

# Sequelae pós-infecção aguda por SARS-CoV-2: revisão de literatura

## Sequelae after acute SARS-CoV-2 infection: literature review

Thiago Pontes de Oliveira César<sup>1</sup>; Alexandre Mitsuo Mituiassu<sup>2</sup>; Marilei de Melo Tavares e Souza<sup>3</sup>; Rodrigo Dias Ambrósio<sup>4</sup>; Felipe Valle de Mello<sup>5</sup>; Alberto Guimarães Medrado Sobrinho<sup>6</sup>

**Como citar esse artigo.** César TPO, Mituiassu AM, Souza MMT, Ambrósio RD, Mello FV, Sobrinho AGM. Sequelae pós-infecção aguda por SARS-CoV-2: revisão de literatura. Rev de Saúde 2022;13(2):02-11.



### Resumo

As complicações associadas à fase aguda da COVID-19 já estão bem descritas, no entanto, complicações tardias de médio e longo prazo, recentemente definidas como Síndrome pós COVID aguda ou Covid Longa estão levando um número crescente de pacientes, já recuperados da infecção, a procurar por assistência médica para tratar sintomas físicos e mentais persistentes. O objetivo deste estudo foi verificar quais as sequelae mais prevalentes associadas à infecção por COVID-19, após a hospitalização. O método de pesquisa foi uma revisão integrativa de literatura de artigos científicos publicados nos anos de 2020 e 2021, disponíveis nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), na coleção Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e na base de descritores da U.S. National Library of Medicine - PubMed, utilizando os descritores “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “Sequelae”, e suas correspondentes em inglês. A estratégia de busca recuperou um total de 1028 artigos, após o processo de inclusão e exclusão, 19 estudos foram considerados relevantes para a realização desta revisão. As sequelae COVID-19 pós-aguda que ocorrem com maior incidência incluem fadiga, dispnéia, ansiedade, depressão, distúrbios cognitivos e do sono, perda de apetite, náuseas e diarreia. Os cuidados com pacientes com COVID-19 sintomática não devem terminar com a recuperação do quadro agudo da doença e/ou alta hospitalar, o acompanhamento ambulatorial periódico é fundamental na identificação de possíveis sequelae.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; COVID-19; Sequelae.

### Abstract

Complications associated with the acute phase of COVID-19 are already well described, however, late medium and long-term complications, recently defined as Acute Post COVID Syndrome or Long Covid, are leading an increasing number of patients, already recovered from the infection, to seek medical attention to treat persistent physical and mental symptoms. The aim of this study was to verify the most prevalent sequelae associated with COVID-19 infection after hospitalization. The research method was an integrative literature review of scientific articles published in the years 2020 and 2021, available in the databases of Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), in the collection Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and on the basis of U.S. National Library of Medicine - PubMed, using the descriptors “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “Sequelae”, and their corresponding words in English. The search strategy retrieved a total of 1028 articles, after the inclusion and exclusion process, 19 studies were considered relevant for this review. Post-acute COVID-19 sequelae that occur with the highest incidence include fatigue, dyspnea, anxiety, depression, cognitive and sleep disorders, loss of appetite, nausea and diarrhea. Care for patients with symptomatic COVID-19 should not end with recovery from the acute illness and/or hospital discharge; periodic outpatient follow-up is essential in identifying possible sequelae.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; Sequelae.

### Introdução

A síndrome respiratória aguda grave coronavírus tipo 2 (SARS-CoV-2), agente causador da COVID-19 (doença coronavírus 2019), foi descoberta na China em dezembro de 2019<sup>1</sup>. Trata-se de uma doença altamente contagiosa, declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em março de 2020, como uma pandemia global, que resultou em uma crise de saúde em nível mundial.<sup>2</sup> O Brasil foi um país bastante afetado, com mais de 21.957.967 casos confirmados e 611.283 mortes

por COVID-19 até 15 de novembro de 2021.<sup>3</sup>

A doença se manifesta, principalmente, com acometimento do trato respiratório e sintomas semelhantes aos da gripe. Os sinais e sintomas iniciais que levam à hospitalização incluem febre, tosse, dispnéia, taquipnéia, fadiga e redução da saturação de oxigênio.<sup>4</sup>

Embora a maioria dos pacientes infectados seja assintomática ou apresente doença leve a moderada, aproximadamente, 5% a 8% desenvolvem hipóxia,

Afiliação dos autores:

<sup>1</sup> Docente do Curso de Medicina - Universidade de Vassouras, Vassouras - RJ. Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2653-1152>

<sup>2</sup> Docente do Curso de Medicina - Universidade de Vassouras, Vassouras - RJ. Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7878-5202>

<sup>3</sup> Docente do Curso de Enfermagem - Universidade de Vassouras, Vassouras - RJ. Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3276-0026>

<sup>4</sup> Discente do Curso de Medicina - Universidade de Vassouras, Vassouras - RJ. Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1788-5672>

<sup>5</sup> Discente do Curso de Medicina - Universidade de Vassouras, Vassouras - RJ. Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0102-208X>

<sup>6</sup> Discente do Curso de Medicina - Universidade de Vassouras, Vassouras - RJ. Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6828-0905>

\* Email de correspondência: thiago\_pontes16@hotmail.com.

