

Uma revisão da Covid longa: sintomas

A review of long Covid: symptoms

Una revisión del Covid largo: síntomas

DOI:10.34119/bjhrv7n3-073

Submitted: April 08th, 2024
Approved: April 26th, 2024

Daniele Bianca Reis Gomes

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Roraima
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil
E-mail: danielebiankrms123@gmail.com

Rafaela Gutierrez Zeitoune Macedo

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Roraima
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil
E-mail: rafazeitoune@hotmail.com

Laura Caria Martins Santos

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Nilton Lins
Endereço: Manaus, Amazonas, Brasil
E-mail: lauracaria20044@gmail.com

Luna Barreiro Nunes

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Roraima
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil
E-mail: lunanunes.med@gmail.com

Diandra Letícia de Campos Belotto

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso
Endereço: Cáceres, Mato Grosso, Brasil
E-mail: diandra.belotto@unemat.br

Dandara Garcia Menezes Régis

Graduada em Odontologia
Instituição: Faculdade Cathedral
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil
E-mail: daragarcia1@gmail.com

Waleska Jordânia Peixoto Nascimento

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Roraima
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil
E-mail: waleskajordaniapeixoto@gmail.com

Rafaela Maranhão Ribeiro

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Roraima
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil
E-mail: rafamr85@gmail.com

Dwillo Menezes Guimarães

Graduado em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Roraima
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil
E-mail: guimaraesdwillo@gmail.com

Gleuber Henrique Marques de Oliveira

Doutor em Bioquímica e Biologia Molecular
Instituição: Universidade Federal de Roraima
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil
E-mail: gleuber.oliveira@ufr.br

Gabrielle Mendes Lima

Doutora em Ciências da Saúde
Instituição: Universidade Federal de Roraima
Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil
E-mail: gabrielle.lima@ufr.br

RESUMO

Coronavírus (CoVs) estão envolvidos em grandes surtos mundiais. Quando há instalação de COVID-19, os indivíduos estão suscetíveis a vários graus de gravidade. Após a resolução da doença, pacientes passaram a relatar a persistência de sintomas, “COVID-19 longo” foi designado à situação, que descreve sinais e sintomas que continuam ou desenvolvem após a COVID-19 aguda. O objetivo desta revisão foi realizar uma pesquisa sistemática sobre os sintomas mais associados ao COVID-longo. A busca de artigos foi feita via PubMed/MEDLINE, Lilacs e SciELO, sendo selecionados independentemente por dois revisores na plataforma Rayyan. A qualidade metodológica e o risco de viés foram avaliados com a Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Diante dos critérios de inclusão e exclusão, 63 artigos foram para a análise qualitativa, sendo que 28 desses artigos foram utilizados para a construção do estudo. Os sintomas analisados foram: dispneia, disfunção olfatória, fadiga, tosse, mialgia, disfunção gustativa, cefaleia, dor no peito e diarreia. Dispneia foi relatada em 22 artigos, disfunção olfatória foi abordada em 19 estudos, fadiga é citada em 18 artigos, tosse é abordada em 18 estudos, mialgia foi descrita em 17 artigos, disfunção gustativa esteve presente em 15 artigos, cefaleia em 13 análises, dor no peito em 11, e diarreia esteve em 10 dos estudos. A inflamação persistente foi o mecanismo patológico associado às sequelas, visto que existem anormalidades imunológicas, presentes em até 8 meses após a infecção, que se relacionam com o desenvolvimento dos sintomas do COVID-19 longo. Com essa análise, o reconhecimento e a abordagem desses sintomas tornam-se necessárias para o cuidado com o paciente.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, covid longa, pós-COVID-19.

ABSTRACT

Coronaviruses (CoVs) are involved in major global outbreaks. When COVID-19 occurs, individuals are susceptible to varying degrees of severity. After the resolution of the disease, patients began reporting the persistence of symptoms, and "long COVID" was designated to describe the situation, which encompasses signs and symptoms that persist or develop after

acute COVID-19. The objective of this review was to conduct a systematic search for the most commonly associated symptoms of long COVID. Article searches were conducted through PubMed/MEDLINE, Lilacs, and SciELO, independently selected by two reviewers using the Rayyan platform. Methodological quality and risk of bias were assessed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Based on inclusion and exclusion criteria, 63 articles were subjected to qualitative analysis, with 28 of these articles used in the study. The analyzed symptoms included shortness of breath, olfactory dysfunction, fatigue, cough, myalgia, gustatory dysfunction, headache, chest pain, and diarrhea. Shortness of breath was reported in 22 articles, olfactory dysfunction was addressed in 19 studies, fatigue was mentioned in 18 articles, cough was discussed in 18 studies, myalgia was described in 17 articles, gustatory dysfunction was present in 15 articles, headache in 13 analyses, chest pain in 11, and diarrhea was found in 10 of the studies. Persistent inflammation was the pathological mechanism associated with sequelae, as there are immunological abnormalities present up to 8 months after infection that relate to the development of long COVID symptoms. With this analysis, recognition and management of these symptoms become necessary for patient care.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, long covid, post-COVID-19.

RESUMEN

Los coronavirus (CoV) están implicados en importantes brotes epidémicos en todo el mundo. Cuando COVID-19 ataca, los individuos son susceptibles a diversos grados de gravedad. Tras la resolución de la enfermedad, los pacientes comenzaron a informar de la persistencia de los síntomas, asignándose a la situación «COVID-19 larga», que describe los signos y síntomas que continúan o se desarrollan tras la COVID-19 aguda. El objetivo de esta revisión fue realizar una búsqueda sistemática de los síntomas más asociados a la COVID-19. Los artículos se buscaron a través de PubMed/MEDLINE, Lilacs y SciELO, y fueron seleccionados de forma independiente por dos revisores en la plataforma Rayyan. La calidad metodológica y el riesgo de sesgo se evaluaron mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS). Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se analizaron cualitativamente 63 artículos, 28 de los cuales se utilizaron para elaborar el estudio. Los síntomas analizados fueron: disnea, disfunción olfativa, fatiga, tos, mialgia, disfunción del gusto, cefalea, dolor torácico y diarrea. La disnea se señaló en 22 artículos, la disfunción olfativa se abordó en 19 estudios, la fatiga se citó en 18 artículos, la tos se abordó en 18 estudios, la mialgia se describió en 17 artículos, la disfunción del gusto estuvo presente en 15 artículos, el dolor de cabeza en 13 análisis, el dolor torácico en 11 y la diarrea en 10 de los estudios. La inflamación persistente fue el mecanismo patológico asociado a las secuelas, ya que existen anomalías inmunológicas, presentes hasta 8 meses después de la infección, que se relacionan con el desarrollo de síntomas COVID-19 prolongados. Con este análisis, reconocer y tratar estos síntomas se hace necesario para el cuidado de los pacientes.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, covid largo, post-COVID-19.

1 INTRODUÇÃO

Coronavírus (CoVs) estão envolvidos em grandes surtos na escala mundial, como a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), síndrome respiratória do Oriente Médio

(MERS-CoV) e COVID-19 (SARS-CoV-2)¹. São vírus envelopados, de fita simples positiva de RNA. Ao analisar o SARS-CoV-2, percebe-se que seu genoma faz codificação de 16 proteínas não estruturais, que participam do complexo de replicação, 9 proteínas acessórias e 4 estruturais, sendo essas: spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N)¹.

A proteína S tem grande importância por seu domínio de ligação ao receptor (RBD), que realiza contato com o receptor celular da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2)¹. A expressão desse receptor se concentra nas células epiteliais alveolares tipo II, porém, em situações de liberação de citocinas inflamatórias, como interferons (IFNs) pela SARS-CoV-2, essa expressão pode aumentar e tem efeito potencializador na infecção².

Quando se tem a instalação de COVID-19, pacientes estão sujeitos a experimentar vários graus de gravidade, dos quais 80% dos casos apresentam uma infecção branda, cerca de 15% desenvolvem uma forma severa da doença, com dispneia, hipóxia, mudanças pulmonares em exames de imagens, e 5% são críticos, com insuficiência respiratória pela síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque e/ou disfunção de múltiplos órgãos³. Normalmente, os sintomas incluem febre, fadiga, tosse seca, anorexia, mialgia, dispneia e produção de escarro³.

