

## Síndrome pós-Covid-19: breve revisão sistemática

### Long-Covid: brief systematic review

DOI:10.34119/bjhrv5n2-150

Recebimento dos originais: 14/01/2022

Aceitação para publicação: 28/02/2022

#### **Rita de Cássia Silva de Oliveira**

Doutora em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Endereço: R. do Úna, n° 156 - Telégrafo, Belém - PA, CEP: 66050-540

#### **Laise Maria Barbosa Amaral**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Endereço: R. do Úna, n° 156 - Telégrafo, Belém - PA, CEP: 66050-540

E-mail: laise.amaral@aluno.uepa.br

#### **Ana Beatriz Dias Silva**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Endereço: R. do Úna, n° 156 - Telégrafo, Belém - PA, CEP: 66050-540

#### **Arthur Santos Brandão**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Endereço: R. do Úna, n° 156 - Telégrafo, Belém - PA, CEP: 66050-540

#### **Fernando Tavares Brasil Teixeira**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Endereço: R. do Úna, n° 156 - Telégrafo, Belém - PA, CEP: 66050-540

#### **Lucas Campos Maia**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Endereço: R. do Úna, n° 156 - Telégrafo, Belém - PA, CEP: 66050-540

#### **Luigi Chermont Berni**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Endereço: R. do Úna, n° 156 - Telégrafo, Belém - PA, CEP: 66050-540

#### **Luma Beatriz Cavalcante Lopes**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Endereço: R. do Úna, n° 156 - Telégrafo, Belém - PA, CEP: 66050-540

**Thaynara Monteiro Paiva Garcia**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Endereço: R. do Úna, nº 156 - Telégrafo, Belém - PA, CEP: 66050-540

**RESUMO**

A COVID-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-COV-2). Sua transmissibilidade, através do contato direto ou com gotículas de pessoas infectadas, permitiu-o se alastrar da China para o mundo, resultando em uma pandemia global com milhões de mortes. Dentre as vítimas infectadas que sobreviveram à patologia, há indivíduos que continuam manifestando sintomas remanescentes após a fase aguda, sendo tais sintomas concernentes à Síndrome Pós-COVID. Este estudo objetiva averiguar o conteúdo bibliográfico disponível acerca das manifestações da Síndrome pós-COVID. Trata-se de uma revisão sistemática, com buscas nas bases de dados PUBMED, SciELO e LILACS, utilizando os operadores booleanos: (LONG-COVID) OR (CHRONIC COVID SYNDROME) OR (LONG-HAUL COVID) OR (POST-ACUTE COVID-19 SYNDROME). Excluiu-se artigos que não se enquadravam na temática proposta, que estavam indisponíveis, que eram duplicatas ou que não fossem em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. Foram encontrados 579 artigos e, desses, 20 estudos foram incluídos. Dentre os sintomas manifestados na Síndrome Pós-COVID, constata-se que fadiga, mialgia, dispneia, cefaleia, anosmia, ageusia e artralgia são os sintomas mais relatados pelos estudos. As inflamações no sistema nervoso acarretam sintomas como déficit de atenção, “brain fog”, desordem de memória e distúrbios do sono. Disfunções psicológicas estão presentes, tais quais depressão, anedonia, ansiedade, estresse pós-traumático, letargia e humor triste. Esses sintomas prejudicam a qualidade de vida do indivíduo ao dificultar a realização de atividades habituais. Enfatiza-se a necessidade de acompanhamento multiprofissional nos pacientes convalescentes da COVID-19, para mitigar suas complicações e sequelas.

**Palavras-chave:** covid-19, infecção por sars-cov-2, síndrome pós-covid.

**ABSTRACT**

COVID-19 is an acute respiratory infection caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-COV-2). Its transmissibility, through direct contact or droplets from infected people, has allowed it to spread from China to the world, resulting in a global pandemic with millions of deaths. Among the infected victims who survived the pathology, there are individuals who continue to manifest symptoms remaining after the acute phase, and these symptoms concern the Post-COVID Syndrome. This study aims to investigate the available bibliographic content about the manifestations of the Post-COVID Syndrome. This is a systematic review, with searches in PUBMED, SciELO and LILACS databases, using the Boolean operators: (LONG-COVID) OR (CHRONIC COVID SYNDROME) OR (LONG-HAUL COVID) OR (POST-ACUTE COVID-19 SYNDROME). We excluded articles that did not fit the proposed theme, that were unavailable, that were duplicates or that were not in English, Portuguese or Spanish. A total of 579 articles were found, and of these, 20 studies were included. Among the symptoms manifested in the post-COVID syndrome, fatigue, myalgia, dyspnea, headache, anosmia, ageusia and arthralgia were the symptoms most reported by the studies. Inflammations in the nervous system lead to symptoms such as attention deficit, brain fog, memory disorder, and sleep disturbances. Psychological dysfunctions are present, such as depression, anhedonia, anxiety, post-traumatic stress, lethargy, and low mood. These symptoms impair the individual's quality of life by making it difficult to perform normal activities.