Recebido em: 11/02/2022. Aceito em: 15/06/2022.

infiltrados pulmonares bilaterais e diminuição da complacência pulmonar, exigindo ventilação não invasiva ou suporte ventilatório mecânico.<sup>5</sup>

Atualmente, é reconhecida como uma doença sistêmica, com um amplo espectro de manifestações, podendo causar, entre outras, disfunções pulmonares, neurológicas, renais, cardíacas e gastrointestinais.<sup>6,7</sup>

As complicações da fase aguda já estão bem descritas, no entanto, complicações tardias de médio e longo prazo, recentemente chamadas de "Síndrome pós COVID", "Sequelas pós- agudas de infecção por SARS-CoV-2", "COVID Longa" ou "COVID persistente" estão levando um número crescente de indivíduos a procurar por assistência médica para tratar sintomas físicos e mentais persistentes.<sup>5,8,9</sup>

Dados coletados de pacientes sobreviventes da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), epidemias que ocorreram no século 21, revelaram complicações de longo prazo, incluindo humor deprimido, distúrbios do sono, ansiedade, irritabilidade, fadiga crônica, mialgia inespecífica e capacidade reduzida de exercícios em até 6 meses após a alta hospitalar.<sup>2,9</sup>

Do mesmo modo, sintomas clínicos persistentes, independentemente da gravidade da infecção inicial, têm sido observados em três e seis meses após recuperação da COVID-19, o que agora são chamados de síndrome pós-COVID-19<sup>2</sup>. São sequelas caracterizadas por manifestações clínicas diversas, que podem estar relacionadas à inflamação residual, lesão de órgãos, efeitos inespecíficos da hospitalização ou ventilação prolongada, isolamento social ou impacto nas condições de saúde pré-existentes. Entre os sintomas mais relatados destacam-se a fadiga, dispneia, tosse e perda contínua do olfato ou paladar.<sup>8</sup>

Portanto, considera-se fundamental que, à medida que o número de pacientes recuperados da infecção por COVID-19 cresce, se tenha uma melhor compreensão das sequelas deixadas pela doença.

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura para verificar quais as sequelas mais prevalentes associadas à infecção por COVID-19 após a hospitalização.

## Metodologia

A revisão envolveu a formulação de uma pergunta de pesquisa para orientar o estudo: Quais são as principais sequelas associadas à COVID-19 aguda descritas na literatura?

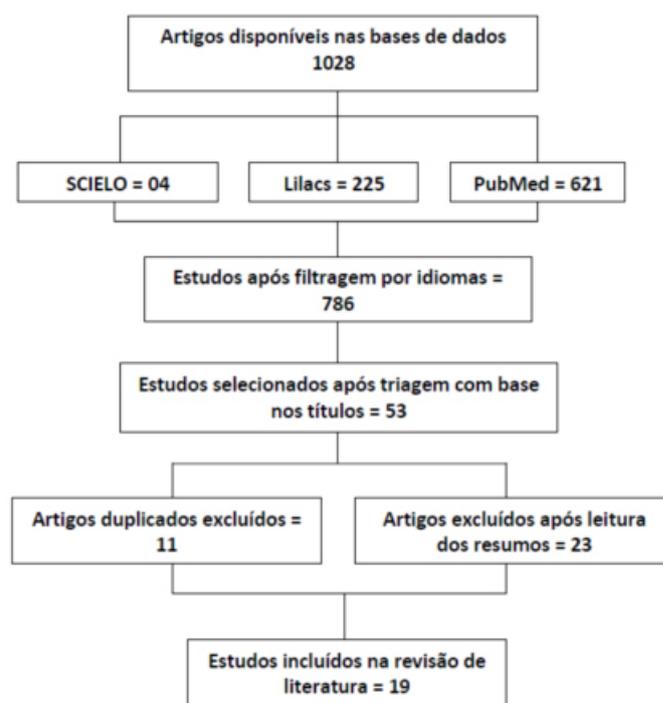
O método de pesquisa foi uma revisão integrativa de literatura na qual foram utilizados artigos científicos publicados nos anos de 2020 e 2021, em português e inglês, disponíveis nas bases de dados da Literatura

Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e na coleção Scientific Electronic Library Online (SCIELO), utilizando-se os seguintes descritores: "SARS-CoV-2", "COVID-19" e "Sequelas"; e, na base de descritores da U.S. National Library of Medicine - PubMed, utilizando-se os seguintes descritores: SARS-CoV-2; COVID-19; Sequelae.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: artigos publicados entre os anos de 2020 e 2021, em português e inglês, incluindo estudos clínicos, revisões de literatura, revisões sistemáticas e projetos de pesquisas, que tivessem no título uma das seguintes expressões: "Síndrome pós-COVID", "Sequelas pós-COVID-19" "Sequelas pós infecção aguda por SARS-CoV-2", "COVID Longa" ou "COVID persistente". Foram excluídos artigos cujos títulos não contemplavam uma dessas expressões, artigos escritos em outros idiomas que não fossem português e inglês, aqueles que não se enquadravam ao tema da pesquisa e artigos duplicados nas bases de dados.

