA, RONALDO; MEDEIROS, EDUARDO ALEXANDRINO SERVOLO. **Impacto da vacinação e das medidas de prevenção para COVID-19 em trabalhadores da área da saúde de 12 hospitais do Estado de São Paulo.** *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, suplemento 1, p. 101797, 2022. DOI: 10.1016/j.bjid.2021.101797.

LINDSKOG, C. et al. **Protein Expression Profile of ACE2 in the Normal and COVID-19-Affected Human Brain.** *Journal of Proteome Research*, v. 21, n. 9, p. 2137–2145, 2 set. 2022. DOI: 10.1021/acs.jproteome.2c00184

MANK, A. et al. **A longitudinal study on quality of life along the spectrum of Alzheimer's disease.** *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 14, n. 1, 15 set. 2022. DOI: 10.1186/s13195-022-01075-8.

MARCOCCI, M. E. et al. **Herpes Simplex Virus-1 in the Brain: The Dark Side of a Sneaky Infection.** *Trends in Microbiology*, v. 28, n. 10, p. 808–820, 1 out. 2020. DOI: 10.1016/j.tim.2020.03.003.

MAYER, MICHAEL G.; FISCHER, Tracy. **Shared mechanisms of blood-brain barrier dysfunction and neuroinflammation in COVID-19 and Alzheimer's disease.** *American*

Journal of Pathology, v. 195, n. 4, p. 799-811, abr. 2025. DOI: 10.1016/j.ajpath.2025.03.011.

MONLLOR, P. et al. **Multifactorial Causation of Alzheimer's Disease Due to COVID-19.** *Journal of Alzheimer's disease JAD*, v. 96, n. 4, p. 1399–1409, 2023. DOI: 10.3233/JAD-230396.

NALBANDIAN, Ani et al. **Post-acute COVID-19 syndrome.** *Nature Medicine*, v. 27, n. 4, p. 601-615, 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.

NANDI, A. et al. **Cost of care for Alzheimer's disease and related dementias in the United States: 2016 to 2060.** *npj Aging*, v. 10, n. 1, p. 1–8, 8 fev. 2024. DOI: 10.1038/s41514-024-00136-6.

NATIONAL INSTITUTE ON AGING. **Alzheimer's Disease Genetics Fact Sheet.** Disponível em: <<https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-causes-and-risk-factors/alzheimers-disease-genetics-fact-sheet>>.

NICHOLS, E. et al. GBD 2019 DEMENTIA FORECASTING COLLABORATORS **Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050.** *The Lancet Public Health*, v. 7, n. 2, p. e105–e125, 2022. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.

NIU, H. et al. **Prevalencia E Incidencia De La Enfermedad De Alzheimer En Europa: Metaanálisis.** *Neurología*, v. 32, n. 8, p. 523–532, 1 out. 2017. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.02.016.

NIU, Z. et al. **Aggregation mechanisms and molecular structures of amyloid- β in Alzheimer's disease.** *Chemistry - A European Journal*, 18 jun. 2024. DOI: 10.1002/chem.202400277.

NOURAEINEJAD, A. **The Link Between COVID-19 and Alzheimer Disease Through Neuroinflammation.** *Clinical Medicine & Research*, v. 21, n. 3, p. 119–121, set. 2023. DOI: 10.3121/cmr.2023.1841.

OROBETS, K. S.; KARAMYSHEV, A. L. **Amyloid Precursor Protein and Alzheimer's Disease.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 19, p. 14794–14794, 30 set. 2023. PMID: 37834241.

PAJO, A. T. et al. **Neuropathologic findings of patients with COVID-19: a systematic review.** *Neurological Sciences*, p. 1–12, 22 jan. 2021. DOI: 10.1007/s10072-021-05068-7

PANTEL, J. **Alzheimer-Demenz von Auguste Deter bis heute.** *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, v. 50, n. 7, p. 576–587, 18 set. 2017. DOI: 10.1007/s00391-017-1307-2.