Emphasis is placed on the need for multiprofessional follow-up in patients convalescing from COVID-19 to mitigate its complications and sequelae.

**Keywords:** covid-19, sars-cov-2 infection, post-covid syndrome.

## 1 INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, um surto infeccioso, até aquele momento, desconhecido se alastrou pela China. Posteriormente, a doença que viria a ser denominada "coronavírus disease 2019" ou "COVID-19", se espalhava pelo restante do mundo, estabelecendo, portanto, uma pandemia global que viria a impactar a humanidade como um todo<sup>1</sup>.

A COVID-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), um vírus de RNA de fita única da família Coronaviridae e gênero *Betacoronavirus*<sup>2</sup>, que atinge, principalmente, o trato respiratório inferior, mas pode acometer vários sistemas do organismo; seus principais sintomas são a tosse, acompanhada de febre, anosmia, ageusia, fadiga e dispneia<sup>3</sup>. A gravidade de manifestações dessa doença varia muito, englobando desde pacientes assintomáticos a casos críticos<sup>4</sup>.

A transmissão da COVID-19 pode se dar de diversas formas, como o contato direto, por gotículas e a transmissão por aerossol<sup>4</sup>. Epidemiologicamente, há indicações de que a maioria das infecções se espalham por contato próximo, através de gotículas respiratórias<sup>4</sup>.

Dentre os casos que evoluíram com a melhora dos pacientes, há, ainda, indivíduos que continuam manifestando sintomas, mesmo encerrada a fase aguda da doença, caracterizando-se como Síndrome pós-COVID. Também conhecida como COVID pós-agudo ou long COVID<sup>5</sup>, a Síndrome pós-COVID seria a manifestação de um ou mais sintomas persistentes após o adoecimento por SARS-CoV-2, entre os quais se destacam a fadiga e a dispneia<sup>5,6</sup>. Assim sendo, o presente estudo tem como objetivo conferir o conteúdo bibliográfico disponível acerca das manifestações da Síndrome pós-COVID no organismo.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, o qual obedece às recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). As buscas foram realizadas nas bases de dados do serviço da U. S. National Library of Medicine - PubMed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Os descritores selecionados estão presentes no dicionário *Medical Subject Heading Terms* (MeSH), utilizando os operadores booleanos: (LONG-COVID) OR (CHRONIC COVID SYNDROME) OR (LONG-HAUL COVID) OR (POST-ACUTE COVID-19 SYNDROME). Quanto aos filtros, na plataforma SCIELO foram utilizados para o tipo de literatura: “artigo”, “relato de caso”, “comunicação rápida”, “relato breve” e “outros”.

Os estudos incluídos foram séries de casos, relatos de casos e estudo de coorte nos idiomas português, inglês e espanhol, incluídos nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO de outubro de 2020 a abril de 2021 *open access*.

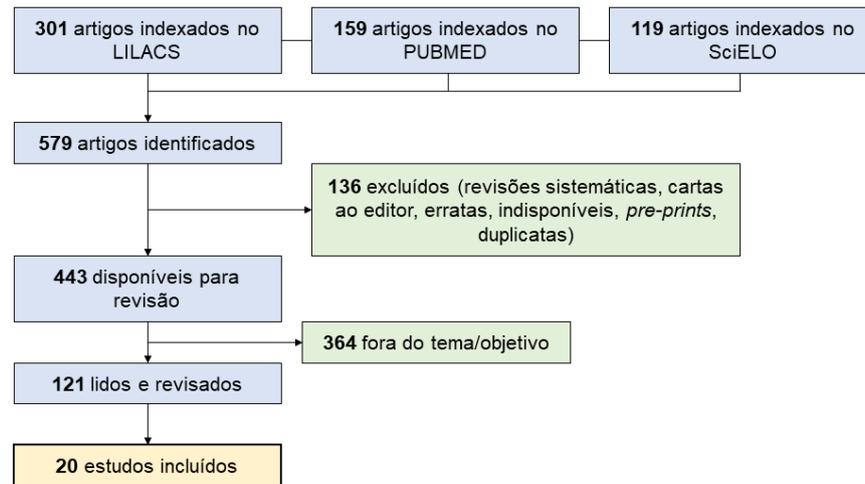
Os estudos excluídos foram aqueles que não estavam de acordo com a temática proposta ou os que continham revisões sistemáticas integrativas, narrativas, cartas, editoriais, notícias ou comentários, além de artigos que estavam indisponíveis ou eram duplicatas e que não fossem em língua inglesa, portuguesa e espanhola. Houve ainda, artigos que discutiam a relação entre condições pré-existentes e COVID-19, os quais não versavam sobre debilidades pós-COVID e não se enquadravam na metodologia do presente estudo, portanto, também foram descartados.

