






Chronic complications after COVID-19: an integrative review

Complicações crônicas pós-COVID-19: uma revisão integrativa

Complicaciones crónicas posteriores a la COVID-19: una revisión integradora

Claudia Patricia da Silva Gois¹, Ana Paula Macedo Prudente de Queiroz¹,
Renan Remaeh Rocca¹

¹ Centro Universitário Tiradentes, Maceió, Alagoas, Brasil.

Autor correspondente:

Claudia Patricia da Silva Gois

E-mail: claudia.goies@souunit.com.br

Como citar: Gois, C. P. S., & Queiroz, A. P. M. P., & Rocca, R. R. (2023). Chronic complications after COVID-19: an integrative review. *Journal of Research and Knowledge Spreading*, 4(1), e13776. <http://dx.doi.org/10.20952/jrks4113776>

ABSTRACT

COVID-19 can develop persistent sequelae that can last from weeks to months after initial recovery. Post-COVID syndrome was defined as symptoms persisting for more than 12 weeks after recovery from the acute condition. This integrative review aims to identify the long-term effects of COVID-19, assisting in the recognition and management of its complications, as well as relating these to its main impacts on Public Health. Works with original data on digital platforms were searched and 2721 articles were identified, of which 37 met the inclusion criteria. Among the various symptoms mentioned in the analyzed studies, the five most prevalent were fatigue (34), dyspnea (34), headache (31), myalgia (28) and cough (27). Memory loss, cognitive deficit, concentration deficit and brain fog were persistent symptoms used separately in some articles, difficult to distinguish by the patients themselves, being encompassed in a set of neurological alterations. Female gender and the severity of the acute illness have been identified as risk factors for the development of post-COVID syndrome, however, patients who were not hospitalized may also have persistent symptoms. Multidisciplinary teams are crucial to develop preventive measures, rehabilitation techniques, and clinical management strategies with a whole-patient perspective designed to address the long-term care of COVID-19. Therefore, Primary Health Care is a fundamental strategy for both the containment of the pandemic and for the non-aggravation of people with COVID-19. In addition, immunization actions make up the set of prevention activities developed by primary care teams, which are of paramount importance.

Palavras-chave: Pandemic; Sequelae; Chronicity; Impact; Health.

RESUMO

A COVID-19 pode desenvolver sequelas persistentes que são capazes de durar de semanas a meses após a recuperação inicial. Foi definido como síndrome Pós-COVID os sintomas persistentes por mais de 12 semanas após a recuperação do quadro agudo. Esta revisão integrativa tem como objetivo identificar os efeitos a longo prazo da COVID-19, auxiliando no reconhecimento, no manejo das suas complicações, bem como relacionar estes com os seus principais impactos na Saúde Pública. Foram pesquisados trabalhos com dados originais em plataformas digitais e identificaram-se 2721 artigos, dos quais 37 atenderam aos critérios de inclusão. Dentre os diversos sintomas citados nos trabalhos analisados, os cinco mais prevalentes foram a fadiga (34), dispneia (34), cefaleia (31), mialgia (28) e tosse(27). Perda de memória, déficit cognitivo, déficit de concentração e névoa cerebral foram sintomas persistentes utilizados separadamente em alguns artigos, com difícil distinção pelos próprios pacientes, sendo englobados em um conjunto de alterações neurológicas. O sexo feminino e a gravidade da doença aguda foram apontados como fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome pós-COVID, no entanto, pacientes que não foram hospitalizados também podem apresentar sintomas persistentes. Equipes multidisciplinares são cruciais para desenvolver medidas preventivas, técnicas de reabilitação e estratégias de gerenciamento clínico com perspectivas de todo o paciente, projetadas para lidar com cuidados prolongados da COVID-19. Portanto, a Atenção Primária à Saúde é estratégia fundamental tanto para a contenção da pandemia, quanto para o não agravamento das pessoas com a COVID-19. Ademais, as ações de imunização compõem o conjunto de atividades de prevenção desenvolvidas pelas equipes de atenção primária, de suma importância.

Palavras-chave: Pandemia; Sequelas; Cronicidade; Impacto; Saúde.

RESUMEN

COVID-19 puede desarrollar secuelas persistentes que pueden durar de semanas a meses después de la recuperación inicial. El síndrome post-COVID se definió como síntomas que persisten durante más de 12 semanas después de la recuperación de la afección aguda. Esta revisión integradora tiene como objetivo identificar los efectos a largo plazo de la COVID-19, auxiliando en el reconocimiento y manejo de sus complicaciones, así como relacionarlas con sus principales impactos en la Salud Pública. Se buscaron trabajos con datos originales en plataformas digitales y se identificaron 2721 artículos, de los cuales 37 cumplieron con los criterios de inclusión. Entre los diversos síntomas mencionados en los estudios analizados, los cinco más prevalentes fueron fatiga (34), disnea (34), dolor de cabeza (31), mialgia (28) y tos (27). La pérdida de memoria, el déficit cognitivo, el déficit de concentración y la niebla cerebral fueron síntomas persistentes utilizados por separado en algunos artículos, difíciles de distinguir por los propios pacientes, englobándose en un conjunto de alteraciones neurológicas. El sexo femenino y la gravedad de la enfermedad aguda han sido identificados como factores de riesgo para el desarrollo del síndrome post-COVID, sin embargo, los pacientes que no fueron hospitalizados también pueden presentar síntomas persistentes. Los equipos multidisciplinarios son cruciales para desarrollar medidas preventivas, técnicas de rehabilitación y estrategias de manejo clínico con una perspectiva integral del paciente diseñadas para abordar la atención a largo plazo de COVID-19. Por tanto, la Atención Primaria de Salud es una estrategia fundamental tanto para la contención de la pandemia como para el no agravamiento de las personas con COVID-19. Además, las acciones de inmunización integran el conjunto de actividades de prevención desarrolladas por los equipos de atención primaria, que son de suma importancia.

Palabras clave: Pandemia; Secuelas; Cronicidad; Impacto; Salud.

INTRODUÇÃO

No dia 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada de casos de pneumonia de etiologia microbiana desconhecida associados à cidade de Wuhan, província de Hubei, China. Posteriormente a OMS anunciou que um novo coronavírus foi detectado em amostras obtidas desses pacientes. Desde então, a pandemia escalou e se disseminou pelo mundo com rapidez, sendo declarada como emergência de saúde pública de importância internacional. A doença recebeu o nome oficial de doença do coronavírus 2019 (COVID-19) (OMS, 2022).

A disseminação da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) do coronavírus por todo o mundo consiste em um grande impacto não somente na saúde global, mas também em termos sociais e econômicos (Aguiar et al., 2021). Apesar do nome da doença indicar que trata-se de um acometimento respiratório agudo, casos de COVID-19 mais duradouros e abrangentes sistematicamente começaram a surgir e ganhar força (Galal et al., 2021).

Historicamente, sabe-se que determinadas doenças infectocontagiosas podem desencadear complicações tardias naquelas pessoas infectadas, como, por exemplo, a gripe espanhola (H1N1) e seus efeitos a longo prazo de parkinsonismo, catatonias e encefalite letárgica; a herpes (Epstein-Barr) e o desenvolvimento de artrite reumatoide e esclerose múltipla; a difteria (*Corynebacterium diphtheriae*) e o surgimento de sintomas, como dor de cabeça intensa, movimentação ocular dolorosa e sintomas gastrointestinais (Stefano, 2021).

Além disso, as epidemias anteriores de SARS-CoV e MERS-CoV deixaram os indivíduos que se recuperaram dessas doenças virais com sintomas persistentes de fadiga grave, diminuição da qualidade de vida (QV), falta de ar persistente e problemas de saúde comportamentais que resultaram em um fardo significativo para a saúde e para sistemas de saúde locais onde ocorreram as epidemias (Chippa et al., 2022).

Da mesma forma que as síndromes virais pós-agudas descritas em sobreviventes de outras epidemias virulentas de coronavírus, há relatos crescentes de efeitos persistentes e prolongados após o COVID-19 agudo (Pinho et al., 2021). Atualmente, correlações similares de determinados sintomas que persistem após a fase aguda da doença em pacientes que foram contaminados pelo SARS-CoV-2 estão sendo relatadas (Sykes et al., 2021), determinando uma síndrome crônica emergente, caracterizada pelas sequelas de longo prazo da COVID-19. No entanto, trata-se de uma síndrome ainda pouco conhecida e definida.

A resposta imunológica desencadeada pela COVID-19 pode manifestar sintomas não somente no trato respiratório, mas em outros órgãos que também expressam o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), no qual o vírus se liga, podendo desencadear manifestações clínicas de caráter multissistêmico, como o aparecimento de repercussões não somente respiratórias, mas também cardiovasculares, neurológicas, intestinais, renais, dermatológicas, dentre outras (Luz Brazão & Nóbrega, 2021).

Por esta razão, a pandemia da COVID-19 está causando morbidade, mortalidade e distúrbios sem precedentes em todo o mundo. Segundo a OMS, até 12 de maio de 2022, houve 516.922.683 casos confirmados de COVID-19 mundialmente, incluindo 6.259.945 mortes. As Regiões das Américas e Europa foram as mais afetadas, somando mais de três quartos dos casos relatados globalmente. No Brasil, de 3 de janeiro de 2020 a 12 de maio de 2022, houve 30.594.388 casos confirmados de COVID-19 com 664.390 óbitos relatados à OMS. Destes, haverá uma grande população de pacientes recuperados de COVID-19 que podem adquirir uma infinidade de consequências para a saúde a longo prazo (World Health Organization, 2022).

