ANAIS XVI CICURV, 2022,P.X-Y
ISSN: 2179-0574

XVII CICURV
Congresso de Iniciação Científica da Universidade de Rio Verde

Síndrome pós-COVID-19 e suas complicações a longo prazo: uma revisão sistemática

Izadora Lima da Cruz[1], Karina Magalhães Alves da Mata[2]

[1] Graduanda do curso de Medicina, aluna do Programa de Iniciação Científica – PIVIC, Universidade de Rio Verde. izadora0305@gmail.com
[2] Orientadora, Profa. Dra. da Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde

Reitor:
Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:
Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:
Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Editor de Seção:
Profa. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada
Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Correspondência:
Izadora Lima da Cruz

Fomento:
Programa PIBIC/PIVIC UniRV/ CNPq 2021-2022

Resumo: A doença Coronavírus disease-2019 (COVID-19) é uma infecção contagiosa causada pelo coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) que pode ser transmitida através de gotículas aerossóis de pessoas infectadas. Os sintomas mais comuns dos pacientes com COVID-19 são febre, tosse, dispneia, mialgia, anosmia e disgeusia. A fisiopatologia da síndrome pós-covid-19 ou fase crônica do SARS-CoV-2 está relacionada com os sintomas da fase aguda e a extensão da "tempestade de citocinas" nos diferentes órgãos afetados. Entretanto, apesar do conhecimento da prevalência de sequelas na COVID-19, os mecanismos causadores não estão completamente esclarecidos, sendo este o foco da pesquisa. Trata-se de um estudo de revisão sistemática realizado nas bases de dados PubMed, SciELO, Embase e Web of Science por meio de descritores Mesh/ Decs e operadores booleanos. A síndrome pós-covid-19 é considerada uma condição inflamatória difusa e multissistêmica que pode gerar diversos sintomas crônicos. A difusão de informações referentes às consequências da fase crônica dessa síndrome é essencial para amenizar as possíveis sequelas que impactam negativamente a retomada das atividades funcionais e ocupacionais desses indivíduos.

Palavras-chave: "Complicações". "COVID-19". "SARS-CoV-2". Sinais e sintomas". "Síndrome pós-covid-19".

Post-COVID-19 syndrome and its long-term complications: a systematic review

Abstract: The Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is a contagious infection caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that can be transmitted through aerosol droplets from infected people. The most common symptoms of patients with COVID-19 are fever, cough, dyspnea, myalgia, anosmia, and dysgeusia. The pathophysiology of the post-covid-19 syndrome or chronic phase of SARS--CoV-2 is related to the symptoms of the acute phase and the extent of the "cytokine storm" in the different affected organs. However, despite knowledge of the prevalence of sequelae in COVID-19, the causative mechanisms are not fully understood, and this is the focus of this research. This is a systematic review study conducted in PubMed, SciELO,

UniRV
Universidade de Rio Verde

Embase, and Web of Science databases using Mesh/Decs descriptors and Boolean operators. Post-covid-19 syndrome is considered a diffuse, multisystemic inflammatory condition that can generate several chronic symptoms. The dissemination of information regarding the consequences of the chronic phase of this syndrome is essential to mitigate the possible sequelae that negatively impact the resumption of functional and occupational activities of these individuals.

Key words: "Complications". "COVID-19". "SARS-CoV-2". Signals and symptons". "Post Covid-19 Syndrome".

Introdução

A doença Coronavírus disease-2019 (COVID-19) é uma infecção contagiosa causada pelo coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), encontrado pela primeira vez em pacientes com pneumonia grave em Wuhan na China, no final do ano de 2019. Em decorrência da velocidade de transmissão desse vírus por meio de gotículas aerossóis de pessoas infectadas, no começo de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS), decretou calamidade pública mundial e posteriormente pandemia (SCHOLZ et al, 2020 e JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2021). Atualmente, a COVID-19 afeta mais de 181 países em todo o mundo e o número de casos aumenta de modo exponencial. Até o início do mês agosto de 2022, foram contabilizados 588.648.816 casos positivos e 6.431.602 mortes pela doença no mundo. No Brasil, nesse mesmo período, foram 34.035.780 casos e 680.166 óbitos. Portanto, apesar da vacina diminuir o número de mortes pela doença, ainda há um alto índice de contaminação e repercussões após a infecção (CASCELLA et al., 2022).