De forma paralela, indivíduos mais idosos, com a imunidade reduzida e comorbidades são mais suscetíveis a doença, sendo as comorbidades mais associadas com aumento da taxa de mortalidade: diabetes, doenças cardíacas, doença crônica nos rins, doença crônica nos pulmões, dentre outras⁴. Como já referido, o receptor ACE2 pode ser expresso em diferentes regiões do organismo, sendo assim, o SARS-CoV-2 tem a capacidade de invadir diversos tecidos, podendo causar a síndrome de disfunção múltipla de órgãos (SFMO)³. As crianças são geralmente assintomáticas ou apresentam sintomas leves (RAHMAN et al, 2021, p. 6).

Em seguimento, após a resolução da COVID-19, pacientes relataram persistência de sintomas mesmo após testes virais, como PCR, negativos. Esse fato passou a ser chamado de “COVID-19 longo”, descrevendo sinais e sintomas que continuam ou desenvolvem após a COVID-19 aguda, incorporando tanto COVID-19 sintomático em curso (4 a 12 semanas) e a síndrome pós-COVID-19, a qual inclui persistência de sintomas por 12 ou mais semanas^{5,6}.

Dados do Escritório Nacional de Estatísticas do Reino Unido, em 2021, demonstram que mais de 20.000 pessoas testaram positivo para a doença e cerca de 13.7% tiveram persistência dos sintomas após 12 semanas⁷. Essa evolução pode ser de sintomas residuais por falência orgânica desenvolvida durante a fase aguda ou pode ser o surgimento de novos sintomas ou síndromes, que independem da gravidade da apresentação.

Para o referido estudo, foram considerados: a fase aguda da COVID-19, com menos de 4 semanas do diagnóstico, e COVID-prolongado, incluindo a doença em andamento e a síndrome pós-COVID-19, com mais de 4 semanas do diagnóstico. Para isso, foi feita coleta de dados de artigos a respeito da temática. Os sintomas descritos pela pesquisa incluem dispneia, em 22 dos 28 artigos; disfunção olfatória, presente em 19 artigos; fadiga, descrita em 18 artigos; tosse, relatada em 18 artigos; mialgia em 17; disfunção gustatória presente em 15 artigos; cefaleia em 13; dor de peito, demonstrada em 11 artigos, e diarreia, exposta em 10 artigos.

2 METODOLOGIA

2.1 FONTES DE DADOS E PESQUISAS

De acordo com as diretrizes do “Itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e meta-análises” (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses, PRISMA), uma pesquisa sistemática foi realizada no PubMed/MEDLINE, Lilacs e SciELO desde o início do banco de dados até 06 de maio de 2023. A pesquisa implementada foi: “covid longo” ou “covid persistente” ou “pós-covid” ou “sequelas pós-agudas de SARS-CoV-2 PASC” ou “sequelas duradouras de COVID-19” ou “covid de longa distância” ou “covid de cauda longa” ou “covid crônica” ou “covid prolongada” ou “covid pós-aguda”. Títulos e resumos foram selecionados independentemente por dois revisores utilizando a plataforma Rayyan. Artigos identificados como potencialmente relevantes, por pelo menos um dos revisores, foram recuperados. Os artigos completos foram selecionados de forma independente por dois revisores, com discrepâncias resolvidas por meio de discussão.

2.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os critérios de inclusão foram:

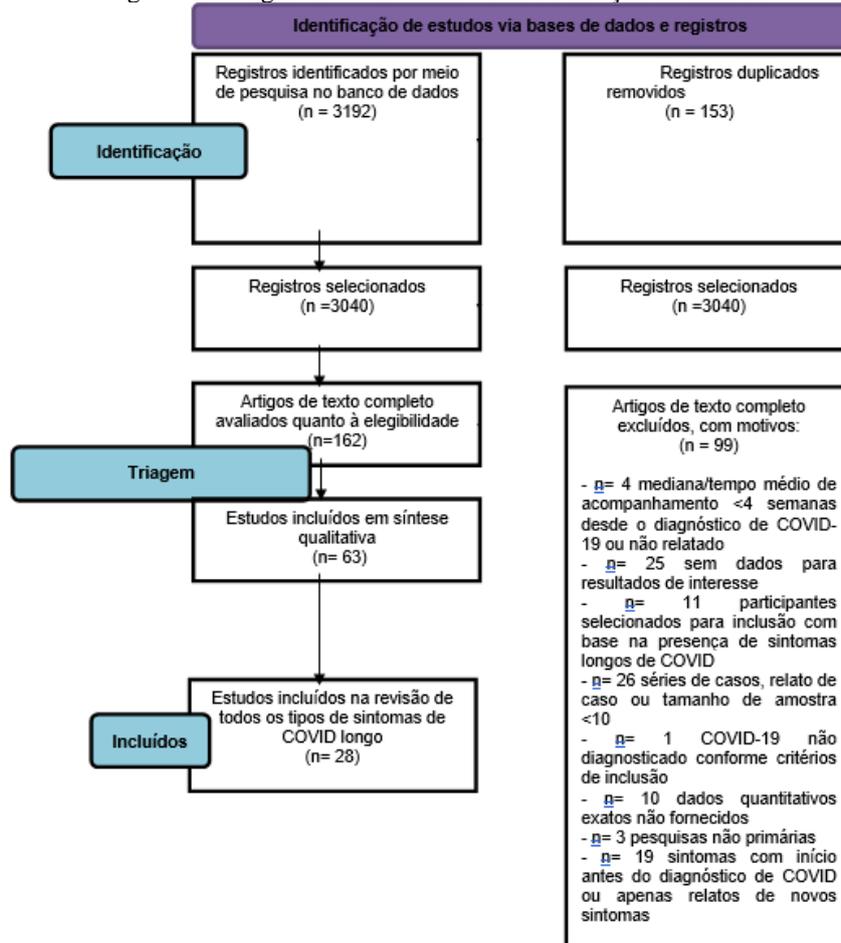
1. Estimativas para indivíduos previamente diagnosticados com COVID-19 de qualquer idade, sexo ou etnia.
2. Tempo mediano ou médio de acompanhamento de pelo menos 4 semanas (28 dias) desde o diagnóstico de COVID-19, para servir como substituto para o tempo desde a infecção, de acordo com a definição do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (National Institute for Health and Care Excellence, NICE).

3. COVID-19 (qualquer gravidade) apurado de acordo com testes laboratoriais e/ou diagnóstico clínico.
4. Pesquisa primária; sendo estas coorte, estudos transversais e série de casos.
5. Apresentação como artigo de texto completo (incluindo preprints).

Os critérios de exclusão foram:

1. Dados quantitativos incompletos ou inexatos (ou seja, sem proporções exatas fornecidos para resultados primários)
2. Os resultados precedem a exposição (ou seja, afirma-se que os sintomas estavam presentes antes da infecção por COVID-19 e/ou não aumentaram acentuadamente em gravidade após a infecção por COVID-19 durante as 4 ou mais semanas de acompanhamento)
3. Estudo relata apenas sintomas que surgem após a resolução de COVID-19 agudo (ou seja, não persiste desde o diagnóstico)
4. Resultados de interesse relatados apenas na população em geral, ou em pessoas sem diagnóstico prévio confirmado de COVID-19
5. Tempo médio de acompanhamento <4 semanas (28 dias) desde a infecção ou diagnóstico de COVID-19
6. COVID-19 não verificado por testes de laboratório ou não diagnosticado clinicamente
7. Estudo post-mortem de pacientes com COVID-19
8. Estudo inédito, resumo, relato de caso, estudo com tamanho amostral <10 pessoas, ou sem protocolo
9. Pesquisa não primária

Figura 1 – Diagrama PRISMA de fluxo de seleção de estudos



Fonte: Próprio autor

2.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Dos artigos incluídos na revisão serão extraídas informações sobre o ano de publicação, tipo de estudo, país, porcentagem de mulheres no grupo analisado, tempo de acompanhamento dos pacientes e o valor p. Além disso, esses dados foram organizados em uma planilha no Excel. Essa extração de dados foi feita por dois revisores de forma duplamente cega, e discordâncias foram debatidas.

2.4 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE

A qualidade metodológica e o risco de viés foram avaliados usando Escala Newcastle-Ottawa (NOS), modificada para estudos de coorte e caso-controle, bem como adaptados para estudos transversais. Estudos em que o design não era claro foram avaliados de acordo com o NOS para coorte prospectiva. Os estudos de coorte foram penalizados por falha em incluir uma coorte não exposta. Todos os estudos de componentes foram avaliados independentemente por

dois revisores e os resultados foram corroborados, com discrepâncias resolvidas por meio de discussão. NOSs modificado e as classificações de qualidade metodológica de cada estudo são fornecidos (material complementar).