Ao longo dos meses do início da pandemia, novos padrões de sinais e sintomas foram emergindo e estima-se que, após o surto inicial de infecções, cerca de 80% dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 com quadro grave desenvolvem um ou mais sintomas de longo prazo (Lopez-Leon et al., 2021). As complicações crônicas da COVID-19 representam, portanto,

uma grande proporção das consultas na atenção primária e secundária, mesmo após a fase aguda da doença.

Para o enfrentamento e reconhecimento destas complicações emergentes, bem como seu diagnóstico e manejo, a Atenção Primária à Saúde (APS) é de fundamental importância, pois trata-se do primeiro ponto de contato entre o paciente e o Sistema Único de Saúde, oferecendo um atendimento multiprofissional, contínuo e acessível e tentando lidar com os desafios emergentes que ameaçam a saúde e o bem-estar no futuro através da busca ativa de casos (Sarti et al., 2020).

Ademais, por se tratar de um fenômeno de surgimento relativamente recente, na literatura começam a aparecer definições de novas síndromes, como a síndrome pós-aguda da COVID-19, que se refere a sintomas persistentes 3 semanas após a infecção por SARS-CoV-2 e a síndrome COVID-19 crônica que descreve sintomas que duram mais de 12 semanas. (Greenhalgh et al., 2020). No entanto, ainda há uma falta de consenso em relação à terminologia para essa síndrome clínica crônica emergente, que inclui COVID crônica, síndrome COVID crônica, síndrome pós-COVID-19, COVID-19 pós-aguda e COVID-19 prolongada.

Atualmente, não há definição clara e inequívoca de um quadro clínico típico das consequências da COVID-19 e ainda não existem medidas oficiais para a prevenção destas. O conhecimento das principais complicações se torna crucial para o desenvolvimento de condutas preventivas, técnicas de reabilitação e estratégias de gerenciamento clínico (Lopez-Leon et al., 2021).

O objetivo deste estudo, portanto, é pesquisar quais as possíveis sequelas ou complicações crônicas que podem acometer indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 e relacionar com os prováveis impactos que podem ser causados no sistema de saúde pública, auxiliando no reconhecimento da síndrome e no manejo de suas complicações.

METODOLOGIA

O presente estudo contou com a metodologia de revisão integrativa, ferramenta ímpar no campo da saúde e instrumento da Prática Baseada em Evidências (PBE). Consiste em um método que sintetiza as pesquisas disponíveis sobre determinada temática e proporciona a aplicabilidade dos resultados na prática, fundamentando-se em conhecimento científico. Ademais, auxilia na formulação de conceitos, com base nos achados da literatura a respeito do tema abordado.

A coleta de dados foi realizada *on-line* nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Library e PubMed. A opção por trabalhar apenas com artigos disponíveis eletronicamente foi baseada no fato de que essa produção é arbitrada e viável para acesso, com a consulta do texto completo.

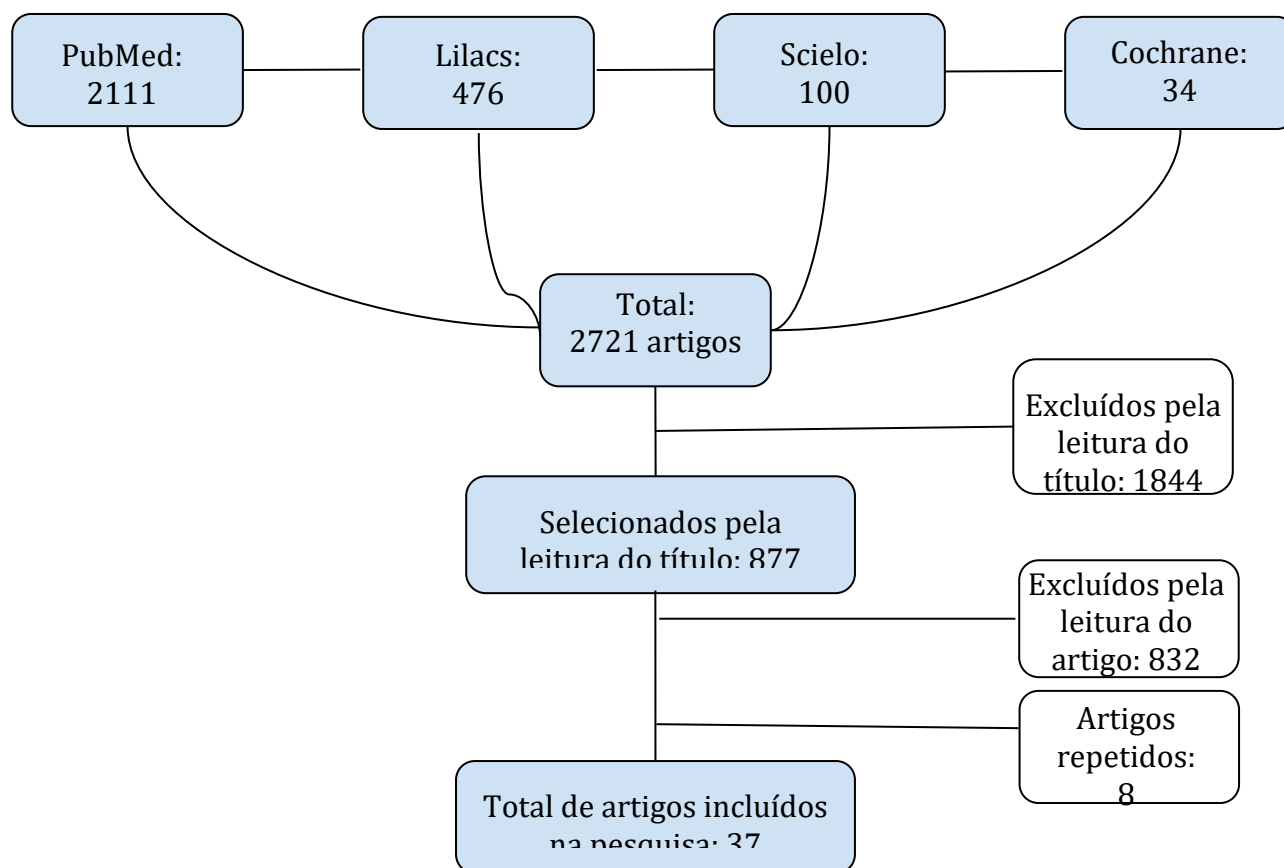
A questão que norteou a elaboração desta revisão consistiu em: "Quais complicações crônicas podem ser desencadeadas após a infecção pelo SARS-CoV-2?". Para isto, foi realizada uma revisão entre os meses de janeiro e maio de 2022, a partir das bases de dados citadas acima, utilizando descritores como "long-term complications after COVID-19" OR "post-acute COVID-19 syndrome" OR "persistent COVID-19" OR "long COVID" OR "post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection" OR "chronic COVID syndrome", os quais estão disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde da Biblioteca Virtual em Saúde - DeCS.

Foram incluídos artigos publicados em inglês, português e espanhol, de 2019 a 2022, anos em que ocorreram a pandemia da SARS-CoV-2 até então. Aqueles cujo título e resumo pareceram adequar-se ao objetivo do estudo foram selecionados para análise detalhada. Ademais, foram incluídos trabalhos nos quais as complicações ocorreram num período de tempo maior que 12 semanas após a infecção. Foram excluídos artigos de revisão, relatos de caso, artigos informativos e de opinião que não continham dados originais, pesquisas por

telefone com número de participantes menor que mil participantes, trabalhos em que encontravam-se indisponíveis para leitura completa gratuitamente. Posteriormente, os autores realizaram uma análise interpretativa sobre as associações encontradas nas possíveis complicações e sequelas crônicas desencadeadas pós-COVID.

O fluxograma a seguir (Figura 1) apresenta uma síntese do processo de obtenção dos artigos selecionados para a revisão integrativa.

Figura 1. Fluxograma, esquematizando seleção de artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Os autores (2022).

Uma vez selecionados para a pesquisa, os dados dos 37 artigos foram coletados a partir de suas análises e organizados em uma tabela (Tabela 1), para melhor averiguação e interpretação de seus resultados.

RESULTADOS

O estudo baseou-se em 37 artigos científicos, disponibilizados nas plataformas: LILACS, Cochrane, PubMed e Scielo. A Tabela 1 a seguir estratifica e sintetiza os resultados encontrados, relacionando o tempo após a infecção, as complicações encontradas e a porcentagem de acometimento de cada sintoma.