A seleção e a coleta de dados requisitaram 8 revisores, os quais aplicaram os critérios de inclusão e de exclusão pré-estabelecidos de forma padronizada e individualizada. O total de estudos encontrados nas buscas iniciais foi dividido igualmente entre todos os revisores, os quais realizaram rigorosa análise para inclusão dos artigos relevantes.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a pesquisa foram encontrados 301 artigos acessados no LILACS, disponíveis em *open access*, que foram lidos. Incluiu-se 1 estudo que contém 2 relatos de caso e revisão de literatura, referentes às complicações resultantes da COVID-19. No PubMed, foram encontrados 159 artigos, dos quais, após a utilização dos filtros de busca, restaram 54 artigos, sendo selecionados 19 estudos, por descreverem de forma mais precisa aspectos relacionados à síndrome pós-COVID. A busca na SciELO, após a utilização dos filtros de busca, resultou em 119 artigos, porém nenhum foi selecionado (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de estudos incluídos. As bases de dados foram consultadas até os dias 8 de abril (SciELO), 11 de abril (PubMed) e 17 de abril de 2021 (LILACS).



Entre os 20 estudos analisados, 17 itens (85%) se tratam de estudos de coorte; 2 (10%) são relatos de caso e 1 (5%) é um estudo qualitativo. Os estudos de coorte variam entre si pelo período de acompanhamento dos participantes, tamanho da amostra, além dos critérios de elegibilidade. A maioria dos estudos realizou acompanhamento de pacientes que receberam atendimento hospitalar e foram classificados como casos moderados ou graves, podendo necessitar de suporte de oxigênio não invasivo ou ventilação mecânica.

Sykes et al. (2021)<sup>7</sup> realizaram um estudo de coorte com 134 participantes que receberam alta hospitalar, após serem admitidos ao hospital com pneumonia causada por SARS-CoV-2 por um período que variou entre 46 dias e 167 dias após a alta. O objetivo do coorte foi verificar a presença de sintomas durante o acompanhamento, sendo os mais relatados falta de ar (59,7%), mialgia (51,5%) e ansiedade (47,8%); sintomas diversos, como fadiga extrema, comprometimento da memória, distúrbios do sono, tosse e déficit de atenção também foram comunicados pelos participantes.

Adicionalmente, Pérez et al. (2021)<sup>8</sup> realizaram um estudo com 277 pacientes após 10 a 14 semanas depois do início da doença, com média de 62 anos, que ingressaram no Departamento de Emergência tendo o teste de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para Covid-19 positivo ou a presença de anticorpos para tal, vistos no exame sorológico posteriormente. O objetivo do estudo foi analisar a incidência de Síndromes Pós-Covid, possibilitando notar que dos 277 pacientes, cerca de 141 pacientes (50,9%) apresentaram Síndromes pós-COVID no período supracitado, sendo que, em relação aos sintomas mais comuns, percebeu-se maior predominância de fadiga, 96 pacientes, dispneia, 95 pacientes, e anosmia associada a disgeusia, 59 pacientes. Além disso, foram notados casos de caráter

neuroológico, como cefaleia, desordem de memória e deterioração cognitiva em 33 pacientes. Vale destacar aqui que tanto as situações de caráter respiratório, como a dispneia, quanto as de caráter neurológico, apresentaram grandes melhoras no período de tempo de 16 à 18 semanas depois do início da doença<sup>8</sup>.

Da mesma maneira, em outro coorte feito por Gaber et al. (2021)<sup>9</sup> o objetivo foi investigar, por meio de questionários enviados por e-mail, a situação de complicações pós-COVID de profissionais do National Health Service que tiveram contato com o vírus há 4 meses durante a primeira onda. Como resultado, dos 138 trabalhadores entrevistados, cerca de 45% apresentavam sintomas, dos quais os mais comuns foram fadiga, relatada por 54 pacientes, dispneias, relatada por 55, e alterações de sono e de humor, apontada por 49. As tentativas dos profissionais de persistirem em seus trabalhos, apesar da presença desses sintomas de longo prazo, é um dos motivos para a manifestação de fadiga pós-infecciosa, uma vez que essas pessoas evitam procurar por aconselhamento médico e tirar licenças para se recuperarem adequadamente, por se preocuparem em não serem vistos como debilitados e/ou não desejarem sobrecarregar seus colegas de trabalho<sup>10</sup>.

Makaronidis et al. (2021)<sup>11</sup> realizaram um estudo longitudinal de coorte com 500 participantes, dos quais 77,9% tinham anticorpos SARS-CoV-2 positivos, sendo relatado uma maior taxa de recuperação do olfato e do paladar naqueles com teste negativo para anticorpos SARS-CoV-2. Somado a isso, houve relatos de parosmia associada à perda de olfato sendo que, dos participantes que relataram tal sintoma, apenas 41,4% identificaram recuperação total, enquanto houve recuperação de 65% naqueles que não apresentaram parosmia. Uma possível explicação para esse último dado é que a parosmia foi associada à diminuição do número de axônios, bem como a uma regeneração desordenada de axônios olfatórios em circuitos neurais e uma preponderância de neurônios imaturos, sendo associada, portanto, a um mau prognóstico em COVID-19.

