

Síndrome da COVID longa: uma revisão integrativa

COVID long syndrome: an integrative review

Síndrome de COVID larga: una revisión integrativa

Recebido: 30/09/2022 | Revisado: 10/10/2022 | Aceitado: 11/10/2022 | Publicado: 15/10/2022

Marília de Castro Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1527-8596>
Universidade Federal do Tocantins, Brasil
E-mail: lyllanunes@gmail.com

Oscar Nunes Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6443-6853>
Hospital Geral de Palmas, Brasil
E-mail: oscar.nunes.alves@gmail.com

Letícia Cerqueira de Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9666-1193>
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: leticialedesantana@gmail.com

Lília Tereza Diniz Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8571-3039>
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: liliadn@gmail.com

Resumo

Objetivo: Realizar uma revisão integrativa acerca das manifestações clínicas e impacto da síndrome da COVID longa em adultos. *Metodologia:* Trata-se de um estudo com abordagem qualitativa, revisão integrativa, cuja coleta de dados do artigo foi realizada pelo software “Publish or Perish”, com busca com título e palavras-chave “long COVID” e “post COVID” e selecionados artigos que possuem H-index, uma métrica de citação. *Resultados e Discussão:* Foram pesquisados 3999 artigos, sendo 567 com H-index e 29 selecionados para artigo. Agrupados por temáticas: epidemiologia da COVID longa: grupos mais afetados; fatores de risco ou preditores; manifestações clínicas; progressão dos sintomas; relação entre a gravidade do quadro agudo e a COVID longa; situação específica após alta hospitalar e impacto socioeconômico. O estudo evidenciou a maior prevalência em pessoas do sexo feminino, maior faixa etária, com uma relevância de dados para persistência dos sintomas, com muitos ou sintomas específicos no início do quadro como fator de risco, cuja manifestações clínicas mais frequentes foram fadiga, dispneia e quadro neuropsicológico, com progressão variável e impacto significativo na saúde e vida. *Conclusão:* Devido a dimensão de pacientes acometidos e da proporção da síndrome da COVID longa apresentado nos estudos, é necessário conseguir identificar os aspectos relacionados a COVID longa e o impacto na qualidade de vida e na subsistência dos indivíduos a fim de incentivar a produção científica acerca de temas ainda não bem esclarecidos e fornecimento de atualizações aos profissionais de saúde.

Palavras-chave: COVID-19; Manifestações clínicas; Condição crônica.

Abstract

Objective: To carry out an integrative review about the clinical manifestations and impact of the long COVID syndrome in adults. *Methodology:* This is a study with a qualitative approach, integrative review, whose article data collection was carried out by the “Publish or Perish” software, with a search with the title and keywords “long COVID” and “post COVID” and selected articles that have H-index, a citation metric. *Results and Discussion:* 3999 articles were searched, 567 with H-index and 29 selected for article. Grouped by themes: epidemiology of long COVID: most affected groups; risk factors or predictors; clinical manifestations; symptom progression; relationship between the severity of the acute condition and long-term COVID; specific situation after hospital discharge and socioeconomic impact. The study showed a higher prevalence in females, a higher age group, with a relevance of data for the persistence of symptoms, with many or specific symptoms at the beginning of the condition as a risk factor, whose most frequent clinical manifestations were fatigue, dyspnea and neuropsychological condition, with variable progression and significant impact on health and life. *Conclusion:* Due to the size of affected patients and the proportion of the long COVID syndrome presented in the studies, it is necessary to be able to identify the aspects related to long COVID and the impact on the quality of life and livelihood of individuals in order to encourage scientific production on the subject. of topics not yet well clarified and providing updates to health professionals.

Keywords: COVID-19; Clinical manifestations; Chronic condition.

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión integradora sobre las manifestaciones clínicas y el impacto del síndrome de COVID largo en adultos. **Metodología:** Se trata de un estudio con enfoque cualitativo, revisión integradora, recolección de datos de artículos se realizó mediante el software “Publish or Perish”, búsqueda con el título y palabras clave “long COVID” y “post COVID” y artículos seleccionados que tienen índice H, una métrica de citas. **Resultados y Discusión:** Se buscaron 3999 artículos, 567 con índice H y 29 seleccionados por artículo. Agrupados por temas: epidemiología de la COVID larga: grupos más afectados; factores de riesgo o predictores; manifestaciones clínicas; progresión de los síntomas; relación entre la gravedad de la condición aguda y COVID a largo plazo; situación específica tras el alta hospitalaria e impacto socioeconómico. El estudio mostró una mayor prevalencia en el sexo femenino, mayor grupo etario, con relevancia de los datos para la persistencia de los síntomas, siendo muchos o específicos los síntomas al inicio del cuadro como factor de riesgo, cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fatiga, disnea y condición neuropsicológica, con evolución variable e impacto significativo en la salud y la vida. **Conclusión:** Debido al tamaño de los pacientes afectados y la proporción del síndrome de COVID larga presentado en los estudios, es necesario poder identificar los aspectos relacionados con la COVID larga y el impacto en la calidad de vida de los individuos para poder incentivar la producción científica al respecto de temas aún no bien esclarecidos y brindar actualizaciones a los profesionales de la salud.

Palabras clave: COVID-19; Manifestaciones clínicas; Condición crónica.

