

Tratamentos para sintomas neuropsiquiátricos da COVID-19 de longa duração: uma mini revisão integrativa

Marianna Lisboa Cardoso de Souza¹, Ana Luíza Alves Santos¹, Jordana Franciele Vieira¹,
Gildeane Rose Barros Ferreira¹, Heloana Vicente Lucas¹, Cristiane Teixeira Vilhena
Bernardes²

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: Neuroplasticidade é a capacidade de reorganização e adaptação do cérebro, mediante estímulos externos, lesões ou alterações internas. A partir disso, com a potencialidade da COVID-19 em afetar o sistema nervoso e causar sintomas psiquiátricos e neurológicos, torna-se evidente o impacto sobre a plasticidade neuronal. O objetivo deste trabalho é realizar uma mini revisão integrativa com o intuito de identificar possíveis tratamentos de neuroplasticidade para pacientes com COVID-19 de longa duração. Para isso, os artigos foram coletados nas bases de dados BVS e Pubmed, tendo como descritores específicos na busca: “Long COVID”, “Therapeutics”, “Cognition”. Inicialmente, 47 artigos foram selecionados, mas a partir de critérios de inclusão e de exclusão, apenas 5 foram finalmente selecionados. Os resultados obtidos salientam a eficácia de variados tratamentos que melhoraram funções físicas, cognitivas e psicológicas dos pacientes analisados após os sintomas de COVID-19, tais como o uso de oxaloacetato, Remediação Cognitiva Computadorizada (CCR), terapia com ácido succínico, Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e neuromeditação. A discussão entre os artigos revisados e demais acrescidos aponta abordagens distintas para o tratamento dos sintomas neuropsíquicos, desde as mais alternativas ao tratamento convencional, como neuromeditação, aromaterapia e programas de gamificação, até compostos químicos, como o ácido oxaloacético, e técnicas de neuroimagem e EMT, por exemplo. Por fim, torna-se pertinente considerar o potencial dos tratamentos supracitados como opções complementares na minimização de sintomas neuronais e físicos persistentes, além de avaliar a necessidade de estudos mais consistentes diante das novas conjunturas decorrentes da pandemia de coronavírus.

Palavras-chave:

Neuronal plasticity.
COVID-19.
Therapeutics.
COVID fatigue.
Cognition.

INTRODUÇÃO

Definida pela primeira vez em 1948 pelo neurocientista polonês Jerzy Konorski, a neuroplasticidade foi concebida como a capacidade do cérebro de formar novas conexões neurais e reorganizar circuitos existentes em resposta a estímulos e experiências (Caimar, 2020)¹. Segundo Sant'Ana (2014)², a neuroplasticidade está relacionada a diversas funções cognitivas, incluindo aprendizagem, memória, adaptação do cérebro a diferentes situações e capacidade de reorganização das redes neurais. Além disso, está intimamente ligada à recuperação de funções cerebrais após lesões, à manutenção da saúde cerebral e mental e à reabilitação cognitiva. Com o surgimento da pandemia do coronavírus em 2020, têm sido observadas alterações significativas na neuroplasticidade em pacientes que contraí-

ram a doença, como a perda progressiva de memória e problemas cognitivos, além de dificuldade de concentração, fadiga crônica e raciocínio lento, durante a chamada “névoa cerebral” ou longa COVID-19. Alterações como essas podem estar relacionadas a danos neurológicos pelo vírus, que afetam a capacidade de reorganização das redes neurais, conforme afirma Oliveira (2022)³. Nesse sentido, o estudo a seguir surge, de modo a produzir uma revisão integrativa que analise os possíveis tratamentos e terapias de plasticidade neuronal para pacientes com COVID-19 de longa duração e discuta seu nível de eficácia até o momento.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma mini revisão integrativa de literatura, que tem como objetivo analisar os possíveis tratamentos e terapias de neuroplasticidade para pacientes com COVID-19 de longa duração. Levando esse objetivo em consideração, foi realizada uma busca orientada para publicações relacionadas ao estudo dessas abordagens por meio das bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