- Uma pontuação de qualidade ruim recebeu 0 ou 1 estrela(s) na seleção, 0 estrelas na comparabilidade e 0 ou 1 estrela(s) no domínio de resultados
- Foi concedida uma pontuação de qualidade justa, 2 estrelas na seleção, 1 ou 2 estrelas na comparabilidade e 2 ou 3 estrelas nos resultados.
- Foi concedida uma boa pontuação de qualidade, 3 ou 4 estrelas na seleção, 1 ou 2 na comparabilidade e 2 ou 3 estrelas nos resultados

Tabela 1 - Avaliação da qualidade do risco de viés

	Seleção (S)				Comparabilidade (C)		Exposição/Resultado(E/R)			Avaliação subtotal			Conclusão	Avaliação de qualidade NOS
	1	2	3	4	1a	1b	1	2	3	S+	C	E/O		
Walker et al	NO	NO	NO	*	*	NO	NO	NO	NO	Ruim	Justo	Ruim	Ruim	2
Fung et al	NO	*	*	*	*	NO	*	*	*	Bom	Justo	Bom	Bom	7
García-Vicente et al	*	NO	*	*	*	*	*	NO	NO	Bom	Bom	Ruim	Ruim	6
Vieira et al	*	*	*	*	*	*	*	*	NO	Bom	Bom	Justo	Bom	8
Seery et al	*	*	*	*	*	NO	NO	*	*	Bom	Justo	Justo	Bom	7
García-Meléndez et al	*	NO	*	*	*	NO	NO	*	NO	Justo	Justo	Ruim	Ruim	5
Jassat et al	*	*	*	*	*	NO	*	*	NO	Bom	Justo	Justo	Bom	7
Gutiérrez-Canales et al	*	NO	*	*	*	NO	NO	*	NO	Bom	Justo	Ruim	Ruim	5
Mukherjee et al	*	NO	*	*	*	NO	NO	*	*	Justo	Justo	Justo	Justo	6
Gil et al	*	NO	*	*	*	*	NO	*	NO	Bom	Bom	Ruim	Ruim	6
Azevedo et al	*	NO	*	*	*	NO	NO	*	NO	Bom	Justo	Ruim	Ruim	5
Sevilla et al	*	NO	*	*	*	NO	NO	*	*	Justo	Justo	Justo	Justo	6
Pudlo et al	*	NO	*	*	*	NO	NO	*	*	Bom	Bom	Justo	Bom	6
Nakano et al	*	NO	*	*	*	*	*	*	NO	Bom	Bom	Justo	Bom	7
Abramoff et al	NO	NO	*	*	*	NO	*	*	NO	Ruim	Justo	Justo	Justo	5
Retornaz et al	NO	NO	NO	*	*	*	NO	*	NO	Ruim	Bom	Ruim	Ruim	4
Boscolo-Rizzo et al	NO	NO	*	*	*	*	*	*	NO	Justo	Bom	Justo	Justo	6
Osiaevi et al	NO	NO	NO	*	*	*	*	*	NO	Ruim	Bom	Justo	Ruim	5
Silverberg et al	*	*	*	*	*	NO	*	*	*	Bom	Justo	Bom	Bom	8
Van Voorthuizen et al	NO	NO	NO	*	*	NO	*	*	NO	Ruim	Justo	Justo	Ruim	4
Battistella et al	*	NO	*	*	*	NO	NO	*	*	Justo	Justo	Justo	Bom	6
Guliani et al	*	NO	*	*	*	NO	*	*	NO	Bom	Justo	Justo	Bom	6
Taboada et al	NO	*	*	*	*	*	*	*	NO	Bom	Bom	Justo	Bom	7
Yoo et al	*	*	*	*	*	NO	*	*	*	Bom	Justo	Bom	Bom	8
Jamal et al	NO	NO	*	*	*	NO	*	*	NO	Justo	Justo	Justo	Justo	5
Faverio et al	*	NO	*	*	*	NO	*	*	NO	Justo	Justo	Justo	Justo	6
Ganesh et al	NO	NO	*	*	*	NO	*	*	NO	Justo	Justo	Justo	Justo	5
Seang et al	NO	NO	*	*	*	NO	*	*	*	Justo	Justo	Bom	Justo	6
Twomey et al	NO	NO	*	*	*	*	NO	*	NO	Justo	Bom	Ruim	Ruim	5
Kingery et al	*	*	*	*	*	NO	*	*	*	Bom	Justo	Bom	Bom	8
Fortini et al	*	NO	NO	*	*	*	NO	*	NO	Justo	Bom	Ruim	Ruim	5
Chaumont et al	*	NO	*	*	*	*	*	*	NO	Bom	Bom	Justo	Bom	7
McPeake et al	*	*	*	*	*	NO	*	*	*	Bom	Justo	Bom	Bom	8
Nune et al	NO	NO	*	*	*	NO	*	*	NO	Justo	Justo	Justo	Justo	5
Gérard et al	*	*	*	*	*	*	*	*	*	Bom	Bom	Bom	Bom	9
Bellan et al	*	*	*	*	*	NO	*	*	NO	Bom	Justo	Justo	Bom	7
Naik et al	*	*	*	*	*	NO	*	*	NO	Bom	Justo	Justo	Bom	7
Tabacof et al	*	NO	*	*	NO	NO	*	NO	NO	Bom	Ruim	Ruim	Ruim	4
Italia et al	*	NO	*	*	*	NO	*	*	NO	Bom	Justo	Justo	Justo	6

Faverio et al	NO	NO	*	*	*	NO	*	*	*	Bom	Justo	Bom	Justo	6
Buoite et al	*	NO	NO	*	*	NO	*	*	NO	Bom	Justo	Justo	Ruim	5
Horwitz et al	*	*	*	*	*	NO	*	*	NO	Bom	Justo	Justo	Bom	7
Mavi et al	*	NO	NO	*	*	NO	*	*	*	Ruim	Justo	Bom	Justo	6
Orzes et al	NO	NO	*	*	*	NO	*	*	NO	Justo	Justo	Justo	Justo	5
Darcis et al	*	*	*	*	*	NO	*	*	*	Bom	Justo	Bom	Bom	8
Romero-Duarte et al	*	*	*	*	*	NO	*	*	NO	Bom	Justo	Justo	Bom	7
Meije et al	*	NO	*	*	*	NO	*	*	NO	Bom	Justo	Justo	Bom	6
Ayoubkhani et al	*	NO	*	*	*	NO	*	*	*	Justo	Justo	Bom	Justo	7
Rass et al	*	*	*	*	*	NO	*	*	*	Bom	Justo	Bom	Bom	8
Gonzaléz et al	*	NO	*	*	*	*	*	*	NO	Bom	Bom	Justo	Bom	7
Medrinal et al	*	*	NO	*	NO	NO	NO	*	NO	Bom	Ruim	Ruim	Ruim	4
Weerahandi et al	*	*	*	*	*	NO	NO	*	*	Bom	Justo	Justo	Bom	7
El Sayed et al	*	NO	NO	*	*	NO	*	*	NO	Ruim	Justo	Justo	Ruim	5
Sonnweber et al	*	NO	*	*	*	*	*	*	*	Bom	Bom	Bom	Bom	8
Van der Sar-van der Brugge et al	NO	NO	*	*	NO	NO	*	*	*	Justo	Ruim	Bom	Ruim	5
Benedetto et al	*	NO	*	*	*	NO	*	*	*	Justo	Justo	Bom	Justo	7
Krishnadath et al	*	NO	*	*	*	NO	*	*	*	Bom	Justo	Bom	Bom	7
Ríos et al	*	*	*	*	*	NO	NO	NO	*	Bom	Justo	Ruim	Ruim	6
Bretas et al	*	NO	*	*	*	NO	*	*	*	Justo	Justo	Bom	Justo	7
Visconti et al	*	NO	*	*	*	NO	*	*	*	Bom	Justo	Bom	Bom	7
Sabioni et al	NO	NO	*	*	*	NO	*	*	*	Justo	Justo	Bom	Justo	6
Souza et al	*	NO	NO	*	NO	NO	*	*	NO	Justo	Ruim	Justo	Ruim	4
Fink et al	*	*	*	*	*	*	*	*	*	Bom	Bom	Bom	Bom	9

