

A exacerbação da esclerose múltipla pelo COVID-19 e seus aspectos frente às terapias moduladoras da doença: uma revisão narrativa

The exacerbation of multiple sclerosis by COVID-19 and its aspects in relation to disease modulating therapies: a narrative review

La exacerbación de la esclerosis múltiple por COVID-19 y sus aspectos en relación con las terapias moduladoras de enfermedades: una revisión narrativa

Vitória Aparecida Cunha^{1*}, Bárbara Ellen Souza Rezende¹, Igor Sinclair Taveira Rodrigues¹, Luísa França de Faria¹, Mariana Cavaliere Batista e Silva¹, Paloma Souza Matos¹, Rafaela Ribeiro Almeida¹, Regiane Helena Medeiros Braga¹, Daiane Magalhães¹.

RESUMO

Objetivo: Ressaltar a relação entre o COVID-19 e a exacerbação da Esclerose Múltipla (EM) nos pacientes em uso de Terapias Moduladoras da Doença (TMDs), bem como suas implicações na saúde e na qualidade de vida dos portadores dessa doença. **Revisão Bibliográfica:** A EM configura-se como uma reação autoimune desregulada que lesa a bainha de mielina das células que compõem o Sistema Nervoso Central (SNC). No contexto da COVID-19, salienta-se a exacerbação desta doença neurológica após a infecção pelo SARS-CoV-2 e a suscetibilidade à gravidade do quadro clínico nos pacientes em uso das TMDs. **Considerações finais:** O risco de exacerbação da EM aumentou consideravelmente após a infecção viral. Contudo, os pacientes portadores dessa doença autoimune em uso das TMDs não possuem risco aumentado de contrair o vírus SARS-CoV-2, tampouco de desenvolver formas graves da COVID-19, quando comparados à população geral. Ainda assim, estudos amostrais maiores são necessários para elucidar os fatores de riscos relacionados à gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2 nos pacientes com EM.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, COVID-19, Terapia, Manifestações neurológicas.

ABSTRACT

Objective: Highlight the relationship between COVID-19 and the exacerbation of Multiple Sclerosis (MS) in patients using Disease Modulating Therapies (TMDs), as well as its conclusions on the health and quality of life of patients with disease. **Bibliographic review:** MS is a dysregulated autoimmune reaction that damages the myelin sheath of cells that make up the Central Nervous System (CNS). In the context of COVID-19, the exacerbation of this neurological disease after SARS-CoV-2 infection and the susceptibility to the severity of the clinical picture in patients using TMDs should be highlighted. **Final considerations:** The risk of MS exacerbation increased considerably after viral infection. However, patients with this autoimmune disease using TMDs do not have an increased risk of contracting the SARS-CoV-2 virus, nor of developing severe forms of COVID-19, when compared to the general population. Even so, larger sample studies are required to elucidate the risk factors related to the severity of SARS-CoV-2 infection in patients with MS.

Key words: Multiple sclerosis, COVID-19, Therapy, Neurological manifestations.

RESUMEN

Objetivo: Destacar la relación entre COVID-19 y la exacerbación de la esclerosis múltiple (EM) en pacientes que utilizan terapias moduladoras de la enfermedad (TMD), así como sus conclusiones sobre la salud y la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad. **Revisión bibliográfica:** La EM es una reacción

¹ Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Betim – MG. *E-mail: vitória.acunha@hotmail.com

autoimune desregulada que danha a vaina de mielina de las células que forman el Sistema Nervioso Central (SNC). En el contexto de COVID-19, cabe destacar la exacerbación de esta enfermedad neurológica tras la infección por SARS-CoV-2 y la susceptibilidad a la gravedad del cuadro clínico en pacientes que utilizan TTM.

Consideraciones finales: El riesgo de exacerbación de la EM aumentó considerablemente después de la infección viral. Sin embargo, los pacientes con esta enfermedad autoimune que usan TMD no tienen un mayor riesgo de contraer el virus SARS-CoV-2, ni de desarrollar formas graves de COVID-19, en comparación con la población general. Aun así, se abren estudios de muestras más grandes para dilucidar los factores de riesgo relacionados con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con EM.