Inicialmente, na busca feita por meio do Pubmed, foram combinados os seguintes grupos de palavras-chave por meio de operadores booleanos: “Long COVID” AND “Therapeutics” AND “Cognition”. Essa pesquisa inicial resultou em 491 produções científicas. Em seguida, foram amplificados os critérios de inclusão: (1) data de publicação entre os últimos 5 anos, (2) artigos completos gratuitos e (3) produções com inglês como idioma de escrita, resultando em 400 artigos. Após isso, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: (1) estudos que não abordassem de maneira central os efeitos neuropsiquiátricos da COVID de longa duração e possíveis abordagens terapêuticas, (2) eventuais repetições entre as bases de dados e (3) revisões de literatura, somando ao final 47 artigos elegíveis a análise. Por fim, 12 artigos foram pré-selecionados baseando-se na leitura do título e do resumo e 7 foram excluídos por não serem pertinentes aos interesses de estudo desta revisão de literatura.

RESULTADOS

A presente mini revisão integrativa buscou sintetizar e analisar alguns dos principais achados publicados sobre abordagens terapêuticas para sintomas neuropsiquiátricos de COVID longa, que atuam de forma a possivelmente alterar a neuroplasticidade, isto é, a capacidade de responder aos estímulos (estímulos patogênicos, ambientais, emocionais), proporcionando modificações e readaptações (Caimar, 2020)¹. Os 5 artigos selecionados foram publicados nos últimos 5 anos, assim como a maioria dos artigos encontrados nas bases de dados, tendo em vista a conjuntura recente da pandemia de coronavírus. Quanto ao delineamento, 4 dos artigos são ensaios clínicos controlados e 1 conta com uma série de casos (detalhes disponíveis no **Quadro 1**). A análise dos estudos permitiu a identificação de 5 possíveis tratamentos, sendo eles: Remediação Cognitiva Computadorizada (CCR) em pacientes idosos com longa COVID, Complexo de Coordenação com o Ânion ácido Succínico (CCSA), tratamento oral de anidro de enol-oxaloacetato (AEO), neuromeditação e Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). De modo geral, os estudos fornecem evidências preliminares de que esses tratamentos podem ser eficazes

e promissores na minimização de sequelas pós-COVID, no entanto, estudos mais abrangentes e rigorosos são necessários para confirmação e validação dessas melhorias, e para investigações mais aprofundadas relacionadas às alterações de neuroplasticidade desses pacientes.

Segundo o estudo de Cash e Kaufman (2022)⁴, um ensaio clínico não randomizado sobre o oxaloacetato como possível método terapêutico para a fadiga em pacientes com covid de longa duração, cerca de 46,8% dos pacientes tiveram melhora significativa nos sintomas mentais e físicos da fadiga pós-covid durante as 6 semanas de tratamento. Quanto ao ensaio de Lindbergh *et al.* (2024)⁵, que objetivou medir o potencial da Remediação Cognitiva Computadorizada (CCR) pelo programa NeuroFlex, foi observado melhora significativa em habilidades executivas, da fadiga e dos sintomas depressivos, bem como a redução da incapacidade funcional diária. O estudo se baseia no uso desse programa desenvolvido para tratar déficits cognitivos persistentes, particularmente em pacientes que sofreram de COVID-19, que, por meio de exercícios prescritos por 6 semanas e uma interface gamificada, permite um acesso amplo, conveniente para os pacientes e que demonstrou eficácia na melhoria da função executiva e de tarefas cotidianas, além da redução de sintomas de fadiga e de depressão. Já os estudos de Hauswirth *et al.* (2023)⁶, por meio de ensaio clínico randomizado paralelo, avaliou-se que o programa Rebalance, após 10 sessões de neuromeditação por 30 minutos, incluindo terapia sonora, meditação guiada e estimulação luminosa, apresentou redução significativa na pontuação de fadiga física e mental, ansiedade, depressão, dores musculares e articulares, dores de cabeça, tensão, raiva/hostilidade, fadiga/inércia, depressão/desânimo, confusão/perplexidade e perturbação total do humor.

