

O legado do COVID-19: Uma análise das principais complicações e sequelas

The legacy of COVID-19: Na analysis of the main complications and sequelae

El legado de COVID-19: Análisis de las principales complicaciones y secuelas

Recebido: 16/09/2023 | Revisado: 29/09/2023 | Aceitado: 30/09/2023 | Publicado: 03/10/2023

Maria Fernanda Salles Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1043-0813>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: maria_fernandasc@hotmail.com

Livia Legati Sarto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5381-5986>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: livialegattis@gmail.com

Renata Pinto Ribeiro Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1691-2429>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: renata.miranda@fmit.edu.br

Resumo

Introdução: A COVID-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo vírus SARS-CoV-2 e representa um grande problema de saúde em enfrentamento na atualidade, podendo cursar desde quadros leves até a morte. Indivíduos que apresentam quadro clínico com maior comprometimento podem ter sequelas diversas. **Objetivo:** Descrever as principais complicações e sequelas associadas ao quadro pós-COVID-19. **Métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura que utilizou dados das bases Pubmed e LILACS, limitados no período de 2019 a 2023. A busca foi feita a partir do cruzamento dos descritores “COVID longa”, “COVID-19” e “SARS-CoV-2” de acordo com o DeCS para responder à questão formulada através da estratégia PICO. **Resultados e Discussão:** A síndrome pós-COVID (SPC) representa a sintomatologia presente após a infecção aguda pelo vírus do COVID-19, sendo a condição definida a partir de 4 semanas ou 3 meses após o início dos sintomas, a depender das determinações das autoridades de saúde. Da mesma forma que a doença aguda, a SPC afeta diversos sistemas, mas de forma tardia, sendo aqui retratadas as sequelas relacionadas aos sistemas respiratório, cardiovascular, nervoso e musculoesquelético, envolvendo complicações como pneumonia, fibrose pulmonar e cardíaca, miocardite, problemas cognitivos, fadiga, ansiedade, depressão e mialgias. **Conclusão:** Simultaneamente, o SARS-CoV-2 tem ações pulmonares e extrapulmonares e, como as complicações tardias ainda são objetos de estudo recentes, os resultados ainda divergem em muitos pontos. Assim, faz-se necessário o desenvolvimento de mais pesquisas para o estabelecimento de um consenso.

Palavras-chave: COVID longa; COVID-19; SARS-CoV-2.

Abstract

Introduction: COVID-19 is an acute respiratory infection caused by the SARS-CoV-2 virus and represents a major health problem currently being faced, ranging from mild conditions to death. Individuals who have a more compromised clinical picture may have several sequelae. **Objective:** To describe the main complications and sequelae associated with post-COVID-19. **Methods:** This is an integrative review that used data from Pubmed and LILACS databases, limited to the period from 2019 to 2023. The search was carried out by crossing the descriptors “COVID long”, “COVID-19” and “SARS-CoV-2” according to the DeCS to answer the question formulated through the PICO strategy. **Results and Discussion:** The post-COVID syndrome (PCS) represents the symptomatology present after acute infection with the COVID-19 virus, the condition being defined from 4 weeks or 3 months after the onset of symptoms, depending on the determinations of the health authorities. In the same way as the acute disease, PCS affects several systems but at a later date, with sequels related to the respiratory, cardiovascular, nervous and musculoskeletal systems being portrayed here, involving complications such as pneumonia, pulmonary and cardiac fibrosis, myocarditis, cognitive problems, fatigue, anxiety, depression and myalgias. **Conclusion:** Simultaneously, SARS-CoV-2 has pulmonary and extrapulmonary actions and, as late complications are still objects of recent study, the results still differ in many points. Thus, it is necessary to develop more research to establish a consensus.

Keywords: Long COVID; COVID-19; SARS-CoV-2.

Resumen

Introducción: El COVID-19 es una infección respiratoria aguda causada por el virus SARS-CoV-2 y representa un importante problema de salud que se enfrenta en la actualidad, que va desde cuadros leves hasta la muerte. Los individuos que tienen un cuadro clínico más comprometido pueden tener varias secuelas. **Objetivo:** Describir las principales complicaciones y secuelas asociadas al post-COVID-19. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora que

utilizó datos de las bases de datos Pubmed y LILACS, limitada al período de 2019 a 2023. La búsqueda se realizó cruzando los descriptores “COVID long”, “COVID-19” y “SARS-CoV- 2” según el DeCS para dar respuesta a la pregunta formulada a través de la estrategia PICO. Resultados y Discusión: El síndrome post-COVID (PCS) representa la sintomatología presente luego de la infección aguda por el virus COVID-19, definiéndose la condición a partir de las 4 semanas o 3 meses posteriores al inicio de los síntomas, según las determinaciones de las autoridades sanitarias. Al igual que la enfermedad aguda, el PCS afecta varios sistemas pero en una fecha posterior, retratándose aquí secuelas relacionadas con el sistema respiratorio, cardiovascular, nervioso y musculoesquelético, involucrando complicaciones como neumonía, fibrosis pulmonar y cardíaca, miocarditis, problemas cognitivos, fatiga, ansiedad, depresión y mialgias. Conclusión: Simultáneamente, el SARS-CoV-2 tiene acciones pulmonares y extrapulmonares y, dado que las complicaciones tardías aún son objeto de estudio reciente, los resultados aún difieren en muchos puntos. Por lo tanto, es necesario desarrollar más investigaciones para establecer un consenso.

Palabras clave: COVID largo; COVID-19; SARS-CoV-2

1. Introdução

Os coronavírus pertencem à família Coronaviridae e são divididos em coronavírus alfa (α -CoV), beta (β -CoV), gama (γ -CoV) e delta (δ -CoV). Os alfas e betacoronavírus podem infectar mamíferos, e os vírus encontrados em humanos são geneticamente semelhantes ao gênero β -CoV. Os β -CoVs são ainda divididos em diferentes linhagens (linhagens A, B, C e D): SARS-CoV e SARS-CoV-2 são agrupados na linhagem B, que possui aproximadamente 200 sequências de vírus publicadas, enquanto MERS-CoV pertence à linhagem C, que possui em torno de 500 sequências virais (Letko *et al.*, 2020).

