

A CORRELAÇÃO DO GENE APOE EM PACIENTES COM PERDA DE MEMÓRIA PROGRESSIVA PÓS CONTAMINAÇÃO POR COVID-19

THE CORRELATION OF THE APOE GENE IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE MEMORY LOSS AFTER COVID-19 CONTAMINATION

João Pedro do Valle Varela¹

Andrezza Ferraço Perim²

Bruno de Figueiredo Moutinho³

Giselle Chebabe de Azevedo⁴

Jacquelline Machado Pinto Nader⁵

Beatriz Merçon Leal Reis⁶

Eduarda Ferro Firme Pina⁷

Elisa Spinassé Del Caro⁸

Breno Abreu Almeida⁹

1 Graduando no Curso de Medicina pela Faculdade Metropolitana São Carlos, Bom Jesus do Itabapoana – RJ, Brasil

2 Graduanda no Curso de Medicina pela Faculdade Multivix, Vitória – ES, Brasil.

3 Graduando no Curso de Medicina pela Faculdade Metropolitana São Carlos, Bom Jesus do Itabapoana – RJ, Brasil

4 Graduanda no Curso de Medicina pela Faculdade Metropolitana São Carlos, Bom Jesus do Itabapoana – RJ, Brasil.

5 Graduanda no Curso de Medicina pela Faculdade Metropolitana São Carlos, Bom Jesus do Itabapoana – RJ, Brasil

6 Graduando no Curso de Medicina pela Universidade Vila Velha, Vila Velha – ES, Brasil.

7 Graduanda no Curso de Medicina pela Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória – ES, Brasil.

8 Graduanda no Curso de Medicina pela Universidade do Espírito Santo, Colatina – RJ, Brasil.

9 Graduando no Curso de Medicina pela Faculdade Metropolitana São Carlos, Bom Jesus do Itabapoana – RJ, Brasil



Resumo: A perda de memória progressiva é uma das sequelas neurológicas relatadas em pacientes que se recuperaram da COVID-19. O gene APOE, que codifica a apolipoproteína E, tem sido associado a distúrbios neurodegenerativos e pode desempenhar um papel na vulnerabilidade de certos indivíduos a danos cerebrais causados pela infecção pelo coronavírus. Compreender essa correlação pode fornecer insights importantes para o tratamento e acompanhamento de pacientes pós-COVID-19. Os objetivos do trabalho são investigar a associação entre o gene APOE e a perda de memória progressiva em pacientes pós-COVID-19, avaliar se a presença de determinadas variantes do gene APOE está relacionada a um maior risco de desenvolver perda de memória progressiva após a infecção, identificar possíveis mecanismos pelos quais o gene APOE pode influenciar a vulnerabilidade à perda de memória em pacientes com história de COVID-19. A metodologia em questão trata-se de uma revisão bibliográfica, com método narrativo e exploratório, utilizando as bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar, utilizando os descritores em ciências da saúde “Gene ApoE e Covid-19”, “Covid-19 e Genética”, “Covid-19 e Doença de Alzheimer” e “Covid-19 e Perda de Memória”, gerando um total de 78 artigos, sendo selecionados 11 trabalhos para a confecção deste. Além disso, foram traçadas perguntas norteadoras, além do uso de critérios de inclusão e exclusão para melhor desempenho. Estudos têm sugerido que portadores da variante genética APOE4 têm maior risco de desenvolver doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Essa variante também pode estar associada a um risco aumentado de danos cerebrais em pacientes com COVID-19. A presença do gene APOE4 pode influenciar a resposta inflamatória e a regeneração neuronal após a infecção, contribuindo para a perda de memória progressiva. Além disso, a gravidade da infecção por COVID-19 e a presença de complicações neurológicas durante a doença podem afetar o risco de desenvolver perda de memória progressiva em pacientes pós-COVID-19. Fatores como idade, comorbidades e resposta imunológica também podem

10 Preceptor e Docente pelo Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos, Bom Jesus do Itabapoana – RJ, Brasil



desempenhar um papel nessa correlação. A correlação entre o gene APOE e perda de memória progressiva em pacientes pós-COVID-19 destaca a importância de estudos genéticos e clínicos para identificar indivíduos com maior risco de desenvolver sequelas neurológicas após a infecção. O entendimento dos mecanismos subjacentes a essa correlação pode levar ao desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes para esses pacientes.

Palavras-chave: COVID-19; Perda de Memória; Mutação; Doença de Alzheimer e Saúde Pública.