Além disso, o estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de Tanashyan *et al.* (2023)⁷, avaliou a eficácia da terapia com o complexo de coordenação com o ânion de ácido succínico (CCSA) associado a ressonância magnética funcional (fMRI) do cérebro como ferramenta de avaliação em pacientes com astenia após COVID-19. Os pacientes do grupo do medicamento apresentaram melhorias significativas nos escores de MFI-20 e MoCA em comparação com o grupo do placebo. Enquanto o primeiro é um indicador validado que mede diferentes aspectos da fadiga, sendo eles: fadiga geral, física e mental, atividade e motivação reduzidas, o segundo é um instrumento de avaliação da função cognitiva, indicando, no caso dos pacientes estudados, uma redução na fadiga de forma geral e uma melhoria na função cognitiva, respectivamente (Tanashyan *et al.*, 2023)⁷. Já o estudo realizado por Noda *et al.* (2023)⁸, que analisou a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) no tratamento neurocomportamental em 23 pacientes que se queixavam de fadiga crônica (n=12), disfunção cognitiva (n=11) e sintomas depressivos pós COVID, apresentou resultados satisfatórios de melhorias das funções cognitivas e desses sintomas de depressão, principalmente dos pacientes do sexo masculino. Apesar das limitações deste estudo piloto, como a reduzida amostra de pacientes analisada, os resultados sugerem efeitos benéficos nos sintomas neuropsiquiátricos avaliados e demandam ensaios controlados adicionais para validação do protocolo.

Quadro 1: Artigos incluídos na análise da mini revisão integrativa de literatura, separados por autor/ano, desenho do estudo, objetivo e conclusões.

AUTOR/ANO	DESENHO DE ESTUDO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Cutter. A. Lindberg h et al. (2024)	Ensaio de aceitabilidade e viabilidade grupo controle.	Medir potencial do Neuroflex para tratar Disfunção Neurocognitiva Pós-COVID (PCND) em adultos mais velhos	O programa de Remediação Cognitiva Computadorizada (CCR) Neuroflex é altamente aceitável, confiável e eficaz. Melhora significativa em múltiplas medidas de funcionamento executivo, reduziu a incapacidade funcional diária e melhorou os sintomas depressivos. Além disso, melhora na fadiga e nas preocupações cognitivas subjetivas. A CCR, utilizando o programa NeuroFlex, pode ser uma opção eficaz, eficiente e de baixo custo para tratar a PCND; ampla adesão (mais de 95% completaram os exercícios prescritos).
M. Tanashy an et al. (2023)	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Avaliar a rede executiva usando ressonância magnética funcional em estado de repouso e padrões de ativação cerebral usando fMRI de tarefa com um paradigma cognitivo, em comparação com o uso do medicamento em relação ao placebo em pacientes com síndrome astênica pós-COVID	O estudo demonstra a eficácia potencial da terapia com Complexo de Coordenação com o Ânion ácido Succínico (CCSA) em relação a uma ampla gama de sintomas (síndrome de fadiga crônica/ síndrome astênica e comprometimento cognitivo) em pacientes com síndrome pós-COVID. Desse modo, foi demonstrada a eficácia da terapia após a síndrome astênica pós-COVID com o uso de técnicas de neuroimagem de alta tecnologia.
Alan Cash e David Lyons Kaufman (2022)	Ensaio clínico controlado não randomizado	Analisar o efeito do anidro de enoloxaloacetato (AEO) na redução da fadiga física e mental em pacientes com encefalomielite miálgica/ síndrome da fadiga crônica e COVID de longa duração	Pacientes apresentaram melhoras no quadro clínico de fadiga com o tratamento oral com o oxaloacetato. Eficiência clínica significativa do oxaloacetato no tratamento da fadiga física e mental na COVID de longa duração, ressaltando-se a necessidade de outros estudos sobre o tema para maiores conclusões.

Christophe Hauswirth <i>et al.</i> (2023)	Ensaio clínico randomizado paralelo	Testar a eficácia de um programa de neuromeditação na melhoria de parâmetros cognitivos em pacientes com COVID longa após a pandemia de SARS-CoV2.	As evidências iniciais sugerem que a neuromeditação reduz o comprometimento cognitivo e melhora a fadiga física e mental, dores musculares e articulares, sintomas de depressão e ansiedade, distúrbios de humor, bem como a qualidade do sono
Yoshiro Noda <i>et al.</i> (2022)	Séries de casos	Investigar os efeitos do tratamento com Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) nos sintomas neuropsiquiátricos causados pela COVID de longa duração	O tratamento tem potencial de melhorar sintomas de depressão e disfunção cognitiva dos pacientes acometidos de longa duração