O SARS-CoV foi identificado pela primeira vez em meados da década de 1960 presente em morcegos e se espalhou para outros animais em diferentes regiões geográficas, mas foi no ano de 2003 quando o primeiro surto em humanos ocorreu, por meio de transmissões em mercados ao ar livre na China (Letko *et al.*, 2020; Wan *et al.*, 2020). Até essa época, as infecções por coronavírus eram testemunhadas como inofensivas para os humanos (Wan *et al.*, 2020). No ano de 2012, um novo coronavírus altamente patogênico da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) foi identificado em humanos, demonstrando que os coronavírus são transmitidos de animais para humanos a qualquer momento e com consequências inesperadas para a saúde pública. A história continua com a nova identificação do SARS-CoV-2 em dezembro de 2019 no mercado atacadista de frutos do mar em Wuhan, na China. O SARS-CoV-2 responsável por causar a doença é o sétimo membro da família dos coronavírus que infecta humanos e é diferente tanto do MERS-CoV quanto do SARS-CoV (Zaki *et al.*, 2012).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de cadeia única positiva que causa síndrome respiratória grave em humanos (Holmes, 2003). Seu mecanismo é baseado em utilizar a ECA2, um receptor de superfície celular que está presente no rim, vasos sanguíneos, coração e, principalmente, nas células epiteliais do trato respiratório alveolar AT2 do pulmão para infecção viral (Hamming *et al.*, 2004). As gotículas respiratórias são as principais vias de transmissão; O SARS-CoV-2 pode ser transmitido a uma pessoa saudável se ela tiver contato com a pessoa infectada ou qualquer um de seus pertences, incluindo roupas, maçanetas, entre outros locais. Estudos relataram que a transmissão por aerossol (transmissão aérea) também é possível para SARS-CoV-2, mas não há estudo claro sobre infecções neonatais (mãe para filho) (Somsen *et al.*, 2020). Embora algumas infecções causadas por coronavírus humanos sejam leves e associadas a resfriados comuns, certos coronavírus animais e humanos podem causar um impacto severo na população humana. Especialmente em crianças pequenas, idosos e pacientes imunodeficientes, as infecções podem ser letais. Portanto, é importante entender o mecanismo de invasão dos vírus aos seus hospedeiros, transmissão e prevenção desses processos (Jean *et al.*, 2013).

A infecção pelo vírus pode causar: febre, tosse, fadiga, dispneia, anosmia, cefaleia e até mesmo confusão mental. Nesse sentido, esta revisão tem o objetivo de discutir e evidenciar as principais complicações e sequelas que acometem os pacientes em quadros pós covid-19.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão exploratória integrativa da literatura, realizada no mês de agosto de 2023. A revisão de literatura foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema; seleção da questão norteadora da pesquisa e das bases de dados; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão e interpretação e 6) apresentação da revisão (De Souza, 2010).

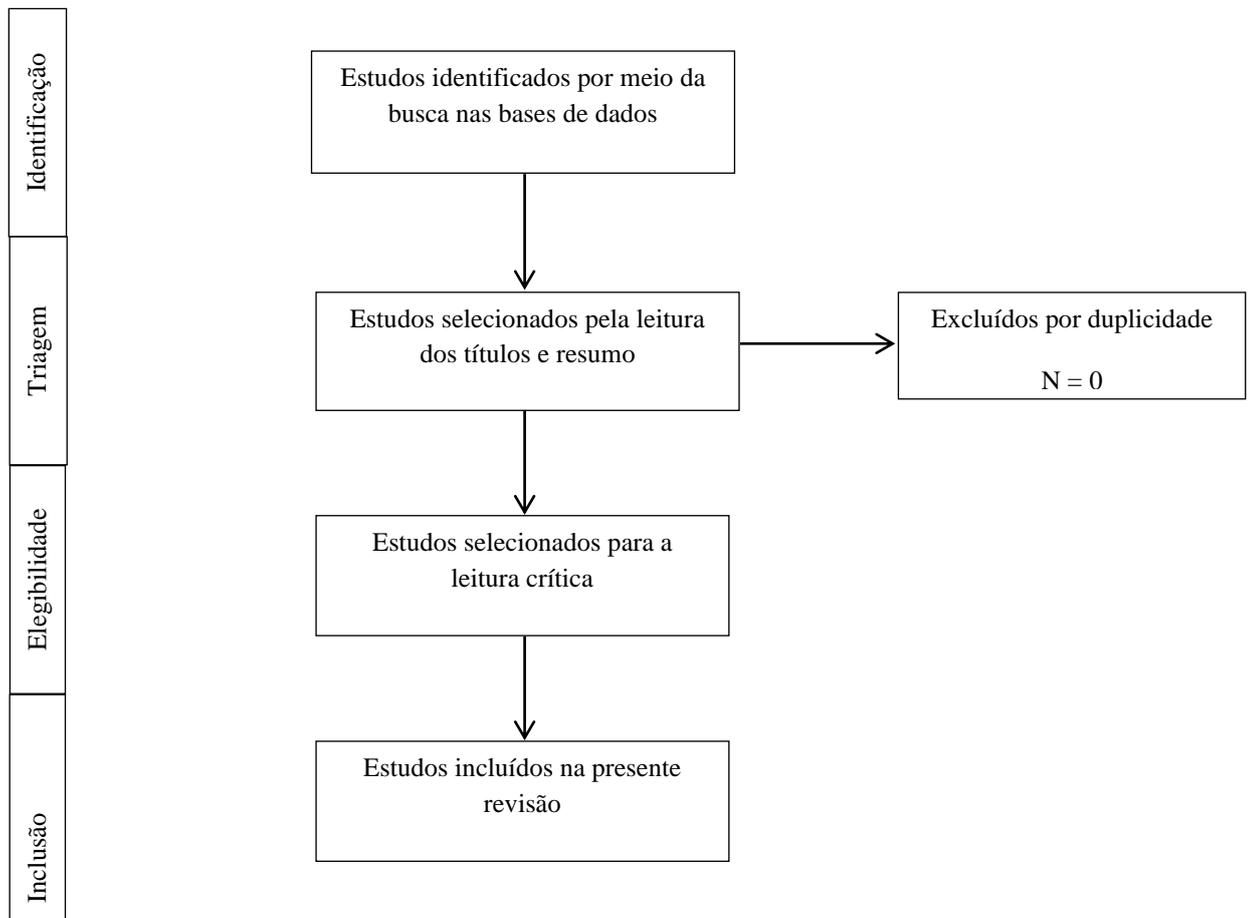
Utilizou-se a estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome) para a definição da pergunta norteadora do trabalho e, assim, formulou-se a questão central que orientou o estudo a partir do questionamento: “Quais as principais complicações sofridas por pacientes no período após a infecção pelo COVID-19?”. Dessa forma, observa-se o P (Patient): “Pacientes após a infecção por COVID-19”; I (Intervention): “Não se aplica”; “C (Comparison): Pacientes que se mantiveram saudáveis após a infecção por COVID-19”; O (Outcome): Morbidade, morbilidade e prevalência das determinadas complicações após a infecção por COVID-19”.