1. Introdução

A doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 que emergiu em 2019, conhecida como COVID-19, tornou-se uma preocupação global de saúde pela dimensão do acometimento mundial, com sua transmissão por gotículas respiratórias e contato com pessoas ou objetos contaminados (OPAS, 2020). Em 11 de março de 2020, a OMS declarou a pandemia de COVID-19, e até o momento, em 29 de setembro de 2022, em escala mundial, há 613.410.796 casos confirmados e 6.518.749 mortes pelo COVID-19, com predomínio dos casos na Europa, com 253.201.233 casos e nas Américas, em segundo lugar, com 178.065.678 casos, mas em primeiro lugar na mortalidade, 2.835.174 mortes pela doença. No Brasil, foram confirmados 34.638.288 casos com 685.835 mortes. (OMS, 2022).

A infecção pelo COVID-19, na sua forma aguda, apresenta-se como sintomas das vias aéreas com quadro gripal leve podendo evoluir para casos graves com necessidade de suporte ventilatório, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e choque séptico, bem como com complicações como tromboembolismo e lesões de múltiplos órgãos – lesão cardíaca, lesão renal aguda ou falência completa. Porém, após o quadro agudo pelo coronavírus, observou-se a persistência de sintomas relacionados ao COVID-19 por semanas a meses, que, a princípio, não estavam bem estabelecidos pela significância clínica do quadro agudo e pela recuperação completa da maioria dos pacientes. (OMS, 2020). Contudo, uma parte dos casos se mostrou relevante após pacientes com quadro desde leve a grave, permanecerem com sintomas e sequelas a longo prazo, em diversos sistemas orgânicos, e efeitos psicológicos, que levam a perda de produtividade, a dificuldade de integração na sociedade e do retorno as atividades diárias e ao trabalho, exigindo maior gasto com recursos de saúde para investigação, tratamento e reabilitação. (Zhang et al, 2022; Dubey et al, 2020; Kniffin et al, 2021).

Pelo COVID-19 ser uma patologia recente, ainda é pouco compreendido a história natural da doença e suas consequências, com uma proporção ainda desconhecida de pacientes que são afetados por essa síndrome pós-COVID. Sendo assim, a OMS, através do estudo Delphi, definiu a condição pós-COVID-19 como quadro que “ocorre em indivíduos com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, geralmente 3 meses após o início da COVID-19 com sintomas que duram pelo menos 2 meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo”. (OMS, 2021)

Ainda não há definição da nomenclatura a ser utilizada para esta condição, com diversas terminologias como síndrome pós-COVID-19, COVID de longo prazo, sequelas tardias de COVID-19-19, entre outros, sendo COVID longa mais utilizado atualmente pelos pacientes, publicações e imprensa, a ser discutido pela OMS a fim de padronizar e facilitar as pesquisas e políticas. (OMS, 2021) Assim, neste estudo optou-se por nomear como síndrome da COVID longa.

Tendo em vista a importância do tema, a relevância atual social e científica e a diversidade de novos estudos

apresentando as definições e manifestações clínicas variadas da COVID longa, este estudo apresenta uma revisão integrativa acerca das manifestações clínicas e impacto da síndrome da COVID longa em adultos.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo com abordagem qualitativa, optou-se pela revisão integrativa, baseada em Whitemore e Knafelz (2005), do qual incluem dados da literatura de pesquisas experimentais e não experimentais para compreender um fenômeno, evidenciando a contribuição para sintetizar o conhecimento da vasta e complexa diversidade de temas da saúde pela intensa produção científica mundial. (Souza et al, 2010). A fim de obedecer ao rigor metodológico necessário para qualidade da revisão integrativa, esta segue as etapas: formulação do objetivo da pesquisa; pesquisa na literatura; seleção dos artigos a partir dos critérios de inclusão e exclusão; avaliação dos artigos para cumprir o objetivo; análise dos resultados; discussão e conclusão da revisão. (Broome, 2000). Sendo assim, este estudo busca compreender as manifestações clínicas e impacto da síndrome da COVID longa em adultos.

A coleta de dados do artigo foi realizada pelo software “Publish or Perish” (Harzing, 2007), este programa realiza uma vasta pesquisa em um banco de dados pré-selecionado e baseado nas especificações selecionadas, das quais estão disponíveis a pesquisa baseada nos autores, nome da publicação, palavras do título do artigo, palavras-chaves, ano de publicação e ISSN, e outros a depender do banco selecionado.

A partir disso, utilizou-se para esta revisão integrativa a busca no banco de dados do “Google Scholar”, esse banco foi selecionado devido a um dado específico que a plataforma consegue gerar que não é disponível em outros bancos – o H-index. O H-index é uma métrica de citação que objetiva aferir o impacto da produção científica de um artigo específico, analisando a quantidade de citações que o trabalho recebeu. O programa realiza o cálculo e fornece, com destaque, os artigos que possuem maior H-index. A plataforma apresenta ao final da pesquisa, os artigos que apresentam o H-index significativo dentre todos os artigos pesquisados com o símbolo de “h”. Sendo assim, optou-se pela utilização do software com banco de dados do Google Scholar para fornecimento de artigos de maior impacto e relevância para comunidade científica sobre o tema.