Tabela 1. Principais complicações crônicas encontradas, desencadeadas após infecção pelo SARS-CoV-2

ANO/LOCAL	AUTORES	TÍTULO	METODOLOGIA	TEMPO APÓS A INFECÇÃO/COMPLICAÇÕES
2021 - China	Huang et al.	6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study.	Estudo Prospectivo Coorte com 1.733 participantes.	6 MESES - Fadiga ou Fraqueza muscular (63%) - Insônia (26%) - Ansiedade ou Depressão (23%)
2021 - Inglaterra	Sykes et al.	Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It?	Estudo Prospectivo Coorte com 387 pacientes.	18-24 SEMANAS - Dispneia (56,5%) - Mialgia (52,2%) - Déficit de memória (47,8%) - Ansiedade (43,5%) - Fadiga (39,1%) - Humor deprimido (34,8%) - Déficit de atenção (26,1%) - Insônia (21,7%) - Tosse (21,7%) - Déficit cognitivo (13,0%) - Dor pleurítica (13,0%) - Odinofagia (13,0%) - Anosmia (8,7%) - Disgeusia (8,7%) - Febre (4,3%) - Irritação de pele (4,3%)
2021 - Turquia	Kayaaslan et al.	Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19	Estudo Prospectivo Coorte com 1007 participantes	>4 MESES - Fadiga (24,2%) - Dispneia (20,5%) - Queda de cabelo (16,5%) - Déficit de concentração ou memória (16,2%) - Mialgia (13,1%) - Insônia (9,6%) - Palpitação (6,4%) - Dor no peito (5,8%) - Cefaleia (5,7%) - Tosse (4,5%) - Hipersônia (3,6%) - Perda de peso (3,3%) - Anosmia (3,1%) - Disgeusia (2,1%) - Ansiedade (1,5%) - Depressão (1,1%) - Rash cutâneo (0,9%) - Pesadelo (0,8%) - Polaciúria (0,8%) - Dor abdominal (0,4%) - Constipação (0,3%) - Diarreia (0,1%)

Complicações crônicas pós-COVID-19: uma revisão integrativa

2021 - Espanha	Fernández -de-Las-Peñas et al.	Prevalence of Post-COVID-19 Cough One Year After SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study	Estudo Prospectivo Coorte com 1950 pacientes	1 ANO <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (61,%) - Dispneia (23,3%) - Dor no peito (6,5%) - Tosse (2,5%)
2021 - Irã	Asadi-Pooya et al.	Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study	Estudo coorte retrospectivo, não controlado e observacional com 4681 participantes	3- 6 MESES 6 - 12 MESES <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (32% 25%) - Intolerância ao exercício (26% 20%) - Intolerância à caminhada (22% 16%) - Mialgia (21% 20%) - Dispneia (21% 17%) - Fraqueza (20% 14%) - Artralgia (18% 20%) - Insônia (17% 13%) - Cefaleia (12% 10%) - Névoa cerebral (12% 8%) - Dor no peito (11% 9%) - Palpitação (11% 8%) - Tosse (10% 7%) - Perda de peso (9% 7%) - Suor em excesso (9% 7%) - Tonturas (8% 6%) - Excesso de expectoração (6% 6%) - Anosmia (5% 5%) - Ganho de peso (5% 5%) - Dor de garganta (5% 4%) - Anorexia (4% 3%) - Digeusia (3% 3%) - Diarréia (3% 2%) - Dor abdominal (3% 3%)
2021 - Alemanha	Rank et al.	One Year after Mild COVID-19: The Majority of Patients Maintain Specific Immunity, But One in Four Still Suffer from Long-Term Symptoms	Estudo Prospectivo Coorte com 83 participantes	1 ANO <ul style="list-style-type: none"> - Déficit de concentração (11%) - Cefaleia (11%) - Anosmia (10%) - Disgeusia (9%) - Dispneia (7%) - Mialgia (5%) - Dor no peito (4%) - Dor lombar (3%)
2021 - Reino Unido	Taquet et al.	Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618	Estudo de Coorte Retrospectivo com 273.618 participantes	6 MESES <ul style="list-style-type: none"> - Ansiedade/Depressão (15,49%) - Sintomas abdominais (dor, diarreia, mudança dos hábitos intestinais)(8,29%) - Dispneia (7,94%) - Dores (7,19%) - Fadiga (5,87%) - Dor no peito (5,71%)

		survivors of COVID-19		<ul style="list-style-type: none"> - Dor na garganta (5,71%) - Cefaleia (4,63%) - Disfunção cognitiva (3,95%) - Mialgia (1,54%)
2021 - França	Scherlinger et al.	Refining “Long-COVID” by a Prospective Multimodal Evaluation of Patients with Long-Term Symptoms Attributed to SARS-CoV-2 Infection	Estudo Prospectivo Coorte com 30 pacientes	<p>>152 DIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (93,3%) - Aperto no peito (83,3%) - Dispneia (80%) - Mialgia (76,7%) - Tosse (73,3%) - Febre (60%) - Artralgia (43,3%) - Anosmia/Ageusia (43,3%) - Náuseas/vômitos (23,3%)
2021 - Brasil	Fink et al.	Persistent symptoms and decreased health-related quality of life after symptomatic pediatric COVID-19: A prospective study in a Latin American tertiary hospital	Estudo Prospectivo Observacional com 53 participantes	<p>>12 SEMANAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefaleia (19%) - Cefaleia recorrente (9%) - Cansaço/fadiga (9%) - Dispneia (8%) - Déficit de concentração (4%) - Mialgia (4%) - Artralgia (4%) - Alteração do sono (4%)
2021 - Rússia	Munblit et al.	Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19	Estudo Longitudinal Coorte com 2649 participantes	<p>6-8 MESES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (21,2%) - Dispneia (14,5%) - Alterações de humor e comportamento (11%) - Déficit de memória (9,1%) - Alterações dermatológicas inespecíficas (8%) - Fraqueza muscular (7,7%) - Problemas de visão (7,6%) - Queda de cabelo (7,1%) - Insônia (7%) - Alterações gastrointestinais inespecíficas (4,2%) - Tosse seca persistente(0,34%)
2022 - Espanha	Pérez-González et al.	Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain,	Estudo Prospectivo Coorte com 248 participantes	<p>> 6 MESES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dispneia (20,6%) - Fadiga (16,1%) - Queda de cabelo (7,3%) - Anosmia (6,9%) - Dor no peito (6%) - Artralgia (4,8%) - Cefaleia (4,8%)

		a prospective cohort study		<ul style="list-style-type: none"> - Mialgia (4%) - Ageusia (4%) - Distúrbio de humor (4%) - Tosse (4,4%) - Confusão mental (3,6%) - Distúrbio do sono (3,6%) - Dor abdominal (2,8%) - Diarréia (1,6%) - Quemose conjuntival (0,4%)
2021 Itália	- Bellan et al.	Long-term sequelae are highly prevalent one year after hospitalization for severe COVID-19	Estudo Prospectivo Coorte com 238 participantes	<p>12 MESES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia (36,2%) - Artralgia/Mialgia (21,9%) - Fadiga (15,4%) - Tosse (11,2%) - Anosmia (9,7%) - Dispneia (8,1%) - Disgeusia (6,6%)
2021 Índia	- Naik et al.	Post COVID-19 sequelae: A prospective observational study from Northern India	Estudo Prospectivo Observacional com 1234 participantes	<p>>6 MESES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mialgia (10.9%) - Dispneia (6.1%) - Fadiga (5.5%) - Tosse seca(2.1%) - Insônia (1.4%) - Dor no peito (1.2%) - Ansiedade (0.6%) - Distúrbios do humor (0.48%)
2021 Suíça	- Nehme et al.	Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting	Estudo Longitudinal Coorte com 410 participantes	<p>>7 MESES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (21%) - Anosmia e/ou Disgeusia (16,8%) - Dispneia (11,6%) - Cefaleia (10,1%) - Mialgia (6,3%) - Déficit de concentração (5,9%) - Insônia (5,7%) - Déficit de memória (5,6%) - Tosse (3,7%) - Artralgia (3,4%) - Palpitações (3,4%) - Tontura (3,4%) - Queda de cabelo (3,2%) - Dor no peito (3,1%) - Dor nas costas (2,7%) - Dor na garganta (2,4%) - Sintomas digestivos (2,2%) - Neuropatia (2,2 %) - Odinifagia(2,4%) - Perda de apetite (2,2%) - Irritação na pele (1,5%)
2021 China	- Zhang et al.	Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19	Estudo Coorte Retrospectivo	<p>1 ANO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (27,7%) - Sudorese (16,9%) - Aperto no peito (13 %)

		Infection 1 Year After Discharge From Hospitals in Wuhan, China	com 2433 participantes	<ul style="list-style-type: none"> - Ansiedade (10,4%) - Mialgia (7,9%) - Palpitação (4,2%) - Tosse (4,1%) - Falta de ar (4,1%) - Tontura (3,3%) - Expectoração (3,0%) - Dispneia (2,9%) - Cefaleia (2,3%) - Edema de membros inferiores (1,4%) - Disgeusia (1,4%) - Hiposmia (1,3%) - Disfagia (1,0%) - Anorexia (0,8%) - Diarreia (0,7%) - Hemoptise (0,2%) - Náusea (0,2%) - Frio (0,1%) - Vômitos (0,1%)
2021 - Paquistão	Kumar et al.	Long-Term Neurological Impact of COVID-19	Estudo Observacional Longitudinal com 1000 participantes	<p>90 DIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insônia (5,07%) - Anosmia (3,3%) - Cefaleia (2,6%) - Digeusia (2,2%) - Visão alterada (1,9%) - Tontura (1,8%) - Derrame (0,3%)
2020 - Italia	Martino et al.	6 and 12 month outcomes in patients following COVID-19-related hospitalization: a prospective monocentric study	Estudo de coorte prospectivo com 135 participantes	<p>6 MESES 12 MESES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Depressão (56,4% 61%) - Ansiedade (48,5% 50%) - Fadiga (37,5% 12,5%) - Dispneia (36% 18,7%) - Queda de cabelo (30% - 1,5%) - Artralgia (14% 6,2%) - Déficit de atenção e /ou memória (11% - 4,7%) - Tosse (5% 6,2%) - Anosmia (3% - 1%) - Cefaleia (1,0% - 1,0%)
2020 - Brasil	Bonifácio,LP et al	Long-Term Symptoms among COVID-19 Survivors in Prospective Cohort Study, Brazil	Estudo de coorte prospectivo com 175 participantes	<p>>120 DIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (39%) - Dispneia (32%) - Tosse (29%) - Cefaleia (26%) - Fraqueza muscular (25%) - Sensibilidade alterada da pele (19%) - Hipogeusia (14%) - Hiposmia (13%) - Disgeusia (9%) - Deficiência de visão (7%) - Queda de cabelo (6%)