Fonte: Próprio autor

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Primeiro autor	Ano de publicação	Tipo de estudo	País	Porcentagem de mulheres	Tempo e acompanhamento, meses	valor <i>p</i>
Fung ⁸	2023	Estudo de coorte	EUA	57.7%	0.5-2.5,1-3	<i>p</i> < 0.001
Vieira ⁹	2022	Estudo longitudinal e observacional	Brasil	61.1%	3, 6, 9, 12	/
Seery ¹⁰	2023	Estudo de observação	Argentina	47%		6 <i>p</i> <0.0001
Jassat ¹¹	2022	Estudo de coorte	África do Sul	56.8%	1, 3, 6	/
Nakano ¹²	2022	Estudo de observação	Japão	54.7%	/	/
Boscolo-Rizzo ¹³	2022	Estudo de observação	Itália	62.5%	12,24	/
Silverberg ¹⁴	2022	Estudo de observação	EUA	47.9%	/	/
Guliani ¹⁵	2022	Estudo de observação	Índia	36.7%	1, 2, 3	/
Taboada ¹⁶	2022	Estudo de observação	Espanha	/		6 /
Yoo ¹⁷	2022	Estudo de coorte	EUA	49.6%	1,2,3	/
Seang ¹⁸	2022	Estudo de observação	França	79%		6 /
Kingery ¹⁹	2022	Estudo de coorte	EUA	44.55		10 /
Chaumont ²⁰	2022	Estudo de observação	França	40%		6 /
McPeake ²¹	2021	Estudo de coorte	Inglaterra	34.4%	/	/
Gérard ²²	2021	Estudo de coorte	França	45.8%		1,6 <i>p</i> >0,001
Bellan ²³	2021	Estudo de coorte	Itália		39%	4,12 /
Naik ²⁴	2021	Estudo de coorte	Índia	30.6%	1,3,6	/
Horwitz ²⁵	2021	Estudo de coorte	EUA	40.8%		1,6 /
Darcis ²⁶	2021	Estudo de coorte	Bélgica	37.7%	1,3,6	<i>p</i> <0.0001
Romero-Duarte ²⁷	2021	Estudo de coorte	Espanha	46.3%		6 /
Meije ²⁸	2021	Estudo de coorte	Espanha	44.4%	1.5, 7	<i>p</i> <0.0001
Rass ²⁹	2021	Estudo de coorte	Áustria		39%	3 <i>p</i> < 0.001
Gonzaléz ³⁰	2021	Estudo de coorte	Espanha	25.8%		3 /
Weerahandi ³¹	2020	Estudo de coorte	EUA	37.3%	/	<i>p</i> < 0.001

Sonnweber ³ ₂	2021	Estudo de observação	Áustria	43%	2,3,5	/
Krishnadath ³³	2023	Estudo de coorte	Suriname	63.3%	3,0-4	/
Visconti ³⁴	2022	Estudo de coorte	Brasil	52.3%	2,6,12	/
Fink ³⁵	2021	Estudo de observação	Brasil	58%	4.4	/

Fonte: Próprio autor

3 RESULTADOS

O processo de seleção dos artigos foi relatado no documento PRISMA, conforme demonstrado na Figura 1. Dos 3192 artigos identificados, 153 eram duplicados. Após a triagem de títulos e resumos, 162 textos completos foram revisados por 2 pesquisadores de forma cega e as divergências foram debatidas. Após a eliminação através dos critérios de exclusão e inclusão, 63 foram para análise qualitativa. Assim, 28 artigos foram utilizados para a construção do artigo. Uma planilha de extração de dados específica para a questão clínica deste estudo foi desenvolvida. A planilha do Excel incluiu o tipo de estudo, país, porcentagem de mulheres no grupo, tempo de acompanhamento e valor de *p*, essas características estão resumidas na Tabela 2. Além disso, os sintomas analisados foram os 9 mais citados nos artigos selecionados, sendo estes: (1) dispneia, (2) disfunção olfatória, (3) fadiga, (4) tosse, (5) mialgia, (6) disfunção gustatória, (7) cefaleia, (8) dor no peito e (9) diarreia. Ademais, em estudos que acompanharam os pacientes através de visitas em diferentes meses, considerou-se para os resultados, os valores do primeiro acompanhamento após 4 semanas de COVID-19.

3.1 SÍNTESE DE CONTEÚDO E ANÁLISE DOS ARTIGOS

3.1.1 Dispneia

A dispneia foi relatada em 22 dos 28 artigos analisados (78.6%), as proporções de incidência variando de 4 a 80%. Naik²⁴ (3%), Seery¹⁰ (4%), Vieira⁹ (7%), Bellan²³ (7%) Fink³⁵ (8%), Gérard²² (9%) e Kingery¹⁹ (10%) tiveram incidências similares deste sintoma. Naik²⁴ teve relato de 33 pacientes com dispneia após a fase aguda da covid, sendo que o grupo analisado foi de 1234 participantes. Seery¹⁰ apresentou taxa de incidência de dispneia de 4%, o grupo exposto era composto por 639 pacientes pediátricos entre 1 e 17 anos, que testaram positivo para COVID-19 e foram entrevistados após 6 meses. Vieira⁹ analisou 350 pacientes e 7% desses relataram dispneia. Bellan²³ analisou 200 pacientes e 14 deles apresentaram a incidência da dispneia. Fink³⁵, que analisou 53 pacientes pediátricos, obteve relatos de dispneia

em 4 deles. Gérard²² recebeu o relato de dispnéia de 3 pacientes, dentre 53 pacientes. Kingery¹⁹ analisou 530 pacientes, e destes, 55 relataram a incidência da dispneia. Jassat¹¹ obteve 16% de incidência ao analisar pacientes adultos. As maiores incidências foram observadas nos estudos de McPeake²¹ (80%), Weerahandi³¹ (74%) e Taboada¹⁶ (63%). McPeake²¹ teve um grupo exposto de 91 pacientes que haviam sido admitidos nos cuidados intensivos devido ao grave quadro de COVID-19. Weerahandi³¹ analisou os pacientes imediatamente após 1 mês de COVID e que requerem pelo menos 6 litros de oxigênio durante a hospitalização. Taboada¹⁶ contou com pacientes adultos, os acompanhando após 6 meses de diagnóstico. Ademais, destaca-se o estudo de Fung⁸ que apresentou o maior grupo exposto, totalizando 293.172 pessoas, e 31% desta população teve dispneia.

3.1.2 Disfunção olfatória

Dos 28 artigos analisados, 19 tiveram dados sobre disfunção olfatória nos pacientes. Os menores resultados foram encontrados nos estudos de Fink³⁵ (0%), Fung⁸ (1%), González³⁰ (2%), Seery¹⁰ (5%), Bellan²³ (5%), Krishnadath³³ (5%), Darcis²⁶ (5%), Chaumont²⁰ (7%), Silverberg¹⁴ (10%) e Taboada¹⁶ (10%). Fink³⁵ teve um grupo de 53 pacientes pediátricos e nenhum deles experienciou disfunção olfatória. Fung⁸, que contou com o maior número de pessoas analisadas dentre os estudos incluídos, apenas 1% tiveram este sintoma. González³⁰, cujo estudo contou com 62 pacientes, apenas um teve este sintoma. Seery¹⁰ contou com 639 pacientes pediátricos e apenas 33 apresentaram anosmia. Bellan²³, entre 200 pacientes analisados, 55 apresentaram este sintoma na fase aguda, no entanto, no acompanhamento de 3 meses, apenas 10 relataram persistência. Krishnadath³³ utilizou um banco de dados nacional para captar os pacientes para o estudo, realizando entrevista após 3 a 4 meses do diagnóstico; durante a fase aguda, 41 pacientes relataram hiposmia, entretanto, apenas 4 tiveram a continuidade do sintoma. Darcis²⁶ acompanhou 199 pacientes durante 1 mês no pós-COVID e 10 relataram a persistência da anosmia. Chaumont²⁰, em um acompanhamento de 6 meses de 60 pacientes após a fase aguda da NeuroCOVID, obteve o relato da anosmia em 4 pacientes. Silverberg¹⁴ mostrou que, entre 372 pacientes que passaram por um acompanhamento de 1 mês, 35 demonstraram persistência deste sintoma. Taboada¹⁶ apresentou uma persistência desse sintoma em 19 pacientes, entre todos os 183 analisados e acompanhados.

Boscolo-Rizzo¹³ contou com 253 pessoas, sendo todos maiores de 18 anos, acompanhados aos 12 e 24 meses pós-COVID, sendo considerado o valor aos 12 meses. As maiores incidências foram observadas Rass²⁹ (42%) e Gérard²² (42%). Rass analisou os sinais

e sintomas neurológicos após 3 meses de COVID-19 através de uma avaliação clínica estruturada. Gérard²² incluiu pacientes ambulatoriais e internados em unidade de terapia intensiva, sendo analisados 30 dias após o diagnóstico.