Palabras clave: Esclerosis múltiple, COVID-19, Terapia, Manifestaciones neurológicas.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é caracterizada como uma doença inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa do Sistema Nervoso Central (SNC). A imunopatogênese da EM compreende a inflamação do SNC com quebra da Barreira Hemato-Encefálica (BHE) e a migração de linfócitos autorreativos contra as proteínas da mielina (KULIKOWSKA J, et al., 2021; CORREALE J, et al., 2017). À vista disso, os sintomas da doença incluem alterações na visão, na sensibilidade do corpo, no equilíbrio do controle esfinteriano e na força muscular dos membros, com conseqüente redução da mobilidade ou da locomoção. Os surtos da EM, que consistem no processo de desmielinização, acontecem quando há o surgimento de um novo sintoma neurológico ou diante da piora significativa de um sintoma prévio, com duração mínima de 24 horas (MOHAMMADI S, et al., 2020).

A EM pode ser classificada em fenótipos de acordo com os cursos clínicos, sendo categorizada em Primariamente Progressiva (PPEM), Remitente-Recorrente (RREM) e Secundariamente Progressiva (SPEM). Dentre essas, sabe-se que as formas progressivas estão diretamente associadas à maior debilidade a longo prazo, culminando com internações em instituições de longa permanência (CHAUDRY F, et al, 2021). Nesse sentido, evidencia-se a importância da prescrição de tratamentos eficazes para reduzir a gravidade da doença e a frequência dos surtos, além de certificar melhor qualidade de vida aos portadores (CORREALE J, et al., 2017).

Isto posto, sabe-se que a maioria dos pacientes com EM são tratados com medicações que atuam no Sistema Imune (SI), ocasionando imunomodulação, imunossupressão, depleção celular e alteração do trânsito de células inflamatórias. Por conseguinte, essa terapêutica é responsável pelo aumento do risco de contaminação e de mortalidade relacionadas às infecções oportunistas (EPSTEIN DJ, et al., 2018).

Nessa perspectiva, mostrou-se uma nova preocupação relacionada ao impacto da Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo Coronavírus-2 (SARS-CoV-2) nos pacientes com EM. O primeiro caso dessa doença viral foi identificado em Wuhan, localizada na China, em dezembro de 2019, com rápida disseminação mundial e, conseqüente, morte de mais de 3,5 milhões de indivíduos (HASOKSUZ M, et al., 2020; KULIKOWSKA J, et al., 2021).

Sabe-se que a COVID-19 apresenta-se de forma heterogênea, ou seja, com casos que variam desde assintomáticos até formas rapidamente progressivas, com baixas taxas de sobrevivência, o que salienta a preocupação do impacto dessa doença nos portadores de EM (YADAW AS, et al., 2020). Um estudo realizado por Barzegar M, et al. (2021) comparou a ocorrência dos surtos de EM em pacientes com essa condição antes e durante a pandemia, demonstrando que cerca de 10 a 30% dos casos de infecções de vias aéreas superiores por SARS-CoV-2 estão associados à exacerbção da EM (BARZEGAR M, et al., 2021).

Assim, este estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa de literatura em que foi realizada uma pesquisa exploratória a partir do levantamento bibliográfico quali-quantitativo, com a finalidade de estudar a associação entre a intensificação do quadro da EM e a presença de COVID-19. Ademais, busca-se elucidar a resposta imunológica e a influência do SARS-CoV-2 no estado vital dos portadores dessa doença autoimune.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fisiopatologia da Exacerbação da Esclerose Múltipla ocasionada pelo COVID-19

A pandemia ocasionada pelo SARS-CoV-2 atingiu proporções céleres que surpreenderam a população mundial, trazendo consigo aliados como a capacidade de letalidade do vírus e a sua rápida disseminação, o que resultou em um problema de saúde pública difícil de ser controlado. Além dos sintomas respiratórios presentes na COVID-19, as últimas evidências revelam que 36% dos contaminados apresentam manifestações neurológicas (MOHAMMADI S, et al., 2020). Dentre elas, podemos citar a exacerbação da EM, a qual é caracterizada por ser uma doença neurodegenerativa e autoimune, marcada por inflamações multifocais que culminam na degradação da bainha de mielina. Assim, ocorrem manifestações autonômicas, sensoriais, motoras, distúrbios visuais, ataxia, fadiga, além de déficits emocionais e psicológicos (DZIEDZIC A, et al., 2021).