## Resultados

Na primeira fase da busca, um total de 1028 artigos foram encontrados nas bases de dados. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e avaliação quanto elegibilidade, foram incluídos neste estudo três artigos da Lilacs e 16 da PubMed, perfazendo um total de 19 artigos, conforme apresentado na figura 1.



**Figura 1.** Resultado da busca nas bases de dados.

Fonte: Mituiassu et al. (2022).

Os artigos foram analisados e categorizados com vista à classificação e ao delineamento dos estudos, observando-se: autor, país, objetivos, metodologia utilizada, principais resultados encontrados e as conclusões. Constatou-se que sete estudos eram revisão de literatura e doze compreendiam entre outros, estudo de coorte prospectivo e retrospectivo. Nos quadros 1 e 2 estão apresentadas as características principais dos artigos incluídos na revisão. Sendo que o quadro 1 apresenta os estudos de revisão de literaturas e o quadro 2, os artigos originais.

Os sintomas persistentes após COVID-19 agudo, atualmente, denominados de Síndrome Pós-COVID-19, se manifestam não apenas com sintomas respiratórios, mas incluem sintomas cardiovasculares, gastrointestinais, neuropsiquiátricos e outros.<sup>10</sup> As

principais manifestações tardias, de acordo com os estudos analisados, se encontram listadas na figura 2.

### Incidência de manifestações gerais

Dados de estudo realizado na Itália com 143 pacientes recuperados, avaliados em uma média de 60,3 dias após o início dos primeiros sintomas de COVID-19, revelaram que 32% ainda apresentavam um ou dois sintomas e 55% tinham três ou mais. Os sintomas mais relatados foram cansaço, seguido por dispneia, dor nas articulações e dor no peito. Com piora significativa na qualidade de vida de 44,1% dos pacientes.<sup>14</sup>

Em um estudo realizado com 98 pacientes não hospitalizados, a fadiga estava presente em 29% deles, a perda do olfato e/ou paladar em 23% e a dispneia em 9%,

**Quadro 1.** Resultado da busca nas bases de dados.

Ano	Autor	País	Objetivo	Método	Resultados	Conclusão
2021	Scordo et al. <sup>9</sup>	EUA	Abordar a possível etiologia das síndromes pós-virais e descreve os sintomas relatados e o manejo sugerido da síndrome pós-COVID.	Revisão de literatura	Pacientes que eram saudáveis antes de sua doença agora enfrentam sintomas inesperados, enquanto outros com comorbidades devem lidar com sintomas novos ou que pioram.	Os prestadores de cuidados de saúde são fundamentais no desenvolvimento de um plano abrangente para identificar e tratar as complicações pós-COVID-19.
2021	Carod-Artal et al. <sup>1</sup>	Espanha	Revisar as evidências epidemiológicas, os critérios diagnósticos e a patogênese da síndrome pós-COVID-19.	Revisão de literatura	As manifestações clínicas são diversas, flutuantes e variáveis, embora predomine a fadiga e as queixas neurocognitivas.	Não há consenso definido sobre a síndrome pós-COVID-19 e seus critérios diagnósticos não foram submetidos à avaliação psicométrica adequada
2021	Chippa et al. <sup>5</sup>	EUA	Descrever a prevalência, manifestações baseadas no sistema, investigações clínicas relevantes, tratamento e importância de uma abordagem de equipe interprofissional no tratamento de pacientes com síndrome COVID-19 pós-aguda.	Revisão de Literatura		
2021	Santos Filho; Lima. <sup>13</sup>	Brasil		Revisão de Literatura	Observa-se que os diferentes autores propõem nomenclaturas distintas de acordo com os sintomas apresentados, o tempo de persistência dos mesmos.	É imprescindível, a todos os serviços de saúde, a coleta sistemática de dados de linha de base e de acompanhamento dos indivíduos com COVID Longa.
2021	Busatto et al. <sup>6</sup>	Brasil	Fornecer informações sobre a frequência e gravidade dos sintomas multiorgânicos crônicos / pós-COVID [...].	Projeto de pesquisa	Este manuscrito descreve os métodos para uma investigação de acompanhamento prospectivo observacional de sobreviventes adultos.	Há uma necessidade premente de estudos observacionais que documentem a presença de sintomas persistentes e sequelas de COVID-19 após a hospitalização.