Abstract: Progressive memory loss is one of the neurological sequelae reported in patients who have recovered from COVID-19. The APOE gene, which encodes apolipoprotein E, has been associated with neurodegenerative disorders and may play a role in the vulnerability of certain individuals to brain damage caused by coronavirus infection. Understanding this correlation can provide important insights for the treatment and follow-up of post-COVID-19 patients. The objectives of this study are to investigate the association between the APOE gene and progressive memory loss in post-COVID-19 patients, to assess whether the presence of certain APOE gene variants is related to a higher risk of developing progressive memory loss after infection, and to identify possible mechanisms by which the APOE gene may influence vulnerability to memory loss in patients with a history of COVID-19. The methodology in question is a bibliographic review, with a narrative and exploratory method, using the PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar databases, using the health sciences descriptors “ApoE Gene and Covid-19”, “Covid-19 and Genetics”, “Covid-19 and Alzheimer’s Disease” and “Covid-19 and Memory Loss”, generating a total of 78 articles, 11 of which were selected for this study. In addition, guiding questions were outlined, as well as the use of inclusion and exclusion criteria for better performance. Studies have suggested that carriers of the APOE4 genetic variant have a higher risk of developing neurodegenerative diseases, such as Alzheimer’s disease. This variant may also be associated with an increased risk of brain damage in COVID-19 patients. The presence of the APOE4



gene may influence the inflammatory response and neuronal regeneration after infection, contributing to progressive memory loss. In addition, the severity of the COVID-19 infection and the presence of neurological complications during the disease may affect the risk of developing progressive memory loss in post-COVID-19 patients. Factors such as age, comorbidities and immune response may also play a role in this correlation. The correlation between the APOE gene and progressive memory loss in post-COVID-19 patients highlights the importance of genetic and clinical studies to identify individuals at greater risk of developing neurological sequelae after infection. Understanding the mechanisms underlying this correlation could lead to the development of more effective prevention and treatment strategies for these patients.

Keywords: COVID-19; Memory Loss; Mutation; Alzheimer's Disease and Public Health.

INTRODUÇÃO

A relação entre a perda de memória progressiva e o gene APOE em pacientes que tiveram Covid-19 é um tema de crescente interesse e relevância na comunidade científica. O gene APOE, localizado no cromossomo 19 humano, está associado à produção de uma proteína chamada apolipoproteína E, que desempenha um papel crucial no transporte e metabolismo de lipídios no cérebro. Estudos têm mostrado que variações genéticas no gene APOE podem influenciar o risco de desenvolver doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (CDC e FDA, 2020).

A infecção pelo coronavírus SARS-CoV-2 tem sido associada a uma variedade de sintomas neurológicos e psiquiátricos, incluindo perda de memória e comprometimento cognitivo. A compreensão da interação entre a infecção por Covid-19, o gene APOE e a perda de memória pode fornecer insights importantes sobre os mecanismos subjacentes a esses sintomas e ajudar no desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes (CIACCIO et al., 2021).



Neste contexto, esta revisão bibliográfica busca analisar a correlação entre o gene APOE e a perda de memória progressiva em pacientes pós-contaminação por Covid-19, destacando as implicações clínicas e terapêuticas dessa relação. A infecção por Covid-19 tem sido associada a uma série de complicações neurológicas, incluindo encefalopatia, acidente vascular cerebral e síndrome de Guillain-Barré, levantando preocupações sobre os efeitos a longo prazo do vírus no cérebro. A perda de memória progressiva é um dos sintomas neurológicos relatados por alguns pacientes após a recuperação da infecção aguda. Nesse contexto, a investigação do papel do gene APOE nesse cenário ganha relevância, dado seu envolvimento em processos neuroinflamatórios, neuroproteção e regulação do metabolismo lipídico no cérebro (CORDEIRO et al., 2007).

Estudos anteriores já demonstraram que portadores da variante genética APOE ϵ 4 têm um risco aumentado de desenvolver doença de Alzheimer e outras formas de comprometimento cognitivo. A presença dessa variante pode estar associada a uma resposta inflamatória exacerbada e a uma maior vulnerabilidade a danos neuronais. Portanto, é plausível que pacientes com essa variante genética tenham um risco aumentado de desenvolver perda de memória progressiva após a infecção por Covid-19, devido a possíveis interações entre o vírus e o sistema nervoso central, influenciadas pela genética do hospedeiro (DOUAUD et al., 2022).

Além disso, a relação entre o gene APOE e a resposta imune do hospedeiro ao vírus também é digna de investigação, uma vez que a variante ϵ 4 do gene APOE tem sido associada a uma resposta imunológica menos eficaz em outras condições. Compreender como essa variante genética pode modular a resposta inflamatória e imune à infecção por Covid-19 pode fornecer insights valiosos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas e direcionadas a pacientes com maior risco de desenvolver complicações neurológicas após a infecção (ELKIND et al., 2021).