DISCUSSÃO

Os artigos analisados revelam possíveis tratamentos para pacientes que sofrem de sintomas neurocognitivos associados a síndrome de COVID longa, condição debilitante e possível fator de risco para demência, de acordo com Lindbergh *et al* (2024)⁵. Fadiga física e mental, déficits de memória de curto prazo, “névoa mental”, declínio na atenção, comprometimento de funções psicomotoras e dificuldades de concentração são alguns dos sintomas neuropsíquicos mais comuns da síndrome pós-COVID. Serão discutidas a seguir algumas das possibilidades de tratamento investigadas e revisadas pelo presente artigo, além de demais acrescentadas¹.

O tratamento com o uso do suplemento anidro de enol-oxaloacetato (AEO) realizado por Cash e Kaufman (2022)⁴ mostrou-se benéfico, com benefícios dosedependentes em doentes com Síndrome de Fadiga Crônica (SFC), e por outro lado, eficaz no tratamento da fadiga dos pacientes com COVID longa, de modo que os sintomas apresentaram redução em até 46,8% em 6 semanas. Quanto ao uso do Complexo de Coordenação com o Ânion ácido Succínico (CCSA) associada a ressonância magnética funcional proposta por Tanashyan *et al.* (2023)⁷, os resultados apontam, pela primeira vez, a eficácia da terapia neuroprotetora após a síndrome astênica pós-COVID com o uso de técnicas de neuroimagem de alta tecnologia. Nesse sentido, os dados de Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) demonstraram redução dos sintomas astênicos para o grupo de pacientes tratados com o CCSA em comparação com o grupo placebo, expressando uma redução de 20 pontos comparada a 12 pontos. Além disso, também se correlacionou uma melhora nos escores da escala Montreal Cognitive Assessment (MoCA), que mede diversos aspectos do domínio cognitivo, como atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem e cálculo. (pontuações MFI-20: -20,0 pontos no grupo CCSA comparado para -12 pontos no grupo placebo, $p = 0,043$).

A partir de alternativas terapêuticas inovadoras, a abordagem de neuromeditação proposta pelo programa Rebalance de Hausswirth *et al.* (2023)⁶ se revelou como uma intervenção não farmacológica promissora para o tratamento de resultados psicológicos/cognitivos de longo prazo da COVID-19 relacionados a fadiga, distúrbios de humor, sintomas de depressão e ansiedade, qualidade do sono, bem como o desempenho cognitivo, o que revela uma possível intervenção clínica eficaz que não recorre à medicalização do paciente. Em termos de desempenho cognitivo, os 34 pacientes com COVID inicialmente apresentaram resultados piores nos testes cognitivos em comparação com os 15 pacientes saudáveis como grupo controle. Após a aplicação do programa de meditação, os pacientes acometidos mostraram melhora significativa em tarefas que envolviam tempo de resposta e comparação de padrões visuais. Por outro lado, Lindbergh *et al.* (2024), com a avaliação do potencial da Remediação Cognitiva Computadorizada (CCR), que analisaram as possíveis melhorias dos pacientes através da gamificação do programa NeuroFlex, bem como Noda *et al.* (2023) com a Estimulação Magnética Transcraniana

(EMT), apresentaram melhorias significativas na capacidade funcional diária e, principalmente, na redução de sintomas depressivos avaliados a partir da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS), que, no caso da EMT, apresentou uma pontuação inicial antes do tratamento de 21,2, que melhorou para 9,8 ao final do estudo. A MADRS é uma escala de 10 itens desenvolvida para avaliar a gravidade da depressão e a resposta ao tratamento. Escores acima de 25 pontos são característicos de um quadro de depressão grave, entre 18 e 24 indicam depressão moderada, e entre 7 e 17 pontos, depressão leve. Os resultados indicam, portanto, uma minimização dos sintomas depressivos moderados para um quadro menos debilitante. Quanto à série de jogos adaptados dinamicamente pelo programa NeuroFlex, os resultados deste estudo piloto apontam para avanços significativos dos 2 pacientes idosos avaliados, com melhora da memória, atenção e da chamada “névoa cerebral”.⁴⁻⁷⁻⁶⁻⁵⁻⁸