Em relação à perda de paladar, a resolução total foi relatada por 66,2% dos participantes com anticorpos SARS-CoV-2 e 80,3% dos participantes com anticorpos negativos para SARS-CoV-2. Ademais, houve relatos de disgeusia, sendo esses participantes tiveram uma menor proporção na resolução total de sua perda de paladar em comparação com aqueles que não apresentaram disgeusia. Além disso, foram comparadas as taxas de resolução entre pessoas do sexo masculino e do sexo feminino, concluindo que as mulheres eram quase 2,5 vezes mais prováveis de ter perda contínua de olfato. Adicionalmente, notou-se taxas significativas de resolução parcial e sem resolução da perda de olfato e paladar em participantes mais velhos<sup>11</sup>.

Petersen et al. (2020)<sup>12</sup> pesquisaram a presença de sintomas agudos e crônicos relacionados à COVID-19 em 180 pacientes, sendo que apenas 8 foram hospitalizados. Foram analisados os sintomas durante a fase aguda e durante a fase crônica, por meio de entrevistas ao telefone. Em média, a última entrevista ocorreu 125 dias após o surgimento dos primeiros sintomas da fase aguda. Durante o último acompanhamento, 84 (46,9%) classificaram-se como assintomáticos, 59 (33%) relataram 1 ou 2 sintomas e 36 (20,1%) relataram 3 ou mais sintomas. Os sintomas mais persistentes foram fadiga, perda do olfato e paladar e artralgias. Os pacientes mais afetados pela COVID crônica foram aqueles que apresentaram mais sintomas na fase aguda, indicando que casos graves de COVID-19 podem apresentar mais sequelas posteriores<sup>12</sup>. Entretanto, o estudo de Jacobson et al. (2021)<sup>13</sup>, com uma coorte de 118 pacientes, não encontrou grandes diferenças entre os sintomas que persistiram após 4 meses em pacientes hospitalizados e não hospitalizados. Diante desse conflito, ainda são necessários mais estudos para esclarecer esse aspecto.

No estudo de coorte de Mandal et al. (2021)<sup>14</sup>, foram acompanhados, de 4 a 6 semanas após a alta hospitalar, todos os pacientes que testaram positivo para o SARS-Cov-2 em 3 hospitais de Londres. O objetivo foi verificar os sintomas que persistiram após a recuperação e avaliar a necessidade de reabilitação/investigação adicional. Dos 384 pacientes acompanhados (sendo 62% de gênero masculino e com uma média de idade de 59,9 anos), a fadiga foi o sintoma pós-infecção mais relatado, presente em 69% dos participantes. A falta de ar persistente e a tosse seguiram na lista como os sintomas mais presentes após a alta, em 53% e 34% dos pacientes, respectivamente. Além disso, por meio de exames laboratoriais adicionais, alguns pacientes apresentaram biomarcadores elevados, sendo dímero D e proteína C reativa os mais frequentes.

Sabe-se que a COVID-19 está associada ao aumento do risco de trombose, mas a elevação persistente de dímero D ainda não está bem esclarecida. A linfopenia persistente foi descrita em 7,3% dos pacientes. Todavia, os resultados dos exames retornaram aos níveis normais na maioria dos pacientes durante o acompanhamento. Ainda, o acompanhamento da função pulmonar por meio de radiografias foi realizado em 244 dos 384 pacientes. Destes, 151 apresentaram radiografias normais, 66 mostraram melhora significativa em relação ao período da infecção, 4 permaneceram inalterados e 23 apresentaram deterioração significativa<sup>14</sup>.

Avaliou-se o padrão dos sintomas de COVID-19 e sua associação com fatores demográficos em um coorte de 274 participantes<sup>15</sup>. Nesse estudo, 4 entre 10 participantes permaneceram sintomáticos após pelo menos 2 semanas da alta hospitalar e foi observada uma associação entre a persistência dos sintomas e a gravidade da doença. Entre os sintomas

relatados, tem-se a fadiga, a cefaleia, a dor no peito e a insônia, sendo a fadiga o sintoma mais comum na Síndrome pós-COVID. Além disso, dores crônicas e sofrimento psicológico, como ansiedade, depressão e estresse pós-traumático, também foram sintomas identificados em muitos sobreviventes de COVID-19, os quais podem impedir um seguro e eficaz retorno dessas pessoas à vida normal, uma vez que prejudicam a sua qualidade de vida.

Dentro dos sintomas inespecíficos da Síndrome pós-COVID, a diarreia foi relatada como uma das manifestações persistentes posteriormente à fase de infecção pelo vírus<sup>1</sup>. Além disso, observou-se a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela Síndrome pós-COVID, como problemas na realização de atividades habituais, dificuldade em se lavar ou vestir-se, dificuldade em andar, dor, desconforto, ansiedade e depressão. Dos indivíduos questionados por Lqbal et al. (2021)<sup>16</sup> e que se apresentavam gravemente afetados, mais da metade experimentou problemas graves ou incapacidade de realizar suas atividades habituais. Por outro lado, 75% dos moderadamente afetados relataram nenhum ou pequenos problemas em suas atividades cotidianas.