O novo coronavírus de 2019, faz parte da família Coronaviridae e possui uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA) não segmentada, sendo que seu genoma possui quatro proteínas estruturais: a proteína do nucleocapsídeo, a proteína transmembrana, a proteína do envelope e a proteína spike. A glicoproteína spike facilita o acoplamento do vírus nos receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), a qual é conhecida como uma transmembrana tipo I que sofre mediação pela serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2), responsável por clivar a proteína viral na célula do hospedeiro. Logo, a atuação do SARS-CoV-2 ocorre nos locais onde está presente a ECA-2, já que esses receptores servem para a penetração e, portanto, contribuem na manifestação da doença (HASOKSUZ M, et al., 2020; MOHAMMADI S, et al., 2020). Acredita-se que essas particularidades possam oportunizar o ingresso do vírus em outros tecidos, além do respiratório, como os neurais, os musculares e os cardíacos (HASOKSUZ M, et al., 2020).

As células gliais e os neurônios possuem a ECA-2 que possibilita a invasão do SARS-CoV-2 no SNC e, por conseguinte, desencadeia uma resposta inflamatória descontrolada promovendo efeitos deletérios sobre o tecido nervoso, além da ativação das células microgliais em resposta a presença do coronavírus (MONTALVAN V, et al., 2020; DZIEDZIC A, et al., 2021).

Nesse contexto, o vírus apresenta neurotropismo a ECA-2, podendo causar sinais e sintomas neurológicos, como a cefaleia, a alteração do nível de consciência, o acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico, a polineuropatia, a mielite, a miosite e a encefalite, mesmo em indivíduos sem quaisquer distúrbios neurológicos prévios a infecção viral. Vale ainda mencionar a hiposmia que, porventura, pode consolidar a instalação do vírus no SNC através do bulbo olfatório, considerando que a via possibilita fácil acesso do microrganismo ao nervo olfatório. Isso ocorre, também, devido às singularidades neuroinvasivas do vírus, que permitem a sua entrada através da barreira hematoencefálica (BH) (YETKIN MF, et al., 2021; DZIEDZIC A, et al., 2021).

A relação entre EM e SARS-CoV-2 é unidirecional, portanto, apenas a resposta inflamatória desregulada diante da infecção viral é capaz de desencadear a exacerbação da doença autoimune (BARZEGAR M, et al., 2021). Nesse cenário, os pacientes acometidos por essa infecção viral possuem níveis extraordinariamente baixos de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10. Partindo disso, a ativação excessiva das células imunes e a “tempestade” de citocinas causam inflamações neurovasculares que podem ser danosas, mesmo após a infecção do vírus, especialmente nos portadores de doenças neurodegenerativas, como a EM. Ademais, a resposta inflamatória sistêmica associada a infecção viral leva à ruptura da BHE, sendo este um agravante para a invasão direta do coronavírus ao SNC. Logo, entende-se que a inflamação induzida pela infecção viral pode acelerar os mecanismos para o desenvolvimento da EM (DZIEDZIC A, et al., 2021).

Levando em consideração o efeito da COVID-19 e a recidiva da EM, um estudo retrospectivo realizado no Hospital afiliado à Isfahan University of Medical Sciences com 41 pacientes com Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EMRR), constatou que 10 a 30% dos indivíduos com infecção das vias aéreas superiores pelo coronavírus tiveram associação com o risco de recidiva da EM. Os mediadores pró-inflamatórios, como as interleucinas, o fator interferon e o fator de necrose tumoral, atrelados à infecção pelo SARS-CoV-2, foram condições decisórias para o gatilho da manifestação recorrente da EM. Sendo assim, o

excesso desses mediadores na corrente sanguínea induz acentuada resposta imune e propicia a acelerada degradação da BHE, o que, conseqüentemente, levará a piora clínica da EM. Por fim, outra hipótese da exacerbação da EM é a própria infecção direta do vírus nas células do SNC (SADEGHMOUSAVI S e REZAEI N, 2020; BARZEGAR M, et al., 2021).