A seleção dos artigos iniciou-se por uma leitura prévia do resumo, a fim de verificar a associação ao tema, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *PubMed* (US National Library of Medicine), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e *Google Scholar*, com a combinação dos seguintes descritores: “pós-covid”, “complicações” e “consequências”, em inglês “post covid”, “complications” e “consequences”. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

Como critérios de inclusão, limitou-se artigos escritos em inglês, português e espanhol, publicados no período entre 2019 e 2023, que abordassem o tema pesquisa e que estivessem inteiramente disponíveis no seu formato digital. Dentre os critérios de exclusão, foram excluídas análises, mapa de evidências, dissertações e monografias, além de não serem utilizados artigos que não tivessem enfoque nas complicações pós-COVID, como por exemplo, aqueles que se limitaram aos mecanismos de transmissão, às consequências da vacinação, ao tratamento e às consequências em pessoas que não o paciente infectado.

De acordo com as pesquisas realizadas nas bases de dados supracitadas, foram identificados 76 estudos disponíveis relacionados às principais complicações sofridas por pacientes no período após a infecção pelo COVID-19, com a maioria deles concentrada na base de dados *PubMed*. Seguindo o processo de seleção, 32 artigos foram selecionados e 44 excluídos por não contemplarem a temática proposta, após a leitura do título e resumo, visto que o objetivo central desses artigos não estava em consonância com o da presente revisão. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 18 artigos não foram utilizados por não se enquadrarem nos critérios de inclusão, por estarem em duplicidade ou terem sido excluídos após a leitura crítica na íntegra. Assim, foram selecionados 14 artigos para análise final e construção do resultado da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados. Na Figura 1, pode-se observar um resumo da metodologia adotada.

Figura 1 – Organização e seleção dos artigos utilizados para o desenvolvimento do presente trabalho.



Fonte: Autores (2023).

3. Resultados e Discussão

Dos 76 artigos encontrados inicialmente na busca realizada, 14 foram incluídos nessa revisão de literatura. Em síntese, pode ser observado no Quadro 1 a descrição dos estudos que mostraram achados importantes em relação as principais complicações sofridas por pacientes no período após a infecção pelo COVID-19. Posteriormente, os mesmos foram discutidos em tópicos, relacionando os resultados com os determinados sistemas acometidos.

Quadro 1 – Síntese dos principais artigos utilizados para compor o corpus da pesquisa.

Autoria	Título	Achados Relevantes
Silva & Musse, 2022.	Panorama de Sequelas Decorrentes da Covid-19 e Perspectivas de Reabilitação:Revisão Não Sistemática	As complicações mais frequentes são sequelas respiratórias, neurológicas e cardiovasculares. Pacientes com formas críticas podem ter impacto em múltiplos sistemas. O período prolongado em Unidade de Terapia Intensiva predispõe ao risco da Miopatia e Polineuropatia do Doente Crítico, com impacto negativo no desmame do suporte ventilatório. Pacientes devem ser mobilizados precocemente para evitar incapacidades físicas decorrentes do imobilismo e reduzir o tempo de suporte ventilatório.
Cebanet <i>et al.</i> , 2022.	Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic review and meta-analysis	Uma proporção significativa de indivíduos apresenta fadiga persistente e/ou comprometimento cognitivo após a resolução da COVID-19 aguda.81 estudos, estabeleceram que aproximadamente um terço dos indivíduos incluídos experimentou fadiga persistente e mais de um quinto dos indivíduos exibiu comprometimento cognitivo em 12 ou mais semanas após o diagnóstico de COVID-19.
Campos <i>et al.</i> , 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	Por mais que o artigo foque sobre a mensuração e a importância do indicador DALY, ou anos de vida perdidos por morte prematura ajustados por incapacidade, o objetivo do indicador é medir em uma mesma métrica a mortalidade e a morbidade. Nesse sentido, um dos elementos essenciais para o cálculo do YLD dizem respeito as complicações agudas e crônicas da COVID-19, destacando insuficiência renal, AVC, insuficiência hepática, pneumonias graves, síndrome de angústia respiratória aguda, entre outras.