3.1.3 Fadiga

A fadiga foi citada em 18 dos 28 artigos incluídos. Os menores valores foram encontrados nos estudos de Naik²⁴ (4%), Kingery¹⁹ (5%), Vieira⁹ (8%) e Seery¹⁰ (9%). Naik²⁴ incluiu 1234 pacientes, sendo o acompanhamento clínico ou via telefone. Kingery¹⁹ incluiu 530 pacientes que foram hospitalizados ou que foram ao departamento de emergência, todos maiores de 18 anos, a coleta de dados foi via telefone, pelo menos 9 meses após o diagnóstico. Vieira⁹ contou com 350 sobreviventes da COVID-19, os acompanhou por 12 semanas remotamente, sendo avaliados pessoalmente após esse período; e relatou que 6 meses após o diagnóstico de COVID-19, 29 desses participantes tinham fadiga geral. Seery¹⁰ coletou seus resultados através das respostas online dos pais de crianças e adolescentes entre 1 a 17 anos.

As maiores incidências foram vistas em McPeake²¹ (71%), Nakano¹² (56%), Guliani¹⁵ (52%) e Visconti³⁴ (50%). McPeake²¹, em seu estudo com 93 pacientes e com acompanhamento de 3 meses, 66 pacientes apresentaram a fadiga. Nakano¹² incluiu 353 pacientes que visitaram o ambulatório de COVID-19 4 semanas após o diagnóstico, separando os participantes em grupos de infecção pela variante Delta ou Omicron. Guliani¹⁵ teve grupo de 224 casos consecutivos previamente tratados para COVID-19 com mais de 4 semanas do diagnóstico, acompanhando os pacientes mensalmente por 3 meses. Ademais, de acordo com esse estudo, a maioria dos pacientes afetados por complicações da COVID não tinha comorbidades prévias (64.3); e entre os pacientes hospitalizados, a maioria que exigiu oxigenioterapia usou máscara de oxigênio. Visconti³⁴ teve consultas de acompanhamento 2, 6 e 12 meses após alta hospitalar; mostrou a diminuição da incidência dos sintomas com a progressão temporal.

3.1.4 Tosse

Dentre os 28 artigos, 18 trouxeram dados sobre tosse no pós-COVID. Fink³⁵ (0%), Naik²⁴ (1%), Bellan²³ (2%), Krishnadath³³ (4%) Silverberg¹⁴ (6%) e Vieira⁹ (6%) tiveram as menores incidências. Fink³⁵ teve tempo médio de acompanhamento de 4.4 meses, apesar de 27 dos 53 pacientes pediátricos terem relatado tosse durante o diagnóstico, durante o acompanhamento nenhum experimentou o sintoma. Naik²⁴ incluiu 1234 pacientes, com

predominância masculina e quadros leves de COVID-19 (85.8%); apenas 14 pacientes relataram tosse após as 4 semanas de diagnóstico. Bellan contou com um grupo de 200 participantes; durante a fase aguda da COVID-19 (tempo < 4 semanas) 112 pacientes tinham o sintoma, contudo durante o acompanhamento de 4 meses, apenas 4 tinham a permanência da tosse. Krishnadath³³ analisou 106 pacientes no covid agudo até após a recuperação, dos 60 pacientes que tiveram tosse, apenas 4 continuaram com o sintoma. Silverberg¹⁴ teve uma média de idade dos participantes de 42 anos; de forma aguda, 240 dos 372 relataram tosse, contudo, somente 21 pacientes permaneceram com o sintoma após esta fase. Vieira⁹ relatou que 21 dos 350 pacientes tiveram tosse após 6 meses do diagnóstico.

Os estudos de (38%), González³⁰ (34%) e Seang¹⁸ (33%) trouxeram as maiores incidências de permanência de tosse. Guliani¹⁵, após análise e acompanhamento de 224 pacientes durante 3 meses, recebeu o relato de tosse em 86 pacientes. No estudo de González³⁰, 62 pacientes foram acompanhados durante 3 meses. Entre esses, 10 apresentaram tosse seca e 11 apresentaram tosse úmida. Seang¹⁸ acompanhou 63 pacientes durante 3 meses, e desses, 21 apresentaram tosse como sintoma persistente.

3.1.5 Mialgia

Dentre os 28 artigos analisados, 17 trouxeram dados sobre mialgia na covid longa. As menores incidências foram dos estudos de Jassat¹¹ (1%), Fink³⁵ (4%), Darcis²⁶ (5%), Fung⁸ (6%), Naik²⁴ (6%), Bellan²³ (7%), Silverberg¹⁴ (7%), Krishnadath³³ (7%) e Serry¹⁰ (8%). Jassat¹¹ analisou 2626 pacientes e 26 relataram mialgia no acompanhamento de 6 meses. Fink³⁵ relatou que durante o diagnóstico 21 dos 53 participantes da pesquisa relataram quadro de mialgia, esse número foi para 2 de 53 durante a progressão temporal. Naik²⁴ teve 80 participantes dos 1234 relatando mialgia após as 4 semanas do diagnóstico. Bellan relatou que, durante a fase aguda da doença, 46 dos 200 participantes tinham mialgia, e 13 permaneceram com isto durante o quarto mês. Silverberg¹⁴ mostrou que 265 dos 372 entrevistados relataram mialgia inicialmente, e 27 continuaram com o quadro após essa fase. Krishnadath³³ teve 7 pacientes com mialgia pós-COVID, sendo que 35 dos 106 participantes relataram isso no covid agudo. Para mais, Seang¹⁸ (75%), Visconti³⁴ (47%) e Guliani¹⁵ (43%) apresentaram as maiores incidências da permanência da mialgia. Seang, que analisou 63 pacientes durante 3 meses, mostrou que 47 desses apresentaram a persistência da mialgia. Visconti³⁴ relatou que, entre 88 pacientes acompanhados durante 2 meses, 41 apresentaram a mialgia após o COVID. Guliani¹⁵

apresentou a permanência da mialgia após a fase aguda do COVID em 75 pacientes, entre os 224 acompanhados durante 3 meses.

3.1.6 Disfunção gustativa

Dentre os 28 artigos analisados, 15 trouxeram dados sobre disfunção gustativa. Fink³⁵ (0%), Fung⁸ (1%), Krishnadath³³ (2%), Darcis²⁶ (5%), Bellan²³ (5%), Chaumont²⁰ (5%), Serry¹⁰ (5%), Silverberg¹⁴ (6%) e Romero-Duarte²⁷ (7%). Fink³⁵ descreveu 11 pacientes com disgeusia durante o diagnóstico, e nenhum teve permanência do sintoma durante o tempo de acompanhamento. Fung⁸ analisou 293.172 pacientes e 1825 relataram disfunção gustativa. Krishnadath³³ relatou a persistência de hipogeusia em 2 dos 106 pacientes analisados, na fase aguda, 36 participantes haviam relatado esta disfunção. Darcis²⁶ obteve o relato de disfunção gustativa em 2 pacientes, em sua análise de 199 pacientes. Bellan²⁶ observou que na fase aguda da doença 62 pacientes relataram disgeusia e no seguimento de 4 meses, apenas 10 tiveram a conservação do sintoma. Chaumont²⁰ analisou 60 pacientes e 3 deles tiveram persistência da disfunção gustativa. Serry¹⁰ analisou 639 pacientes pediátricos e 30 desses pacientes relataram a perda de paladar no pós-COVID. Silverberg¹⁴ teve 21 dos 372 pacientes com persistência de mudanças gustatórias, em contraste com os 211 pacientes que relataram disgeusia de forma aguda. Romero-Duarte²⁷ realizou seu estudo com 797 pacientes e apenas 57 relataram disfunção gustativa. Nakano¹² (27%) e Boscolo-Rizzo¹³ (21%) mostraram a maior incidência da permanência da disgeusia. Nakano¹² mostrou que entre 353 pacientes acompanhados, 95 apresentaram disfunção gustatória. Boscolo-Rizzo¹³ apresentou a permanência da disgeusia em 37 pacientes, dos 253 analisados.