Terapias Moduladoras da Doença e o Risco de Infecção por SARS-CoV-2

A EM é uma doença autoimune neurodegenerativa que acomete cerca de 40 mil pessoas no mundo, sendo a maioria, mulheres entre 20 a 40 anos de idade. Como trata-se de um processo patológico crônico, a degeneração da bainha de mielina levará a processos inflamatórios que evoluem com reparos por cicatrização o que será responsável pela manifestação da sintomatologia dos pacientes. Por tratar-se de uma doença autoimune, o tratamento desses pacientes é feito com terapias imunomoduladoras com a finalidade de controlar a resposta agressiva à bainha de mielina neuronal (DZIEDZIC A, et al., 2021).

Diante da pandemia atual da COVID-19, uma preocupação especial tem sido direcionada às TMDs utilizadas no tratamento da EM, já que estas estão correlacionadas ao maior risco de infecções virais oportunistas, como o herpes zóster e a leucoencefalopatia multifocal progressiva. Contudo, em relação ao SARS-CoV-2, discorrem duas hipóteses sobre o efeito das TMDs nas respostas imunes à infecção pelo COVID-19 (BERGER JR, et al., 2020).

A primeira salienta que há possibilidade dessas drogas levarem o paciente a maior vulnerabilidade da infecção grave pela limitação do sistema imune, representando maiores riscos de hospitalização e de mortalidade por esta causa. Entretanto, a segunda destaca os benefícios relacionados à essa terapia, haja vista a possibilidade de proteção dos pacientes devido à capacidade das TMDs restringirem a agressividade da resposta imunoinflamatória frente à presença do vírus SARS-CoV-2, reduzindo o dano tecidual produzido pela liberação excessiva de quimiocinas e de citocinas. Nesse sentido, por subsistirem diferentes escolhas terapêuticas para a EM, a correlação entre as TMDs e a infecção por SARS-CoV-2 está diretamente associada ao fármaco analisado (BERGER JR, et al., 2020).

As medicações das classes dos interferons- β (IFN- β) e do glatirâmer atuam na regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias, principalmente das células T auxiliares e dos macrófagos. Por conseguinte, sucede a diminuição destas nas respostas imunes da EM e também da COVID-19, de forma a limitar a “tempestade” de citocinas e o estado hiperinflamatório provocador da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) secundário à infecção viral (KLOC M e GHOBRIAL RM, 2020).

Os IFN- β são responsáveis pela redução das citocinas, como IL-1 β , IL-6 e TNF α , que se apresentam em concentrações elevadas nos pacientes com COVID-19. Agregado a isso, acredita-se que esse fármaco pode minimizar a infiltração de neutrófilos induzidos por citocinas, mas a sua atribuição nos pulmões não está completamente esclarecida. Logo, a associação desses efeitos sugere que o uso de IFN- β pelos pacientes pode conceder benefícios durante a infecção por SARS-CoV-2. Já o glatirâmer estão associados à alteração das respostas pró-inflamatórias para anti-inflamatórias, sobretudo relacionadas às células T auxiliares Th1 e Th2, que podem ser favoráveis ao manejo dos pacientes com COVID-19 (BERGER JR, et al., 2020).

O fumarato de dimetila (Tecfidera) é considerado uma das classes mais prescritas para EM, sendo que esse fármaco também vai ocasionar um bloqueio das vias pró-inflamatórias, além da restrição funcional dos macrófagos. Entretanto, esses pacientes apresentam graus variados de linfopenia, o que pode representar um risco aumentado diante da infecção pelo SARS-CoV-2 (BERGER JR, et al., 2020). Segundo Reder AT, et al. (2021), a incidência de COVID-19 nos pacientes em uso de fumarato foi de 1,01% na população geral e de 1,13% na população portadora de EM. Evidencia-se que, apesar desse fármaco proporcionar maiores riscos de infecção, o seu uso na EM não pode ser considerado excessivamente prejudicial (BERGER JR, et al., 2020).

Em contrapartida, a escolha da teriflunomida como terapia no tratamento da EM advém do bloqueio da enzima mitocondrial diidroorotato desidrogenase (DHODH), culminando na redução da proliferação dos linfócitos T e B. Assim, esses pacientes estão mais suscetíveis à infecções do trato respiratório, incluindo o novo coronavírus e suas variantes (BERGER JR, et al., 2020; MALLUCCI G, et al., 2021).