Em um estudo qualitativo, com base em entrevistas semiestruturadas, envolvendo 18 pessoas não hospitalizadas, foi dado enfoque para o impacto da COVID crônica na prática de atividades físicas cotidianas<sup>17</sup>. Em relação aos principais sintomas relatados, incluiu-se fadiga, “brain fog”, dificuldade de concentração, falta de ar e palpitações, contribuindo para a diminuição das atividades diárias. O estudo também aborda a conexão entre impactos físicos e psicológicos, nesse caso, a incapacidade de manter as atividades cotidianas contribui para um sentimento de frustração e culpa, gerando um alto grau de estresse. Esses dados correspondem com o estudo de Santos et al. (2020)<sup>18</sup>, que estabelece uma relação entre o estresse e a diminuição das atividades físicas habituais, além de incluir o isolamento social como um fator de estresse, criando um ciclo vicioso.

São necessários mais estudos sobre essas questões psicológicas, uma vez que estão implicados com a necessidade de melhoria da qualidade do tratamento médico e criação de novos métodos de fisioterapia especializada para os casos de COVID crônica. Esse cenário de estresse também pode contribuir com os quadros de insônia relatados nos estudos de Huang et al. (2021)<sup>19</sup>, pois o estresse leva a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, provocando a liberação do Hormônio Liberador da Corticotrofina (CRH) e, na sequência, cortisol, o que interfere no ciclo circadiano e leva a distúrbios no sono<sup>20</sup>.

Outro estudo de coorte prospectivo foi o de Bellan et al. (2021)<sup>21</sup>, o qual teve o objetivo de avaliar anomalias pulmonares, sequelas psicológicas e comprometimentos no estado físico entre pacientes que foram hospitalizados pela COVID-19, 4 meses após a alta. A amostra reuniu

238 pacientes e os pesquisadores concluíram que as sequelas mencionadas eram comuns em pacientes que foram hospitalizados por COVID-19. Nesse estudo, os indivíduos relataram dispneia (5,5%), ageusia (5%), anosmia (4,6%), mialgia e artralgia (5,9%). Os sintomas de Estresse Pós-Traumático (EPT) estiveram presentes em pelo menos 42,2% dos participantes, em diferentes graus de severidade.

O EPT é uma doença de etiologia complexa, sendo que já foram apontadas relações genéticas, epigenéticas, fatores neuroendócrinos, marcadores inflamatórios e distúrbios do sono como componentes biológicos da doença<sup>22</sup>. Entretanto, é difícil apontar qual seria a relação entre a COVID-19 e o EPT. Ainda não se sabe se o estado inflamatório causado pela COVID-19 pode servir de gatilho para o desenvolvimento de EPT, dado o fato de haver uma ampla gama de evidências sugerindo que disfunções no sistema imunológico e estados inflamatórios poderiam estar relacionados ao desenvolvimento dessa doença<sup>22</sup>. Além da perspectiva biológica, há ainda as questões psicológicas relacionadas à pandemia: o distanciamento social, a quarentena, a perda de amigos e familiares, a insegurança econômica, as medidas de *lockdown* e o isolamento são todos fatores que podem causar estresse psicológico, sendo necessário considerá-los ao realizar uma análise da prevalência de EPT em pacientes que tiveram COVID-19<sup>3</sup>.

Similarmente, Simani et al. (2021)<sup>23</sup> analisaram a presença de sintomas característicos de Síndrome da Fadiga Crônica/Encefalomielite miálgica (SFC/EM) e Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) em pacientes diagnosticados com COVID-19 (n=120) e admitidos para atendimento hospitalar. A prevalência de SFC/EM foi de 17,5%, e 5,8% dos participantes apresentaram sintomas compatíveis com o diagnóstico de TEPT. Diversos mecanismos fisiopatológicos para a ocorrência de Síndrome da Fadiga Crônica já foram propostos, incluindo um quadro de encefalomielite miálgica causado por inflamações neurológicas; as infecções virais também já foram apontadas como gatilhos para ocorrência de SFC, sob a hipótese de que os vírus causam disfunções no sistema imune e podem desencadear mecanismos de autoimunidade<sup>24</sup>.

Há evidências que ocorrem processos de infecção e inflamação por SARS-CoV-2 no sistema nervoso central; assim, um dos mecanismos neuroinflamatórios sugeridos seria a ativação de mastócitos, células capazes de aumentar consideravelmente os níveis de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, sendo que essas últimas tendem a piorar a resposta inflamatória e contribuir para o agravamento da doença. É razoável pensar que a COVID-19 possa desencadear o início de SFC<sup>3</sup>, entretanto, faz-se necessário que ocorram mais estudos sobre o

papel da infecção por SARS-CoV-2 e o fisiopatologia de SFC, sobretudo para investigar se há uma relação de causalidade entre os dois.