3.1.7 Cefaleia

Dentre os 28 artigos selecionados, 13 apresentaram dados sobre a cefaleia no pós-COVID. Romero-Duarte²⁷ (5%), Silverberg¹⁴ (5%), Meije²⁸ (6%), Darcis²⁶ (7%), Fung⁸ (7%) e Seery¹⁰ (9%) tiveram as menores incidências. Romero-Duarte²⁷ incluiu 969 pacientes hospitalizados com covid-19 confirmado por PCR. Os dados foram coletados 6 meses depois da alta hospitalar, sendo o acompanhamento clínico. Silverberg¹⁴ teve relato de cefaléia de 242 pacientes dentre os 372 analisados, e a permanência do sintoma ocorreu em apenas 19 pacientes com mais de 18 anos de idade, do sexo feminino e masculino. Meije²⁸ obteve, entre os 294 pacientes que seguiram até o fim do acompanhamento, relato de cefaléia em 82. O

acompanhamento foi clínico e via telefone. Darcis²⁶ analisou 199 pacientes, dentre os quais 7 relataram cefaléia no primeiro mês após alta hospitalar, 5 no terceiro mês após alta hospitalar e 1 no sexto mês após alta hospitalar. Fung⁸ teve relato de cefaléia em 20.976 pacientes dentre os 293.172 analisados. Seery¹⁰, após a análise de 639 pacientes com idades entre 1 e 17 anos, mostrou a permanência da cefaléia em 59 desses pacientes, em um acompanhamento por questionário.

Os estudos de Seang¹⁸ (35%) e Visconti³⁴ (31%) mostraram uma maior incidência na cefaléia pós-COVID. Seang¹⁸ incluiu em seu estudo 63 pacientes que foram diagnosticados com COVID-19 sem comorbidades prévias, dos quais 39 pacientes relataram sintomas persistentes em uma visita 6 meses após alta hospitalar. Entre esses últimos pacientes, 22 relataram a cefaléia como um desses sintomas. Visconti³⁴ mostrou, dentre 88 pacientes, a prevalência da cefaléia em 27 pacientes após 1 ano de acompanhamento.

3.1.8 Dor de peito

Entre os 28 artigos analisados, 11 mostraram dados sobre a dor de peito no pós-COVID-19. Bellan²³ (0%), Krishnadath³³ (3%), Romero-Duarte²⁷ (7%) e Taboada¹⁶ (8%) obtiveram a menor incidência desse sintoma. Bellan²³ analisou 200 pacientes em seu estudo e mostrou que 2 pessoas relataram a dor torácica durante a fase aguda e nenhuma relatou este sintoma no acompanhamento de 4 meses. Krishnadath³³ relatou que 3 participantes tiveram angina pós-COVID-19 e que na fase aguda, 18 pacientes haviam relatado isto. Romero-Duarte²⁷ mostrou que, entre 797 pacientes com COVID-longa 6 meses após alta hospitalar, 160 retornaram aos serviços de emergência com a insistência de dor torácica. Taboada¹⁶ obteve o relato de dor torácica em 15 pacientes dentre os 183 analisados, sendo esses relatos apenas de pacientes que não precisaram de internação em UTI.

Guliani¹⁵ (33%), Visconti³⁴ (32%) e Seang¹⁸ (32%) apresentaram maior incidência desse sintoma em seus estudos. Guliani¹⁵ relatou que de 224 pacientes analisados, 73 apresentaram dor torácica persistente após COVID-19. Visconti³⁴ teve o relato de dor de peito em 28 pacientes dentre os 88 analisados pelo estudo, e mostrou que após o acompanhamento de 1 ano o sintoma persistiu em 22 pacientes. Seang¹⁸ mostrou a prevalência da dor torácica em 20 pacientes entre 63 pacientes com sintomas persistentes pós-COVID, em um acompanhamento de 3 meses.

3.1.9 Diarreia

Entre os 28 artigos selecionados, 10 mostraram a diarreia como um sistema persistente no pós-COVID-19. Krishnadath³³ (0%), Fink³⁵ (0%), Darcis²⁶ (2%), Gérard²² (4%), Seery¹⁰ (4%), Meije²⁸ (6%) e Horwitz²⁵ (8%) relataram a menor incidência deste sintoma nos pacientes estudados. No estudo de Krishnadath³³ nenhum paciente teve desordem gastrointestinal no pós-COVID, contudo, na fase aguda 24 participantes relataram esse sintoma. Fink³⁵ não relatou nenhum paciente com diarreia na fase pós-COVID-19, no entanto, 22 dos 53 pacientes analisados relataram esse sintoma na fase aguda. Darcis²⁶ mostrou que, entre 199 pacientes analisados, apenas 1 paciente relatou diarreia em 6 meses de acompanhamento pós-COVID. Gérard²² relatou a persistência da diarreia em 2 pacientes, entre os 53 analisados, em um acompanhamento de 6 meses. Seery¹⁰, com a análise de 639 pacientes com idades entre 1 e 17 anos, 26 pacientes relataram diarreia. Meije obteve o relato de diarreia em 19 pacientes, dos 294 analisados. Horwitz²⁵ relatou que, entre os 161 pacientes analisados, 10 relataram diarreia. O estudo Seang¹⁸ (22%) apresentou maior prevalência da diarreia como sintoma pós-COVID. Seang¹⁸ mostrou que, entre 63 pacientes analisados, 14 relataram diarreia.

4 DISCUSSÃO

A inflamação persistente é um mecanismo patológico estabelecido nas sequelas da COVID-19, mesmo quando a infecção e a replicação do SARS-CoV-2 não podem mais ser detectadas. O estudo de Mehandru e Merand (2022)⁴¹ mostrou que a presença de anormalidades imunológicas pode ocorrer até mesmo após 8 meses da infecção, caracterizadas por uma assinatura de citocinas inflamatórias⁴¹. Assim, esta assinatura tem um valor positivo de 79-82% para o desenvolvimento de sintomas de longo prazo, como fadiga, dispneia ou dor no peito, e inclui, por exemplo, interferons tipo I e tipo III⁴².

Alguns estudos relataram que os pacientes que sofreram COVID-19 grave com necessidade de ventilação mecânica invasiva, internação em unidade de terapia intensiva (UTI) ou hospitalização prolongada tinham maior probabilidade de sofrer danos teciduais de longo prazo associados a sintomas persistentes³⁸. Dessa maneira, pacientes com infecção inicial grave por SARS-CoV-2 são considerados um grupo de alto risco para o desenvolvimento de sequelas pós-COVID. Além disso, o sexo feminino é considerado um fator de risco potencial para o desenvolvimento da covid longa devido à maior resposta imunológica e alterações hormonais³⁹.

A disfunção respiratória foi tida como um dos principais indicadores de infecção pelo SARS-CoV-2, assim, durante a pandemia, questionou-se se esses pacientes iriam enfrentar esse problema de forma crônica. Os estudos analisados mostraram que a incidência desse sintoma irá mudar de acordo com a população analisada, sendo assim, diversos fatores estão relacionados com sintomas da covid longa. Na dispneia, a alta incidência do sintoma no estudo de McPeake²¹ pode estar relacionada com o grau de COVID-19 experimentado pelos pacientes analisados, já que todos do grupo analisaram tiveram um quadro grave. Para mais, o estudo de Weerahandi³¹ que também teve grande incidência, inclui pacientes que exigiram litros de oxigênio durante a internação, que de acordo com Holm et al (2022)⁴³ é outro fator de gravidade para a infecção do SARS-CoV-2. Além disso, Naik²⁴ analisou, majoritariamente, pacientes com covid leve.

A meta-análise de Zheng et al (2022)³⁷ mostrou que 26% dos sobreviventes de COVID-19 relataram a presença de dispneia após 4 semanas de infecção. Ademais, a prevalência combinada de sintomas de falta de ar auto relatados diminuiu significativamente ao longo do tempo, de 28% em 1-6 meses pós-covid para 20% em 7-12 meses. Variações significativas na estimativa e prevalência foram observadas em diferentes características clínicas e populacionais, e abordagens metodológicas (ZHENG et al, 2022, p. 16). Para mais, em estudo concluiu-se que a dispneia era o sintoma pulmonar predominante (prevalência de 40 a 50% em 100 dias) na COVID-19 pós-aguda (CHOPRA et al, 2021, p. 3).