De modo condizente, os autores Hawkins *et al.* (2022)⁹ relataram que a aromaterapia, prática de inalação de óleos essenciais que ativam o sistema límbico responsável pelas emoções e comportamentos, apresentou-se eficiente na terapêutica da fadiga mental pós-Covid em mulheres. As pacientes submetidas à aromaterapia por 2 semanas tiveram pontuações de fadiga mais baixas em comparação com os números iniciais, demonstrando uma abordagem alternativa à medicalização, assim como o programa Rebalance de Hausswirth *et al.* (2023)⁶. Por outro lado, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (tDCS) de Klívorá *et al.* (2024)¹⁰ não demonstrou diferenças significativas quanto a ansiedade, depressão e desempenho cognitivo entre os grupos controle e ativo, porém apresentou melhora de fadiga por parte do grupo controle, evidenciando, assim, um desfecho inconclusivo e a necessidade de novos estudos e desdobramentos sobre as sequelas de COVID longa quanto à plasticidade neuronal dos pacientes acometidos pelo vírus.

CONCLUSÃO

De modo geral, a literatura aponta para resultados eficazes na minimização de sintomas da chamada síndrome de COVID longa. No entanto, é válido ressaltar que, por se tratar de uma condição recente e ainda desconhecida em muitos aspectos, a síndrome da COVID longa requer estudos mais aprofundados acerca de suas implicações e tratamentos. Além disso, houveram algumas limitações quanto aos métodos dos estudos analisados, visto que se tratava de métodos terapêuticos diversos com parâmetros de análise, população e cenários de adoecimento diferentes e amostras reduzidas para estudo, limitando uma maior comparação entre os resultados dos estudos.

REFERÊNCIAS

¹ CAIMAR, Bruna de Araújo. Neuroplasticity: an analysis of neuroscience. **Revista Científica Cognitions**, vol. 3, no. 1, 2020.

² SANT’ANA, Débora de Mello Gonçalves. Texto no prelo para publicação nos Anais do I Colóquio Nacional Cérebro e Mente, realizado pelo curso de Filosofia da PUC – PR campus Maringá. In: COLÓQUIO NACIONAL CÉREBRO E MENTE, 1., 2014, Maringá. Anais... Maringá: PUC-PR, 2014. p. 45-50.

- ³ OLIVEIRA, Lilian Gomes de. SARS-CoV-2 infection impacts carbon metabolism and depends on glutamine for replication in Syrian hamster astrocytes. **Journal of Neurochemistry**, Vol. 163, No. 2, p. 113-132, 2022.
- ⁴ CASH, Alan; KAUFMAN, David Lyons. Oxaloacetate Treatment For Mental And Physical Fatigue In Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and LongCOVID fatigue patients: a non-randomized controlled clinical trial. **Journal of Translational Medicine**, [S.l.], v. 20, p. 295, 2022.
- ⁵ LINDBERGH, Cutter A. *et al.* Computerized cognitive remediation of Long COVID in older adults. **International Psychogeriatrics**, [S.l.], 2024.
- ⁶ HAUSSWIRTH, Christophe *et al.* Positive Impacts of a Four-Week Neuro-Meditation Program on Cognitive Function in Post-Acute Sequelae of COVID-19 Patients: A Randomized Controlled Trial. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 2, p. 1361, 2023.
- ⁷ TANASHYAN, M. *et al.* A prospective randomized, double-blind placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of neuroprotective therapy using functional brain MRI in patients with post-covid chronic fatigue syndrome. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 158, p. 115723, 2023.
- ⁸ NODA, Yoshihiro *et al.* Real world research on transcranial magnetic stimulation treatment strategies for neuropsychiatric symptoms with long-COVID in Japan. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 81, p. 103438, 2023.
- ⁹ HAWKINS, Jessie *et al.* Aromatherapy blend of thyme, orange, clove bud, and frankincense boosts energy levels in post-COVID-19 female patients: A randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 30, p. 102823, 2022.10.
- ¹⁰ KLÍROVÁ, Monika *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of neuropsychiatric symptoms of long COVID. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 52763, 2024.