Guedj et al. (2020)<sup>25</sup>, por sua vez, realizaram o relato de caso de 2 pacientes que possivelmente desenvolveram hipometabolismo cerebral na pós-infecção por SARS-CoV-2. O primeiro caso trata-se de um homem de 54 anos com presença de SARS-CoV-2 confirmada por swab nasofaríngeo. A pneumonia foi grave, com a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo exigindo 6 dias de tratamento com ventilação mecânica e 15 dias de internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). A evolução foi favorável, todavia, anosmia e ageusia persistiram durante as 4 semanas subsequentes e, 8 semanas após os primeiros sintomas pulmonares, o paciente passou a relatar problemas de memória. O teste Tomografia por Emissão de Pósitrons - tomografia computadorizada (PET-CT) neurológico com 18F-Fluorodeoxiglicose (FDG18) foi realizado para averiguar o quadro e exibiu hipometabolismo do giro retal bilateral predominante no lado direito.

O segundo caso reportou um paciente de 62 anos com SARS-CoV-2 também confirmada por swab nasofaríngeo. A infecção foi complicada e necessitou de 24h de internação em UTI. O paciente não relatou anosmia e ageusia e a evolução clínica foi favorável. Todavia, após 7 dias do início dos primeiros sintomas pulmonares, relatou perda de sensibilidade e sensação de esmagamento nos dedos dos pés direito e esquerdo, sem evidências de quaisquer deficiências sensoriais ou motoras ao exame clínico. O mesmo teste do primeiro paciente foi utilizado para analisar o caso (PET-CT neurológico com FDG18) e exibiu extenso hipometabolismo bilateral envolvendo especialmente o giro olfatório/retal, assim como outras estruturas límbicas, como amígdala, hipocampo, parahipocampo e córtex cingulado, bem como giros pré e pós centrais, giro temporal superior direito, bilateral, tálamo, hipotálamo, cerebelo, ponte e medula. Dessa forma, esse estudo reforça hipóteses do neurotropismo do SARS-CoV-2, especialmente através do bulbo olfatório. Todavia, mais estudos são necessários para descrever a relação exata entre os hipometabolismos e a COVID-19<sup>25</sup>.

Outrossim, pode-se encontrar, como achado da Síndrome pós-COVID, o comprometimento de múltiplos órgãos. Nesse sentido, pacientes com histórico de infecção pelo SARS-CoV-2 demonstram maior tendência a desenvolverem, em comparação a indivíduos saudáveis, alterações perniciosas em órgãos como coração, pulmão, rim, fígado, pâncreas e baço. Essas alterações podem ser derivadas de acometimentos como: miocardite, redução da capacidade vital pulmonar, inflamação renal, hepática e pancreática, gordura ectópica no fígado e no pâncreas, hepatomegalia e esplenomegalia. Apesar de indivíduos considerados com Síndrome pós-COVID severa, definidos a partir da persistência de falta de ar ou dos relatos de

problemas moderados ou maiores na realização de atividades usuais, serem mais prováveis a apresentar comprometimento cardíaco, também se mostram presentes em pacientes com Síndrome pós-COVID moderada sintomas de miocardite e a disfunção sistólica leve<sup>26</sup>.

Além do coração, o pâncreas e o fígado são órgãos que também manifestam expressivamente comprometimentos, especialmente em indivíduos hospitalizados, cabendo ressaltar que, pacientes com inflamação pancreática, hospitalizados ou não, apresentam a cefaleia como sintoma muito comum<sup>26</sup>. Ainda sob a perspectiva sintomatológica, do mesmo modo que cefaleia, respiração curta e ofegante, dor no peito e dor abdominal compõem o espectro sintomático de Síndrome pós-COVID<sup>26</sup>, achados concernentes ao estado de saúde psíquico também são encontrados. Anedonia, letargia, anorexia, fadiga fácil, insônia e humor triste são sintomas pelos quais os convalescentes da COVID-19 podem passar<sup>27</sup>.

Outro aspecto interessante da manifestação crônica da COVID-19 é a artralgia. O estudo de Shah et al. (2020)<sup>28</sup> afirma que diversas manifestações clínicas da infecção pelo SARS-CoV-2 mimetizam distúrbios reumatológicos, incluindo artralgia e mialgia; além disso, afirma que algumas drogas usadas para o tratamento da COVID-19 geram efeitos adversos que levam a quadros clínicos reumatológicos, incluindo-se cloroquina, hidroxicloroquina, favipiravir, lopinavir e ribavirina. Diante desse cenário, podemos inferir que alguns sintomas pós-COVID podem estar relacionados aos efeitos adversos dos medicamentos utilizados durante o período de tratamento da doença, sendo necessários mais estudos sobre os efeitos reumatológicos relacionados a COVID-19, tanto para conhecer melhor os sintomas a longo prazo, quanto para evitar terapias farmacológicas que provoquem efeitos adversos persistentes.

O estudo de Huang et al. (2021)<sup>19</sup> analisou os efeitos crônicos da COVID-19 em uma coorte de 1733 pacientes que receberam alta de um hospital em Wuhan, China. Os sintomas mais relatados foram fadiga ou miastenia (63%) e dificuldade para dormir (26%). Outros sintomas importantes foram ansiedade ou depressão (23%), queda de cabelo (22%), distúrbios olfativos (11%), palpitações (9%), artralgia (9%), apetite diminuído (8%) e distúrbios gustativos (7%).