Van Kessel <i>et al.</i> , 2022.	Post - acute and long – COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a Systematic review	Evidências sugerem que a persistência de sintomas da COVID-19 leve persistem por mais de três semanas em até um terço dos pacientes. A fadiga é o sintoma mais frequente da COVID-19 pós-aguda (até 21 dias) e da COVID-19 prolongada (3 meses). Sintomas como dispneia, tosse, dor torácica e cefaleia são descritos na maioria dos artigos, assim como sintomas mentais e cognitivos. Foram poucos os artigos que descreveram a perda do paladar e/ou olfato.
Manzano <i>et al.</i> , 2021.	Acute Disseminated Encephalomyelitis and Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis Following COVID-19	Pensa-se que a ADEM é precedida por uma infecção do trato respiratório superior. Do total de 46 pacientes incluídos, 39 tiveram uma doença respiratória sintomática antes do início dos sintomas neurológicos subsequentes cuja etiologia foi confirmada pelo PCR como sendo COVID-19 em 42 pacientes.
Korchut&Rejdak, 2023.	Late neurological consequences of SARS-CoV-2 infection: New challenges for the neurologist	A fadiga, problemas cognitivos e a disfunção do olfato e do paladar foram os sintomas neurológicos de longo prazo mais relatados. Outros sintomas neurológicos comuns foram a parestesia, a cefaleia e a tontura. Pacientes que precisaram de ventilação podem precisar de ajuda nas tarefas diárias devido a problemas de atenção, memória, fluência verbal e velocidade de processamento de informações.
Yang <i>et al.</i> , 2022.	Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a Systematic review and meta-analysis	Os sintomas pós-COVID afetaram persistentemente alguns dos pacientes com alta hospitalar por cerca de 1 ano, com fadiga (26,2%), perturbações do sono (15,1%), ansiedade (12,9%), dispneia (13,1%), artralgia (11,5%), depressão (12,6%), alopecia (10,5%), etc.
Hallek <i>et al.</i> , 2023	Post-COVID Syndrome	Ainda não existe um consenso generalizado acerca da definição do termo Síndrome-pós-COVID-19 (SPC). A SPC parece ocorrer em 15% dos adultos não vacinados, envolvendo diversos sistemas. A patogênese da SPC parece envolver a disfunção endotelial, a hipercoagulabilidade, a persistência viral, a autoimunidade e a inflamação persistente.
Scharf&Anaya, 2023	Post COVID Syndrome in Adults – An Overview	As manifestações multiorgânicas e as sequelas da COVID-19, além da fase aguda da infecção, já é conhecida como uma nova entidade de doença. Em ordem decrescente, os sintomas mais comuns como sequelas pós-COVID parecem ser: fadiga, déficits de memória, dispneia, depressão, ansiedade, anosmia, problemas com sono e dor articular.
Raman <i>et al.</i> , 2022.	Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with cardiovascular focus	A infecção por COVID-19 pode levar a um aumento geral do risco de eventos cardiovasculares em aproximadamente três vezes após 4 meses do diagnóstico, sendo que pacientes afrodescendentes podem ter esse risco pronunciado. A infecção pelo SARS-CoV-2 parece atuar desestabilizando os quadros de doença arterial coronariana (DAC) e de insuficiência cardíaca (IC).
Andrade <i>et al.</i> , 2021.	Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms	No sistema respiratório, a broncopneumonia destacou-se como uma das complicações mais comuns, que tem alto potencial para levar o paciente à óbito. O AVE é uma complicação não tão frequente. A TSV parece também ser estimulada pela infecção pelo SARS-CoV-2. No ponto de vista da saúde mental, o estresse, a ansiedade e a depressão foram as principais complicações em decorrência do impacto biopsicossocial fornecido pela pandemia do COVID-19.
Desai <i>et al.</i> , 2022	Long-term complications of COVID-19	Apesar de o COVID-19 ser uma doença, predominantemente, respiratória, ela afeta o organismo de forma diversa, atingindo, principalmente, os sistemas cardiovascular, hematológico, neuropsíquico, renal, musculoesquelético e gastrointestinal.
Zawilska&Kuczynska, 2022	Psychiatric and neurological complications of long COVID	Ao afetar o sistema nervoso, o SARS-CoV-2 gera, principalmente, fadiga e disfunção cognitiva, como problemas de concentração, na memória de curto prazo, na atenção, nas habilidades de linguagem e praxia, na codificação e fluência verbal e na coordenação psicomotora.
Mazzaetal, 2022	Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology and Pharmacological Treatment	Os sintomas depressivos em pacientes pós-COVID-19 têm sido associados a um mau funcionamento neurocognitivo, a distúrbios do sono, ao aumento da fadiga e à redução na qualidade de vida na síndrome pós-COVID-19.

Fonte: Autores (2023).

3.1 A Síndrome Pós-COVID-19 (SPC) / COVID-19 Longa

A condição conhecida como Síndrome pós-COVID inclui uma imensa gama de diferentes queixas, sintomas e/ou sequelas que surgem após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2. Existe uma grande heterogeneidade dos sintomas que podem acometer os pacientes após o período de infecção, por isso não está estabelecida uma definição clínica única e restrita para a condição pós-COVID. Além disso, a definição da síndrome difere de acordo com diferentes autoridades em saúde, variando entre o tipo e a forma do estabelecimento do sintoma e o tempo decorrido após a infecção (Scharf & Anaya, 2023).

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021), a condição é definida pelos sintomas ocorrendo pelo menos três meses após o diagnóstico provável ou confirmado de infecção por SARS-CoV-2, sendo que eles devem durar, pelo menos,

dois meses e não podem ser explicados por outro diagnóstico provável. Esses sintomas podem ser novos, terem surgido após a crise aguda da infecção ou mesmo serem sintomas que persistiram desde a doença inicial, sendo contínuos, recidivos ou estarem flutuantes no intervalo de tempo. Já para o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) o termo “condição pós-COVID” pode ser usado para a diversa gama de sintomas presentes por mais de 4 semanas após a infecção pelo SARS-CoV-2, incluindo sintomas agudos prolongados, novos sintomas, o retorno de algum sintoma ou problemas de saúde contínuos como sequelas pós-agudas da infecção pelo vírus (Scharf & Anaya, 2023).