Os sintomas mais comuns dos pacientes com COVID- 19 são febre, tosse, falta de ar e fadiga, mas anosmia e disgeusia também podem ocorrer com frequência na COVID- 19. A condição pós-COVID-19 é definida quando os sintomas persistem mais de 3 meses após o diagnóstico de infecção confirmada ou provável por SARS-CoV-2, que não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo Dessa forma, a síndrome pós covid-19 está em consonância com os sintomas base da doença, assim, o paciente portador da síndrome pós-viral crônica pode apresentar fadiga persistente, mialgia inespecífica e variável, depressão, distúrbios do sono, tosse prolongada, ageusia e anosmia (WOSTYN et al., 2021).

Portanto, esta revisão sistemática visa esclarecer a síndrome pós-covid-19 e suas complicações a longo prazo. Desse modo, este estudo é uma síntese clara e integrada baseada em materiais de referência sobre a fisiopatologia dessa síndrome. Haja vista que, é importante acompanhar o que ocorre após a fase aguda da doença e salientar os sinais e sintomas persistentes que os pacientes podem manifestar dependendo da extensão e gravidade da infecção viral.

Material e Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática com protocolo adicionado na OSF (https://osf.io/ngskp/?view_only=df8c3e61b9854781a8abf1c3db62b612) com critérios de inclusão baseados em artigos que associassem a síndrome pós-COVID-19 e suas complicações a longo prazo, buscando compreender a fisiopatologia e os sinais e sintomas.

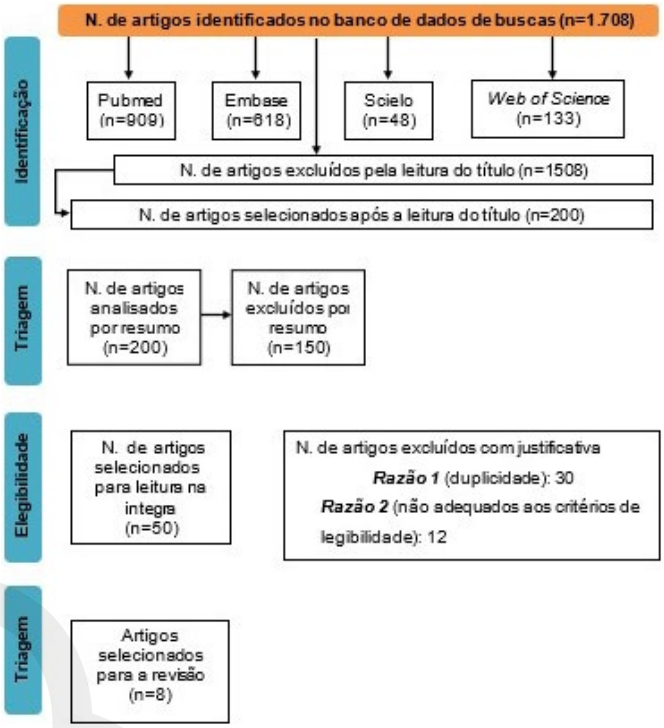
Os artigos analisados para a seleção da pesquisa foram estudos que abordassem a temática, presença de pelo menos um dos descritores citados, escritos em português e em inglês publicados entre os anos de 2020 a 2022 e não foram incluídos estudos com resultados inconclusivos, métodos não padronizados e trabalhos que abrangiam superficialmente o assunto. Foi utilizado a bibliografia publicada por meio de descritores DeCS/MeSH e operadores booleanos, nas bases de dados Embase, PubMed, SciELO e Web of Science.