O tratamento com os moduladores do receptor S1P, como Fingolimod, Siponimod e Ozanimod, limita a migração dos linfócitos a partir dos linfonodos, com consequente redução da circulação de células imunes para o SNC, de forma a limitar a agressão a este tecido. Logo, haverá uma diminuição média de 73% na contagem de linfócitos periféricos, consolidando a situação de fragilidade do sistema imune frente às agressões por patógenos externos ou oportunistas (REDER AT, et al., 2021; MALLUCCI G, et al., 2021).

Em relação ao COVID-19, a terapia com moduladores do receptor S1P tem sido alvo de alerta, em decorrência do seu efeito na diminuição da função pulmonar e no volume expiratório, o que poderia representar maiores riscos de evolução para formas clínicas mais graves (BERGER JR, et al., 2020; MALLUCCI G, et al., 2021). Em contrapartida, o estudo feito por Kloc e Ghobrial (2020), elucida um mecanismo protetor relativo às drogas Fingolimod e Siponimod, as quais atuam na inibição da expressão dos receptores ECA-2 e no recrutamento de macrófagos no tecido pulmonar desses pacientes, atenuando os efeitos da SDRA por COVID-19 (KLOC M e GHOBRIAL RM, 2020; REDER AT, et al., 2021).

Outro fármaco usado na TMD é a cladribina oral, que atua no metabolismo celular através da inibição da síntese e do reparo de DNA, além de induzir a apoptose dos neutrófilos, dos monócitos, dos linfócitos T e B, e das células NK. Assim, os pacientes tratados com essa medicação evoluem com linfopenia de graus 3 ou 4 e neutropenia moderada, aumentando a incidência de infecções por SARS-CoV-2. De forma semelhante, o Natalizumab consiste em um inibidor da integrina que age no bloqueio da ligação linfocitária às células de adesão presentes no endotélio microvascular do cérebro. Desse modo, a utilização dessa terapia imunossupressora predispõe a ocorrência de infecções oportunistas do SNC, mas também pode levar a redução expressiva de citocinas e de quimiocinas inflamatórias no líquido cefalorraquidiano (LCR), haja visto à não adesão das células imunes às barreiras do SNC, sendo esta uma propriedade benéfica no que tange aos efeitos diante da infecção pelo SARS-CoV-2 (REDER AT, et al., 2021).

Os anticorpos monoclonais anti-CD20, representados pelo Ocrelizumab e pelo Rituximabe, são mais uma opção no tratamento da EM e agem reduzindo as citocinas pró-inflamatórias e as células produtoras de antígenos. Nos pacientes em uso dessas drogas, as incidências apontam relatos de aumento no surgimento e na gravidade de outras doenças respiratórias, como a infecção de vias aéreas superiores (10,9%) e a pneumonia adquirida na comunidade ou por aspiração (71,4%). Além disso, o Ocrelizumabe mostrou, ainda, uma redução da produção de anticorpos à vacina, o que poderia comprometer a eficácia da vacinação contra o SARS-CoV-2 no grupo de indivíduos com EM tratados com essa droga (BERGER JR, et al., 2020; MALLUCCI G, et al., 2021).

Por fim, a TMD com Alemtuzumab é mais agressiva, por tratar-se de administração de uma Imunoglobulina G1 (IgG1) humanizada que esgota os linfócitos T e B através da ativação da apoptose nas células que expressam a proteína CD52. Essa droga leva a uma linfopenia substancial e prolongada, exigindo profilaxia adicional contra os principais patógenos neurotrópicos e, por isso, representa uma classe de maior susceptibilidade a infecções graves pelo COVID-19 (BERGER JR, et al., 2020; REDER AT, et al., 2021).

Os resultados encontrados a partir desta revisão demonstram que os pacientes com EM em terapia com TMDs não apresentam maiores riscos de contrair a infecção pelo SARS-CoV-2 em comparação com a população geral. Tal constatação advém do fato de que algumas das drogas mostraram-se benéficas na limitação da resposta inflamatória exacerbada provocada pelo COVID-19, protegendo o indivíduo de complicações graves, como a SDRA. Ademais, mesmo nos fármacos em que se verifica a presença de fatores que podem contribuir negativamente para a infecção por SARS-CoV-2, é possível evidenciar um mínimo efeito protetor, como na cladribina oral, no fumaratos de dimetila e nos moduladores do receptor S1P. À vista disso, deve-se avaliar a situação particular de cada paciente no momento de decidir pelo retardo ou interrupção da TMD, levando em consideração o risco do ressurgimento da atividade da EM (REDER AT, et al., 2021).