				<ul style="list-style-type: none"> - Déficit de Memória/ nevoeiro cerebral (6%) - Rinorrea (5%) - Diarreia (4%) - Epigastralgia (1%)
2022 - Coreia do Sul	Kim et al.	Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea	Estudo Prospectivo com 241 participantes	<p>>12 MESES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déficit de concentração (22,4%) - Disfunção cognitiva (21,2%) - Amnésia (19,9%) - Depressão (17,8%) - Fadiga (16,2%) - Queda de cabelo (14,9%) - Insônia (13,3%) - Fobia social (12%) - Comichão na pele (11,6%) - Tontura (10,4%) - Parestesia (10%) - Pensamentos obsessivos (9,1%) - Aperto no peito (7,1%) - Confusão mental (7,1%) - Dor na garganta (7,1%) - Escarro (7,1%) - Artralgia (6,6%) - Erupções cutâneas (6,6%) - Anosmia (6,2%) - Rinite (5,4%) - Zumbido (5,4%) - Desconforto gastrointestinal (5,0%) - Transtorno de estresse pós-traumático (5,0%) - Cefaleia (4,6%) - Aperto no peito (4,6%) - Disosmia (4,6%) - Sensibilidade direcional anormal (4,1%) - Hiperemia (4,1%) - Ageusia (3,3%) - Tosse (2,9%) - Anorexia (2,9%) - Dispneia (2,9%) - Dedos inchados (2,5%) - Palpitação (2,5%) - Hipoacusia (2,1%) - Mialgia (1,7%) - Sentido febril (1,7%) - Alucinação (1,7%) - Arritmia (1,2%) - Náusea e vômitos (0,8%) - Diarreia (0,8%)

2022- Espanha	Jiménez-Rodríguez et al.	On the single and multiple associations of COVID-19 post-acute sequelae: 6-month prospective cohort study	Estudo Coorte Prospectivo com 207 participantes	6 MESES <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (47,8%) - Afetação emocional (44%) - Dispneia (42,5%) - Déficits de memória, concentração e linguagem (déficit cognitivo global) (27,1%) - Queda de cabelo (22,7%) - Depressão (21,7%) - Disfunção erétil ou diminuição do apetite sexual (1,4%)
2022 - Espanha	Rivera-Izquierdo et al.	Long COVID 12 months after discharge: persistent symptoms in patients hospitalised due to COVID-19 and patients hospitalised due to other causes—a multicentre cohort study	Estudo Coorte Prospectivo com 453 participantes	12 MESES <ul style="list-style-type: none"> - Dispneia (15,5%) - Dores musculares ou articulares (9,3%) - Fadiga (8,2%) - Ansiedade (7,3%) - Depressão (4,9%) - Distúrbios do sono (3,8%) - Sintomas faríngeos (3,5%) - Confusão/Déficit de memória (3,5%) - Fraqueza muscular (3,1%) - Cefaleia (2,9%) - Distúrbios de sensibilidade (2,0%) - Sequela dermatológica (2,0%) - Infecção (1,5%) - Sequela/sintoma urológico (1,3%) - Sequela/sintoma otorrinolaringológico (1,3%) - Dor no peito (1,1%) - Distúrbios do movimento (1,1%) - Eventos trombóticos (1,1%) - Sequela/sintoma nefrológico (1,1%) - Sequela/sintoma oftalmológico (1,1%) - Diarréia (0,9%) - Constipação (0,7%) - Dor abdominal (0,9%)
2022 - Brasil	de Miranda et al.	Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil	Estudo longitudinal com 646 participantes	14 MESES <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (35,6%) - Tosse persistente (34,0%) - Dispneia (26,5%) - Digeusia ou Anosmia (20,1%) - Cefaleia (17,3%) - Mialgia (10,8%) - Dor no corpo (9,0%) - Olhos vermelhos (8,0%) - Insônia (8,0%)

				<ul style="list-style-type: none"> - Alteração da pressão arterial (7,4%) - Ansiedade (7,1%) - Diarreia (6,8%) - Artralgia (6,2%) - Trombose (6,2%) - Dor no peito (5,9%) - Vertigem ou tontura (5,6%) - Baixa mobilidade (5,2%) - Manchas vermelhas na pele (4,9%) - Presença de muco na garganta ou nariz (4,6%) - Rinorreia (4,3%) - Taquicardia (4,0%) - Perda de apetite (4,0%) - Odinofagia (3,1%)
2021 Itália	- Orrù et al.	Long-COVID Syndrome? A Study on the Persistence of Neurological, Psychological and Physiological Symptoms	Pesquisa online com 507 participantes	<p>3 MESES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (74,34%) - Mialgia (61,18%) - Artralgia (59,21%) - Déficit cognitivo (48,68%) - Cefaleia (46,71%) - Dispneia (40,13%) - Palpitações (38,82%) - Parestesia (34,87%) - Ansiedade (34,21%) - Aperto no peito (31,58%) - Anosmia (30,92%) - Diseugia (26,97%) - Dor no peito (26,32%) - Depressão (25,66%) - Dor abdominal (23,03%) - Tonturas (22,37%) - Diarréia (22,37%) - Síndrome de Sicca (21,05%) - Tosse (21,05%) - Náusea (20,39%) - Erupções cutâneas (18,42%) - Ardência na garganta (17,76%) - Diminuição ou falta de apetite (15,79%) - Olhos vermelhos (15,79%) - Zumbido (14,47%) - Qualquer outra coisa (13,82%) - Vertigem (13,16%) - Rinite (11,84%) - Otalgia (9,87%) - Expulsão de muco ou catarro do nariz e/ou boca (9,87%)
2021 Suíça	- Becker et al.	Long COVID 1 year after hospitalisation for COVID-19: a	Estudo prospectivo de coorte bicêntrico	<p>1 ANO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (46%) - Déficit de concentração (31%) - Dispneia (21%)

		prospective bicentric cohort study	com 90 participantes	<ul style="list-style-type: none"> - Mal-estar pós-esforço (20%) - Artralgia (18%) - Alteração do sono (17%) - Disosmia (16%) - Mialgia (14%) - Dor no peito (12%) - Disgeusia (12%) - Palpitações (10%) - Cefaleia (9%) - Parestesia (8%) - Tosse (7%) - Perda de apetite/náusea (7%) - Vômito/diarreia (6%) - Desordens cutâneas (6%) - Febre (2%)
2021 França	- Seang et al.	Long COVID-19 symptoms: Clinical characteristics and recovery rate among non-severe outpatients over a six-month follow-up	Estudo prospectivo de coorte com 63 pacientes	<p>6 MESES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dispneia (54%) - Astenia e/ou mialgia (46%) - Dor no peito (38%) - Anosmia, disgeusia (15%) - Dores de cabeça (15%) - Artralgia (10%) - Distúrbios sensíveis (10%) - Tosse (10%) - Febre (2,6%) - Distúrbios motores (2,5%) - Distúrbios digestivos (2,5%)
2021 Vários países (principalmente EUA e Turquia)	- Davis et al.	Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact	Estudo Coorte Observacional com 3762 participantes	<p>7 MESES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (80,0%,) - Mal-estar pós-esforço (73,3%) - Disfunção cognitiva (58,4%) - Névoa cerebral (~58%) - Sintomas sensório-motores (55,7%) - Cefaleia (~54%) - Déficit de memória (51,0%) - Palpitações (~43%) - Dispneia (~39%) - Tonturas (~38%) - Problemas de idioma (~37%) - Artralgia (~37%) - Aperto no peito (~37%) - Taquicardia (~37%) - Distúrbios do sono (~32%)
2021 Espanha	- Méndez et al.	Long-term neuropsychiatric outcomes in COVID-19 survivors: A 1-year longitudinal study	Estudo Longitudinal Observacional com 179 participantes	<p>1 ANO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (48,5%) - Disfunção neurocognitiva (46,8%) - Morbidade psiquiátrica (45%) - Ansiedade (35,1%) - Prejuízo na fluência verbal (32,7%) - Déficit de memória (32,2%)

				<ul style="list-style-type: none"> - Depressão (32,2%) - Artralgia/Mialgia (26,9%) - Dispneia (25,7%) - Transtorno de estresse pós-traumático (24,6%) - Déficit Cognitivo (24%) - Déficit na memória/Aprendizagem verbal imediata (20,5%) - Cefaleia (15,8%) - Déficit na memória de trabalho/Função executiva (12,3%) - Dor no peito (7,6%) - Memória verbal atrasada (7,6%) - Parestesia (7%) - Produção de escarro (7%) - Tosse (5,3%) - Anosmia (5,3%) - Ageusia/Disgeusia (2,3%) - Febre (1,2%) - Tremores (1,2%)
2021 - EUA	Jacobson et al.	Patients With Uncomplicated Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Have Long- Term Persistent Symptoms and Functional Impairment Similar to Patients with Severe COVID-19: A Cautionary Tale During a Global Pandemic	Estudo Coorte Prospectivo com 118 participantes	<p>3-4 MESES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (30,8%) - Dispneia (26,5%) - Perda de Disgeusia/Anosmia (21,4%) - Mialgias (17,9%) - Déficit de memória (17,1%) - Dor no peito (13,7%) - Queda de cabelo (12,0%) - Tosse (8,5%) - Congestão/Rinorreia (6,8%) - Náuseas/Vômitos/Diarréia (6,8%) - Cefaleia (6,0%) - Palpitações (6,0%) - Odinofagia (2,6%) - Febre/Arrepios (0,9%)
2022- Alemanha	Zuschlag et al.	Spontaneously reported persistent symptoms related to coronavirus disease 2019 one year after hospital discharge	Estudo Coorte Retrospectivo com 162 participantes	<p>1 ANO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (24,7%) - Déficit cognitivo (14,8%) - Dispneia (8,6%) - Mialgia (6,8%) - Cefaleia (6,2%) - Tosse (1,8%) - Cheiro/Sabor alterado (1,8%) - Sintomas de estresse pós-traumático (1,2%) - Alteração do sono (1,2%) - Ansiedade (0,6%) - Depressão (0,6%) - Distúrbio de sensibilidade em uma perna (0,6%) - Perda de apetite e peso (0,6%) - Náusea (0,6%)