Na realização da coleta de dados, foram determinadas quatro pesquisas-base no software. As variáveis fixas foram o banco de dados do Google Scholar, o ano de publicação dos artigos de 2010-2022 para ampliação da busca do programa, a seleção das métricas de citação e o máximo de 1000 resultados determinado pelo programa. Dentro dessas, foi selecionado o título que incluísse as palavras “LONG COVID” e “POST COVID” e as palavras-chave “LONG COVID” e “POST COVID”. Foram decididos termos em inglês para ampliação dos resultados da pesquisa e pelo programa ser baseado na língua inglesa. Cada pesquisa gera um quadro de resultados, que foram unidos e selecionados os artigos que participariam dessa pesquisa.

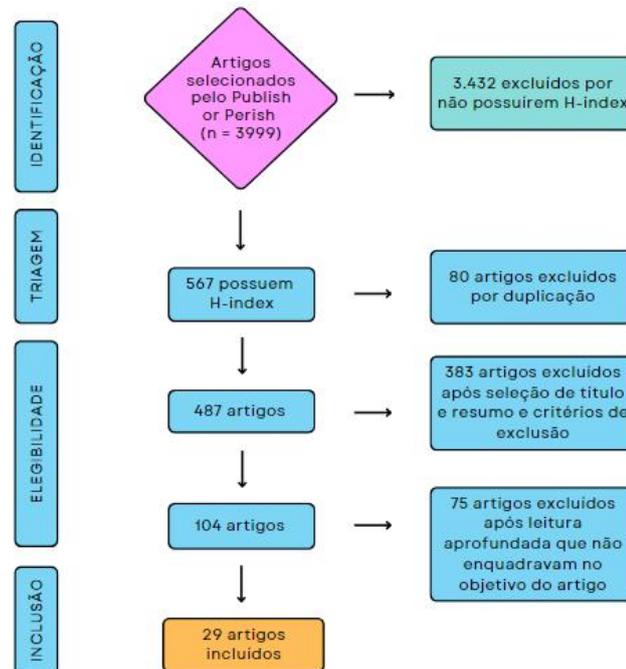
Os critérios de inclusão estabelecidos foram artigos buscados dentro do software, no banco de dados do Google Scholar, que possuíam como título ou palavra-chave “long COVID” ou “post COVID”, no período de 2010 a 2022 e que eram selecionados pelo sistema com H-index representado pelo símbolo “h”. Acerca do conteúdo dos artigos, foram selecionados artigos que apresentam a temática sobre manifestações clínicas e impacto da síndrome da COVID longa em adultos.

Os critérios de exclusão foram artigos não selecionados pelo software, que não apresentavam no banco de dados do Google Scholar e que não possuíam como título ou palavra-chave o termo “long COVID” ou “post COVID”, que não foram destacados pelo programa como H-index ou que não estavam disponíveis na íntegra e gratuitamente. Acerca do conteúdo, foram descartados artigos que não abordavam sobre COVID longo ou que não abordavam as temáticas foco desta revisão integrativa.

Foram pesquisados 3999 artigos pelo programa das quatro pesquisas realizadas, que se incluíam no período de 2020 a 2022, destes 567 possuíam H-index. Após a formação do banco de dados, 80 artigos foram excluídos por aparecerem mais de uma vez. Após revisão do banco baseado no título, resumo e leitura dinâmica dos artigos, foram excluídos 383 artigos que

cumpriam os critérios de exclusão do estudo, abordando temas fora da síndrome da COVID longa e das manifestações clínicas desta. A partir disso, foi realizada a leitura íntegra e completa dos artigos realizando a exclusão de 75 artigos, devido não serem artigos (carta ao editor, sites, entre outros), não estarem disponíveis integralmente e gratuito, incompletos, abordarem manifestações agudas da COVID, abordarem outros temas da COVID longa, quadro em crianças, metodologia não adequada ou outros artigos que não contemplam o foco ou objetivo deste estudo. Sendo assim, foram selecionados 29 artigos para esta revisão integrativa. Apresenta-se na figura a seguir as etapas metodológicas da seleção desta revisão:

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria.

Os artigos selecionados foram avaliados de forma crítica acerca do conteúdo e das informações agregadas e organizados em temáticas semelhantes para melhor abordagem dos temas.

3. Resultados e Discussão

Neste estudo foram incluídos 29 artigos com temática acerca das manifestações clínicas. O H-index dos selecionados variou de 2473 a 87. Acerca do ano de publicação, são 22 artigos de 2021 e sete de 2020. Acerca do tipo de estudo, nove estudos observacionais não específicos, quinze estudos de coorte, quatro artigos de revisão sistemática com meta-análise e um estudo epidemiológico. Apresenta-se o quadro, a seguir, com os estudos selecionados para este artigo:

Quadro 1 - Características dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre as manifestações clínicas da Síndrome da Covid longa.