As diversas manifestações, acometendo diversos sistemas do corpo humano, relacionadas a infecção pelo SARS-CoV-2 são explicadas, em parte, devido ao amplo tropismo do vírus, definido pela distribuição do receptor viral. Uma vez que a entrada do vírus se dá pela ligação à ECA2, abundantemente presente nos tecidos humanos, como pulmões, rins, intestino delgado, coração, substância negra do cérebro, células musculares e outras, os sinais sistêmicos podem ser entendidos, podendo, também, justificar os mais de 100 sintomas reportados entre os pacientes na condição da síndrome pós-COVID (Scharf & Anaya, 2023; Hallek *et al.*, 2023).

Dentre os mecanismos propostos que contribuem para a manutenção e para o desenvolvimento da síndrome pós-COVID, devem ser citados: a persistência viral após a infecção inicial das células hospedeiras pelo SARS-CoV-2; o dano celular devido à hiperinflamação persistente; as possíveis aberrações imunológicas causadas por mimetismo molecular, espalhamento de epítomos e ativação de superantígenos; alterações hemostáticas, predominantemente anormalidades na coagulação (Scharf & Anaya, 2023).

A prevalência da SPC deve ser analisada com cautela, dado que existem muitos estudos com metodologias distintas, proporcionando dados conflitantes. Levando em conta a consideração do CDC (acima de quatro semanas), a prevalência de sintomas persistentes chega a 54% naqueles que precisaram de cuidados intensivos e a 34% em indivíduos não hospitalizados. Já para a definição da OMS (a partir de 12 semanas), essa prevalência gira em torno 20% na população geral. Estima-se que em adultos não vacinados, levando em consideração a definição da OMS, a prevalência pode estar em torno de 15%, já em adultos que receberam três doses da vacina essa prevalência gira em torno de 4, 2% a 5%, e em 2% a 10% da população geral vacinada (Scharf & Anaya, 2023; Hallek *et al.*, 2023).

Portanto, a SPC afeta o sistema respiratório (fibrose pulmonar, dispneia, tosse persistente e exacerbações asmáticas), o sistema cardiovascular (miocardite, insuficiência cardíaca, infarto, arritmias, angina atípica, congestão pulmonar), o sistema musculoesquelético (artrite pós-viral, fraqueza muscular, mialgia) e o sistema nervoso (acidente vascular encefálico, fadiga crônica, anosmia, ageusia, memória prejudicada, concentração, alterações psiquiátricas), as quais serão mais detalhadas ao decorrer do presente trabalho (Scharf & Anaya, 2023; Hallek *et al.*, 2023; Campos *et al.*, 2020).

3.2 Complicações no sistema cardiovascular

As complicações cardíacas, provavelmente, são multifatoriais e podem ser ocasionadas pelo dano viral ao miocárdio, por hipóxia, pela desregulação do receptor ECA, pela carga inflamatória sistêmica aumentada e/ou pela toxicidade dos medicamentos (Silva & Musse, 2022). Os mecanismos que levam ao dano cardíaco tardio ainda não estão completamente definidos, contudo algumas hipóteses foram levantadas para explicar o acometimento. Uma das possíveis explicações seria a persistência de reservatórios virais no coração após a fase aguda, os quais poderiam induzir uma resposta inflamatória, sendo possivelmente exacerbada por fatores como a obesidade (via liberação de adipocinas pelo tecido adiposo perivascular, como fatores atratores de monócitos), o que culminaria no aumento da disfunção endotelial. Estima-se que esse processo poderia levar, ainda, ao dano tecidual, seguido de fibrose miocárdica, comprometendo a complacência ventricular, a perfusão miocárdica, a contratilidade e promover a rigidez miocárdica e possíveis arritmias. Ademais, outro mecanismo proposto seria por meio de uma resposta autoimune aos antígenos cardíacos através de uma mimetização molecular (Raman *et al.*, 2022).

Raman *et al.*, 2022, em uma extensa revisão de literatura identificaram que o diagnóstico de infecção por COVID-19 pode levar a um aumento geral do risco de eventos cardiovasculares em aproximadamente três vezes após 4 meses do diagnóstico, sendo que pacientes afrodescendentes podem ter esse risco pronunciado. Baseado em análises por RM cardíaca, a prevalência, em um estudo com 100 pacientes, de inflamação do miocárdio 71 dias após a infecção chegou a 60%, sendo que 67% dos pacientes não foram hospitalizados e 22% possuíam outras comorbidades. A avaliação de pacientes por meio da Angio-TC identificou, após três meses da infecção, a presença de trombose proximal em 5.4% e microangiopatia em 65.5% dos pacientes ainda sintomáticos.

Em outro estudo com pacientes recuperados de COVID-19, foi relatado que quase 78% dos participantes tiveram envolvimento cardíaco e que 60% deles tiveram uma inflamação persistente do músculo cardíaco não relacionada a uma condição pré-existente. Nesse mesmo trabalho, evidenciou-se que essas sequelas poderiam se recuperar, haja vista a redução na prevalência de arritmias ao longo do tempo, porém, mesmo com uma significativa recuperação da função cardíaca, permaneciam os riscos para doença arterial coronariana, fibrilação atrial e arritmias ventriculares (Yang *et al.*, 2022).

Considerando que aproximadamente um terço dos pacientes internados com COVID-19 possuem histórico de doenças cardiovasculares crônicas, o risco de mortalidade, de choque séptico e de eventos tromboembólicos em ambiente hospitalar já se apresenta elevado. Não só durante a hospitalização, mas no período pós-agudo, os pacientes com histórico de insuficiência cardíaca (IC) apresentam risco maior de duas a quatro vezes de descompensar e culminarem no óbito, sendo que uma das justificativas para isso é a não otimização do tratamento da IC durante o quadro de COVID-19, fazendo com que seja interrompido o protocolo atual de tratamento que o paciente estava realizando, além de muitas drogas utilizadas nos protocolos de tratamento da COVID-19 aumentarem o risco de dano cardíaco. Portanto, devido à associação cardiometabólica entre a COVID-19 e as doenças cardíacas, a infecção pelo SARS-CoV-2 parece atuar desestabilizando os quadros de doença arterial coronariana (DAC) e IC, mesmo que de maneira subclínica, por meio, também, da desregulação do SRAA, da disfunção endotelial, da injúria renal e do uso de esteroides (Andrade *et al.*, 2021; Raman *et al.*, 2022).