				<ul style="list-style-type: none"> - Dor nas mãos e pés (0,6%) - Prurido (0,6%) - Queimadura torácica (0,6%) - Vertigem (0,6%) - Fraqueza do antepé (0,6%)
2021 Alemanha	- Augustin et al.	Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study	Estudo prospectivo e longitudinal com 353 participantes	<ul style="list-style-type: none"> >6 MESES - Anosmia (14,7%) - Fadiga (14,2%) - Dispneia (13,6%) - Ageusia (11,0%) - Tosse (4,2%) - Cefaleia (3,4%) - Mialgia (3,1%) - Odinofagia (2,8%) - Queda de cabelo (2,5%) - Diarréia (1,1%) - Febre (0,6%)
2021 França	- Zayet et al.	Post-COVID-19 Syndrome: Nine Months after SARS-CoV-2 Infection in a Cohort of 354 Patients: Data from the First Wave of COVID- 19 in Nord Franche-Comté Hospital, France	Estudo retrospectivo observacional com 354 participantes	<ul style="list-style-type: none"> 9 MESES - Anosmia (74,0%) - Fadiga (53,5%) - Digeusia (31,5%) - Dispneia (30,7%) - Cefaleia (26,8%) - Mialgia (26,0%) - Artralgia (24,4%) - Espirros (21,3%) - Rinorreia (20,5%) - Cacosmia (19,7%) - Obstrução nasal (18,9%) - Otalgia (12,6%) - Dor no peito (11,8%) - Tosse (8,1%) - Odinofagia (7,1%) - Diarreia (7,1%) - Dor abdominal (6,3%) - Lesões dermatológicas (5,5%) - Cefaleia facial (4,7%) - Disfagia (4,7%) - Anorexia (3,9%) - Náuseas (3,9%) - Conjuntivite (0,8%) - Produção de escarro (0,8%) - Febre (0,8%) - Vômitos (0,8%)
2022 Alemanha	- Förster et al	Persisting Symptoms After COVID-19	Estudo coorte retrospectivo de base populacional com 1459 participantes	<ul style="list-style-type: none"> >12 SEMANAS - Fadiga ou letargia (41,5%) - Exaustão física (40,8%) - Déficit de concentração (30,6%) - Digeusia (25,9%) - Anosmia (25,5%) - Outros transtornos mentais (23,3%) - Dispneia (19%) - Mialgia ou artralgia (15,8%) - Queda de cabelo (15,8) - Depressão ou tristeza (15,6%)

				<ul style="list-style-type: none"> - Vertigem (13,8%) - Palpitações (12,1%) - Tosse (10,9%) - Cefaleia (9,0%) - Secura da mucosa (8,9%) - Lesões cutâneas (5,7%) - Rinite ou rinorreia (4,1%) - Dor de garganta (2,9%) - Diarréia/vômitos (2,2%)
2021 - Áustria	Rass et al.	Neurological outcomes 1 year after COVID-19 diagnosis: A prospective longitudinal cohort study	Estudo de coorte prospectivo, multicêntrico e longitudinal com 81 participantes	<p>1 ANO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (38%) - Déficit de concentração (25%) - Esquecimento (25%) - Perturbação do sono (22%) - Mialgia (17%) - Fraqueza dos membros (17%) - Cefaleia (16%) - Sensibilidade prejudicada (16%) - Hiposmia (15%) - Vertigem/Tontura (12%) - Hipogeusia (9%) - Dificuldades para caminhar/Quedas (7%) - Zumbido (5%)
2022 - Noruega	Caspersen et al.	Excess risk and clusters of symptoms after COVID-19 in a large Norwegian cohort	Estudo de coorte de base populacional com 73.727 participantes	<p>1 ANO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déficit de memória (18,2%) - Fadiga (17,4%) - Digeusia ou Anosmia (16,9%) - Cefaleia (12%) - Névoa cerebral (12%) - Dispneia (11,2%) - Alteração do sono (9,3%) - Palpitações (7,7%) - Função pulmonar reduzida (7,7%) - Mudanças de humor (6,5%) - Mialgia (6,1%) - Tonturas (6,0%) - Dor no peito (5,4%) - Tosse (4,8%) - Artralgia (4,3%) - Depressão (4,1%) - Ansiedade (3,5%) - Erupção cutânea (3,5%) - Febre (1,2%) - Queda de cabelo (0,6%)
2021 - EUA	Graham et al.	Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized	Estudo prospectivo Coorte com 100 participantes	<p>4-5 MESES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (85%) - "Névoa cerebral" (81%) - Cefaleia (68%) - Parestesia (60%) - Disgeusia (59%) - Anosmia (55%) - Mialgias (55%)

		Covid-19 "long haulers"		<ul style="list-style-type: none"> - Depressão/Ansiedade (47%) - Tonturas (47%) - Dispneia (46%) - Dor que não seja no peito (43%) - Dor no peito (37%) - Insônia (33%) - Déficit de memória de curto prazo (32%) - Variações na FC e PA (30%) - Visão turva (30%) - Sintomas gastrointestinais (29%) - Zumbido (29%) - Déficit de atenção (27%) - Disfunção sensorial (15,4%) - Distúrbio do movimento (5%) - Déficit motor focal (5%) - Disfunção do nervo craniano (5%) - Disfunção da marcha (5%) - Disfunção motora (4%) - Déficit sensorial focal (2%) - Disartria (2%) - Ataxia (1%) - Convulsão (1%) - Disfagia (1%) - Afasia (1%) - Disfunção cerebelar (1%)
2021 - Inglaterra	Heightman et al.	Post- COVID- 19 assessment in a specialist clinical service: a 12-month, single-centre, prospective study in 1325 individuals	Estudo coorte prospectivo com 1325 participantes	<p>12 MESES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (48,6%) - Tosse (23,5%) - Dor no peito (23%) - Mialgia (18,9%) - Cefaleia (17,6%) - Névoa cerebral (15,1%) - Palpitações (12,6%) - Artralgia (12,8%) - Alteração do sono (10,7%) - Anosmia (9,2%) - Sintomas posturais (7,9%) - Diarréia (6,2%) - Erupção cutânea (5,7%) - Dor abdominal (5,7%)
2021 - Dinamarca	Bliddal et al.	Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients	Estudo Coorte Observacional com 129 participantes	<p>>12 SEMANAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fadiga (16%) - Déficit de concentração (13%) - Dispneia (10,5%) - Disosmia (7,5%) - Cefaleia (7%) - Mialgia ou artralgia (6%) - Disgeusia (5%) - Tosse (4,5%) - Dor no peito (4,0%) - Dor de garganta (3%) - Rinorreia (2,5%) - Espirros (2,5%)

- Diarreia (2,3%)
- Falta de apetite (2,0%)
- Dor no estômago (2,0%)
- Náusea (1,5%)
- Olhos vermelhos lacrimejantes (1,0%)
- Escarro (0,7%)
- Arrepios (0,6%)
- Febre (0,5%)

O presente levantamento de dados pôde constatar uma gama de sequelas multiorgânicas para além da fase aguda, após a infecção pelo SARS-CoV-2, tais como: fadiga, dispneia, cefaleia, mialgia, tosse e déficit de memória, caracterizando os principais sintomas persistentes na fase crônica. A fadiga e a dispneia foram os sintomas mais prevalentemente citados, em 34 dos 37 trabalhos selecionados para análise, seguida de cefaleia, mialgia e tosse que foram citados em 31, 28 e 27 artigos, respectivamente, conforme demonstrado na Figura 2.

Perda de memória, déficit cognitivo, déficit de concentração e névoa cerebral foram sintomas persistentes utilizados separadamente em alguns artigos. Porém, estes sintomas apresentam difícil distinção pelos próprios pacientes, podendo ser englobados em um conjunto de alterações neurológicas, potencialmente negligenciadas e subnotificadas. Contudo, eles são de importante causa de incapacidade e redução na qualidade de vida.

Figura 2: sintomas crônicos mais prevalentemente encontrados

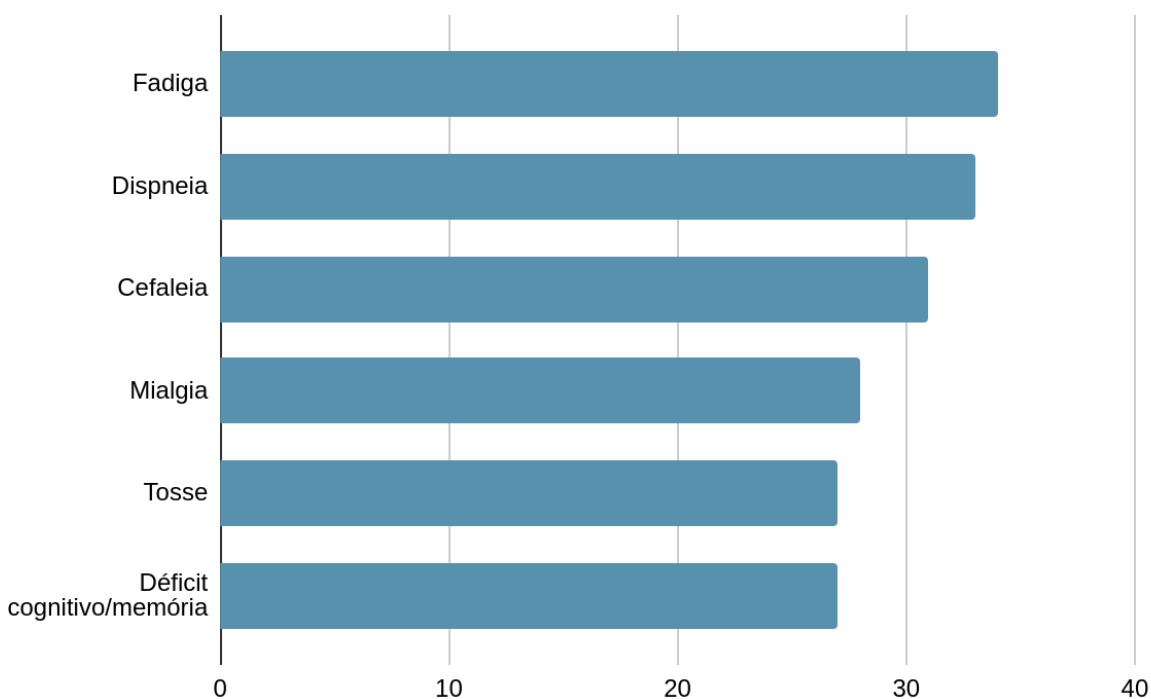


Gráfico em barras mostrando a incidência dos principais sintomas relatados no total de trabalhos analisados (37).