	H-INDEX	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	AUTOR PRINCIPAL	ANO	REVISTA
1	2473	6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study	Estudo de coorte ambidirecional	C Huang	2021	The Lancet
2	1147	Attributes and predictors of long COVID	Estudo de coorte	CH Sudre	2021	Nature medicine
3	876	Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation	Estudo de coorte transversal	SJ Halpin	2020	Journal of Medical Virology
4	781	More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática e meta-análise	S Lopez-Leon	2021	Scientific reports
5	705	Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact	Estudo de coorte	HE Davis	2021	eClinical Medicine
6	526	High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19	Estudo de coorte	Z Al-Aly	2021	Nature
7	516	Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?	Estudo observacional	YMJ Goertz	2020	ERJ Open Research
8	497	Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection	Estudo observacional	L Townsend	2020	PloS one
9	467	Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset	Estudo epidemiológico prospectivo	C Carvalho-Shneider	2021	Clinical Microbiology and Infection
10	413	Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS) outbreaks after	Revisão sistemática e meta-análise	H Ahmed	2020	Journal of Rehabilitation Medicine
11	375	Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study	Estudo de coorte prospectivo	O Moreno-Pérez	2021	Journal of Infection
12	340	Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study	Estudo de coorte retrospectivo	D Ayobkhani	2021	BMJ
13	316	Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations	Estudo observacional	M Kamal	2020	International Journal of Clinical Practice
14	268	Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients	Estudo de coorte prospectivo	B Blomberg	2021	Nature medicine
15	263	Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19	Estudo de coorte	Y Xie	2021	Nature medicine
16	254	Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized COVID-19 “long haulers”	Estudo observacional prospectivo	EL Graham	2021	Annals of Clinical and Translational Neurology
17	249	Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study	Estudo de coorte prospectivo longitudinal	M Augustin	2021	The Lancet Regional Health - Europa
18	247	Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19	Estudo de coorte retrospectiva	M Taquet	2021	PLOS Medicine
19	238	Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 “long COVID” patients and draft quality principles for services	Estudo observacional qualitativo	E Ladds	2020	BMC Health Services Research
20	217	Long COVID in the Faroe Islands: a longitudinal study among nonhospitalized patients	Estudo observacional longitudinal	MS Petersen	2020	Clinical Infectious Diseases
21	212	Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study	Estudo de coorte prospectivo	A Dennis	2021	BMJ Open

22	199	Post-COVID-19 symptom burden: what is long-COVID and how should we manage it?	Estudo observacional	DL Sykes	2021	Lung
23	167	Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19	Estudo observacional transversal	A Hampshire	2021	EClinical Medicine
24	158	Persistent poor health after COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity	Estudo observacional transversal	L Townsend	2021	Annals of the American Thoracic Society
25	156	Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study	Estudo de coorte prospectivo	J Seeble	2021	Clinical Infectious Diseases
26	132	Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática e meta-análise	C Fernandez	2021	European journal of Internal Medicine
27	121	Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática e meta-análise	FM Iqbal	2021	EClinical Medicine
28	90	Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh	Estudo de coorte prospectivo	R Mahmud	2021	PLOS One
29	87	Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients	Estudo de coorte bidirecional prospectivo	M Peghin	2021	Clinical Microbiology and Infection

Fonte: Autoria própria.

A fim de alcançar o objetivo deste estudo, os assuntos a serem abordados de destaque foram delimitados como: epidemiologia da COVID longa: grupos mais afetados; fatores de risco ou preditores da patologia; manifestações clínicas mais frequentes; progressão dos sintomas; relação entre a gravidade do quadro agudo e a COVID longa; situação específica de pacientes após alta de internação hospitalar e qualidade de vida, impacto socioeconômico da síndrome da COVID longa.

Epidemiologia da COVID longa: grupos mais afetados

Entre um dos assuntos de maior discussão seria o perfil de pacientes que estão mais suscetíveis a síndrome da COVID longa, diversos estudos observacionais traçaram um perfil dos pacientes mais acometidos.

Em relação ao sexo, Sudre, et al. (2021) apresenta que nos grupos com persistência de sintomas superior a 28 dias, houve associação de acometimento superior do sexo feminino em relação ao sexo masculino, bem como Halpin, et al. (2020) em relação a queixa de dispneia e fadiga moderada a grave, sendo 54,3% em mulheres contra 29,6% em homens, assim como em transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) (76,9%), e homens 38,5%. Corroborando com esses achados, Huang, et al. (2021) destaca sintomas de ansiedade e depressão são mais comuns no sexo feminino e Seeble, et al. (2021) na avaliação por 12 meses, houve uma proporção maior de sintomas gerais em mulheres.

Acerca da faixa etária, alguns estudos reforçam a relação com a idade, sendo maior incidência da síndrome em pacientes maiores de 70 anos (Sudre, et al. (2021), com maior frequência de sintomas conforme aumento da idade (Blomberg, et al., 2021). Em relação a clínica, observou-se maior ocorrência de TEPT em pacientes mais jovens, idade média de 59 anos (Halpin, et al., 2020), já Huang, et al. (2021) destaca não haver em seu estudo associação entre idade e sintomas psicológicos. Sintomas específicos como alterações de olfato e paladar, houve relevância em pacientes com menos de 46 anos Blomberg, et al., (2021) e em menores de 65 anos em Moreno-Pérez, et al. (2021). Blomberg, et al. (2021) também relacionou que menores de 15 anos havia pouca incidência de sintomas persistentes e que em adultos jovens a comorbidade não foi associada a síndrome pós-COVID.

Quanto a etnia, Halpin, et al. (2020) salienta, na queixa de dispneia, que paciente de etnia negra e minorias tiveram

maior proporção (42,1%), do que pacientes brancos (25%), mas sem diferenças no sintoma de fadiga.

Relativo ao índice de massa corporal (IMC), Halpin, et al. (2020) relata que também não houve diferença em relação a fadiga, mas sim na dispneia moderada a grave na UTI em pacientes obesos (54,5%) em comparação a 28,6% de não obesos. Sykes, et al. (2021) reforça, em seu estudo, que o IMC mais elevado teve associação com mialgia e fadiga.