3.3 Complicações no sistema respiratório

Por mais que diversos sistemas sejam acometidos durante a COVID-19, o sistema cardiopulmonar é severamente afetado. Dentre as complicações mais comuns, deve-se destacar a parada respiratória, o tromboembolismo pulmonar, a embolia pulmonar, a pneumonia, o dano vascular pulmonar e a fibrose pulmonar pós-viral. Os pulmões culminam para a falência do seu funcionamento de maneira gradual, e, ao mesmo tempo, a infecção está gerando manifestações extrapulmonares. A tempestade de citocinas, estimulada pela infecção pelo SARS-CoV-2, ativa mecanismos de defesa, estimulando vias bioquímicas, levando à injúria tecidual e ao colapso do tecido pulmonar, com a apoptose das células alveolares do tipo I e II (Andrade *et al.*, 2021; Desai *et al.* 2022).

Evidências macroscópicas e microscópicas em necrópsias de pacientes que passaram por um quadro de COVID-19 severo indicam grande acometimento pulmonar, que é descrito como uma complicação comum e bem elucidada. Ao encontro disso, em um estudo, evidenciou-se que 39%, 15% e 7% dos pacientes com COVID-19 tinham capacidade de difusão alterada, padrão restritivo e padrão obstrutivo nos pulmões, respectivamente (Andrade *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2022). Frequentemente, o acometimento pulmonar pode ser sobreposto por um quadro de broncopneumonia – uma das complicações mais comuns em pacientes com COVID-19 -, que esteve presente em 78.6% dos pacientes analisados e foi considerada como a principal causa das mortes. Além disso, outro achado importante é a presença de oclusões trombóticas/tromboembolismo vascular, que podem ser observadas em até 35.7% dos pacientes, causando infarto pulmonar e/ou hemorragia pulmonar (Andrade *et al.*, 2021).

O COVID-19 é uma doença predominantemente respiratória e, por isso, são descritas diversas complicações pulmonares a longo prazo, incluindo, mais frequentemente, falta de ar e polipneia após atividade, seguidas de dispneia, dor ao

respirar, desconforto torácico, tosse, fibrose pulmonar e dependência de ventilação e de oxigênio (Desai *et al.*, 2022; Yang *et al.*, 2022). Para pacientes hospitalizados, as evidências demonstram que eles poderiam desenvolver variadas complicações, sendo 75% deles pneumonia, 19% lesão hepática aguda, 7% a 17% lesão cardíaca, 15% síndrome do desconforto respiratório agudo, 60% a 86% tosse, 15% a 44% mialgia, 38% fadiga e 25% fraqueza (Yang *et al.*, 2022).

Em uma pesquisa, demonstrou-se que, na SPC, a dispneia pode persistir em 22,9% a 53% dos pacientes após 2 meses do início dos sintomas, a radiografia pulmonar pode persistir com anormalidades em pacientes que se recuperaram da doença e, após 3 meses de COVID-19 grave associado a pneumonia, 81% das tomografias de tórax apresentam anormalidades (Desai *et al.*, 2022). Em outro trabalho, foi evidenciado que a maioria dos pacientes com infecção leve ou moderada pelo vírus teve recuperação completa a longo prazo, porém, nas formas mais graves da doença, os pacientes que apresentaram dispneia persistente e/ou dessaturação após a fase aguda teriam maior risco de desenvolverem sequelas pulmonares, como fibrose (Silva & Musse, 2022).

Alguns estudos, ainda, evidenciaram que grande parte dos indivíduos acometidos por COVID-19 não retornam à saúde plena após a infecção aguda, sendo isso resultado de análises subjetivas dos pacientes, que demonstram que 35% em uma amostra de 292 pessoas, 62% em uma amostra de 153 pessoas e 0,7% em uma amostra de 2112 pessoas consideram não ter retornado ao mesmo estado de saúde de antes da doença. Além disso, uma pesquisa revelou que mais de 30% dos pacientes de COVID-19 pós-agudo sentem fadiga, 13% permanecem com perda de olfato e de paladar e 29% relatam ainda possuírem falta de ar após 14 a 21 dias (Van Kessel *et al.*, 2021).

3.4 Complicações neurológicas e psiquiátricas

Korchut e Rejdak (2023), em uma pesquisa que envolveu 45 estudos e um total de 9.746 pacientes, identificaram que, dentre as manifestações neurológicas tardias do COVID-19, as mais frequentes foram a fadiga (40,05%), problemas cognitivos (20,95%), alteração no olfato/paladar (13,99%), parestesia (11,43%), cefaleia (8,21%) e tontura (6,55%). A fadiga consiste em um sintoma de difícil análise, uma vez que, na população geral saudável, ela chega a ser relatada por 5 a 45% das pessoas. Os problemas cognitivos (atenção, memória, fluência verbal e processamento de informações) estiveram mais prevalentes naqueles que necessitaram de suporte ventilatório, mas não exclusivamente; esse dano pode ser explicado pela hipoxia, uma causa comum para alterações neurofisiológicas. As cefaleias, como consequência tardia, parecem apresentar padrões semelhantes ao de uma migrânea comum, o que poderia refletir a ativação do sistema trigeminovascular pela inflamação ou diretamente pelo SARS-CoV-2.

