

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

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

Síndrome post COVID-19 y sus complicaciones a largo plazo: Una revisión sistemática

Recebido: 25/01/2023 | Revisado: 17/09/2023 | Aceitado: 22/02/2024 | Publicado: 26/02/2024

### **Izadora Lima da Cruz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0992-9919>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [izadora0305@gmail.com](mailto:izadora0305@gmail.com)

### **Cleverson Rodrigues Fernandes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1471-4413>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [cleversonfernandes@unirv.edu.br](mailto:cleversonfernandes@unirv.edu.br)

### **Letícia Furtado Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2800-8824>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [lefual2000@gmail.com](mailto:lefual2000@gmail.com)

### **Gabriel Vitor Ribeiro da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-356X>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [gabrielvrsilva@academico.unirv.edu.br](mailto:gabrielvrsilva@academico.unirv.edu.br)

### **Paula Fernanda Oliveira Metello de Siqueira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0428-4314>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [paulafermandametello@gmail.com](mailto:paulafermandametello@gmail.com)

### **Eduardo Henrique Pedrão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6811-8668>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [eduardo.henrique.pedrao@gmail.com](mailto:eduardo.henrique.pedrao@gmail.com)

### **Karina Magalhães da Mata**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4103-5544>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [karinamata59@yahoo.com.br](mailto:karinamata59@yahoo.com.br)

### **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 objetivo 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.

### **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, 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.

**Keywords:** Complications; COVID-19; SARS-CoV-2; Signals and symptoms; Post COVID-19 syndrome.

### Resumen

La enfermedad Coronavirus disease-2019 (COVID-19) es una infección contagiosa causada por el coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV-2) que puede transmitirse a través de gotitas aerosoles de personas infectadas. Los síntomas más comunes de los pacientes con COVID-19 son fiebre, tos, disnea, mialgia, anosmia y disgeusia. La fisiopatología del síndrome post-COVID-19 o fase crónica del SARS-CoV-2 está relacionada con los síntomas de la fase aguda y la extensión de la "tormenta de citoquinas" en los diferentes órganos afectados. Sin embargo, a pesar del conocimiento de la prevalencia de secuelas en la COVID-19, los mecanismos causantes no están completamente esclarecidos, siendo este el foco de la investigación. Se trata de un estudio de revisión sistemática realizado en las bases de datos PubMed, SciELO, Embase y Web of Science por medio de descriptores Mesh/Decs y operadores booleanos. El síndrome post-COVID-19 se considera una condición inflamatoria difusa y multisistémica que puede generar diversos síntomas crónicos. La difusión de informaciones referentes a las consecuencias de la fase crónica de ese síndrome es esencial para amenizar las posibles secuelas que impactan negativamente la reanudación de las actividades funcionales y ocupacionales de esos individuos.

**Palabras clave:** Complicaciones; COVID-19; SARS-CoV-2; Signos y síntomas; Síndrome post-COVID-19.

## 1. 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; 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).

Segundo a classificação das doenças provocadas pelos coronavírus, sete causam enfermidades nos seres humanos, sendo que quatro destas podem promover sintomas de resfriado comum (Cespedes et al., 2020). Ademais, três desses coronavírus são classificados como zoonoses e acarretam infecção respiratória mais grave, sendo eles: SARS-CoV-2, Mers-CoV, causa da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) identificada em 2012, e SARS-CoV, causa de um surto da síndrome respiratória aguda grave (SARS) identificada em 2002 (Cespedes et al., 2020).

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.

## 2. Metodologia

### 2.1 Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática com protocolo adicionado na OSF ([https://osf.io/ngskp/?view\\_only=df8c3e61b9854781a8abf1c3db62b612](https://osf.io/ngskp/?view_only=df8c3e61b9854781a8abf1c3db62b612)) e conduzida de acordo com as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) de maneira sintética e ordenada (Page et al., 2023).