**Quadro 1 (cont.).** Resultado da busca nas bases de dados.

Ano	Autor	País	Objetivo	Método	Resultados	Conclusão
2021	Dixit et al. <sup>8</sup>	EUA	Revisar o que se sabe sobre os sintomas persistentes associados à COVID-19 e o sistema cardiovascular.	Revisão de Literatura	O verdadeiro risco de uma patologia cardiovascular subjacente para aqueles com sintomas persistentes associados à COVID-19 é difícil de avaliar.	Com o sucesso emergente das vacinas COVID-19, a carga de COVID-19 aguda diminuirá, mas provavelmente ficaremos com um número significativo de pacientes com sintomas persistentes mesmo meses após a infecção por COVID-19
2021	Nalbandian et al. <sup>12</sup>	EUA	Fornecer uma revisão abrangente da literatura atual sobre COVID-19 pós-agudo, sua fisiopatologia e sequelas específicas do órgão	Revisão de Literatura	As sequelas de múltiplos órgãos de COVID-19 além da fase aguda da infecção estão cada vez mais sendo apreciadas à medida que os dados e a experiência clínica se acumulam neste período de tempo.	Estudos clínicos ativos e futuros, incluindo coortes prospectivas e ensaios clínicos, junto com a revisão frequente de evidências emergentes por grupos de trabalho e forças-tarefa, são fundamentais para desenvolver um banco de dados de conhecimento robusto e informar a prática clínica nesta área.

Fonte: Mituiassu et al. (2022).

**Quadro 2.** Características dos artigos originais.

Ano	Autor	País	Objetivo	Método	Resultados	Conclusão
2020	Carfi et al. <sup>14</sup>	Itália	Avaliar os sintomas persistentes em pacientes que receberam alta do hospital após a recuperação do COVID-19.	Estudo Retrospectivo	Entre os 143 pacientes, 87,4% relataram persistência de pelo menos 1 sintoma, particularmente fadiga e dispneia.	Os médicos e pesquisadores se concentraram na fase aguda do COVID-19, mas é necessário um monitoramento contínuo após a alta para efeitos de longa duração.
2020	Chopra et al. <sup>15</sup>	EUA	Descrever os resultados clínicos, financeiros e de saúde mental de 60 dias após a alta hospitalar de pacientes com COVID-19	Estudo de Coorte Observacional	Entre os 488 pacientes, 159 apresentaram sintomas cardiopulmonares (como tosse e dispneia) e 65 perda persistente do paladar ou do olfato.	São necessárias políticas e programas clínicos e de pesquisa voltados para esses aspectos.
2020	Xiong et al. <sup>16</sup>	China	Descrever a prevalência, a natureza e os preditores de sequelas em uma grande coorte de sobreviventes de COVID-19 em Wuhan, China.	Estudo longitudinal de centro único	As sequelas clínicas iniciais mais comuns em sobreviventes de COVID-19 incluem polipneia pós-atividade de declínio físico / fadiga, aumento da frequência cardíaca em repouso, sonipatia e alopecia	Sobreviventes de COVID-19 são significativamente mais propensos a desenvolver sequelas clínicas e psicossociais 3 meses após a alta hospitalar do que aqueles sem infecção por COVID-19.

**Quadro 2 (cont.).** Características dos artigos originais.

Ano	Autor	País	Objetivo	Método	Resultados	Conclusão
2021	González-Hermosillo et al. <sup>2</sup>	México	Descrever a prevalência, natureza, evolução e fatores de risco potenciais dos sintomas em pacientes que receberam alta para casa após a hospitalização por COVID-19 moderado a grave.	Estudo longitudinal prospectivo em um único centro	Os sintomas mais comuns foram fadiga, dispneia de início recente, distúrbios neurocognitivos e do sono, intolerância ortostática, ansiedade, depressão e dores musculares e articulares.	Um achado importante é que a prevalência dos sintomas parece diminuir progressivamente com o tempo, 6 meses após a alta, a fadiga diminuiu de 69 (53%) para 61 (46,9%) pacientes.
2020	Davis et al. <sup>18</sup>	EUA	Caracterizar o perfil dos sintomas e a evolução temporal em pacientes com COVID longo, juntamente com o impacto na vida diária, trabalho e retorno à saúde basal.	Pesquisa online de coorte internacional	Os sintomas mais frequentes relatados após o mês 6 foram: fadiga, mal-estar pós-esforço e disfunção cognitiva.	Pacientes com COVID longo relatam envolvimento multissistêmico prolongado e deficiência significativa.
2021	Weng et al. <sup>20</sup>	China	Examinar as sequelas gastrointestinais de longo prazo da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes que foram internados para COVID-19 em 12 hospitais nas províncias de Hubei e Guangdong, China, entre 16 de janeiro e 7 de março de 2020	Estudo Retrospectivo	Sequelas gastrointestinais, incluindo perda de apetite, náuseas, refluxo ácido e diarreia, são comuns em pacientes com alta hospitalar após 3 meses devido a COVID-19.	Destaca-se a importância do cuidado gastrointestinal e do suporte nutricional para os pacientes que recebem alta pós-COVID-19.
2021	Huang et al. <sup>17</sup>	China	Descrever as consequências de longo prazo da COVID-19 em pacientes após a alta hospitalar e identificar os fatores de risco potenciais, incluindo a gravidade da doença, associados a essas consequências.	Estudo de coorte ambidirecional.	Seis meses após o início dos sintomas, fadiga ou fraqueza muscular e dificuldades para dormir foram os principais sintomas dos pacientes que se recuperaram do COVID-19	Esses resultados apoiam que aqueles com doença grave precisam de cuidados pós-alta.
2021	Moreno-Pérez et al. <sup>10</sup>	Espanha	Analisar a incidência da síndrome pós-aguda COVID-19 (PCS) e seus componentes, e avaliar os fatores de risco associados à fase aguda da infecção	Estudo de coorte prospectivo	O presente estudo confirmou uma alta incidência de sintomas persistentes em pacientes com COVID-19 (cerca de 50%), 10–14 semanas após o início da doença.	Há necessidade de uma abordagem multidisciplinar para o cuidado dessa população.
2020	Jacobs et al. <sup>4</sup>	EUA	Identificar sintomas persistentes de COVID-19 em pacientes 35 dias após a hospitalização e seu impacto na qualidade de vida, saúde, função física, mental e psicossocial.	Este estudo de coorte prospectivo	Os sintomas do COVID-19 geralmente persistem por 35 dias, afetando a qualidade de vida, saúde e função física e mental.	A avaliação pós-aguda precoce dos sintomas e seu impacto na função física e mental são necessários para planejar serviços baseados na comunidade.