Fatores de risco ou preditores da patologia

Outro tópico de grande importância são os fatores de risco ou preditores da síndrome da COVID longa dado que o conhecimento dos fatores de risco favoreceria a identificação e prevenção ou maior cuidado com pacientes específicos a fim de evitar disfunções e sequelas a longo prazo. Os estudos avaliaram e apresentaram alguns preditores possíveis, alguns já citados no tópico anterior sobre a faixa etária e idade, e outros como sintomatologia inicial.

Sudre, et al. (2021) apresenta que as pessoas que relataram, em média, mais de 5 sintomas no quadro agudo inicial possuem maior proporção de manifestar sintomas persistentes pós-COVID, sendo esse fator preditivo sem variação de sexo ou faixa etária. Evidencia ainda (Sudre, et al., 2021), os cinco sintomas mais indicativos no quadro agudo, sendo eles: fadiga, cefaleia, dispneia, rouquidão e mialgia, sendo em maiores de 70 anos, a perda do olfato mais preditivo que febre e rouquidão.

Mahmund, et al. (2021) também destaca alguns sintomas do quadro agudo mais suscetíveis a persistência dos sintomas, sendo eles – febre, dificuldade respiratória e letargia –, além de recuperação prolongada, e evidencia que odinofagia foi associada negativamente. Peghin, et al. (2021) ressalta que a persistência da positividade de anticorpos IgG contra SARS-CoV-2 6 meses após o quadro também tem associação como preditor independente dos sintomas.

Manifestações clínicas mais frequentes

Diversas manifestações clínicas da síndrome da COVID longa têm sido relatadas na literatura a fim de orientar a gestão e profissionais de saúde no atendimento desse novo grupo de pacientes, assim estão disponíveis diversos estudos com grupos de pacientes com tempos variados de acompanhamento para identificação das manifestações clínicas, disfunções orgânicas, neuropsicológicas e sequelas de longo prazo.

Lopez-Leon, et al. (2021), em sua revisão sistemática e meta-análise, identificou mais de 50 efeitos a longo prazo associados a COVID-19. As manifestações mais comuns foram: fadiga, cefaleia, transtorno de atenção, queda de cabelo e dispneia. Além disso, disfunções orgânicas das mais variadas – pulmonares, cardiovascular, neuropsicológica, zumbido e suor noturno. Há também evidência do desenvolvimento da síndrome de fadiga crônica associada ao quadro pós-COVID. Relata (Lopez-Leon, et al., 2021), que grande parte das manifestações iniciaram na fase aguda. A síndrome da COVID longa possui fisiopatologia complexa, multifatorial e ainda desconhecida, podendo estar relacionada a efeitos diretos e secundários a infecção.

Davis, et al., (2021) realizou estudo de coorte com 3762 indivíduos e denota que 65% tiveram sintomas por mais de 6 meses. Avaliou (Davis, et al., 2021), dois picos de sintomas, sendo os que se recuperaram até 3 meses, com pico na segunda semana, e os não se recuperaram em 90 dias, com pico no segundo mês. Davis, et al., (2021) estimou que a probabilidade de sintomas com duração superior a 8 meses foi de 91,8%. Dos participantes da pesquisa, 93,2% persistiam com sintomas ao final do estudo.

Moreno-Pérez, et al., (2021) realizou estudo de coorte com 277 pacientes, sendo COVID longa identificada em 141 pacientes (50,9%). Os sintomas mais frequentes foram dispneia e fadiga, as manifestações neurológicas (cefaleia, distúrbios de memória, déficit cognitivo) em 11,9%, sendo necessária acompanhamento com especialista. Kamal, et al (2020) estudou 287 indivíduos e relatou que cerca de 90% dos indivíduos tiveram clínica pós-COVID, sendo os sintomas mais frequentes – fadiga, ansiedade, artralgia, cefaleia, dor torácica, demência, depressão e dispneia. Refere também que 32,4% estão suscetíveis a

quadro persistente. Blomberg, et al., (2021) apresenta o estudo com 312 pacientes, com 71% com síndrome da COVID longa, com clínica mais comum de fadiga, dificuldade, de concentração, olfato/paladar prejudicados, problemas de memória e dispnéia. Outros estudos também reforçam a frequência das queixas desses sintomas, Huang, et al., (2021), Sudre, et al., (2021), Halpin, et al., (2020), Lopez-Leon, et al., (2021), Davis, et al., (2021), Al-Aly, et al., (2021), Goertz, et al., (2020), Augustin et al., (2021), Taquet, et al., (2021), Petersen, et al., (2020), Dennis, et al., (2021), Sykes, et al., (2021), Seeßle, et al., (2021), Fernandez, et al., (2021), Mahmud, et al., (2021).

Em relação aos sintomas neurológicos, Graham, et al., (2021) realizou estudo com 100 pacientes e evidencia os dez sintomas neurológicos mais frequentes: “névoa cerebral”, cefaleia, parestesia, disgeusia, anosmia, mialgia, tontura, dor, visão turva e zumbido. Relata (Graham, et al., 2021) ainda que 82% dos pacientes com esses sintomas nunca desenvolveram pneumonia ou hipoxemia nem foram internados por complicações do COVID-19. A névoa cerebral referida pelos pacientes é termo utilizado em uma tentativa de definir a fuga de palavras, esquecimentos e dificuldades cognitivas persistentes pós-COVID. (Graham, et al., 2021; Davis, et al., 2021).