Fonte: Os autores (2022).

Ademais, apesar de alguns sintomas serem menos citados ao longo do tempo de infecção, eles ainda são de importante prevalência, mesmo após 12 meses de contágio. Ao categorizar a COVID crônica em subgrupos, conforme os sistemas fisiológicos comprometidos, os principais sinais e sintomas persistentes encontrados foram:

- **Gerais:** calafrios, anorexia, febre, tontura e exaustão física;
- **Cardiorrespiratório:** dispneia, tosse, dor torácica, taquicardia e palpitações;
- **Neuropsiquiátrico:** cefaleia, déficit cognitivo/memória, anosmia, disgeusia, ansiedade, depressão, parestesia e distúrbios do sono;
- **Gastrointestinal:** náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal;
- **Musculoesquelético:** fadiga, mialgia e artralgia;
- **Outros:** queda de cabelo, distúrbios oftalmológicos, disfunção erétil.

Tal sistematização ajuda a compreender melhor as sintomatologias presentes nesta nova síndrome emergente e, conseqüentemente, pode auxiliar no seu diagnóstico.

DISCUSSÃO

As sequelas multiorgânicas da COVID-19 para além da fase aguda estão a ser cada vez mais reconhecidas à medida que se tem mais experiência clínica e mais acesso à informação. Por esta razão, é importante reunir o máximo de dados no que diz respeito às características epidemiológicas, clínicas e prognósticas desta condição na fase aguda, subaguda e crônica, tendo em vista uma melhor abordagem dos pacientes acometidos, oferecendo cuidados de saúde com qualidade a um crescente número de doentes afetados nesta pandemia (Luz Brazão & Nóbrega, 2021).

Na atual revisão, a fim de avaliar as possíveis sequelas ou complicações crônicas que podem acometer indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, foi encontrada uma ampla variedade de sintomatologia persistente, nos mais variados sistemas e grupos de pacientes.

Quanto ao acometimento dos pacientes:

Nem todos os pacientes acometidos pela COVID desenvolverão complicações crônicas. Segundo Zuschlag et al.:

A maioria dos pacientes apresentará uma infecção aguda autolimitada com recuperação total, mas cerca de um terço dos pacientes desenvolverá sintomas que persistem por pelo menos 1 ano, podendo a gravidade da COVID-19 aguda aumentar o risco de condições persistentes ou até mesmo piorar doenças pré-existentes (Zuschlag et al., 2022, p. 7).

Apesar de as alterações serem relatadas principalmente em sobreviventes de doenças graves e críticas, os efeitos duradouros também podem ocorrer em indivíduos com infecção leve, que não necessitaram de hospitalização (Lopez-Leon et al., 2021). O presente estudo pôde observar, de fato, artigos que avaliaram pacientes graves demonstrando uma alta prevalência de sintomas crônicos, porém, estudos realizados com pacientes não hospitalizados ou com quadro leve puderam, igualmente, detectar esta ocorrência, embora em menor porcentagem.

Neste sentido, tendo em vista a alta incidência de casos mundialmente, com mais de 500.000.000 de casos confirmados de COVID-19 até maio de 2022, segundo a OMS, pressupõe-se que estas complicações acarretem um importante impacto social e econômico (Aguiar et al., 2021).

Quanto aos fatores de risco:

Pacientes com COVID-19 grave durante a hospitalização apresentaram mais sintomas pós-infecção. Além disso, pacientes do sexo feminino tiveram uma porcentagem maior de quaisquer sintomas em relação ao sexo masculino (Zhang et al., 2021). Em um estudo que analisou as associações entre características pós-COVID-19 em pacientes que foram hospitalizados e não hospitalizados, correlacionaram as sintomatologias com o sexo do paciente, sendo neste estudo, assim como em outros, o sexo feminino favorável à persistência dos sintomas (Jiménez-Rodríguez et al., 2022). Asadi-Pooya et al. (2021) similarmente

relacionam a COVID crônica ao sexo feminino, sintomas respiratórios no início e gravidade da doença (tempo de internação).

Idade avançada, sexo feminino e gravidade da doença, outrossim, foram identificados como fatores de risco para sintomas neuropsiquiátricos persistentes, podendo estes manifestarem-se de várias formas e, apesar de melhorarem ao longo do tempo, podem persistir por mais que 12 meses após a recuperação do quadro agudo (Kim et al., 2022). No estudo de Taquet et al. (2021), houve também uma maior incidência de características de COVID crônica em idosos, em pacientes mais gravemente afetados e em mulheres.

No estudo de Miranda et al. (2022), pacientes mais velhos, da mesma forma, tenderam a apresentar sintomas mais graves, levando a um período pós-COVID-19 mais longo. Ademais, a presença de hipertensão arterial crônica, diabetes, cardiopatia, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica e tabagismo ou etilismo foi correlacionada com a gravidade da infecção, sendo a própria gravidade o principal fator que determinou a duração da infecção.

Apesar de acontecer com maior incidência em idosos, pacientes mais gravemente afetados e mulheres, segundo Taquet et al. (2021), características de COVID crônica identicamente foram registradas em crianças e adultos jovens e em mais da metade dos pacientes não hospitalizados. Isso é significativo em termos de saúde pública, uma vez que a maioria das pessoas com COVID-19 está neste último grupo.

Seguindo a mesma linha, para Nehme et al. (2021), os sintomas residuais após a infecção por SARS-CoV-2 foram comuns entre pessoas jovens e saudáveis acompanhadas em ambulatório, podendo persistir por mais de 7 meses. Este dado é importante, pois a população jovem é a mais presente no mercado ocupacional, podendo estas complicações impactarem, de igual forma, a nível socioeconômico, através do absenteísmo no trabalho.

Além do sexo feminino, para Bellan et al. (2021), hipertensão arterial, doença renal crônica e DPOC podem representar fatores de risco para sequelas persistentes da COVID-19, sendo o sexo feminino associado a maior risco de sintomas persistentes e envolvimento psicológico. Para Pérez-González et al. (2022), foram identificados, conjuntamente, DPOC e consumo de tabaco como fatores de risco para COVID de longa duração.

A doença pulmonar crônica foi considerada fator de risco especificamente para o desenvolvimento da fadiga crônica e a asma esteve associada a um risco aumentado de sintomas psiconeurológicos (Munblit et al., 2021).

Um estudo francês comparou pacientes com síndrome pós-COVID-19 com sintomas persistentes e aqueles pacientes pós-COVID sem sintomas persistentes, neste, a síndrome pós-COVID-19 foi mais frequente em pacientes com história pregressa de rinossinusite crônica (Zayet et al., 2021).

Hipotireoidismo e hipóxia foram identificados como fatores de risco por Naik et al. (2021). O Índice de Massa Corporal (IMC) alterado apresentou-se, ainda, como um fator de risco para sintomas persistentes (Bliddal et al., 2021). Ademais, Augustin et al. (2021) associaram um nível basal mais baixo de IgG para SARS-CoV-2, anosmia e diarreia durante a COVID-19 aguda a um maior risco de desenvolver sintomas a longo prazo.

Para Kayaaslan et al. (2021), a COVID-19 aguda grave, a presença de comorbidade e hospitalização foram fatores independentes para o desenvolvimento de sintomas persistentes por mais de 4 meses e, mesmo pacientes com doença leve a moderada, sofreram sintomas persistentes. No entanto, os sintomas pós-COVID também foram significativos em pacientes não hospitalizados (Heightman et al., 2021).

Apesar dos estudos demonstrando a relação entre a gravidade da COVID aguda e a prevalência de sintomas persistentes a longo prazo, pesquisas realizadas por Jacobson et al. (2021) mostraram níveis semelhantes de prevalência de sintomas persistentes de longo prazo após o diagnóstico de COVID-19 em pacientes hospitalizados versus não hospitalizados.

Na mesma linha, Bonifácio et al. (2022) relataram que mesmo pacientes que tiveram uma forma leve ou moderada de COVID-19 apresentaram sintomas persistentes após 120 dias do quadro agudo infeccioso.

Entretanto, para Fernández-de-las-Peñas et al. (2021), não foi encontrada nenhuma relação entre a presença de sintomas ou variáveis de gravidade (p. ex.: número de sintomas na admissão hospitalar, número de dias de internação ou internação na UTI) com a persistência de sintomas pós-COVID. Além disso, não foi observada associação de ser fumante ativo, obesidade ou demais fatores de risco para a presença de tosse pós-COVID.

Apesar de todas as variáveis, uma ampla quantidade de trabalhos afirmou relação da cronicidade dos sintomas com gravidade da COVID-19 aguda/hospitalização, gravidade geral das comorbidades e, predominantemente, o sexo feminino, sendo compatível com os achados da atual revisão.