Manzano *et al.* (2021), ao avaliarem um total de 46 pacientes, elucidaram uma possível relação entre a infecção pelo COVID-19 e o desenvolvimento da Encefalomielite Aguda Disseminada (ADEM) e da sua variante grave – caracterizada por curso clínico fulminante e necrose hemorrágica da substância branca -, a Leucoencefalite Hemorrágica Aguda (AHLE). Classicamente, a ADEM, levando em consideração o período pré-pandemia, trata-se de uma doença inflamatória desmielinizante, que comumente é precedida por uma infecção das vias aéreas superiores ou por vacinação, sendo mais comum em crianças. Com a deflagração da pandemia, houve o crescimento dos casos de ADEM e AHLE, com diferenças importantes dos padrões antes desse período. Portanto, o grupo propôs que a COVID-19 poderia atuar como gatilho para o desenvolvimento de ADEM – que continua sendo uma entidade rara -, sendo que da amostra diagnosticada com ADEM, 91% dos pacientes tiveram a infecção por COVID-19 também confirmada por laboratório. Além disso, ao contrário do padrão já observado, os pacientes que sofreram dessa associação concentraram-se, majoritariamente, na idade adulta, a infecção respiratória que precedeu (COVID-19) foi severa na maioria dos casos, hemorragia dentro das lesões foi comum na neuroimagem, a soropositividade ao anticorpo MOG (positivo em 35% a 65% dos casos em crianças) foi rara e o índice de mortalidade foi elevado em comparação ao padrão de casos fora da pandemia.

O acidente vascular encefálico (AVE) como complicação do COVID-19 aparenta ser uma ocasião mais rara, porém, quando ocorre, é acompanhado de um pior prognóstico, com taxas de mortalidade de até 46,7%. A etiologia do AVE é multifatorial, mas pode ser favorecida por eventos tromboembólicos característicos da doença. O risco de AVE em casos de COVID-19 é diretamente proporcional ao avanço da idade e da presença de outras comorbidades. O AVE isquêmico estimulado pela infecção pelo SARS-CoV-2 parece ser mais comum na fase de convalescência, mas também pode aparecer tardiamente. Por outro lado, um aumento de aproximadamente 7,7% para 28% nos casos de trombose do seio venoso (TSV) foi reportada em pacientes com pneumonia associada a infecção pela COVID-19; a TSV é um subtipo raro de AVE que afeta comumente mulheres e pessoas jovens, com uma incidência de 2 a 5 casos por milhão de pessoas (Andrade *et al.*, 2021).

O impacto da pandemia do COVID-19 e do próprio processo infeccioso na saúde mental corresponde a outro fardo que a sociedade atual está tendo que enfrentar. Os períodos de isolamento necessários para evitar a disseminação da doença resultaram numa mudança abrupta no estilo de vida das pessoas, e, conseqüentemente, o estresse, o pânico e a ansiedade tornaram-se muito mais presente no cotidiano. Dentre os impactos na saúde mental, o estresse parece ter sido a consequência mais prevalente, atingindo taxas de 48,1%, seguido pela depressão (26,9%) e da ansiedade (21,8%) (Andrade *et al.*, 2021).

Os sintomas depressivos em pacientes pós-COVID-19 podem ser associados a um mau funcionamento neurocognitivo, a distúrbios do sono, ao aumento da fadiga e à redução na qualidade de vida. Em 1 e 3 meses pós-infecção, o comprometimento cognitivo e os sintomas depressivos foram relacionados à inflamação sistêmica, revelada, principalmente, pelo aumento dos receptores IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α e interleucina-2 solúvel. Além disso, um estudo com 128 pacientes após 10 semanas do COVID-19 inicial, encontrou uma associação significativa entre o diagnóstico pré-existente de depressão e a fadiga na Síndrome Pós-Covid, de forma que a psicopatologia depressiva esteja relacionada à fadiga persistente (Mazza *et al.*, 2022).

A fadiga e o comprometimento cognitivo estão entre os sintomas mais comuns da condição pós-COVID, representando, respectivamente, 32% e 22% dos sintomas tardios em adultos e podendo piorar ao longo do tempo. A disfunção neurológica pode ocorrer devido a fatores que incluem a encefalite viral direta, a neuroinflamação, a hipoxia e a doença cerebrovascular (Ceban *et al.*, 2021). Ceban *et al.*, (2021), evidenciaram que um subconjunto de indivíduos exibiu, consistentemente, marcadores de inflamação após a resolução da infecção aguda por COVID-19, sugerindo que a hiperinflamação é uma causa possível para a fadiga e/ou para o comprometimento cognitivo no pós-COVID.

As manifestações neuropsíquicas em indivíduos adultos na condição pós-COVID se assemelham à fadiga crônica, que inclui fadiga severa incapacitante, dor, incapacidade neurocognitiva e comprometimento do sono. Diferentemente de outros sintomas, como rinite, dor de garganta e aperto no peito, as manifestações psiquiátricas resolveram-se de modo mais lento, podendo perdurar por mais de um ano, podendo algumas serem exacerbadas após um maior intervalo de tempo, como a ansiedade, a depressão e a insônia (Zawilska & Kuczynska, 2022).

3.5 Complicações musculoesqueléticas

Os sintomas musculoesqueléticos são comuns tanto na fase aguda quanto na síndrome pós-COVID. Da mesma forma que em outras doenças críticas, a maior complicação associada ao COVID-19 grave é o catabolismo muscular como resultado da inflamação sistêmica, dos longos períodos de internação e da má nutrição, porém, diferentemente da maioria das doenças virais que causam artrite, a infecção pelo vírus da COVID-19 se relaciona a mialgias e artralguas sem causar inflamação nas articulações. Os receptores ECA2 estão, também, nos músculos esqueléticos e no tecido sinovial, o que sugere que a invasão desses tecidos pelo vírus SARS-CoV-2 contribui para as manifestações descritas (Desai *et al.*, 2022; Hallek *et al.*, 2023).