A patogênese exata da perda de olfato e paladar causada pela COVID-19 ainda não está clara, mas uma possível explicação é que o vírus pode afetar o sistema nervoso central e danificar o epitélio nasal. O SARS-CoV-2 entra no sistema nervoso central através do nervo olfatório ou trigêmeo periférico. O dano resultante ao nervo, por sua vez, pode levar a distúrbios olfativos e gustativos em pacientes com COVID-19⁴⁹. Na disfunção gustativa, as incidências variaram de 0 a 27%. Na disfunção olfatória, os fatores de risco para os sintomas persistentes incluem idade avançada, diabetes mellitus e maior duração da COVID-19. Os impactos na qualidade de vida são significativos, já que reduz a capacidade de apreciar alimentos e fragrâncias, recordar memórias associadas ao olfato e detectar materiais perigosos, como comida estragada e fumaça tóxica. Além disso, está associado a uma série de efeitos psicossociais debilitantes, incluindo depressão, isolamento social, cognição prejudicada, diminuição da nutrição e morte precoce (HURA et al, 2020, p. 2). A incidência deste sintoma nos artigos analisados foi de 0% até 42%. A população analisada por Fink³⁵ (0%) era de apenas 53 pacientes pediátricos, a de Rass²⁹ (42%) teve 135 e Gérard²² (42%) 270 participantes.

O estudo de Townsend⁴⁰ observou que a fadiga persistente e o desenvolvimento de covid-longo são comuns e independentes da gravidade inicial da covid. Em contrapartida, outros estudos afirmam que os sobreviventes da COVID-19 que desenvolveram fadiga persistente 10 semanas após a alta eram mais provavelmente mulheres e pessoas com histórico de diagnóstico de ansiedade, depressão ou uso de antidepressivos. A fadiga é uma sequela primária e prevalente, essa é emblemática, já que ao contrário dos indivíduos saudáveis, onde ocorre como resposta fisiológica a atividades intensas e prolongadas de forma transitória e previsível, a fadiga relacionada com a doença é referida como exaustão mesmo em repouso, com impacto negativo na funcionalidade e qualidade de vida (CEBAN et al, 2021, p. 22). A incidência de McPeake²¹ foi a maior observada neste estudo, e contou com a participação de pacientes admitidos em unidades de tratamento crítico. Entretanto, no grupo analisado por Naik²⁴, 85.8% eram pacientes com COVID leve. Ademais, McPeake²¹ e Naik²⁴ tiveram porcentagem feminina similar, 34.5% e 30.6%, respectivamente.

A tosse é um reflexo que requer controle consciente mínimo, ocorrendo por meio da ativação de nervos sensoriais periféricos nos nervos vagos, que fornecem informações ao tronco cerebral no núcleo solitário e no núcleo espinhal do trigêmeo. Na tosse crônica, o conceito de hipersensibilidade à tosse foi desenvolvido com a noção de que as vias da tosse foram sensibilizadas pela amplificação dos sinais aferentes para o tronco cerebral⁴⁶. A tosse é um sintoma comum na fase aguda da COVID-19, e pode persistir por semanas até meses após a infecção por SARS-CoV-2 em alguns pacientes, com gravidade diferente dos sintomas agudos. Neste artigo, os estudos analisados tiveram incidências variantes da tosse na covid longa.

Mialgias foram relatadas em um quarto à metade dos pacientes sintomáticos com COVID-19. Embora alguns dados tenham sugerido que a ocorrência de dor muscular não aumenta com a gravidade da doença, em pacientes com tomografia computadorizada (TC) ou radiográfica anormal dos pulmões, as mialgias foram um importante fator preditivo para a gravidade da doença geral⁴⁷. No contexto de pós-COVID, as citocinas e moléculas sinalizadoras pró-inflamatórias induzidas pela infecção podem levar a alterações patológicas no tecido muscular esquelético. Assim, a incidência desse sintoma diminui com o tempo em alguns estudos, e em outros, permaneceu semelhante ao quadro agudo.

A cefaleia pode ser interpretada como uma associação aleatória ao COVID-19; no entanto, há evidências claras de que os pacientes com covid que nunca haviam sofrido de cefaleia recorrentes antes, de repente experimentaram cefaleia diária incapacitante e persistente devido à infecção por SARS-CoV-2. Assim, sugere-se uma relação causal entre

cefaleia e covid-19, com dor intensa apresentando-se mais frequentemente como um sinal prodrômico⁴⁷. No pós-COVID, a incidência desse estudo variou de 5 a 35%.

Uma grande preocupação em pacientes que apresentaram dor de longo prazo após infecção por SARS-CoV-2 é a dor no peito, pois há evidências que sugerem que sintoma cardíacos persistentes como dor no peito, palpitações e taquicardia por até 6 meses indicam problemas cardíacos subjacentes⁵⁰. Embora nem todos os casos de dor torácica pós-COVID possam ser indicativos de anormalidades cardíacas subjacentes, é importante que os médicos investiguem todos os casos de dor torácica pós-COVID, pois é um achado prevalente e potencialmente preocupante para a saúde cardíaca do paciente. Neste estudo, a incidência variou de 0 a 33%

O envolvimento do trato gastrointestinal é frequente em pacientes com COVID-19 e incluem anorexia, náusea, vômito, diarreia e dor abdominal. Entre os sintomas gastrointestinais específicos, a diarreia é o mais comum. Quanto à patogênese, o ACE2, o receptor celular do SARS-CoV-2, é amplamente expresso em muitos tipos de células e tecidos gastrointestinais. O nível de expressão de ACE2 no trato gastrointestinal é maior nas células epiteliais do íleo, especialmente nos enterócitos absorptivos⁵¹. No pós-covid, a incidência desse sintoma variou de 0 a 22%.

4.1 LIMITAÇÕES

Na elaboração desta pesquisa, foram encontradas algumas limitações, sendo que uma das principais limitações deste estudo reside na avaliação da qualidade dos estudos incluídos. Dessa forma, a heterogeneidade dos desenhos de pesquisa e a qualidade variável da metodologia utilizada nos estudos, que incluem estudos transversais, observacionais e prospectivos não controlados, podem ter impactado a robustez das evidências revisadas. Além disso, a falta de detalhes adequados sobre os grupos de controle em alguns estudos pode ter afetado a compreensão dos resultados.

Outra limitação notável foi a presença de estudos que se basearam em "sintomas auto relatados" sem avaliação objetiva dos sintomas. Isso pode introduzir viés e imprecisões nos dados, uma vez que os sintomas relatados podem ser subjetivos e variar entre os indivíduos.

5 CONCLUSÃO

A amostra de coortes selecionada para nosso estudo, pode ser considerada grande, todavia, ao final da seleção, resumiu-se em um pequeno número. De modo, podemos inferir que manifestações como dispneia, disfunção olfatória, fadiga, tosse, mialgia, disfunção gustatória, cefaleia, dor no peito e diarreia, estiveram presentes nas pesquisas avaliadas neste trabalho. Os sintomas citados podem surgir em uma parte da população acometida com a infecção por SARS-CoV-2 depois de sua fase aguda, até a 4^a semana, e suas prevalências devem variar não somente de acordo com a população em estudo, mas também com o nível de gravidade durante a fase aguda da infecção. Por fim, esta revisão pode contribuir com a expansão do conhecimento acerca dos sintomas do pós-COVID, mas novos estudos são necessários para esclarecer os aspectos ainda não resolvidos.

REFERÊNCIAS

- ¹Simabuco FM, Tamura RE, Pavan ICB, Morale MG, Ventura AM. Molecular mechanisms and pharmacological interventions in the replication cycle of human coronaviruses. *Genet Mol Biol.* 2020 Nov 23;44(1 Suppl 1):e20200212.
- ²Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2020 Nov;85:104502.
- ³Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021 May;14(5):601-621.
- ⁴Pradhan M, Shah K, Alexander A, Ajazuddin, Minz S, Singh MR, et al. COVID-19: clinical presentation and detection methods. *J Immunoassay Immunochem.* 2022 Jan 2;43(1):1951291. doi: 10.1080/15321819.2021.1951291.
- ⁵Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 May 17;18(10):5329.
- ⁶COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18.
- ⁷Technical article: Updated estimates of the prevalence of post-acute symptoms among people with coronavirus (COVID-19) in the UK: 26 April 2020 to 1 August 2021. Office for National Statistics. Disponível em <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/technicalarticleupdatedestimatesoftheprevalenceofpostacutesymptomsamongpeoplewithcoronaviruscovid19intheuk/26april2020to1august2021>
- ⁸Fung KW, Baye F, Baik SH, Zheng Z, McDonald CJ. Prevalence and characteristics of long COVID in elderly patients: An observational cohort study of over 2 million adults in the US. *PLoS Med.* 2023;20(4):e1004194.
- ⁹De Azevedo Vieira JE, Mafort TT, Monnerat LB, da Cal MS, Ghetti ATA, Lopes AJ. Assessment of short- and long-term functionality and quality of life in patients with post-acute COVID-19 syndrome. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2023;36(3):541-550.
- ¹⁰Seery V, Raiden S, Penedo JMG, Borda M, Herrera L, Uranga M, et al. Persistent symptoms after COVID-19 in children and adolescents from Argentina. *Int J Infect Dis.* 2023;129:49-56.
- ¹¹Jassat W, Mudara C, Vika C, Welch R, Arendse T, Dryden M, et al. A cohort study of post-COVID-19 condition across the Beta, Delta, and Omicron waves in South Africa: 6-month follow-up of hospitalized and nonhospitalized participants. *Int J Infect Dis.* 2023;128:102-111.
- ¹²Nakano Y, Otsuka Y, Honda H, Sunada N, Tokumasu K, Sakurada Y, et al. Transitional Changes in Fatigue-Related Symptoms Due to Long COVID: A Single-Center Retrospective Observational Study in Japan. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(10):1393.