Quanto ao surgimento dos sintomas:

Com relação ao surgimento dos sintomas, para Munblit et al. (2021), a maioria dos pacientes em seus estudos apresentou sintomas persistentes desde o momento da alta, com um número menor desenvolvendo sintomas meses após a alta.

Algumas características (por exemplo, respiração anormal) são mais comuns nos primeiros 90 dias pós-COVID do que nos próximos 90 dias, enquanto outras (por exemplo, ansiedade/depressão) são mais comuns na fase “longa” (Taquet et al., 2021).

Martino et al. (2022) compararam em seus estudos os desfechos relacionados à COVID-19 após 6 e 12 meses de hospitalização e constataram que a taxa desses sintomas diminuiu no seguimento de 12 meses. Apesar disso, sintomas persistentes e anormalidades pulmonares foram comuns após 1 ano em pacientes admitidos por COVID-19 e pelo menos 50% dos pacientes ainda relatavam sintomas de ansiedade e depressão (Martino et al., 2022).

A proporção de participantes que se queixavam de sintomas persistentes também diminuiu ao longo do tempo no estudo de Rank et al. (2021), mas ainda era surpreendentemente alta em 28% após 12 meses.

Quanto ao tempo de duração dos sintomas:

Segundo Dani et al., os sintomas persistentes entre 3 e 12 semanas após a infecção por COVID-19 caracterizam-se como COVID pós-aguda. A COVID crônica, todavia, está emergindo como uma síndrome prevalente e refere-se a uma gama de sintomas persistentes que duram mais de 12 semanas (Dani et al., 2020).

Becker et al. (2021) e Orrù et al. (2021) relataram em seus estudos uma alta proporção de pacientes com sintomas de COVID longo, mesmo após 1 ano da hospitalização. Para Seang et al. (2022), há evidências claras de que sintomas prolongados de COVID-19 podem persistir após formas não graves de COVID-19 aguda, com evolução intermitente de até 6 meses. No entanto, após esse período, a proporção de pacientes com sintomas não resolvidos era pequena.

Numa caracterização do COVID longo em um coorte internacional, Davis et al. (2021) constataram que pacientes com COVID-Longo relataram envolvimento prolongado e multissistêmico e incapacidade significativa. Aos sete meses, muitos pacientes ainda não se recuperaram, principalmente de sintomas sistêmicos e neurológicos/cognitivos e não retornaram aos níveis anteriores de trabalho. Estes dados são compatíveis com a presente revisão, visto que grande parte dos estudos mostram prevalência de sintomas num período entre 12 semanas e 12 meses, ainda permanecendo uma prevalência importante após esse período.

Quanto aos sintomas:

No estudo de Kayaaslan et al. (2021) foi detectada principalmente uma prevalência de danos pulmonares, complicações cardíacas e distúrbios neuropsiquiátricos. No entanto, as

queixas respiratórias e cardíacas foram as que mais substancialmente acrescentaram o número de pacientes no ambulatório, já os sintomas neuropsiquiátricos, como déficit de concentração ou memória, insônia ou hipersonia, dor de cabeça e depressão foram ignorados pela maioria dos pacientes e pouquíssimos haviam visitado o ambulatório por estas causas (Kayaaslan et al. 2021).

No estudo observacional prospectivo de Naik et al. (2021), os pacientes que foram hospitalizados foram mais propensos a relatar fadiga como uma característica da COVID crônica. Hipotireoidismo e hipóxia foram identificados como fatores de risco para sequelas crônicas de COVID, tendo como sintomas mais comuns neste grupo mialgias, fadiga e dispneia. (Naik et al., 2021).

Foi visto por Augustin et al. em suas pesquisas com enfoque no COVID-19 leve a presença contínua de falta de ar, anosmia, ageusia ou fadiga como sintomas duradouros, mesmo em pacientes não hospitalizados, após 4 a 7 meses da infecção (Augustin et al., 2021).

Heightman et al. (2021) demonstraram em seus estudos que os pacientes hospitalizados por COVID-19 apresentaram taxas mais altas de embolia pulmonar, anormalidades intersticiais pulmonares persistentes e comprometimento de outros órgãos.

Já para Graham et al. (2021), os pacientes com COVID longo não hospitalizados da COVID-19 experimentam principalmente uma “névoa cerebral” - déficits de memória- e fadiga proeminentes e persistentes que afetam sua cognição e qualidade de vida.

Os pacientes que permaneceram mais gravemente doentes durante a hospitalização apresentaram risco aumentado de anormalidade na difusão pulmonar, fadiga ou fraqueza muscular e ansiedade ou depressão, mesmo 6 meses após o início do quadro infeccioso (Huang et al., 2021). A fadiga persistente e falta de ar foram os mais frequentes, esquecimento e problemas de visão também foram comuns (Munblit et al., 2021).

As mulheres e pacientes mais jovens foram significativamente mais propensas a ter dores de cabeça, sintomas abdominais e ansiedade/depressão, enquanto os homens e pacientes mais velhos foram significativamente mais propensos a ter dificuldades respiratórias e sintomas cognitivos. Pacientes com doenças mais graves (como hospitalização, admissão na UTI ou leucocitose) apresentaram significativamente mais características gerais e significativamente mais dificuldades cognitivas, mas eram menos propensos a ter mialgia ou dores de cabeça (Huang et al., 2021).

Com relação aos impactos neurológicos da COVID-19 a longo prazo, foi observado que ela tende a produzir uma ampla gama de sintomas neurológicos, desde dor de cabeça a anosmia e aumento do risco de acidente vascular cerebral, que pode estar relacionado também às interações medicamentosas utilizadas secundariamente para tratar a COVID-19 (Kumar et al., 2021).

Um outro estudo indicou que um número significativo de pacientes sofria de sequelas neurológicas, incluindo sintomas neuropsiquiátricos, mesmo 1 ano após o COVID-19, com 12% tendo uma nova doença neurológica de início dentro de 12 meses após o COVID (Rass et al., 2022).

Do ponto de vista das complicações psiquiátricas, Méndez et al. (2021) encontraram em seu estudo observacional longitudinal função cognitiva diminuída, morbidade psiquiátrica e baixa qualidade de vida nos sobreviventes moderados a graves de COVID-19 após 1 ano da alta hospitalar.

Em se tratando da população pediátrica, Fink et al. (2021) avaliaram os sintomas persistentes após COVID-19 em uma população pediátrica e a sua relação com a diminuição da qualidade de vida. Observaram que pelo menos 40% dos pacientes pediátricos com COVID-19 relataram pelo menos um sintoma persistente, desencadeando prejuízos físicos, tais como cefaleia, dispneia e mialgia, que perduraram por mais de 12 semanas. Além disso, houve prejuízos escolares, sendo reflexo da dificuldade de concentração e má qualidade do sono.

Ademais, houve registro de casos de hipertensão arterial persistente e pericardite no grupo diagnosticado com COVID-19 (Fink et al., 2021).

Um outro estudo, realizado por Fernández-de-las-Peñas et al. (2021) observou fadiga e dispnéia como os sintomas respiratórios pós-COVID mais prevalentes após um ano em sobreviventes previamente hospitalizados. Além destes sintomas, foram encontrados a dor torácica e tosse, porém, com menor prevalência.

Os sintomas mais prevalentemente encontrados nesta revisão de fato foram fadiga, dispneia, cefaleia, mialgia, tosse e déficit de memória, como podem ser vistos na Figura 2. Demais disso, a Tabela 1 cita os principais sintomas encontrados em cada artigo selecionado para esta revisão, juntamente com a porcentagem de prevalência.

Quanto à intensidade dos sintomas:

Pacientes com sintomas persistentes relataram acometimento em nível leve a moderado. No entanto, o retorno às atividades diárias habituais levou algum tempo após a COVID-19 (Garrigues et al. 2020).

Por esta razão, a COVID crônica tem um importante impacto na capacidade das pessoas de voltar ao trabalho ou à vida social normal, podendo acarretar em consequências econômicas significativas para os pacientes acometidos, suas famílias e toda a sociedade (Zuschlag et al., 2022).

Quanto à presença de imunidade:

Para Scherlinger et al. (2021), metade dos pacientes que procuram ajuda médica por apresentarem fadiga severa, qualidade de vida alterada e sofrimento psicológico pós-COVID-19 não tinham imunidade ao SARS-CoV-2, apesar de já terem sido infectados previamente. Não foram encontradas diferenças significativas nas características clínicas persistentes entre anti-SARS-CoV-2 imunizados naturalmente e não imunizados, caracterizando ambos os grupos com índices semelhantes de dor/fadiga, qualidade de vida, níveis de citocinas e carga psicológica (Scherlinger et al., 2021).

Rank et al. (2021) avaliaram a correlação entre imunidade específica e complicações a longo prazo, porém, não foram encontradas correlações, além de uma fraca associação de IgA baixa em momentos iniciais em pacientes com perda de paladar e/ou olfato.

Por outro lado, para Kuodi et al. (2022), a vacinação com pelo menos duas doses da vacina COVID-19 foi associada a uma diminuição substancial na notificação dos sintomas pós-agudos mais comuns da COVID-19, sugerindo que, além de reduzir o risco de doença aguda, a vacinação COVID-19 pode ter um efeito protetor contra a COVID crônica (Kuodi et al., 2022). Tal estudo reforça a necessidade de vacinação em massa, pois, além de prevenir o acometimento de COVID-19 em sua fase aguda, pode evitar o surgimento de todas as complicações inerentes, com seus impactos biológicos e socioeconômicos.