Nesse estudo, a queda de cabelo foi bastante prevalente, o que pode estar relacionado ao desencadeamento de reações autoimunes causadas pelo SARS-CoV-2, possivelmente ligadas à tempestade de citocinas<sup>19</sup>. Existem evidências que classificam o folículo capilar como uma zona com relativo privilégio imunológico, pois possui alguns mecanismos, a exemplo da redução da expressão de MHC I e II e a maior produção de imunossuppressores, capazes de evitar reações autoimunes no tecido, permitindo a regeneração e o crescimento contínuo dos pelos. Entretanto, alguns estímulos, como infecções virais, podem desregular esse sistema de

privilégio imunológico, levando à infiltração de agentes inflamatórios no folículo capilar, destruindo o tecido e provocando a queda dos fios de cabelos<sup>29</sup>. Mais estudos são necessários para comprovar se as reações inflamatórias na COVID-19 podem provocar esse tipo de reação autoimune.

Somado a isso, identificou-se também a relação de fatores demográficos e de comorbidades com a persistência dos sintomas na Síndrome pós-COVID. Além disso, foi explanado que a relação entre a gravidade do COVID-19 e o aumento da probabilidade de sintomas persistentes podem ser explicados pela resposta imune ao SARS-CoV-2 que estimula a produção de citocinas e outros mediadores inflamatórios, com maiores concentrações encontradas naqueles com uma clínica mais grave. O estudo também aborda a necessidade de elaborar estratégias eficazes para ampliar a recuperação de pacientes pós-COVID, facilitando o seu retorno à vida normal, uma vez que isso contribui com a melhora dos sintomas psicológicos identificados nesse período<sup>15</sup>.

Até o último levantamento bibliográfico para essa revisão, o maior estudo de coorte, cujo objetivo foi avaliar a persistência de sintomas após a infecção aguda por SARS-CoV-2, é o trabalho de Al-Aly et al. (2021)<sup>30</sup>, com a amostra sendo composta de 73.435 participantes, cuja análise foi feita com o desfecho após o fim dos primeiros 30 dias de infecção. Os achados desses pesquisadores incluíram persistência de sintomas e manifestações clínicas de diversos sintomas, não somente os do sistema respiratório, o que reforça o nosso ponto de que a síndrome pós-COVID é complexa e multissistêmica.

O estudo de Al-Aly et al. (2021)<sup>30</sup> concluiu que o risco de sequelas após a fase aguda da doença (e assim, desenvolvimento de síndrome pós-COVID) era presente mesmo naqueles indivíduos cuja fase aguda da doença foi leve ou moderada e, portanto, não necessitaram de hospitalização. Esse achado está de acordo com outros coortes incluídos nessa revisão, a exemplo do trabalho de Petersen et al. (2020)<sup>12</sup>, no qual apenas uma pequena parte da amostra era composta por pacientes que foram hospitalizados, e, ainda assim, 53,1% dos participantes relataram pelo menos 1 sintoma após um período de 125 dias.

Outrossim, discutiu-se aqui sobre como a gravidade da fase aguda poderia ser um fator de risco para o desenvolvimento, com base nos coortes de Petersen et al. (2020)<sup>12</sup> e Osikomaiya et al. (2021)<sup>15</sup>, ainda que com ressalvas dado os resultados conflitantes com os estudos de Jacobson et al. (2021)<sup>13</sup>. Entretanto, os resultados de AL-ALY et al. (2021)<sup>30</sup> também concluem que a gravidade da doença na fase aguda relaciona-se com os sintomas remanescentes e, dada a grande amostra de seu coorte, com resultados também encontrados em outros estudos menores, é razoável concluir que tal relação faz-se verdadeira e, com grandes implicações para

a prática clínica. Acreditamos que é necessário fazer o acompanhamento com pacientes após a recuperação e alta hospitalar, de casos moderados a graves, dado que a síndrome pós-COVID pode vir a se manifestar e cujas repercussões podem afetar a rotina e estado de saúde geral do paciente.

#### **4 CONCLUSÃO**

A amostra dos coortes incluídos em nosso estudo pode ser considerada pequena, o que limita os resultados e conclusões da revisão proposta. Todavia, podemos inferir que manifestações como insuficiência respiratória, cefaleia, afecções de saúde mental, fadiga, entre outras complicações estiveram muito presentes nos estudos avaliados nesta revisão. Tais sintomas podem surgir em uma parcela da população acometida com a infecção por SARS-CoV-2 após sua fase aguda, e suas prevalências devem variar não somente de acordo com a população estudada, mas também com o nível de gravidade durante a fase aguda da infecção. Estudos aqui analisados também levantam a hipótese de que pacientes acometidos com a infecção por SARS-CoV-2 têm mais chances de desenvolver comprometimento em múltiplos órgãos, sobretudo no coração, pulmões, pâncreas e fígado. Além disso, fazem-se presentes relatos de complicações psicológicas, como distúrbios do sono, estresse pós-traumático, ansiedade e depressão. Comprometimentos mentais, tais como desordens de memória e hipometabolismos cerebrais também foram citados. Esses achados reforçam hipóteses do neurotropismo do SARS-CoV-2, porém mais estudos são necessários para estabelecer corretamente essa ligação. Finalmente, convém frisar a necessidade da correta avaliação e acompanhamento multiprofissional de pacientes recuperados da COVID-19, com o intuito de reabilitar esses indivíduos, sobretudo aqueles que apresentam um quadro mais crítico durante a fase aguda da infecção por SARS-CoV-2, haja vista que, segundo os estudos analisados, esses pacientes estão mais propensos a desenvolverem complicações pós-infecção. Dessa forma será possível favorecer um melhor desfecho clínico e diminuir as complicações e sequelas da síndrome pós-COVID.