- ¹³Boscolo-Rizzo P, Tofanelli M, Zanelli E, Gardenal N, Tirelli G. COVID-19-Related Quantitative and Qualitative Olfactory and Gustatory Dysfunction: Long-Term Prevalence and Recovery Rate. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2023;85(2):67-71.
- ¹⁴Silverberg JI, Zyskind I, Naiditch H, Zimmerman J, Glatt AE, Pinter A, et al. Predictors of chronic COVID-19 symptoms in a community-based cohort of adults. *PLoS One.* 2022;17(8):e0271310.
- ¹⁵Guliani A, Tandon A, Chakroborty A, Gupta PP. Predictors of post COVID complications in patients admitted with moderate to severe COVID symptoms: A single center, prospective, observational study. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2022;93(2).
- ¹⁶Taboada M, Rodríguez N, Diaz-Vieito M, Domínguez MJ, Casal A, Riveiro V, et al. Quality of life and persistent symptoms after hospitalization for COVID-19. A prospective observational study comparing ICU with non-ICU patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed).* 2022;69(6):326-335.
- ¹⁷Yoo SM, Liu TC, Motwani Y, Sim MS, Viswanathan N, Samras N, et al. Factors Associated with Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in the Inpatient and Outpatient Setting in a Diverse Cohort. *J Gen Intern Med.* 2022;37(8):1988-1995.
- ¹⁸Seang S, Itani O, Monsel G, Abdi B, Marcelin AG, Valantin MA, et al. Long COVID-19 symptoms: Clinical characteristics and recovery rate among non-severe outpatients over a six-month follow-up. *Infect Dis Now.* 2022;52(3):165-169.
- ¹⁹Kingery JR, Safford MM, Martin P, Lau JD, Rajan M, Wehmeyer GT, et al. Health Status, Persistent Symptoms, and Effort Intolerance One Year After Acute COVID-19 Infection. *J Gen Intern Med.* 2022;37(5):1218-1225.
- ²⁰Chaumont H, Meppiel E, Roze E, Tressières B, De Broucker T, Lannuzel A, et al; contributors to the French NeuroCOVID registry. Long-term outcomes after NeuroCOVID: A 6-month follow-up study on 60 patients. *Rev Neurol (Paris).* 2022;178(1-2):137-143.
- ²¹McPeake J, Shaw M, MacTavish P, Blyth KG, Devine H, Fleming G, et al. Long-term outcomes following severe COVID-19 infection: a propensity matched cohort study. *BMJ Open Respir Res.* 2022;8(1):e001080.
- ²²Gérard M, Mahmutovic M, Malgras A, Michot N, Scheyer N, Jaussaud R, et al. Long-Term Evolution of Malnutrition and Loss of Muscle Strength after COVID-19: A Major and Neglected Component of Long COVID-19. *Nutrients.* 2021;13(11):3964.
- ²³Bellan M, Baricich A, Patrucco F, Zeppego P, Gramaglia C, Balbo PE, et al. Long-term sequelae are highly prevalent one year after hospitalization for severe COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):22666.
- ²⁴Naik S, Haldar SN, Soneja M, Mundadan NG, Garg P, Mittal A, et al. Post COVID-19 sequelae: A prospective observational study from Northern India. *Drug Discov Ther.* 2021;15(5):254-260.

- ²⁵Horwitz LI, Garry K, Prete AM, Sharma S, Mendoza F, Kahan T, et al. Six-Month Outcomes in Patients Hospitalized with Severe COVID-19. *J Gen Intern Med.* 2021;36(12):3772-3777.
- ²⁶Darcis G, Bouquegneau A, Maes N, Thys M, Henket M, Labye F, et al. Long-term clinical follow-up of patients suffering from moderate-to-severe COVID-19 infection: a monocentric prospective observational cohort study. *Int J Infect Dis.* 2021;109:209-216.
- ²⁷Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, Pérez-Contreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med.* 2021;19(1):129.
- ²⁸Meije Y, Duarte-Borges A, Sanz X, Clemente M, Ribera A, Ortega L, et al; Hospital de Barcelona COVID-19 team. Long-term outcomes of patients following hospitalization for coronavirus disease 2019: a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(8):1151-1157.
- ²⁹Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, Kofler M, Lindner A, Mahlknecht P, et al. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *Eur J Neurol.* 2021;28(10):3348-3359.
- ³⁰González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al; CIBERESUCICOVID Project (COV20/00110, ISCIII). Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19: A 3-Month Prospective Cohort. *Chest.* 2021;160(1):187-198.
- ³¹Weerahandi H, Hochman KA, Simon E, Blaum C, Chodosh J, Duan E, et al. Post-Discharge Health Status and Symptoms in Patients with Severe COVID-19. *J Gen Intern Med.* 2021;36(3):738-745.
- ³²Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2003481.
- ³³Krishnadath I, Harkisoen S, Gopie F, Van der Hilst K, Hollum M, Woittiez L, et al. Prevalence of persistent symptoms after having COVID-19 in a cohort in Suriname. *Rev Panam Salud Publica.* 2023;47:e79.
- ³⁴Visconti NR, Cailleaux-Cezar M, Capone D, Dos Santos MIV, Graça NP, Loivos LP, et al. Long-term respiratory outcomes after COVID-19: a Brazilian cohort study. *Rev Panam Salud Publica.* 2022;46:e187.
- ³⁵Fink TT, Marques HHS, Gualano B, Lindoso L, Bain V, Astley C, et al. Persistent symptoms and decreased health-related quality of life after symptomatic pediatric COVID-19: A prospective study in a Latin American tertiary hospital. *Clinics (São Paulo).* 2021;76:e3511. Erratum in: *Clinics (São Paulo).* 2022;77:100024.
- ³⁶Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022 Mar;101:93-135.

- ³⁷Zheng B, Daines L, Han Q, Hurst JR, Pfeffer P, Shankar-Hari M, et al. Prevalence, risk factors and treatments for post-COVID-19 breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2022 Nov 2;31(166):220071.
- ³⁸Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y. Epub 2021 Mar 10. Erratum in: *Nat Med.* 2021 Jun;27(6):1116.
- ³⁹Tleyjeh IM, Saddik B, AlSwaidan N, AlAnazi A, Ramakrishnan RK, Alhazmi D, et al. Prevalence and predictors of Post-Acute COVID-19 Syndrome (PACS) after hospital discharge: A cohort study with 4 months median follow-up. *PLoS One.* 2021 Dec 7;16(12):e0260568.
- ⁴⁰Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020 Nov 9;15(11):e0240784.
- ⁴¹Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022 Feb;23(2):194-202.
- ⁴²Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022 Feb;23(2):210-216.
- ⁴³Holm N, Israelsen SB, Lund TT, Kristiansen KT, Krogh-Madsen R, Benfield T, et al. High mortality among patients with severe COVID-19 and Do Not Intubate orders. *Dan Med J.* 2022 Nov 23;69(12):A08220484.
- ⁴⁴Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021 Apr;174(4):576-578.
- ⁴⁵Hura N, Xie DX, Choby GW, Schlosser RJ, Orlov CP, Seal SM, et al. Treatment of post-viral olfactory dysfunction: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Sep;10(9):1065-1086.
- ⁴⁶Song WJ, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med.* 2021 May;9(5):533-544.
- ⁴⁷Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am.* 2020 Jul 15;102(14):1197-1204.
- ⁴⁸Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol.* 2021 Sep;268(9):3059-3071.
- ⁴⁹Liu N, Yang D, Zhang T, Sun J, Fu J, Li H. Systematic review and meta-analysis of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2022 Apr;117:155-161.

⁵⁰Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Oct;53(10):737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397. Epub 2021 May 22. PMID: 34024217; PMCID: PMC8146298.

⁵¹Zhang H, Li HB, Lyu JR, Lei XM, Li W, Wu G, et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:19-24.