Os objetivos do trabalho são investigar a associação entre o gene APOE e a perda de memória progressiva em pacientes pós-COVID-19, avaliar se a presença de determinadas variantes do gene APOE está relacionada a um maior risco de desenvolver perda de memória progressiva após a infecção,



identificar possíveis mecanismos pelos quais o gene APOE pode influenciar a vulnerabilidade à perda de memória em pacientes com história de COVID-19.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica, com método narrativo e exploratório, utilizando as bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar, utilizando os descritores em ciências da saúde “Gene ApoE e Covid-19”, “Covid-19 e Genética”, “Covid-19 e Doença de Alzheimer” e “Covid-19 e Perda de Memória”, gerando um total de 78 artigos, sendo selecionados 11 trabalhos para a confecção deste. Além disso, foram traçadas perguntas norteadoras, além do uso de critérios de inclusão e exclusão para melhor desempenho.

Com isso, as perguntas norteadoras do trabalho foram:

1. Há evidências de que a COVID-19 aumenta o risco de desenvolvimento ou progressão da doença de Alzheimer?
2. Quais são os mecanismos patológicos subjacentes à relação entre COVID-19 e doença de Alzheimer?
3. Existe uma correlação com perda de memória e COVID-19?

Além disso, os critérios de inclusão e exclusão foram relatados, sendo eles os de inclusão:

1. Estudos que investigam as manifestações neurológicas da COVID-19, incluindo complicações neurológicas agudas e crônicas;
2. Pesquisas que abordam especificamente a relação entre COVID-19 e doença de Alzheimer;
3. A presença do gene ApoE em pessoas com Doença de Alzheimer e perda de memória pós infecção por COVID-19
4. Estudos longitudinais, transversais, de caso-controle e revisões sistemáticas;



E os de exclusão:

1. Estudos que não se concentram na relação entre COVID-19;
2. Relatos de caso isolados sem uma análise mais abrangente;
3. Estudos sem revisão por pares ou de qualidade metodológica inadequada.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O gene APOE desempenha um papel crucial no transporte e metabolismo de lipídios no cérebro, com três alelos principais: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. O alelo $\epsilon 4$ é considerado um fator de risco genético para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Estudos têm investigado a relação entre o alelo $\epsilon 4$ e a gravidade da infecção por Covid-19, sugerindo que portadores desse alelo podem ter maior probabilidade de desenvolver formas graves da doença (RIEDEL, BRANDALYN, THOMPSON e BRINTON, 2016).

A Covid-19 também tem sido associada a uma série de manifestações neurológicas, incluindo encefalopatia, acidente vascular cerebral e comprometimento cognitivo. A perda de memória progressiva observada em alguns pacientes após a recuperação da Covid-19 é um campo de pesquisa em crescimento. A relação entre a infecção viral, o gene APOE e o desenvolvimento de sintomas neurológicos de longo prazo, como a perda de memória, ainda não está totalmente esclarecida (SAFIEH, KORCZYN e MICHAELSON, 2017).

É importante considerar os fatores sociais e raciais que podem influenciar a suscetibilidade à infecção por Covid-19 e o impacto neurológico subsequente. Mulheres negras, por exemplo, têm sido desproporcionalmente afetadas pela Covid-19 e podem enfrentar desafios adicionais no acesso ao cuidado e tratamento adequados (SERENIKII, 2008).

A compreensão da relação entre o gene APOE, a Covid-19 e a perda de memória pode ajudar



a orientar abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas para esses pacientes. Estratégias de prevenção e tratamento da perda de memória progressiva em pacientes pós-contaminação por Covid-19 são fundamentais para melhorar o manejo clínico e os resultados para os pacientes (SERIPA et al., 2007).

É importante destacar que a perda de memória pós-contaminação por Covid-19 pode ser resultado de uma combinação de fatores, incluindo o impacto direto do vírus no sistema nervoso central, resposta inflamatória sistêmica e alterações na coagulação sanguínea, entre outros. A presença do gene APOE $\epsilon 4$ pode predispor os indivíduos a uma resposta inflamatória exacerbada, o que poderia contribuir para a manifestação de sintomas neurológicos mais graves (SERIPA et al., 2011).

Estudos têm demonstrado que o gene APOE $\epsilon 4$ está associado a um maior risco de comprometimento cognitivo e demência em diversas condições neurológicas. A presença desse alelo em pacientes que desenvolvem perda de memória pós-Covid-19 pode indicar um maior risco de progressão para quadros mais severos de comprometimento cognitivo. Além disso, a interação entre o gene APOE e outros fatores genéticos e ambientais ainda não está totalmente esclarecida e requer mais investigação (SERENIKII, 2008).