Ano	Autor	País	Objetivo	Método	Resultados	Conclusão
2021	Carvalho-Schneider et al. <sup>11</sup>	França	Descrever a evolução clínica e os preditores da persistência dos sintomas durante acompanhamento de 2 meses em adultos com COVID-19.	Estudo de metodologia mista. Acompanhamento clínico e dados retrospectivos	Até 2 meses após o início dos sintomas, dois terços dos adultos com COVID-19 não crítico apresentaram queixas, principalmente anosmia / ageusia, dispneia ou astenia.	Um acompanhamento médico prolongado dos pacientes com COVID-19 parece essencial, qualquer que seja a apresentação clínica inicial.
2021	Rizvi et al. <sup>19</sup>	EUA	Relatar sequelas gastrointestinais 3 e 6 meses após a hospitalização por infecção por COVID-19.	Estudo multicêntrico retrospectivo	Manifestações gastrointestinais da doença COVID-19 são comuns (18,5% em nossa coorte). A desnutrição é a sequela gastrointestinal mais persistente sem resolução em intervalos de acompanhamento de 3 e 6 meses.	Os sintomas gastrointestinais de desnutrição, perda de peso e anorexia podem persistir por vários meses após a infecção por COVID-19 e podem exigir mais atenção médica.
2021	Graham et al. <sup>7</sup>	EUA	Caracterizar o espectro de manifestações neurológicas em "long haulers" Covid-19 não hospitalizados.	Estudo prospectivo	Pacientes "Long haulers" de Covid-19 não hospitalizados experimentam "névoa cerebral" proeminente e persistente e fadiga que afetam sua cognição e qualidade de vida.	Futuros estudos longitudinais são necessários para avaliar o efeito cognitivo da infecção de SARS - CoV - 2 em indivíduos não hospitalizados, visto que eles abrangem a maioria dos pacientes com Covid - 19 e podem impactar significativamente a produtividade da força de trabalho.

Fonte: Mituiassu et al. (2022).

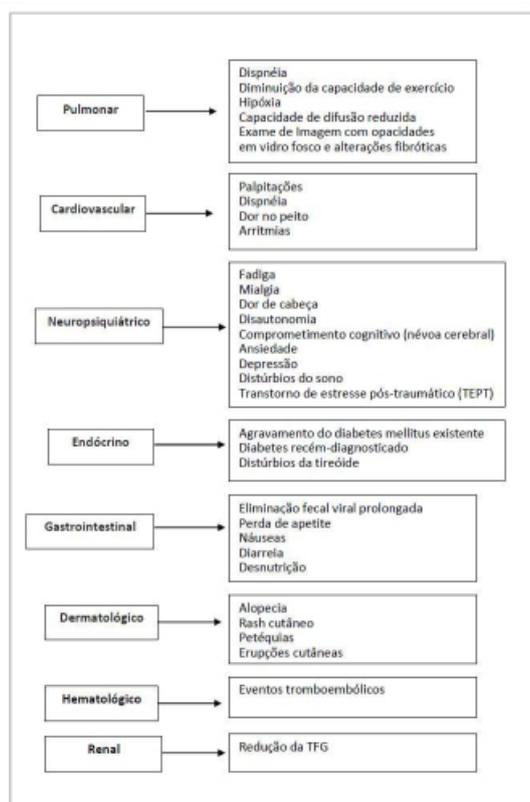


Figura 2. Resumo das principais sequelas de acordo com os sistemas afetados.

Fonte: Adaptado de Nalbandian et al. (2021).

vários meses após o início das manifestações de COVID-19.<sup>8</sup>

Estudo realizado na França, com 150 pacientes recuperados de COVID-19 não crítica, verificou que, dois meses após o início dos sintomas, dois terços deles ainda se queixavam de sintomas persistentes, sobretudo anosmia ou ageusia, dispneia e astenia. Estudo realizado nos Estados Unidos, realizado durante um acompanhamento de 60 dias com 488 pacientes, revelou que 32% relataram sintomas persistentes, sendo dispneia o sintoma mais referido, seguida de tosse e perda do paladar ou olfato.<sup>15</sup>

González-Hermosillo et al.<sup>2</sup> descobriram em estudo realizado no México, com 130 pacientes, acompanhados por 3 e 6 meses após alta hospitalar, que a fadiga foi o sintoma persistente mais frequente em 3 meses após COVID aguda, sendo relatado por 53% dos pacientes, com maior incidência entre pacientes com idade entre 40 e 50 anos e tempo mais longo de internação hospitalar. O estudo revelou que, após 6 meses, as taxas de fadiga reduziram para 46,9%.