PARHIZKAR, S.; HOLTZMAN, D. M. **APOE mediated neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease.** *Seminars in Immunology*, p. 101594, fev. 2022. DOI: 10.1016/j.smim.2022.101594.

PATTANAIK, Amrita; BHANDARKAR, Sushma; LODHA, Lonika; MARATE, Srilatha. **SARS-CoV-2 and the nervous system: current perspectives.** *Archives of Virology*, [S. l.], v. 168, n. 7, p. 199, 2023. DOI: 10.1007/s00705-023-05801-x.

PIEKUT, T., HURLA, M., BANASZEK, N., SZEJN, P., DORSZEWSKA, J., KOZUBSKI, W., & PRENDECKI, M. (2022). **Infectious agents and Alzheimer's disease.** In *Journal of Integrative Neuroscience* (Vol. 21, Issue 2). IMR Press Limited. DOI: 10.31083/j.jin2102073.

RAHMAN, M. A., ISLAM, K., RAHMAN, S., & ALAMIN, M. (2021). **Neurobiochemical Cross-talk Between COVID-19 and Alzheimer's Disease.** DOI: 10.1007/s12035-020-02177-w.

RIBEIRO, H. F.; DOS SANTOS, J. S. F.; DE SOUZA, J. N. **Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas.** *Revista de Neuro-Psiquiatria*, v. 84, n. 2, p. 113–127, 9 ago. 2021. DOI: 10.20453/rnp.v84i2.3998

RIPHAGEN, J. M. et al. **Linking APOE-ε4, blood-brain barrier dysfunction, and inflammation to Alzheimer's pathology.** *Neurobiology of Aging*, v. 85, p. 96–103, jan. 2020. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.020.

ROSTAGNO, A. A. **Pathogenesis of Alzheimer's Disease.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 1, p. 107, 21 dez. 2022. DOI: 10.3390/ijms24010107.

SAEID SAFIRI et al. **Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges.** *Frontiers in Medicine*, v. 11, n. 11, 16 dez. 2024. DOI: 10.3389/fmed.2024.1474043.

SAREH KAKAVANDI et al. **Structural and non-structural proteins in SARS-CoV-2: potential aspects to COVID-19 treatment or prevention of progression of related**

diseases. *Cell Communication and Signaling*, v. 21, n. 1, 15 maio 2023. DOI: 10.1186/s12964-023-01104-5.

SCHREINER, T. et al. **New insights on the link between Epstein-Barr virus infection and cognitive decline in neurodegenerative diseases (Review).** *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 28, n. 5, 30 ago. 2024. DOI: 10.3892/etm.2024.12702.

SERRANO-POZO, ALBERTO; DAS, SUDESHNA; HYMAN, BRADLEY T. **APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches.** *Lancet Neurology*, v. 20, n. 3, p. 168–179, 2021. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30412-9.

SHANG, J. et al. **Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 117, n. 21, p. 11727-11734, 2020. DOI: 10.1073/pnas.2003138117.

SILVA, M. V. F. et al. **Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures.** *Journal of Biomedical Science*, v. 26, n. 1, 9 maio 2019. DOI:10.1186/s12929-019-0524-y.

SORIA LOPEZ, J. A., GONZÁLEZ, H. M., & LÉGER, G. C. (2019). **Alzheimer's disease.** In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 167, pp. 231–255). Elsevier B.V. DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3.

SPUDICH, S.; NATH, A. **Nervous system consequences of COVID-19.** *Science*, v. 375, n. 6578, p. 267–269, 21 jan. 2022. DOI: 10.1126/science.abm2052.

SUBRAMANIAN, J.; SAVAGE, J. C.; TREMBLAY, M.-È. **Synaptic Loss in Alzheimer's Disease: Mechanistic Insights Provided by Two-Photon in vivo Imaging of Transgenic Mouse Models.** *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 14, 17 dez. 2020. DOI: 10.3389/fncel.2020.592607.