Progressão dos sintomas

Outro ponto de destaque nos estudos é o acompanhamento e avaliação da recuperação ou da progressão dos sintomas. Carvalho-Shneider, et al., (2021) com estudo com 150 pacientes, de COVID leve e moderado, em dois momentos – D30 e D60 – a persistência dos sintomas e sensação de condição clínica. Apresentou que 66% dos pacientes ainda relataram sintomas em D30 e D60, sendo a artralgia a queixa que não reduziu em comparação aos dois momentos e anosmia/ageusia o sintoma mais relatado, e 46% ainda estavam estáveis ou pior em relação ao início. (Carvalho-Shneider, et al., 2021)

Augustin, et al., (2021) realizou estudo de coorte longitudinal com pacientes com sintomas no início da doença e com quatro e sete meses após. No início, relatou os sintomas de tosse, ageusia, anosmia, mialgia, cefaleia e febre. Com 4 meses, prevalecia os sintomas de anosmia, fadiga e dispnéia, permanecendo com 7 meses, sendo acrescentado cefaleia, alopecia e diarreia. Por meio da regressão logística univariada, identificou sintomas preditores – diarreia, ageusia, anosmia e IgG de linha de base entre 1,2 e 4 para COVID longa com 7 meses. (Augustin, et al., 2021)

No estudo de Seeßle, et al., (2021) realizou seguimento por um ano dos pacientes. Revela que após cinco meses, apresentam redução da capacidade de exercício, fadiga, problemas com sono, distúrbios de concentração e dispnéia. Entre 5-12 meses, 22,9% estavam assintomáticos e outros com diminuição da queda de cabelo, mas aumento da fadiga, sem outras alterações. Aos 12 meses, havia redução da capacidade de exercício, fadiga, dispnéia, problemas de concentração e sono e fuga de palavras. (Seeßle, et al., 2021)

Taquet, et al. (2021) adiciona informações acerca da progressão do COVID longa acerca da dor, ressalta que a dor foi a característica com maior incidência geral e maior de 3 a 6 meses do que 0-3 meses, sendo fator relevante e persistente no COVID longo. Cefaleia e mialgia mostraram-se diferente de outras dores por ser comum em mulheres, pacientes jovens e menos doentes (Taquet, et al., 2021)

Outro estudo, Petersen, et al. (2020), apresenta que dos 180 indivíduos estudados, 53,1% tiveram persistência de pelo menos um sintoma após média de 125 dias e ressalta a cronicidade dos sintomas mesmo em pacientes não internados. (Petersen, et al., 2020).

Relação entre a gravidade do quadro agudo e sintomas persistentes pós-COVID

Diante dos diferentes graus de gravidade na apresentação aguda do COVID e a persistência dos sintomas na síndrome da COVID longa, alguns estudos procuraram avaliar se existia alguma correlação entre a gravidade do quadro agudo e a persistência dos sintomas pós-COVID.

No estudo de Huang, et al. (2021) foram separados 3 grupos, sendo um não necessitava de oxigênio suplementar, dois precisava e terceiro exigia formas avançadas de suporte ventilatório. Constatou-se que o terceiro grupo teve maior risco de sintomas pós-COVID, dispneia, problemas de mobilidade, dor, desconforto, ansiedade, depressão do que o primeiro grupo. Corroborando com o anterior, Mahmud 28 evidencia que os pacientes graves apresentam maior tendência a desenvolver síndrome pós-COVID e 27 ressalta que a gravidade ou a carga de sintomas no quadro agudo pode ser associada a maior probabilidade do quadro.

Em contraponto, Fernandez, et al. (2021) apresenta uma revisão sistemática e meta-análise avalia que 60% dos pacientes tinha pelo menos 1 sintoma por mais de 30 dias após o início ou internação, sendo aumentado a prevalência conforme aumento do tempo de início independente de hospitalizados ou não hospitalizados. (Fernandez, et al., 2021)

Situação específica de pacientes após alta hospitalar

Os pacientes hospitalizados devido quadro agudo do COVID-19, além da doença do qual os não-hospitalizados estão expostos, também possuem as consequências de internações prolongadas e dos casos graves de COVID com disfunção orgânica.

Ayobkhan, et al. (2021) em estudo de coorte retrospectivo dos pacientes após a alta hospitalar com seguimento de 140 dias, concluiu que a internação devido COVID está associada a aumento do risco de reinternação e óbito após a alta, sendo 29% readmitidos e 12% óbito. Ahmed, et al. (2020) relata que há um prejuízo pulmonar, redução da tolerância ao exercício, disfunção e problemas psicológicos, como TEPT, depressão e ansiedade além de 6 meses. Além disso, o quadro de fraqueza muscular traz consequências para função física e qualidade de vida. Halpin, et al. (2020) comparou os sintomas dos pacientes da UTI e da enfermagem de COVID, constando que a fadiga, dispneia e sofrimento psíquico foram maiores na UTI, sendo o TEPT pós-UTI um componente bem reconhecido e causado multifatorial pelo medo de morrer, dor, imobilidade, privação do sono, entre outros. Hampshire, et al. (2021) ressalta que pacientes hospitalizados apresentaram em seu estudo, déficits globais significativos, independente de uso de ventilação mecânica.