Os estudos apurados foram inseridos no Endnote e selecionados inicialmente pela triagem e depois pelo texto completo, sendo escolhidos apenas textos coerentes com os objetivos da pesquisa. Em seguida, os dados coletados dos artigos empregues ao estudo foram postos em uma tabela gerada pelo programa Microsoft Word 2016©.

Resultados e Discussão

Foram identificados 1708 artigos, após a leitura do título foram selecionados apenas 200 para serem analisados por resumo na triagem, dos quais 150 artigos foram excluídos. Na segunda fase, por sua vez, 30 artigos foram excluídos por duplicidade e 12 por não se adequarem aos critérios de legibilidade. A presente revisão, por fim, teve 8 artigos incluídos, sendo representados detalhadamente na Tabela 1 e sua seleção na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma PRISMA



Fonte: autoria própria

Tabela 1. Tabela de resultados da pesquisa bibliográfica

Autor/ ano	Delineamento	Objetivo	Desfecho
GLOECKL, R. et al. 2021	Estudo de coorte prospectivo	Investigar a reabilitação pulmonar em pacientes com COVID-19	O estudo demonstrou que a reabilitação pulmonar é efetiva e segura em pacientes com COVID-19[a] independente da gravidade da doença.
LOPES, RD. et al. 2021	Ensaio Clínico Randomizado	Determinar se a descontinuação em comparação com a continuação de IECAs ou BRAs alterou o número de dias vivos e fora do hospital em 30 dias	Não houve diferença significativa no número médio de dias vivos para os pacientes que estavam tomando IECA ou BRA hospitalizados com COVID-19.
CARSETTI, R. et al. 2020	Ensaio Clínico: estudo observacional	Entender a base da resposta imune protetora no COVID-19	A alta frequência de células NK e o aumento precoce e transitório de IgA, IgM e, em menor grau, IgG estão associados à infecção assintomática por SARS-CoV-2. A expansão de monócitos e níveis elevados e persistentes de IgA e IgG caracterizam doença grave. Aumento modesto de monócitos e cinética diferente de anticorpos são detectados no COVID-19 leve.
AUGUSTIN, M. 2021	Estudo de coorte prospectivo	Analisar de forma longitudinal e prospectiva as consequências de infecção por SARS-CoV-2	Foi observada presença contínua de falta de ar, anosmia, ageusia ou fadiga como sintomas duradouros, observados quatro e sete meses após a infecção por SARS-CoV-2, mesmo em pacientes não hospitalizados.
MAHMUD, R. et al. 2021	Ensaio Clínico: estudo de coorte prospectivo	Determinar a incidência, associação e fatores de risco associados ao desenvolvimento da síndrome pós-COVID-19.	analisados. No total, 46% dos pacientes desenvolveram sintomas pós-COVID-19, sendo a fadiga pós-viral o sintoma mais prevalente em 70% dos casos. Sexo feminino, desconforto respiratório, letargia e longa duração da doença foram identificados como fatores de risco.

VANICHKACHORN,G. et al. 2021	Estudo de coorte	Descrever as características de pacientes que relataram sintomas prolongados após infecção por SARS-CoV-2.	Não foram observados sintomas graves relacionados ao COVID-19, não sendo necessário internação. Sintomas como transtorno de humor, fadiga e comprometimento cognitivo resultaram em impacto negativo na retomada das atividades funcionais e ocupacionais dos pacientes.
DENNIS, A. et al. 2021	Estudo de coorte prospectivo	Avaliar o comprometimento de órgãos a médio prazo em indivíduos sintomáticos após recuperação da infecção aguda por SARS-CoV-2.	Em 70% dos indivíduos com sintomas contínuos e baixo risco de mortalidade apresentaram comprometimento de um ou mais órgãos 4 meses após os sintomas iniciais de COVID-19.
MENGES, D. et al. 2021	Estudo de coorte prospectivo	Avaliar a prevalência de estado de saúde prejudicado e sintomas de saúde física e mental entre indivíduos pelo menos seis meses após a COVID-19 e caracterizar sua utilização de serviços de saúde.	Observou-se que uma proporção relevante de participantes sofreu consequências a longo prazo após a infecção por SARS-CoV-2. A pesquisa apontou a necessidade de planejamento de recursos e serviços centrados no paciente para atendimento pós-COVID-19