Desfechos Clínicos em Pacientes com COVID-19 e Esclerose Múltipla

Acredita-se que os portadores de EM exibem maior risco de gravidade e de mortalidade para a maioria das infecções, quando comparados à população geral. Tal fato decorre da fisiopatologia da EM associada ao tratamento imunossupressor que compromete a atividade imune e, por conseguinte, insere o indivíduo em

um estado de vulnerabilidade. À vista disso, com a propagação da COVID-19, expandiu-se a apreensão dos neurologistas e dos pacientes sobre o impacto desta infecção viral na saúde dos portadores de EM. Contudo, a literatura científica atual expõe dados surpreendentes de que a EM não está diretamente associada à exacerbação da infecção pelo SARS-CoV-2, exceto em pacientes com fatores de risco identificáveis (ZABALZA A, et al., 2020; MOHN N, et al., 2020).

O estudo observacional do NYU Langone's Multiple Sclerosis Comprehensive Care Center constatou que os sintomas mais frequentes da COVID-19 nos portadores de EM incluíam febre (68,4%), tosse (68,4%), fadiga (38,2%), falta de ar (31,6%), mialgias e artralgias (26,3%), anosmia (22%), ageusia (19,7%) e cefaleia (21,1%). Ademais, a taxa de hospitalização dos pacientes foi de 24% e a de mortalidade foi de 7,9%, sendo esses valores compatíveis com os encontrados para a população infectada pelo SARS-CoV-2 sem EM. Ao contrastar os dados demográficos dos pacientes hospitalizados versus os não hospitalizados, evidenciou-se a presença de fatores de risco relacionados ao desfecho desfavorável, como idade avançada (média de 52 anos versus 42,7 anos), obesidade (61% versus 20,7%), esclerose múltipla progressiva (38,8% versus 17,2%) e hipertensão (27,8% versus 20,6%) (PARROTTA E, et al., 2020).

Tais fatores de risco são identificáveis em outras pesquisas, como no estudo coorte prospectivo de Chaudhry F, et al. (2020), realizado nos Estados Unidos da América, que verifica que os pacientes com EM que cursaram com COVID-19 moderada a grave apresentavam Esclerose Múltipla Progressiva Primária (EMPP) ou Esclerose Múltipla Progressiva Secundária (EMPS), comorbidades, como tabagismo, hipertensão e diabetes, e idade avançada. O estudo realizado por Louapre C, et al. (2020), apontou ainda, outros fatores de risco, sendo eles o sexo masculino bem como as comorbidades cardiovasculares e pulmonares.

Apesar de ser imunossupressora, as TMDs estão associadas à imunomodulação, como a amenização da “tempestade” de citocinas e, portanto, não podem ser consideradas um fator de gravidade da infecção por SARS-CoV-2 (MOHN N, et al. 2020). Tal fato é salientado pelo estudo realizado por Mohn N, et al. (2020), que evidenciou que a taxa de desfecho fatal nesses pacientes foi de 4%, sendo essa estatística reduzida para 3% quando analisados os indivíduos que fazem uso das TMDs. O estudo de Louapre C, et al., 2020, corrobora o estudo anterior, na medida em que aponta que as TMDs foram associadas a riscos mais baixos de COVID-19 grave, haja visto a utilização das TMDs no próprio quadro imunoinflamatório exacerbado provocado pela infecção do SARS-CoV-2.