Para elaborar a pergunta, utilizamos a estratégia PICO baseada no Santos et al. (2007). O foco foi estudar a diferença entre a fase aguda e crônica do COVID-19 em pacientes adultos e idosos ao redor do mundo com sintomas leves, moderados e graves levando em consideração o tempo de exposição a fim de comparar a COVID-19 e a síndrome pós-COVID-19 para compreender precocemente a sintomatologia em possíveis diagnósticos futuros. Dessa forma, a pergunta utilizada foi: P: “Em pacientes adultos e idosos com sintomas leves, moderados e graves de COVID-19 (População), qual é o impacto na imunidade (Intervenção) na fase aguda e crônica da doença (Comparação) em relação à COVID-19 e à síndrome pós-COVID-19 (Desfecho)?”.

### 2.2 Estratégia de pesquisa

A coleta de dados foi realizada entre os períodos de 2020 a 2022 nas plataformas Embase, PubMed, Web of Science e SciELO utilizando combinações das seguintes palavras-chave em inglês e português: complications; COVID-19; sars-cov-2; signals and symptoms; post COVID-19 syndrome.. Foram utilizados os operadores booleanos “OR” e “AND” e os descritores selecionados para a busca foram retirados da Biblioteca Virtual em Saúde – Descritores em Ciências de Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings Terms (MeSH). Posteriormente, foi executada uma busca manual nas referências bibliográficas incluídas na pesquisa (Pereira et al., 2018)

### 2.3 Seleção dos estudos e extração de dados

A seleção dos artigos foi realizada por 3 pesquisadores independentes, seguindo as seguintes etapas: 1. Apuração dos textos através do título; 2. Breve leitura dos resumos; 3. Leitura dos artigos na íntegra com intuito de verificar sua elegibilidade conforme os critérios da metodologia e eliminação das duplicatas; 4. Análise crítica dos artigos eleitos para a conclusão deste estudo.

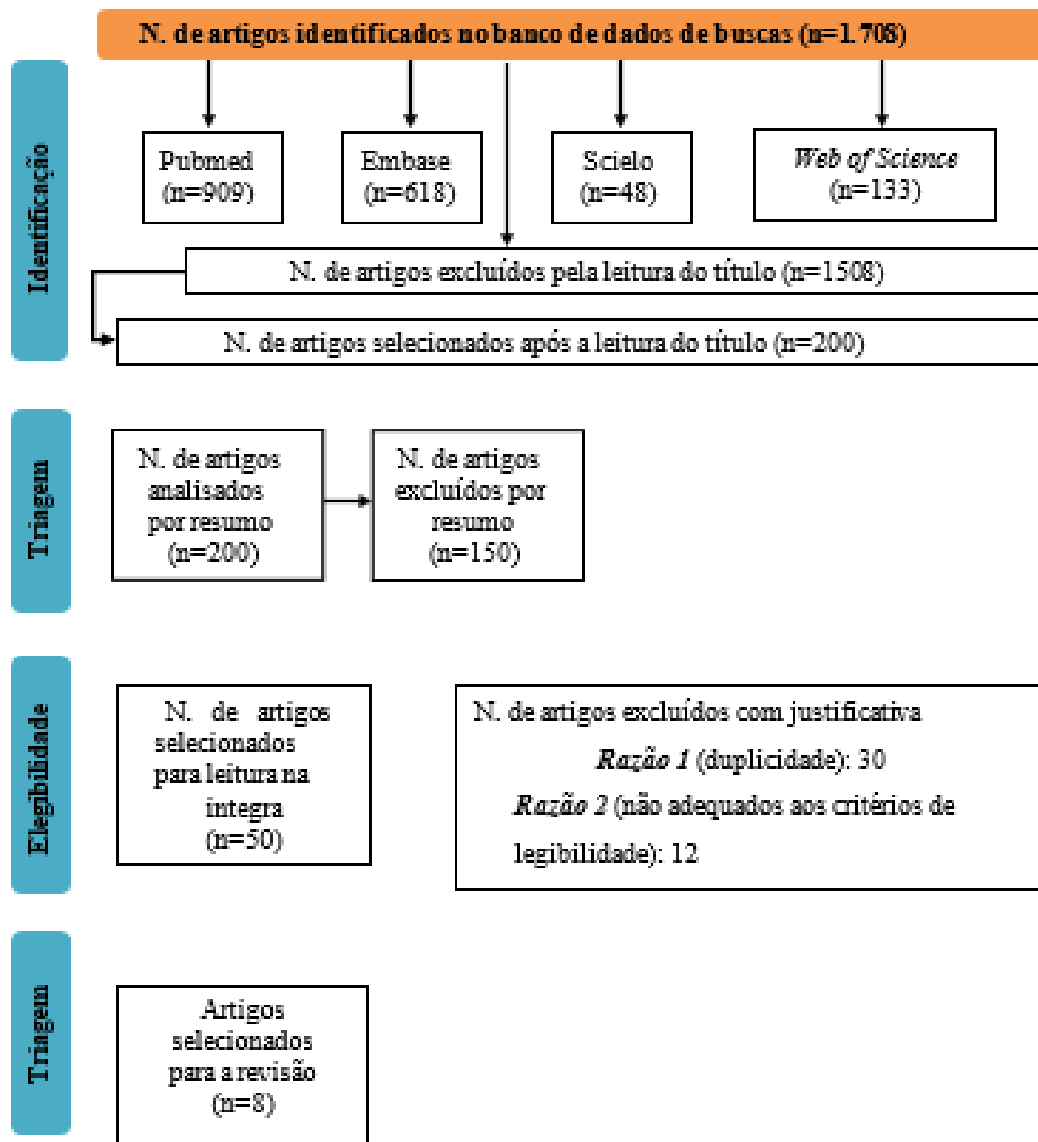
Os dados passaram por uma revisão por meio da análise de conteúdo, seguindo as fases de pré-análise, exploração do material e tratamento dos resultados, conforme Mozzato e Grzybovski (2011). Foram incluídos na revisão sistemática estudos que atenderam aos seguintes critérios: (I) os pacientes com o diagnóstico de COVID-19, (II) os pacientes com o diagnóstico de síndrome pós-COVID-19 depois da exclusão de outras hipóteses diagnósticas, (III) o impacto na imunidade causado pelo SARS-CoV-2 na fase aguda e crônica da doença.