Fonte: Autores (2021).

A síndrome pós-COVID-19 é considerada uma condição inflamatória difusa e multissistêmica que pode gerar cefaleia diária persistente; fraqueza; perda de olfato e paladar; dores musculares e nas articulações; fadiga crônica; febre persistente; taquicardia; hipertensão ou hipotensão sem causa determinada; dispneia; declínio cognitivo, como, por exemplo, alterações de memória e fadiga mental; mudança no padrão do sono e disfunção autonômica (AL-HUSINAT et al., 2022; KAYAASLAN et al., 2021). A disparidade entre a análise estatística dos três sintomas menos aparentes no início, dispneia (42%), fadiga (37 %) e mialgia (21%), modificaram- se, pois continuaram a se manifestar e tornaram mais prevalente, dispneia (32%), fadiga (21%) e mialgia (36%) (MAHMUD et al. 2021; DENNIS et al., 2021; MENGES et al., 2021).

Segundo DENNIS et al. 2020, o comprometimento de órgãos está presente no coração (26%), pulmões (11%), rins (4%), fígado (28%), pâncreas (40%) e baço (4%), com o envolvimento de apenas um único órgão ou sistêmico em 70% e 29%, respectivamente. Esse comprometimento pode desenvolver um quadro clínico crítico, posteriormente uma ou mais complicações.

Dentre os estudos foi observado um padrão de sinais e sintomas na Síndrome pós-COVID-19, como fadiga, tosse, aperto no peito, dispneia, palpitações, mialgia e dificuldade de foco. Sendo, a fadiga pós-viral, o sintoma mais prevalente após a infecção (CEBAN et al., 2021). Outro fator agravante é o tempo de internação e gravidade dos pacientes que apresentam maiores sequelas na capacidade de difusão pulmonar. Além disso os dados como sexo, idade, tabagismo, IMC, condição mórbida, número de crises anteriores de COVID-19, gravidade da doença, local de tratamento e complicações da COVID-19 são fatores de risco e estão diretamente relacionados com o desenvolvimento da Síndrome pós- COVID-19 (LOPES et al. 2021; GLOECKL et al. 2021; AUGUSTIN, 2021).

A princípio para compreender a fisiopatologia da síndrome pós COVID-19 deve-se entender como ocorre o processo de infecção por este vírus. O SARS-CoV-2 ao entrar no organismo humano se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), molécula expressa na superfície das células do endotélio, dos rins, das vias respiratórias superiores e inferiores, do miocárdio, da mucosa gastrointestinal e do sistema nervoso. Dessa forma, as complicações a longo prazo da COVID-19 e as manifestações clínicas analisadas em diversos estão associadas com ECA2, ou seja, com o sítio de ativação do vírus (SCHOLZ et al., 2020; CARSETTI et al., 2020).

A COVID-19 desperta as células imunes inatas, como monócitos / macrófagos, neutrófilos, células T, células assassinas naturais (NK), mastócitos, células epiteliais e endoteliais de tecido residente e induz uma tempestade de citocinas no pulmão. A “tempestade de citocinas” repercute em níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, como interleucina-6 (IL-6), IL-1 β, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), ligante 2 de quimiocina (motivo CC) (CCL2) e fator estimulador de granulocite-colônia. Tal situação, ocorre porque o coronavírus fomenta os mastócitos através de receptores Toll-

-like (TLRs) e aumenta a expressão de mediadores inflamatórios (KEMPURAJ, 2020; CARSETTI et al., 2020).