Entretanto, apesar da EM não estar associada à gravidade do COVID-19, constata-se que essa infecção viral pode ocasionar surtos da doença autoimune. Segundo o estudo de Parrotta E, et al. (2020), foi relatado em 21,1% dos pacientes sintomas neurológicos que indicavam exacerbação da EM, sendo esses preexistentes ou adquiridos devido à infecção por SARS-CoV-2. Ademais, foi constatado que a maioria das exacerbações procederam às manifestações virais e, por esse motivo, recomenda-se a realização de testes para SARS-CoV-2 nos pacientes com piora aguda dos sintomas preexistentes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim, o desfecho clínico de pacientes com EM e com COVID-19 não se diferencia da população em geral, sendo que a gravidade está mais relacionada à presença de fatores de risco do que propriamente com a doença autoimune. Agregado a isso, as TMDs podem apresentar efeito protetor nos pacientes, salientando que a EM e o seu tratamento não devem ser considerados fatores de risco para a infecção grave do SARS-CoV-2. No entanto, essa infecção viral está diretamente relacionada aos surtos da EM, o que piora significativamente a qualidade de vida desses pacientes, quando comparado ao impacto da COVID-19 na população em geral. Assim, reitera-se a importância de individualizar o atendimento de cada paciente, bem como ter cautela para que a tomada de decisão seja assertiva, de forma a promover menores riscos à saúde e garantir a qualidade de vida dos pacientes com EM.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Diretório Acadêmico Horizontal de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (DAHMP-MG) que propiciou a construção e a publicação desta produção científica no formato de

revisão de literatura pelos participantes das ligas acadêmicas. Agradecemos ainda a Liga Acadêmica de Neurociências da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (LANEURO), por proporcionar maior proximidade e aprofundamento dos temas relacionados à neurociência.

REFERÊNCIAS

1. BARZEGAR M, et al. Can coronavirus disease 2019 (COVID-19) trigger exacerbation of multiple sclerosis?. A retrospective study. *Mult Scler Relat Disord*, 2021; 52:102947.
2. BERGER JR, et al. COVID-19 and MS disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020; 7(4): e761.
3. CHAUDRY F, et al. Review of the COVID-19 Risk in Multiple Sclerosis. *J Cell Immunol.*, 2021; 3(2): 68-77.
4. CORREALE J, et al. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*, 2017; 140(3): 527-546.
5. DZIEDZIC A, et al. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on the Development of Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(4):1804.
6. EPSTEIN DJ, et al. Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. *Open Forum Infect Dis.*, 2018; 5(8): 1-8.
7. HASOKSUZ M, et al. Coronaviruses and SARS-CoV-2. Review Article. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020; 50: 549-556.
8. KLOC M, GHOBRIAL RM. The multiple sclerosis (MS) drugs as a potential treatment of ARDS in COVID-19 patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 45:102437.
9. KULIKOWSKA J, et al. The Significance of COVID-19 Immunological Status in Severe Neurological Complications and Multiple Sclerosis—A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(11): 5894.
10. LOUAPRE C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients with Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, 2020; 77(9): 1079-1088.
11. MALLUCCI G, et al. Safety of disease-modifying treatments in SARS-CoV-2 antibody-positive multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.*, 2021; 49: 102754.
12. MOHAMMADI S, et al. Understanding the Immunologic Characteristics of Neurologic Manifestations of SARS-CoV-2 and Potential Immunological Mechanisms. *Mol Neurobiol*, 2020; 57(12): 5263–5275.
13. MOHN N, et al. Experience in Multiple Sclerosis Patients with COVID-19 and Disease-Modifying Therapies: A review of 873 published cases. *Journal of Clinical Medicine*, 2020; 9(12): 1-12.
14. MONTALVAN V, et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 194: 105921.
15. NICHOLAS JA, et al. Pandemic forward: Lessons learned and expert perspectives on multiple sclerosis care in the COVID-19 era. *Mult Scler Relat Disord*, 2021; 49: 102715.
16. PARROTTA E, et al. COVID-19 outcomes in MS. *Neurology, Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2020; 7(5): 1-9.
17. REDER AT, et al. COVID-19 in Patients with Multiple Sclerosis: Associations with Disease-Modifying Therapies. *CNS Drugs*, 2021; 35(3): 317-330.
18. SADEGHMOUSAVI S, REZAEI N. COVID-19 and Multiple Sclerosis: Predisposition and Precautions in Treatment *SN Compr Clin Med*. 2020; 1-6.
19. YADAW AS, et al. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *The Lancet Digital Health*, 2020; 2(10): e516-e525.
20. YETKIN MF, et al. Transient monocular visual impairment as an initial symptom of COVID-19 infection in an individual with multiple sclerosis receiving teriflunomide. *Neurol Sci*. 2021; 42(5): 1661-1664.
21. ZALBAZA A, et al. COVID-19 in multiple sclerosis patients: susceptibility, severity risk factors and serological response. *European Journal of Neurology*, 2020; 1-13.