#### **FONTES APOIADORAS**

Não há.

#### **CONFLITO DE INTERESSES**

Não há.

**REFERÊNCIAS**

1. Islam M, Islam US, Mosaddek ASM, Potenza MN, Pardhan S. Treatment, persistent symptoms, and depression in people infected with COVID-19 in Bangladesh. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1453.
2. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Apr 1;92(4):418–23. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
3. Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, Raikwar SP, Thangavel R, Khan A, et al. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *Neurosci* [Internet]. 2020 Jul 18;26(5–6):402–14. Available from: <https://doi.org/10.1177/1073858420941476>
4. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica — Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 37 p.
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Group for the GAC-19 P-ACS. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020 Aug 11;324(6):603–5. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
6. Fraser E. Long term respiratory complications of covid-19. *BMJ* [Internet]. 2020 Aug 3;370:m3001. Available from: <http://www.bmj.com/content/370/bmj.m3001.abstract>
7. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post - COVID - 19 Symptom Burden : What is Long - COVID and How Should We Manage It ? 2021;(0123456789).
8. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez J-M, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378–83.
9. Gaber TAK, Ashish A, Unsworth A. Persistent post-covid symptoms in healthcare workers. 2021;932(June 2020):2–4.
10. Stormorken E, Jason LA, Kirkevold M. Factors impacting the illness trajectory of post-infectious fatigue syndrome: a qualitative study of adults' experiences. *BMC Public Health*. 2017;17(1):1–18.
11. Makaronidis J, Firman C, Magee CG, Mok J, Balogun N, Lechner M, et al. Distorted chemosensory perception and female sex associate with persistent smell and / or taste loss in people with SARS-CoV- 2 antibodies : a community based cohort study investigating clinical course and resolution of acute smell and / or taste loss in people with and without SARS-CoV- 2 antibodies in London, UK. 2021;1–11.
12. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, Steig B, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands : A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. 2020;(Xx):1–6.
13. Jacobson KB, Rao M, Bonilla H, Subramanian A, Hack I, Madrigal M, et al. Patients

With Uncomplicated Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Have Long-Term Persistent Symptoms and Functional Impairment Similar to Patients with Severe COVID-19: A Cautionary Tale During a Global Pandemic. *Clin Infect Dis*. 2021;

14. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396–8.
15. Osikomaiya B, Erinoso O, Wright KO, Odusola AO, Thomas B, Adeyemi O, et al. 'Long COVID': persistent COVID-19 symptoms in survivors managed in Lagos State, Nigeria. *BMC Infect Dis*. 2021;304(21):1–7.
16. Iqbal A, Iqbal K, Ali SA, Azim D, Farid E, Baig MD, et al. The COVID-19 Sequelae: A Cross-Sectional Evaluation of Post-recovery Symptoms and the Need for Rehabilitation of COVID-19 Survivors. 2021;2(2).
17. Humphreys H, Kilby L, Kudiersky N, Copeland R. Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e047632.
18. dos Santos IAM, Accorsi DX, Accorsi JX, Bohac S, Chin CM. COVID-19 e Saúde Mental. *ULAKES J Med*. 2020;1.
19. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;
20. Basta M, Chrousos GP, Vela-Bueno A, Vgontzas AN. Chronic insomnia and the stress system. *Sleep Med Clin*. 2007;2(2):279–91.
21. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppegno P, Avanzi GC, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Jan 27;4(1):e2036142–e2036142. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36142>
22. Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2459–69.
23. Simani L, Ramezani M, Darazam IA, Sagharichi M, Aalipour MA, Ghorbani F, et al. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *J Neurovirol* [Internet]. 2021;27(1):154–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00949-1>
24. Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* [Internet]. 2018;16(1):268. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1644-y>
25. Guedj E, Million M, Dudouet P, Bregeon F, Cammilleri S, Raoult D. F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent / delayed disorders? 2021;592–5.
26. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low- - risk individuals with post- - syndrome: a prospective, community- - based study. 2021;2–7.

27. Sayed S El, Shokry D, Mohamed S. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia : A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. 2021;(August 2020):50–5.
28. Shah S, Danda D, Kavadichanda C, Das S, Adarsh MB, Negi VS. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. *Rheumatol Int.* 2020;40(10):1539–54.
29. Anzai A, Wang EHC, Lee EY, Aoki V, Christiano AM. Pathomechanisms of immune-mediated alopecia. *Int Immunol.* 2019;31(7):439–47.
30. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>