Foram excluídos os trabalhos que tinham como delineamento revisão sistemática, carta ao editor, opiniões de especialistas e relato de caso. Os artigos extraídos continham as seguintes informações: autor e ano do artigo, delineamento, objetivo e desfecho. Estas informações foram organizadas em uma tabela para esquematizar os estudos analisados. Baseando-se nestes critérios de inclusão/exclusão 8 artigos foram selecionados para inclusão nesta revisão sistemática (Figura 1).

## 3. 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 Quadro 1 e sua seleção na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de pesquisa bibliográfica.



Fonte: Elaborado pelos autores seguindo as orientações do PRISMA de Page et al. (2023).

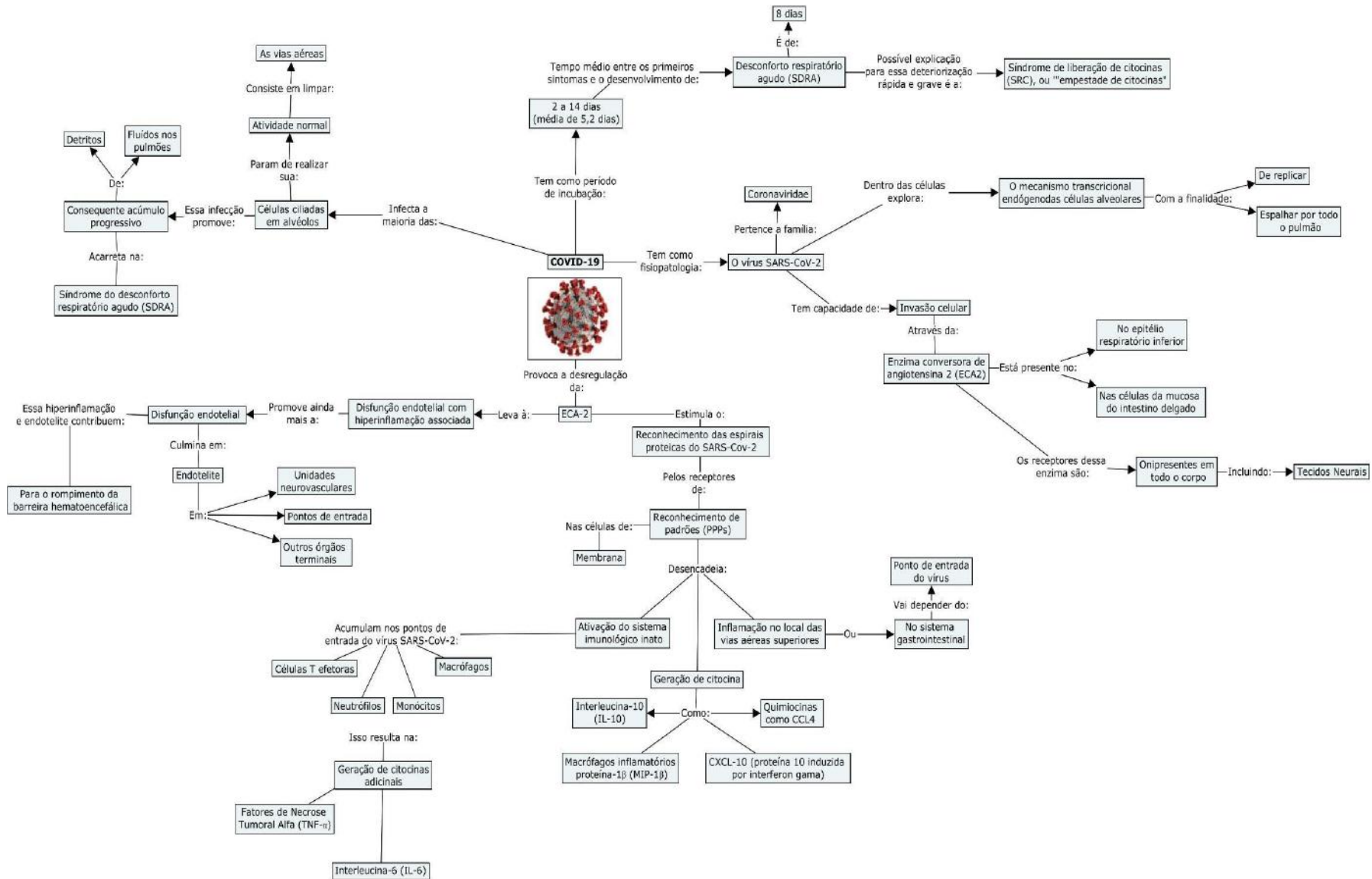
**Quadro 1 - Quadro de resultados da pesquisa bibliográfica.**

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 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.	Entre os 400 pacientes recrutados, 355 pacientes foram 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 seguindo o padrão das Diretrizes Metodológicas, (2021).

Na Figura 2 é demonstrada a etiologia e fisiopatologia do SARS-CoV-2 da COVID-19, como o sítio de infecção na invasão celular, período de incubação, assim como a evolução dessa doença e os mecanismos de defesa da resposta imune inata e adaptativa, sendo basicamente um resumo desse vírus e seu impacto na imunidade em forma de mapa mental.