A avaliação do gene APOE em pacientes que apresentam perda de memória após a Covid-19 pode ter implicações significativas para o manejo clínico desses indivíduos. A identificação de portadores do alelo $\epsilon 4$ pode auxiliar na estratificação de risco e na implementação de medidas preventivas e terapêuticas precoces para mitigar o impacto da perda de memória e potencialmente prevenir o desenvolvimento de quadros mais graves de comprometimento cognitivo (ELKIND et al., 2021).

Além disso, a correlação entre o gene APOE e a perda de memória pós-Covid-19 destaca a importância da abordagem multidisciplinar no cuidado desses pacientes. Profissionais de saúde, incluindo médicos, neurologistas, psicólogos e assistentes sociais, devem trabalhar em conjunto para oferecer um suporte abrangente e personalizado, considerando não apenas as questões médicas, mas também os aspectos psicossociais envolvidos (CIACCIO et al., 2021).



Em suma, a análise do gene APOE em pacientes com perda de memória pós-Covid-19 pode fornecer insights valiosos sobre os mecanismos subjacentes a essa condição e orientar estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes. A compreensão desses aspectos é essencial para garantir uma abordagem integral e compassiva no cuidado desses pacientes (SANABRIA-CASTRO, ALVARADO-ECHEVERRÍA e MONGE-BONILLA, 2017).

CONCLUSÃO

Em conclusão, a correlação do gene APOE em pacientes com perda de memória progressiva pós-contaminação por Covid-19 destaca a complexidade dos efeitos neurológicos desencadeados pelo vírus. A presença do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE parece estar associada a um maior risco de desenvolver sintomas neurológicos mais graves, incluindo a perda de memória.

Diante desse cenário, a avaliação genética do gene APOE pode desempenhar um papel importante na identificação de pacientes com maior predisposição a complicações neurológicas após a infecção pelo SARS-CoV-2. Essa abordagem pode permitir uma intervenção mais precoce e direcionada, com a implementação de estratégias de prevenção e tratamento personalizadas para cada paciente.

Além disso, a correlação entre o gene APOE e a perda de memória pós-Covid-19 ressalta a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no cuidado desses pacientes, envolvendo profissionais de diversas áreas da saúde. O acompanhamento clínico regular, o suporte psicológico e a educação do paciente e da família também são fundamentais para garantir o melhor resultado possível no manejo dessa condição.

Por fim, é essencial que mais pesquisas sejam realizadas para elucidar completamente os mecanismos envolvidos na perda de memória pós-Covid-19 e o papel específico do gene APOE nesse processo. A compreensão desses aspectos pode levar a avanços significativos no diagnóstico, tratamento e prevenção dessa complicação neurológica, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes



afetados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CDC & FDA (2020). “Brain fog’ following COVID-19 recovery may indicate PTSD.” Medical Letter on the CDC & FDA, 25 Oct. 2020, p. 1. Gale Academic OneFile, link.gale.com/apps/doc/A638720595/AONE?u=capes&sid=AONE&xid=51578ae4

CIACCIO, M., LO SASSO, B., SCAZZONE, C., GAMBINO, C. M., CIACCIO, A. M., BIVONA, G., & AGNELLO, L. (2021). COVID-19 and Alzheimer’s Disease. *Brain Sciences*, 11(3), 305.

CORDEIRO, A. M., OLIVEIRA, G. M. D., RENTERÍA, J. M., & GUIMARÃES, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 34, 428-431.

DOUAUD, G., LEE, S., ALFARO-ALMAGRO, F. et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. (2022). *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>

ELKIND, M. S., CUCCHIARA, B. L., KORALNIK, I. J., RABINSTEIN, A. A., & KASNER, S. E. (2021). COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions. *UpToDate*, abr.

RIEDEL, BRANDALYN C.; THOMPSON, PAUL M.; BRINTON, R. D. Age, APOE and sex: triad of risk of Alzheimer’s disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, v. 160, p. 134-147, 2016.

SAFIEH, M.; KORCZYN, A.D.; MICHAELSON, D.M. ApoE4: an emerging therapeutic target for Alzheimer’s disease. *BMC medicine*, v. 17, n. 1, p. 1-17, 2019.

SANABRIA-CASTRO, A; ALVARADO-ECHEVERRÍA, I; MONGE-BONILLA, C. Molecular pathogenesis of Alzheimer’s disease: an update. *Annals of neurosciences*, v. 24, n. 1, p. 46-54, 2017.

SERENIKI, A., VITAL M. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e Farmacológicos. *Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 30, 2008.



SERIPA, D. et al. The missing ApoE allele. *Annals of Human Genetics*, v. 71, n. 4, p. 496– 500, 2007.

SERIPA, D. et al. The genetics of the human APOE polymorphism. *Rejuvenation research*, v. 14, n. 5, p. 491-500, 2011.