O acometimento musculoesquelético provavelmente está associado à incidência dos sintomas no sistema nervoso central e periférico. Evidências têm mostrado que as desordens no sistema nervoso central chegam a acometer até 24,8% dos pacientes e 8,9% têm essas consequências observadas no sistema nervoso periférico, o que também pode levar a complicações

em músculos esqueléticos em 10,7% desses casos. Os mecanismos pelos quais a infecção pelo SARS-CoV-2 afeta o sistema musculoesquelético ainda não estão bem esclarecidos, mas acredita-se que o vírus atue aumentando a resposta inflamatória de macrófagos, estimulando IL-1, TNF- α receptores Toll-Like, IL6, IL-8, IL-17 e outros, impactando diretamente nesses sistemas devido à expressão de determinados genes (hACE2-r e TMPRSS2) em vários tipos de células musculares, o que permite a infecção viral direta desse sítio (Andrade *et al.*, 2021).

4. Conclusão

A COVID-19 representa uma entidade de origem recente que desencadeou uma pandemia global, cujos impactos ainda não foram plenamente compreendidos. No âmbito da medicina, persistem diversas lacunas a serem preenchidas, notadamente no que concerne às complexas complicações manifestadas durante o período pós-agudo da infecção, agora identificadas como a Síndrome Pós-COVID-19.

O vírus, dada sua afinidade por múltiplos locais do organismo, simultaneamente a afetar os pulmões e as vias respiratórias, instiga o desenvolvimento de manifestações sistêmicas da infecção. Estas, por meio de diversos mecanismos, podem culminar na formação de reservatórios persistentes, contribuindo para a continuação da infecção e a subsequente manifestação de consequências no período pós-agudo/tardio - uma fase ainda sujeita a definições precisas, dado o entendimento variado entre as autoridades de saúde.

A vasta gama de sintomas que caracterizam as complicações pós-COVID, em conjunto com o aumento contínuo de estudos adotando distintas metodologias e frequentemente apresentando resultados não convergentes, apresenta um desafio na busca por um consenso definido. No entanto, é indubitável que as complicações tardias não se restringem ao sistema respiratório, estendendo-se aos domínios cardiovascular, neurológico, neuromuscular e psiquiátrico, frequentemente se sobrepondo.

Nesse contexto, é de suma importância que a pesquisa permaneça em curso, a fim de ampliar nosso entendimento dessas entidades, considerando sua natureza recente. À medida que a pesquisa avança e consensos são solidificados, uma compreensão abrangente desses cenários emergirá para a equipe de saúde. É imperativo reconhecer que tais complicações transcenderam o âmbito puramente orgânico, abrangendo todo o espectro biopsicossocial.

Referências

- Ceban, F., Ling, S., Lui, L. M. W., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K. M., Rodrigues, N. B., Subramaniapillai, M., Di Vincenzo, J. D., Cao, B., Lin, K., Mansur, R. B. Ho, R. C., Rosenblt, J. D., Miskowiak, K. W., Vinberg, M., Maletic, V., & McIntyre, R. S. (2021). Fatigue and Cognitive Impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 101. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
- De Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* (São Paulo), 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
- Desai, A. D., Lavelle, M., Boursiquot, B. C., & Wan, E. Y. (2022). Long-term complications of COVID-19. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 322(1), C1-C11. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>
- Hallek, M., Adorjan, K., Behrends, U., Ertl, G., Suttorp, N., & Lehmann, C. (2023). Post-COVID syndrome. *DeutschesArzteblatt International*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0409>
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M., Lely, A., Navis, G., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*, 203(2), 631–637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Holmes, K. V. (2003). SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy. *Journal of Clinical Investigation*, 111(11), 1605–1609. <https://doi.org/10.1172/jci18819>
- Jean, A., Quach, C., Yung, A., & Semret, M. (2013). Gravidade e resultado associados a infecções por coronavírus humano OC43 entre crianças. *Pediatr Infect Dis J*, 32 :325–329.
- Korchut, A., & Rejdak, K. (2023). Late neurological consequences of SARS-CoV-2 infection: New challenges for the neurologist. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1004957. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1004957>

- Letko, M., Marzi, A., & Munster, V. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*, 5(4), 562–569. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
- Manzano, G. S., McEntire, C. R. S., Martinez-Lage, M., Mateen, F. J., & Hutto, S. K. (2021). Acute Disseminated Encephalomyelitis and Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis Following COVID-19: Systematic Review and Meta-synthesis. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, 8(6). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001080>
- Mazza, M. G., Palladini, M., Poletti, S., & Benedetti, F. (2022). Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*, 36(7), 681–702. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00931-3>
- Raman, B., Bluemke, D. A., Lüscher, T. F., & Neubauer, S. (2022). Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *European Heart Journal*, 43(11). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>
- Scharf, R. E., & Anaya, J.-M. (2023). Post-COVID Syndrome in Adults—An Overview. *Viruses*, 15(3), 675. <https://doi.org/10.3390/v15030675>
- Silva Andrade, B., Siqueira, S., de Assis Soares, W. R., de Souza Rangel, F., Santos, N. O., dos Santos Freitas, A., Ribeiro da Silveira, P., Tiwari, S., Alzahrani, K. J., Góes-Neto, A., Azevedo, V., Ghosh, P., & Barh, D. (2021). Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*, 13(4), 700. <https://doi.org/10.3390/v13040700>
- Silva, P. Z., & Musse, C. A. I. (2022). Panorama de Sequelas Decorrentes da Covid-19 e Perspectivas de Reabilitação: Revisão Não Sistemática. *Ver. AMRIGS*. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1425055>
- Somsen, G. A., van Rijn, C., Kooij, S., Bem, R. A., & Bonn, D. (2020). Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(7), 658–659. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30245-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30245-9)
- Van Kessel, S. A. M., Olde Hartman, T. C., Lucassen, P. L. B. J., & van Jaarsveld, C. H. M. (2021). Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Family Practice*. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmab076>
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *Journal of Virology*, 94(7). <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
- Yang, T., Yan, M. Z., Li, X., & Lau, E. H. Y. (2022). Sequelae of COVID-10 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01862-3>
- Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D. M. E., & Fouchier, R. A. M. (2012). Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1814–1820. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1211721>
- Zawilska, J. B., & Kuczynska, K. (2022). Psychiatric and neurological complications of long COVID. *Journal of Psychiatric Research*, 156, 349–360. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.10.045>