**Figura 2** – Mapa mental da etiologia e fisiopatologia do SARS-CoV-2 da COVID-19.



Fonte: Autoria própria.



Observa-se, na Tabela 1, que casos leves ou assintomáticos representam o maior percentual, 85%, de manifestações clínicas do COVID-19, ou seja, à frente dos casos graves, 15%, e dos demais casos. Essa classificação é importante por dois motivos: auxilia a definir o manejo clínico e farmacológico do paciente, além do tempo de isolamento.

**Tabela 1 - Sintomas do COVID-19.**

Casos leves ou assintomáticos (85%)	Casos graves (15%)	Demais casos
Febre	Sinais de esforço respiratório	Anosmia (sintoma inicial)
Fadiga	Descompensação das doenças de base	Ageusia (sintoma pré- hospitalização em 91% dos pacientes)
Tosse	Dispneia	Náuseas
Mialgia	Taquipneia	Cefaleia
Escarro	Hipotensão	Êmese
	Linfopenia	Dor abdominal
	Cianose	Diarreia
	Dor torácica	Odinofagia
		Rinorreia

Fonte: Autoria própria.

Na Tabela 2, os fatores de riscos relacionados a COVID-19 são analisados de acordo com o grau de evolução da doença e distribuídos em três categorias: fatores de mau prognóstico e evolução para ventilação mecânica; fatores de risco para ventilação mecânica e taxa de mortalidade.