Qualidade de vida, impacto socioeconômico da COVID longa

Diante de todas essas manifestações clínicas, um dos fatores a ser discutido é sobre o impacto na qualidade de vida e socioeconômico do paciente que não se recuperou completamente dos sintomas de COVID e que precisa reintegrar a sociedade e retornar as suas atividades diárias. Como citado anteriormente, um dos principais e mais frequentes sintomas da síndrome da COVID longa é a fadiga. Segundo Lopez-Leon, et al. (2021), os sintomas observados assemelham-se a síndrome da fadiga crônica – fadiga incapacitante grave, dor, prejuízo cognitivo e piora dos sintomas globais. Townsend 08, traz um estudo avaliando a fadiga dos pacientes pós-COVID evidenciando que grande parte dos pacientes não sentem que retornaram ao seu basal mesmo considerados recuperados, que o impacto da fadiga é intenso com 31% não retornando ao emprego, prejudicando a qualidade de vida e a economia.

Outro sintoma prejudicial é a disfunção cognitiva e prejuízo de memória “névoa cerebral”, destacada por Davis, et al. (2021), levando a baixa atenção, resolução de problemas e tomada de decisão, com grande impacto no trabalho, 86,2% dos indivíduos incapazes de trabalhar. Graham, et al., (2021) ao avaliar os pacientes com essas queixas notou anormalidades no exame neurológico e memória de curto prazo e atenção. Davis, et al., (2021) ressalta também que pacientes com COVID longa podem ter sintomas de remissão e recidiva, com 86,9% relatando ter recaídas desencadeadas por exercício, atividade mental, período menstrual, entre outros. E como consequência, cerca de 45,6% dos entrevistados estavam trabalhando horas reduzidas, 23,3% não estavam trabalhando, e os que estavam trabalhando relatam ter tido recaídas e precisaram retornar a licença médica. Sendo assim, com grande impacto socioeconômico. (Davis, et al., 2021).

Nesse contexto, Al-Aly, et al., (2021) apresenta em seu artigo diversos dados sobre as manifestações clínicas e vastos medicamentos utilizados para as mais vastas sequelas e sintomatologias provenientes da síndrome, sendo observado um risco aumentado de uso de várias classes de medicamentos, como analgésicos opioides ou não-opioides, antidepressivos, entre outros. Além de gastos com especialistas para acompanhamento médico (Moreno-Pérez, et al. 2021).

O estudo da autora Ladds, et al. (2020) traz a abordagem por entrevistas sobre os pacientes de grupos de apoio COVID, apresenta pacientes que descrevem fisicamente e emocionalmente exaustos pela busca por cuidado e tratamento para recuperação.

4. Considerações Finais

A doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 que emergiu em 2019 e já acometeu 610.393.563 em todo mundo. Diante da gravidade do quadro agudo, pouco se sabia sobre as manifestações crônicas da doença. Desde o início da pandemia houve uma expansão das literaturas sobre COVID e revisões integrativas são essenciais para união de conhecimentos e atualizações da vasta comunidade.

Este estudo evidenciou a maior prevalência em pessoas do sexo feminino, maior faixa etária, com uma relevância de dados para persistência dos sintomas, com muitos ou sintomas específicos no início do quadro como fator de risco, cuja manifestações clínicas mais frequentes foram fadiga, dispneia e quadro neuropsicológico, com progressão variável e impacto significativo na saúde e vida.

Devido a dimensão de pacientes acometidos e da proporção da síndrome da COVID longa apresentado nos estudos, é necessário conseguir identificar o perfil dos pacientes, fatores de risco, a relação com a gravidade com os sintomas, manifestações clínicas, progressão dos sintomas e o impacto na qualidade de vida e na subsistência dos indivíduos a fim de incentivar a produção científica acerca de temas ainda não bem esclarecidos e fornecimento de atualizações aos profissionais de saúde.

Sendo assim, faz-se necessário estudos científicos com metodologia robusta acerca da fisiopatologia da COVID longa, aprofundar acerca das manifestações além da prevalência, acompanhamento a longo prazo para avaliar a persistência dos sintomas e as consequências na vida dos pacientes acometidos, além de métodos diagnósticos e tratamento dessas condições.

Referências

- Ahmed, H., Patel, K., Greenwood, D. C., Halpin, S., Lewthwaite, P., Salawu, A., & Sivan, M. (2020). Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS) outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *Journal of rehabilitation medicine*, 52(5), 1-11.
- Al-Aly, Z., Xie, Y., & Bowe, B. (2021). High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*, 594(7862), 259-264.
- Augustin, M., Schommers, P., Stecher, M., Dewald, F., Gieselmann, L., Gruell, H., & Lehmann, C. (2021). Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health-Europe*, 6, 100122.
- Ayoubkhani, D., Khunti, K., Nafilyan, V., Maddox, T., Humberstone, B., Diamond, I., & Banerjee, A. (2021). Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ*, 372.
- Blomberg, B., Mohn, K. G. I., Brokstad, K. A., Zhou, F., Linchusen, D. W., Hansen, B. A., & Langeland, N. (2021). Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nature medicine*, 27(9), 1607-1613.
- Broome, M. E. (2000). Integrative literature reviews for the development of concepts. *Concept development in nursing: foundations, techniques and applications*, 231, 250.
- Carvalho-Schneider, C., Laurent, E., Lemaigen, A., Beaufils, E., Bourbao-Tournois, C., Laribi, S., & Bernard, L. (2021). Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(2), 258-263.
- Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y., & Akrami, A. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 38, 101019.