Resultados de estudo realizados na China, com 538 sobreviventes de COVID-19, mostraram que 49,6% tinham um ou mais sintomas, incluindo declínio físico ou fadiga, sudorese excessiva, dores nas articulações e calafrios.<sup>16</sup>

### **Incidência de manifestações pulmonares**

Manifestações pulmonares, como dispneia até lesão pulmonar fibrótica tem sido relatadas entre os sobreviventes de COVID-19.<sup>12</sup> Estudo revelou que 56% dos pacientes com diferentes graus de gravidade durante a internação hospitalar apresentaram, 6 meses após o início dos sintomas da doença, imagens anormais de TC de tórax, indicando função pulmonar prejudicada. Sugerindo que pacientes nesta situação devem ser considerados a principal população-alvo para intervenção de recuperação em longo prazo.<sup>17</sup>

Estudo realizado na China descobriu que 39% dos pacientes apresentavam um ou mais sintomas respiratórios. Principalmente polipneia pós-atividade leve. Além disso, alguns pacientes também tiveram outras sequelas respiratórias coexistentes, incluindo desconforto no peito, dor no peito, tosse, expectoração excessiva e dor de garganta.<sup>16</sup>

### **Incidência de manifestações hematológicas**

Dados retrospectivos sugerem que a incidência de tromboembolismo venoso no cenário pós-agudo de COVID-19 é inferior a 5%.<sup>12</sup> Hipóxia, lesão endotelial, ativação plaquetária e citocinas pró-inflamatórias resultam em tromboembolismo desproporcionalmente

alto na COVID-19 aguda. Tanto a duração quanto a gravidade desse estado hiperinflamatório contribuem para o risco de complicações trombóticas na fase pós-aguda.<sup>5</sup>

### **Incidência de manifestações cardiovasculares**

Sintomas cardiovasculares significativos foram relatados em 13% dos sobreviventes de COVID-19 três meses após a alta, incluindo frequências cardíacas em repouso significativamente mais altas do que antes da infecção, palpitações e diagnóstico recente de hipertensão.<sup>16</sup> Dor torácica foi relatada em até 20% dos pacientes em 60 dias de acompanhamento após a alta, enquanto palpitações contínuas e dor torácica foram relatadas em 9% e 5%, respectivamente, em 6 meses de acompanhamento.<sup>12</sup>

### **Incidência de manifestações neuropsiquiátricas**

Xiong et al.<sup>16</sup> verificaram que 17,7% dos pacientes tinham um transtorno mental importante. Outro estudo relatou que 26% dos pacientes apresentavam distúrbios do sono e 23% ansiedade ou depressão após a hospitalização por COVID-19.<sup>17</sup>

Pesquisa online realizada com 3.762 pessoas recuperadas de COVID-19, distribuídas em 56 países, revelou que 85,1% dos entrevistados relataram ter nevoeiro cerebral e disfunção cognitiva. Os relatos de disfunção cognitiva aumentaram nos primeiros três meses após a infecção e diminuíram ligeiramente nos meses seguintes.<sup>18</sup>

Moreno-Pérez et al.<sup>10</sup> verificaram em seus estudos, a presença de cefaleia, distúrbios de memória e deterioração cognitiva em 11,9% dos pacientes após 10 a 14 semanas do início dos sintomas da infecção de COVID-19. Outro estudo constatou em 6 meses de acompanhamento, que mulheres em recuperação de COVID-19 apresentaram níveis mais elevados de estresse e foram mais propensas a desenvolver ansiedade e depressão.<sup>17</sup>

### **Incidência de manifestações endócrinas**

Foi observada cetoacidose diabética (CAD) semanas a meses após a recuperação de COVID-19 em pacientes sem diabetes mellitus conhecida. Tireoidite subaguda com tireotoxicose clínica também foi relatada semanas após a resolução dos sintomas respiratórios.<sup>12</sup>

### **Incidência de manifestações gastrointestinais e hepatobiliares**

Os sintomas gastrointestinais são altamente

prevalentes na COVID-19, com uma frequência que varia de 17,6% a 53%. O mecanismo proposto para os sintomas gastrointestinais envolve a ligação do vírus SARS-CoV-2 ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 da célula hospedeira, comumente encontrado nas células epiteliais do trato gastrointestinal.<sup>19</sup>

Pesquisa apontou que as sequelas gastrointestinais mais relatadas em ordem de incidência entre 117 pacientes recuperados foram perda de apetite, náuseas, refluxo ácido e diarreia. Sequelas gastrointestinais menos frequentes incluíram distensão abdominal, eructação, vômitos, dor abdominal e fezes com sangue.<sup>20</sup>

Sintomas gastrointestinais foram relatados por 85,5% dos indivíduos entrevistados por Davis *et al.*<sup>18</sup> em pesquisa online de coorte internacional. Sendo a diarreia o sintoma mais comum relatado, seguido por perda de apetite e náuseas.