Conclusão

O presente estudo evidencia como o conhecimento do sistema imune a evasão do SARS-CoV-2 está intimamente intrínseco aos mecanismos fisiopatológicos em múltiplos órgãos e sistemas. Desse modo, esse conceito auxilia na difusão de informações referentes ás consequências dessa doença a longo prazo, inclusive em definir o manejo clínico e farmacológico dos pacientes de acordo com os sinais e sintomas. Sendo assim, detectar a fase crônica da infecção e descartar outras hipóteses diagnósticas são essenciais para amenizar as possíveis sequelas que impactam negativamente a retomada das atividades funcionais e ocupacionais desses indivíduos.

Agradecimentos

À Universidade de Rio Verde e ao Programa de Iniciação Científica que aprovaram o projeto.

Referências Bibliográficas

AL-HUSINAT, L. et al., 2022. Post-COVID-19 syndrome symptoms after mild and moderate SARS--CoV-2 infection. **Frontiers in medicine**, 9, 1017257. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1017257.

ARAF, Yusha et al. “Omicron variant of SARS--CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines.” **Journal of medical virology** vol. 94,5 (2022): 1825-1832.

AUGUSTIN, Max et al. “Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study.” **The Lancet regional health. Europe** vol. 6 (2021): 100122. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100122

CARSETTI, Rita et al. “Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases.” **Frontiers in immunology** vol. 11 610300. 16 Dec. 2020, doi:10.3389/fimmu.2020.610300.

CASCELLA, Marco, et al. “Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19).” ***StatPearls*, StatPearls Publishing**, 13 October 2022.

CEBAN, Felicia et al. “Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis.” **Brain, behavior, and immunity** vol. 101 (2022): 93-135. doi:10.1016/j.bbi.2021.12.020

DENNIS, Andrea et al. “Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study.” **BMJ open** vol. 11,3 e048391. 30 Mar. 2021, doi:10.1136/bmjopen-2020-048391

GLOECKL, Rainer et al. “Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study.” **ERJ open research** vol. 7,2 00108-2021. 31 May. 2021, doi:10.1183/23120541.00108-2021.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY AND MEDICINE. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). **Coronavirus resource center**. Disponível em:https://coronavirus.jhu.edu/map.html.

KAYAASLAN, B. et al, 2021. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. **Journal of medical virology,** *93*(12), 6566–6574. https://doi.org/10.1002/jmv.27198

KEMPURAJ, Duraisamy et al. “COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation.” **The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry** vol. 26,5-6 (2020): 402-414. doi:10.1177/1073858420941476

LOPES, Renato D et al. “Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial.” **JAMA** vol. 325,3 (2021): 254-264. doi:10.1001/jama.2020.25864.

MAHMUD, Reaz et al. “Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh.” **PloS one** vol. 16,4 e0249644. 8 Apr. 2021, doi:10.1371/journal.pone.0249644

MENGES, Dominik et al. “Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: A population-based cohort study.” **PloS one** vol. 16,7 e0254523. 12 Jul. 2021, doi:10.1371/journal.pone.0254523

PERRIN, et al. No espelho: Síndrome pós-viral pós COVID-19. **Med Hypotheses**, v, 144, 27 de jun 2020.

SCHOLZ, J. R e et al. COVID-19, Sistema Renina--Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.115, n.4, 2020. Disponível em:https://doi.org/10.36660/abc.20200653.

VANICHKACHORN, Greg et al. “Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort.” **Mayo Clinic proceedings** vol. 96,7 (2021): 1782-1791. doi:10.1016/j.mayocp.2021.04.024

WOSTYN, P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? **Med Hypotheses**, v. 146, p. 1-5. Jan 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110469