TAHAMI MONFARED, A. A. et al. **Assessing Quality of Life, Economic Burden, and Independence Across the Alzheimer's Disease Continuum Using Patient-Caregiver Dyad Surveys.** *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, v. 99, n. 1, p. 191–206, 2024. DOI: 10.3233/JAD-231259.

THEOHARIDES, T. C. **Could SARS-CoV-2 Spike Protein Be Responsible for Long-COVID Syndrome?** *Molecular Neurobiology*, 13 jan. 2022. DOI: 10.1007/s12035-021-02696-0.

TWAROWSKI, B., & HERBET, M. (2023). **Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease—Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review.** In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). DOI: 10.3390/ijms24076518.

TYAGI, KRITIKA et al. **Manifestações neurológicas do SARS-CoV-2: complexidade, mecanismo e distúrbios associados.** *Frontiers in Neurology*, v. 14, p. 118, 2023. DOI: 10.1186/s40001-023-01293-2.

V'KOVSKI, P. et al. **Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2.** *Nature Reviews Microbiology*, v. 19, n. 3, p. 155-170, 2021. DOI: 10.1038/s41579-020-00468-6.

VALENCIA-OLVERA, A. C. et al. **Role of estrogen in women's Alzheimer's disease risk as modified by APOE.** *Journal of Neuroendocrinology*, v. 35, n. 2, 24 nov. 2022. DOI: 10.1111/jne.13209.

VILLAREJO-GALENDE, A. et al. **Quality of Life and the Experience of Living with Early-Stage Alzheimer's Disease.** *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 90, n. 2, p. 719–726, 8 nov. 2022. DOI: 10.3233/JAD-220696.

WIERSINGA, W. J., RHODES, A., CHENG, A. C., PEACOCK, S. J., & PRESCOTT, H. C. (2020). **Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review.** In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 324, Issue 8, pp. 782–793). American Medical Association. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.

WINBLAD, B. et al. **Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society.** *The Lancet. Neurology*, v. 15, n. 5, p. 455–532, 2016. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus disease (COVID-19) pandemic.** Disponível em: <<https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>>.

YAMADA, K. Extracellular Tau and Its Potential Role in the Propagation of Tau Pathology. *Frontiers in Neuroscience*, v. 11, 29 nov. 2017. DOI: 10.3389/fnins.2017.00667

YAMAZAKI, Y. et al. **Apolipoprotein E as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease: A Review of Basic Research and Clinical Evidence.** *CNS Drugs*, v. 30, n. 9, p. 773–789, 21 jun. 2016. DOI: 10.1007/s40263-016-0361-4.

YANG, H. D. et al. **History of Alzheimer's Disease.** *Dementia and Neurocognitive Disorders*, v. 15, n. 4, p. 115–121, 31 dez. 2016. DOI: 10.12779/dnd.2016.15.4.115.

YUN, J. et al. **Estrogen deficiency exacerbates A β -induced memory impairment through enhancement of neuroinflammation, amyloidogenesis and NF- κ B activation in ovariectomized mice.** *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 73, p. 282–293, out. 2018. DOI: 10.1186/s13195-017-0305-3.

ZHANG, L. et al. **SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration.** 2021. DOI: 10.1038/s41392-021-00719-9.

ZHAO, Y., ZHAO, Z., WANG, Y., ZHOU, Y., MA, Y., & ZUO, W. (2020). **Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2.** DOI: 10.1164/rccm.202001-0179LE.

ZHAO, YUHAI; LUKIW, WALTER J. **SARS-CoV-2 Neuroinvasion, Inflammatory Neurodegeneration and Alzheimer's Disease.** *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 16, p. 937961, 17 jun. 2022. DOI: 10.3389/fncel.2022.937961.

ZHU, N., ZHANG, D., WANG, W., LI, X., YANG, B., SONG, J., ZHAO, X., HUANG, B., SHI, W., LU, R., NIU, P., ZHAN, F., MA, X., WANG, D., XU, W., WU, G., GAO, G. F., & TAN, W. (2020). **A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.** *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.