A COVID-19 tem o potencial de alterar a microbiota intestinal, incluindo enriquecimento de organismos infecciosos oportunistas e depleção de comensais benéficos. Estudos estão atualmente avaliando as consequências de longo prazo de COVID-19 no sistema gastrointestinal, incluindo síndrome do intestino irritável pós-infeccioso e dispepsia.<sup>12</sup>

A desnutrição foi a seqüela gastrointestinal mais persistente sem resolução em intervalos de acompanhamento de 3 e 6 meses. Uma parte significativa dos pacientes com essas queixas pode ter dificuldade para ganhar peso em longo prazo.<sup>19</sup>

### **Incidência de manifestações renais**

A resolução da IRA durante o COVID-19 agudo ocorre na maioria dos pacientes; no entanto, redução da taxa de filtração glomerular (TFG) foi relatada em 6 meses de acompanhamento.<sup>12</sup>

### **Incidência de manifestações dermatológicas**

Estudo revelou manifestações dermatológicas em 59,1% dos entrevistados. Rash cutâneo, petéquias e erupções cutâneas foram as sequelas mais referidas no intervalo de 2 a 4 meses após infecção de COVID-19, diminuindo depois disso.<sup>18</sup> Enquanto que estudo realizado na China mostrou que apenas 3% dos pacientes relataram erupção cutânea em 6 meses de acompanhamento.<sup>12</sup>

Outra queixa dermatológica predominante tem sido a alopecia. O que para Nalbandian *et al.*<sup>12</sup> e colaboradores pode, possivelmente, ser atribuída a uma resposta ao estresse resultante de infecção viral. Xiong<sup>16</sup> e colaboradores verificaram que a perda de cabelo foi observada quase que exclusivamente entre mulheres.

## **Discussão**

Alguns autores defendem que o período pós-agudo de COVID-19 começa geralmente na terceira e quarta semana após o início dos primeiros sintomas de infecção por SARS-CoV-2. Entre os indivíduos que passaram por internação hospitalar, o período pós-agudo foi sugerido ter início no momento da alta. Entretanto, até o momento, não se sabe quanto tempo pode durar o período de convalescença e as razões para a ampla variação nas sequelas entre os indivíduos.<sup>1</sup>

Nalbandian *et al.*<sup>12</sup> consideraram o período pós-agudo a partir de quatro semanas do início dos sintomas da infecção. Definindo como COVID-19 persistente os casos em que os sintomas se encontram presentes entre quatro e 12 semanas, e, como COVID-19 crônica, aqueles casos cujos sintomas prevalecem por mais de 12 semanas. Outro estudo propôs duas categorias para diferenciar o tempo de duração dos sintomas, classificando em COVID-19 pós-aguda os casos cujos sintomas se encontram presentes de 3 a doze semanas e COVID-19 crônica quando os sintomas ultrapassam a 12 semanas.<sup>13</sup>

Observa-se que os sintomas persistentes não se limitaram apenas aos pacientes hospitalizados.<sup>8</sup> Além da ampla variação de sintomas observados na fase pós-aguda de COVID-19 entre pacientes que foram hospitalizados, pacientes que apresentavam sintomas agudos leves a moderados e que não precisaram de internação hospitalar também apresentaram complicações persistentes, incluindo fadiga, tosse, dor de cabeça, falta de ar, dores no peito, dores nas articulações, névoa cerebral, problemas gastrointestinais e perda do paladar e do olfato, juntamente com sintomas neuropsiquiátricos, como distúrbios do sono, ansiedade e depressão.<sup>9</sup>

A fadiga destaca-se entre os sintomas mais relatados pela maioria dos pacientes. González-Hermosillo *et al.*<sup>2</sup> descobriram que a fadiga é um problema de saúde multidimensional, uma vez que, como revelado em seu estudo, os pacientes que apresentaram fadiga também apresentaram maior prevalência de outros sintomas, como falta de ar, disfunção cognitiva, distúrbios do sono, desregulação autonômica e sofrimento psicológico.

A fadiga junto com a falta de ar pode ser multifatorial e compartilhar características com a síndrome da fadiga crônica, também chamada de neuromielite miálgica, descrita após outras infecções virais ou bacterianas graves.<sup>9</sup>

Os sintomas cardiovasculares mais comuns foram dor ou aperto no peito, palpitações, tonturas e aumento na frequência cardíaca em repouso. Esses sintomas aparecem em pacientes independentemente de terem sido hospitalizados ou não.<sup>8</sup> Sugerem-se que podem ser evidências de danos em longo prazo da COVID-19 ao sistema cardiovascular.<sup>16</sup> O mecanismo fisiopatológico

subjacente entre sintomas persistentes pós-COVID-19 aguda e o sistema cardiovascular ainda não foi completamente estabelecido, porém acredita-se na possibilidade de envolvimento de várias síndromes cardiovasculares.<sup>8</sup>