- Dennis, A., Wamil, M., Alberts, J., Oben, J., Cuthbertson, D. J., Wootton, D., & Banerjee, A. (2021). Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ open*, 11(3), e048391.
- Dubey, S., Biswas, P., Ghosh, R., Chatterjee, S., Dubey, M. J., Chatterjee, S., & Lavie, C. J. (2020). Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: clinical research & reviews*, 14(5), 779-788.
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Florencio, L. L., Cuadrado, M. L., Plaza-Manzano, G., & Navarro-Santana, M. (2021). Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine*, 92, 55-70.
- Goërtz, Y. M., Van Herck, M., Delbressine, J. M., Vaes, A. W., Meys, R., Machado, F. V., & Spruit, M. A. (2020). Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?. *ERJ open research*, 6(4).
- Graham, E. L., Clark, J. R., Orban, Z. S., Lim, P. H., Szymanski, A. L., Taylor, C., & Koralnik, I. J. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized COVID-19 “long haulers”. *Annals of clinical and translational neurology*, 8(5), 1073-1085.
- Halpin, S. J., McIvor, C., Whyatt, G., Adams, A., Harvey, O., McLean, L., & Sivan, M. (2021). Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *Journal of medical virology*, 93(2), 1013-1022.
- Hampshire, A., Trender, W., Chamberlain, S. R., Jolly, A. E., Grant, J. E., Patrick, F., & Mehta, M. A. (2021). Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*, 39, 101044.
- Harzing, A.W. (2007). Publish or Perish. <https://harzing.com/resources/publish-or-perish>
- Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., & Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*, 397(10270), 220-232.
- Iqbal, F. M., Lam, K., Sounderajah, V., Clarke, J. M., Ashrafian, H., & Darzi, A. (2021). Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 36, 100899.
- Kamal, M., Abo Omirah, M., Hussein, A., & Saeed, H. (2021). Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *International journal of clinical practice*, 75(3), e13746.
- Kniffin, K. M., Narayanan, J., Anseel, F., Antonakis, J., Ashford, S. P., Bakker, A. B., ... & Vugt, M. V. (2021). COVID-19 and the workplace: Implications, issues, and insights for future research and action. *American Psychologist*, 76(1), 63.
- Ladds, E., Rushforth, A., Wieringa, S., Taylor, S., Rayner, C., Husain, L., & Greenhalgh, T. (2020). Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 “long COVID” patients and draft quality principles for services. *BMC health services research*, 20(1), 1-13.
- Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 11(1), 1-12.
- Mahmud, R., Rahman, M. M., Rassel, M. A., Monayem, F. B., Sayeed, S. J. B., Islam, M. S., & Islam, M. M. (2021). Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PLoS One*, 16(4), e0249644.
- Moreno-Pérez, O., Merino, E., Leon-Ramirez, J. M., Andres, M., Ramos, J. M., Arenas-Jiménez, J., & COVID19-ALC research group. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *Journal of Infection*, 82(3), 378-383.
- OPAS. (2020). Manejo Clínico da COVID-19. Orientação provisória. Institucional Repository for Information Sharing. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52285>.
- Peghin, M., Palese, A., Venturini, M., De Martino, M., Gerussi, V., Graziano, E., & Tascini, C. (2021). Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(10), 1507-1513.
- Petersen, M. S., Kristiansen, M. F., Hanusson, K. D., Danielsen, M. E., á Steig, B., Gaini, S., & Weihe, P. (2021). Long COVID in the Faroe Islands: a longitudinal study among nonhospitalized patients. *Clinical Infectious Diseases*, 73(11), e4058-e4063.
- Seeßle, J., Waterboer, T., Hippchen, T., Simon, J., Kirchner, M., Lim, A., & Merle, U. (2022). Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. *Clinical infectious diseases*, 74(7), 1191-1198.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106.
- Sudre, C. H., Murray, B., Varsavsky, T., Graham, M. S., Penfold, R. S., Bowyer, R. C., & Steves, C. J. (2021). Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*, 27(4), 626-631.
- Sykes, D. L., Holdsworth, L., Jawad, N., Gunasekera, P., Morice, A. H., & Crooks, M. G. (2021). Post-COVID-19 symptom burden: what is long-COVID and how should we manage it?. *Lung*, 199(2), 113-119.
- Taquet, M., Dercon, Q., Luciano, S., Geddes, J. R., Husain, M., & Harrison, P. J. (2021). Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS medicine*, 18(9), e1003773.
- Townsend, L., Dowds, J., O'Brien, K., Sheill, G., Dyer, A. H., O'Kelly, B., & Bannan, C. (2021). Persistent poor health after COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Annals of the American Thoracic Society*, 18(6), 997-1003.
- Townsend, L., Dyer, A. H., Jones, K., Dunne, J., Mooney, A., Gaffney, F., & Conlon, N. (2020). Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS one*, 15(11), e0240784.

Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of advanced nursing*, 52(5), 546-553.

World Health Organization (2021). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021". https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.

World Health Organization. (2022, September 26). Painel da OMS Coronavírus (COVID-19). WHO. <https://COVID19.who.int/>

Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., & Al-Aly, Z. (2022). Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature medicine*, 28(3), 583-590.

Zhang, Y., Li, Y. X., Zhong, D. L., Liu, X. B., Zhu, Y. Y., Jin, R. J., & Li, J. (2022). Clinical practice guidelines and expert consensus statements on rehabilitation for patients with COVID-19: protocol for a systematic review. *BMJ open*, 12(8), e060767.