**Tabela 2 – Fatores relacionados ao COVID-19.**

Fatores de mau prognóstico e evolução para ventilação mecânica	Fatores de risco para ventilação mecânica	Taxa de mortalidade
FR >30 irpm	Hipertensão	Em PICS alcança 26%
SatO2 <93%	Diabetes Mellitus	Inferior à SRAS (10%)
PaO2/FiO2 <300	Idade Superior a 65 anos	Cerca de 2,9% (IC 95%; 1,4-4,3%)

Fonte: Autoria própria.

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). Ademais, os sintomas mencionados pela Tabela 1, como fadiga e mialgia associados aos casos leves ou assintomáticos, e dispneia associada a casos graves, permaneceram após um ano de acompanhamento. Sendo assim foram classificados como manifestações clínicas da Síndrome Pós-COVID (PCS). Diferente dos sinais e sintomas mais comuns da fase aguda e subaguda do SARS-CoV-2, por exemplo, febre (79%), tosse (74%), perda olfativa (42%) e perda do paladar (37%) (Du, Y-Y, 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. É relevante salientar que a ligação ao receptor ECA2 necessita de uma unidade de superfície viral denominada proteína spike (S-spike) e de uma serina protease, a TMPRSS2 (protease

transmembrana, serina 2) (Askin, et al., 2020).

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). Em outras palavras, gera uma resposta imunológica no hospedeiro que acarreta no aparecimento dos sintomas e das manifestações clínicas agudas e, posteriormente, crônicas do coronavírus (Campos, et al., 2020).

Enquanto, 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  $\beta$ , fator de necrose tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ), ligante 2 de quimiocina (motivo CC) (CCL2) e fator estimulador de granulocitoclonia. 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).

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). Além disso, outras manifestações tornaram-se evidentes na PCS: dificuldade cognitiva autorrelatada, ansiedade, depressão e insônia. Essas sequelas neuropsiquiátricas analisadas na recuperação a longo prazo do COVID-19 tiveram atividade cerebral alterada em regiões do encéfalo relacionados ao humor e a regulação do sono uma vez que indicaram um nível reduzido da amplitude de flutuações de baixa frequência no fluxo sanguíneo (ALFF) (Vanichkachorn, 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: insuficiência respiratória, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse e choque séptico, tromboembolismo e distúrbios de coagulação e/ou insuficiência de múltiplos órgãos, incluindo insuficiência renal aguda, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, miocardite, ou acidente cerebrovascular, entre outros.

Essas complicações, sendo algumas dessas representadas na Tabela 2, acontecem essencialmente em pessoas com fatores de risco: idosos, hipertensão arterial, diabetes, doença cardiovascular, pulmonar crônica, renal crônica, hepática crônica, cerebrovascular; câncer e imunodeficiência (Perrin et al., 2020). Além de tudo, o comprometimento desses órgãos de forma sistêmica está diretamente relacionado com os sinais e sintomas da PCS, por exemplo, o hepático e o pulmonar frequentemente agrupados provocam fadiga, dores musculares, febre e tosse. Já quando é relacionado de forma específica, os sintomas são específicos, como pâncreas: diarreia, febre, dor de cabeça e dispnéia; coração: dor de cabeça, dispneia e fadiga; e rins: sibilos, coriza, diarreia, tosse, febre, dor de cabeça, dispneia e fadiga (Dennis, 2021).

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, sendo alguns desses dados ilustrados na Tabela 2 (Lopes et al. 2021; Gloeckl et al. 2021; Augustin, 2021).

Ademais, a síndrome pós-COVID-19 está associada às respostas imunológicas do indivíduo e ao aumento de diversas interleucinas, especialmente, a Interleucina 6, um tipo de proteína gerada por leucócitos responsável por causar cansaço, anemia e alterações hepáticas. A fisiopatologia da síndrome pós SARS-CoV-2 também pode estar associada aos distúrbios da drenagem



linfática da microglia no cérebro. Uma das vias imprescindíveis de drenagem linfática do cérebro é através dos espaços perivasculares ao longo do nervo olfatório, por meio, da placa cribriforme para a mucosa nasal (Perrin, et al., 2020).