Com relação às manifestações neuropsiquiátricas, existe a hipótese de que trombos microvasculares, inflamação sistêmica e neurotoxicidade direta mediada por vírus serem os possíveis mecanismos que contribuem para a neuropatologia em COVID-19.<sup>5</sup> A enxaqueca frequentemente é refratária aos analgésicos tradicionais, e assim como as dores de cabeça de início tardio, é atribuída a altos níveis de citocinas.<sup>12</sup>

Por outro lado, o mecanismo subjacente das consequências psiquiátricas de COVID-19 é provavelmente multifatorial e pode incluir entre outros, os efeitos diretos da infecção viral, a resposta imunológica, a corticoterapia e a permanência na UTI.<sup>17</sup>

Foi observado que a duração prolongada de permanência na UTI e intubação por um período longo contribuem significativamente para o comprometimento cognitivo de longo prazo em pacientes com COVID-19.<sup>5</sup>

Os Pesquisadores ressaltam que as queixas subjetivas precisam ser levadas em consideração no atendimento médico, uma vez que mesmo a apresentação mais leve de COVID-19 pode estar associada a sintomas de médio prazo que exigem acompanhamento médico.<sup>11</sup>

## Conclusão

As sequelas pós COVID-19 são manifestações de origem multifatorial apresentadas por pacientes recuperados, independentemente, da gravidade da doença na fase aguda, podendo persistir semanas ou meses após a infecção aguda, bem como se tornarem crônicas. As manifestações mais comuns relatadas na literatura pesquisada incluem fadiga, dispneia, ansiedade, depressão, distúrbios cognitivos e do sono, perda de apetite, náuseas e diarreia. As causas subjacentes associadas a estas complicações ainda não foram completamente elucidadas, embora uma resposta autoimune e inflamatória anormal ou excessiva possam desempenhar um papel importante.

Embora os pacientes sintomáticos de COVID-19 sejam passíveis de evoluir com sequelas, após o período de infecção aguda, estudos recomendam atenção redobrada dos profissionais da saúde para aqueles que se encontravam gravemente enfermos, que necessitaram de cuidados intensivos, idosos, pacientes com comorbidades pré-existentes, transplantados e portadores de câncer, bem como aqueles com maior número de sintomas persistes.

Os cuidados com pacientes com COVID-19 sintomática não devem terminar com a recuperação

do quadro agudo da doença e/ou alta hospitalar. O acompanhamento ambulatorial periódico é fundamental na identificação e tratamento de possíveis sequelas. Para aqueles pacientes com sintomas clínicos persistente é importante que o acompanhamento seja conduzido por uma equipe multiprofissional e de forma integrada.

## Referências

1. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol*. 2021 Jun 1;72(11):384-396.
2. González-Hermosillo JA, Martínez-López JP, Carrillo-Lampón SA, Ruiz-Ojeda D, Herrera-Ramírez S, Amezcua-Guerra LM, et al. Post-acute COVID-19 symptoms, a potential link with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a 6-month survey in a Mexican cohort. *Brain sciences*. 2021; 11(6), 760.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 15/11/2021.
4. Jacobs LG, Gourni Paleoudis E, Lesky-Di Bari D, Nyirenda T, Friedman T, Gupta A, et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020 Dec 11;15(12):e0243882.
5. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. [Atualizado em 1 de outubro de 2021]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/>
6. Busatto GF, Araújo AL, Duarte AJDS, Levin AS, Guedes BF, Kallas EG, et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): a protocol for a multidisciplinary prospective observational evaluation of a cohort of patients surviving hospitalisation in Sao Paulo, Brazil. *BMJ Open*. 2021 Jun 30;11(6):e051706.
7. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 May;8(5):1073-1085.
8. Dixit NM, Churchill A, Nsair A, Hsu JJ. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *Am Heart J Plus*. 2021 May;5:100025.
9. Scordo KA, Richmond MM, Munro N. Post-COVID-19 Syndrome: Theoretical Basis, Identification, and Management. *AACN Adv Crit Care*. 2021 Jun 15;32(2):188-194.
10. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas- Jiménez J, et al. Grupo de pesquisa COVID19-ALC. Síndrome pós-aguda de COVID-
11. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufile E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb;27(2):258-263.
12. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601-615.
13. Santos Filho A, Lima A. COVID longa e Pós-COVID. Goiás. Secretaria de Estado da Saúde; Subsecretaria de Saúde; Gerência de Informações Estratégicas em Saúde; Conect-Sus. 09 de julho de 2021.
14. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11; 324(6):603-605.
15. Chopra 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.

16. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, Dong W. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan;27(1):89-95.
17. 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 Jan 16;397(10270):220-232.
18. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019.
19. Incidência e fatores de risco: Um estudo de coorte mediterrâneo. *J Infect.* 2021 março; 82 (3): 378-383.
19. Rizvi A, Patel Z, Liu Y, Satapathy SK, Sultan K, Trindade AJ; Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Gastrointestinal Sequelae 3 and 6 Months After Hospitalization for Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov;19(11):2438-2440.e1.
20. Weng J, Li Y, Li J, Shen L, Zhu L, Liang Y et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 MAY 01; 6(5):344-346