Dessa maneira, se a patogênese do coronavírus acometer uma via semelhante, isso poderia esclarecer a anosmia notada pelos pacientes portadores. Portanto, a fisiopatologia da Síndrome pós-COVID-19 está relacionada às diferentes respostas imunes nos órgãos afetados e ao acúmulo de citocinas no Sistema Nervoso Central (SNC) que pode acarretar nos sintomas pós-virais devido às citocinas pró-inflamatórias que passam pela barreira hematoencefálica em órgãos circunventriculares, como por exemplo, o hipotálamo gerando como consequência a sintomatologia pós COVID-19 (Simani, et al., 2021).

#### 4. Conclusão

O presente estudo evidencia como o conhecimento do sistema imune a evasão do SARS-CoV-2 está intimamente relacionado aos mecanismos fisiopatológicos em múltiplos órgãos e sistemas. Desse modo, esse conceito auxilia na difusão de informações referentes às consequências dessa doença a longo prazo, inclusive em definir o manejo clínico e farmacológico dos pacientes de acordo com os sinais e sintomas. Outro viés observado é a diferença entre as manifestações clínicas do SARS-Cov-2 e da Síndrome pós-COVID-19, além da instabilidade emocional, consequentemente da saúde mental dos afetados pela COVID-19 e também dos envolvidos com os doentes, como toda a assistência médica e os familiares. 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.

#### Referências

- 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. (2022). Omicron variant of SARS-CoV-2: genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *Journal of Medical Virology*, 94(5), 1825-1832.
- Askin, L., Tanrıverdi, O., & Askin, H. S. (2020). O Efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 114(5). <https://doi.org/10.36660/abc.20200273>.
- Augustin, Max, et al. (2021). Post-COVID syndrome in non-hospitalized patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health. Europe*, 6. 10.1016/j.lanepe.2021.100122.
- Campos, M. R., Schramm, J. M. de A., Emmerick, I. C. M., Rodrigues, J. M., Avelar, F. G., & Pimentel, T. G. (2020). Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. *Cadernos De Saúde Pública*, 36(11). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00148920>.
- Carsetti, Rita, et al. (2020). Different innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection of asymptomatic, mild, and severe cases. *Frontiers in Immunology*, 11, 610300. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.610300>.
- Cascella, Marco, et al. (2022). Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). StatPearls, StatPearls Publishing.
- Ceban, Felicia, et al. (2022). Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 101, 93-135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>.
- Dennis, Andrea, et al. (2021). Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*, 11(3), e048391. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391>.
- Gloeckl, Rainer, et al. (2021). Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Research*, 7(2), 00108-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00108-2021>.
- Johns Hopkins University and Medicine. (n.d.). COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). Coronavirus Resource Center. <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. (2020). COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *The Neuroscientist*, 26(5-6), 402-414. <https://doi.org/10.1177/1073858420941476>.
- Lopes, R. D., et al. (2021). 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*, 325(3), 254-264. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.25864>.

Mahmud, R., et al. (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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249644>.

Menges, Dominik, et al. (2021). Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: a population-based cohort study. *PLOS ONE*, 16(7), e0254523. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254523>.

Mozzato, A. R., & Grzybovski, D. (2011). Análise de conteúdo como técnica de análise de dados qualitativos no campo da administração: potencial e desafios. *Revista de Administração Contemporânea*, 15, 731-747.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., & Moher, D. (2023). A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 46, e112.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*.

Perrin, E., et al. (2020). No espelho: síndrome pós-viral pós COVID-19. *Med hypotheses*, 144.

Santos, C. M. D. C., Pimenta, C. A. D. M., & Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista latino-americana de enfermagem*, 15, 508-511.

Scholz, J. R., et al. (2020). COVID-19, sistema renina-angiotensina, enzima conversora da angiotensina 2 e nicotina: qual a inter-relação? *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 115(4). <https://doi.org/10.36660/abc.20200653>.

Simani, L., Ramezani, M., Darazam, I. A., et al. (2021). Prevalência e correlatos da síndrome da fadiga crônica e transtorno de estresse pós-traumático após o surto da COVID-19. *J. Neurovirol.* 27, 154–159. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00949-1>.

Vanichkachorn, G., et al. (2021). 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*, 96(7), 1782-1791. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.024>.

Wostyn, P. (2021). COVID-19 and chronic fatigue syndrome: is the worst yet to come? *Med hypotheses*, 146, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110469>.