Quanto aos diagnósticos diferenciais:

As infecções virais que causam sintomas persistentes não são um conceito novo, pois SARS e MERS causam sintomas pós-infecção persistentes que permanecem muitos anos após a infecção. Além disso, a fadiga pós-recuperação é também comum após a infecção por vírus Coxsackie B, arbovírus, herpes vírus humano-6, vírus Epstein Barr e citomegalovírus (Caspersen et al., 2022).

Huang et al. afirmam em seus estudos que fadiga ou fraqueza muscular, dificuldades de sono e ansiedade ou depressão eram comuns, outrossim, em pacientes acometidos com SARS, mesmo 6 meses após o início dos sintomas (Huang et al., 2021).

Um estudo norueguês avaliou as características do COVID longo e até que ponto elas são específicas para a COVID-19. Foi observado que as características de COVID crônica são mais

comuns após a COVID-19, contudo, cerca de 40% dos pacientes com Influenza desenvolvem, da mesma forma, uma dessas características registradas no mesmo período (Taquet et al., 2021).

Todavia, Sykes et al. (2021) sugerem que o fenômeno da COVID crônica pode não ser diretamente atribuível ao efeito do SARS-CoV-2, mas aos seus efeitos biopsicossociais, em sua maior parte. Um outro estudo, que avaliou a presença de sintomas persistentes 12 meses após a alta em sobreviventes hospitalizados por COVID-19 e comparou com os sobreviventes hospitalizados por outras causas, demonstrou que houve uma frequência semelhante de sintomatologia de longo prazo após esse período, independentemente da causa de admissão, mostrando serem estas complicações não somente exclusivas da COVID-19. No entanto, alguns sintomas se mostraram mais associados à COVID-19, como perda de memória, ansiedade, confusão e sintomas faríngeos (Rivera-Izquierdo et al., 2022).

Ademais, foi encontrado nesta revisão um estudo realizado por Bellan et al. (2021), o qual acompanhou pacientes previamente hospitalizados por pneumonia por COVID-19 e relatou que os pacientes apresentaram sintomas de estresse pós-traumático moderados a graves, mesmo após um ano da doença aguda (Bellan et al., 2021), tornando a síndrome do estresse pós-traumático um importante diagnóstico diferencial, visto que grande parte dos pacientes apresentam predominantemente sintomas neuropsiquiátricos, conforme dados analisados.

Um estudo coorte populacional norueguês com mais de 70.000 participantes encontrou sintomas físicos, psicológicos e cognitivos como sequelas pós-agudas em pacientes com COVID-19, mas estes sintomas também foram encontrados comumente na população geral não infectada. Ademais, foram relatados antes da pandemia de COVID-19, problemas mentais e cognitivos em sobreviventes de unidades de terapia intensiva (UTI) por diferentes causas. (Geense et al., 2021). Este dado coloca a síndrome pós-cuidados intensivos como um importante diagnóstico diferencial da síndrome da COVID crônica, principalmente em pacientes que necessitaram de tratamento em UTI.

Caspersen et al. (2022) sugerem falta de correlação entre os sintomas e a COVID-19 e questionam se as diversas manifestações após a infecção pelo SARS-CoV-2 podem ser classificadas como uma síndrome. Para Xie et al., (2022), os sintomas da síndrome pós-COVID sobrepõem-se com os de diversas outras síndromes, com sequelas de fibrose pulmonar, encefalomielite miálgica ou síndrome de fadiga crônica e síndrome pós-terapia intensiva, principalmente.

Além de todos os diagnósticos diferenciais supracitados, os sintomas persistentes podem estar associados a diferentes razões, incluindo a sequela da infecção, inflamação em curso, complicações do COVID-19 ou complicações relacionadas aos medicamentos de tratamento, efeitos não específicos da hospitalização ou descondicionamento (Raveendran et al., 2021).

Entretanto, o presente estudo, ao realizar um levantamento das principais complicações e suas relações com fatores de risco, início e tempo de duração dos sintomas e quadro clínico, propõe uma melhor compreensão desta síndrome e um melhor diagnóstico, diante de tantos diagnósticos diferenciais semelhantes, para assim viabilizar a melhor forma de lidar com este quadro emergente e preocupante.

Nesse contexto, tendo em vista a ampla variedade de implicações da COVID, mesmo a longo prazo, a Atenção Primária à Saúde é estratégia fundamental tanto para a contenção da pandemia, quanto para o não agravamento das pessoas com a COVID-19. Ademais, as ações de imunização compõem o conjunto de atividades de prevenção desenvolvidas pelas equipes de atenção primária, de suma importância. (Sarti et al., 2020).

Por esta razão, para os sobreviventes da doença COVID-19 grave, ter derrotado o vírus é apenas o começo de um caminho de recuperação desconhecido. O que se segue após a fase aguda da SARS-CoV-2 depende da extensão e da gravidade dos ataques virais em diferentes tipos de células e órgãos (Landi et al., 2020).

No entanto, a avaliação contínua dos efeitos a longo prazo e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes em recuperação é necessária, pois precisamos estar preparados para o

aumento de eventos pulmonares, cardíacos, vasculares, renais e outros órgãos após SARS-CoV-2 infecção (de Miranda et al., 2022).

Além de todas as complicações crônicas que podem ser desencadeadas pela COVID-19, os indivíduos infectados apresentam risco aumentado de doença cardiovascular incidente em várias categorias, incluindo distúrbios cerebrovasculares, arritmias, cardiopatia isquêmica e não isquêmica, pericardite, miocardite, insuficiência cardíaca e doença tromboembólica. Esses riscos e encargos foram evidentes mesmo entre os indivíduos que não foram hospitalizados durante a fase aguda da infecção e aumentaram de forma gradativa de acordo com o ambiente de cuidados durante a fase aguda (não hospitalizados, hospitalizados e internados em terapia intensiva) (Xie et al., 2022).

Desde o início da pandemia COVID-19, tornou-se necessário um grande planejamento e definição de estratégias para combatê-la. Estudos realizados por Tumlinson et al. recomendam um plano com quatro fases: na primeira fase, o sistema de saúde deve criar condições para aliviar os hospitais de doenças agudas não-COVID. Na segunda fase, após a diminuição do surto inicial, devem tomar-se medidas para proteger a população vulnerável da COVID-19 e garantir a assistência a doentes COVID e não COVID. Na terceira fase, após o desenvolvimento e disponibilidade de vacinas, deve apostar-se na distribuição e administração destas, reforçar os cuidados médicos e iniciar a transição para o panorama pós-COVID-19. Na fase final, deve-se identificar oportunidades para melhorar o desempenho futuro e desenvolver um plano de resposta à pandemia para prestadores de cuidados pós-agudos (Tumlinson et al., 2020). É nesta fase que estamos agora.

Os serviços de saúde precisam se concentrar agora, portanto, no controle de novos casos por meio da vacinação em massa e medidas sanitárias, no gerenciamento das sequelas de longo prazo e no planejamento de estratégias de reabilitação (Dani et al, 2020). Para isso, pode ser realizada a criação de ambulatórios pós-COVID, no qual serão realizados acompanhamentos dos indivíduos com COVID crônica baseado na necessidade clínica do paciente e buscando identificar sintomas novos ou persistentes, através de um atendimento personalizado e multidisciplinar.

Ademais, é importante o fortalecimento da atenção primária, que apresenta um papel central no gerenciamento e combate desta crise pós-pandemia. Com esse intuito, podem ser realizadas capacitações por parte dos órgãos públicos para os profissionais que atuam na atenção básica, tendo em vista sua aptidão em lidar com o grande fluxo de pessoas com sintomas persistentes e encaminhar a um serviço especializado apenas os casos refratários às primeiras linhas de tratamento. Além de capacitação profissional, é essencial o fortalecimento dos Núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASF) e a disponibilidade de instrumental necessário ao tratamento do paciente em âmbito multiprofissional. Assim, haverá uma linha de cuidado melhor definida e se evitará a superlotação dos níveis secundário e terciário de atendimento, a qual dificultaria a resolutividade desses serviços.

As limitações desta revisão incluem o pequeno tamanho da amostra para alguns resultados, dificultando a generalização desses resultados para a população em geral. Além disso, os estudos foram muito heterogêneos, principalmente devido à referências de tempo de acompanhamento e a mistura de pacientes que tiveram COVID-19 moderada e grave. Outra limitação é que, por se tratar de uma doença nova, a COVID-19 não foi possível determinar quanto tempo esses efeitos irão perdurar. No entanto, essa revisão contribui com o desenvolvimento prioritário de iniciativas que visem o restabelecimento da saúde dos pacientes acometidos pela COVID-19. Assim como, subsidia o desenvolvimento de pesquisas futuras.

CONCLUSÃO

Apesar de o diagnóstico da COVID crônica ainda ser incerto, pois apresenta sintomatologia ampla e pode acometer não apenas pacientes graves, como também aqueles que foram assintomáticos, o presente estudo reforça a definição dos principais sintomas desta síndrome, expondo-a como uma das causadoras de outros problemas na saúde do indivíduo, sejam eles físicos ou psicológicos. Ademais, é possível compreender os principais fatores de risco e perfil epidemiológico dos pacientes mais acometidos, auxiliando no reconhecimento da síndrome.

Trata-se de um estudo de grande relevância para o reconhecimento dessas complicações, possibilitando, assim, a prestação e remanejamento de insumos para os cuidados de saúde com qualidade a um crescente número de doentes afetados por esta pandemia.

Além disso, fica claro que o atendimento aos pacientes com COVID-19 não se encerra no momento da alta hospitalar, e a interdisciplinaridade é necessária para o cuidado integral desses pacientes no ambulatório. Ademais, o acesso e adesão a vacinas seguras e eficazes é fundamental para acabar com a pandemia de COVID-19, juntamente com seus efeitos agudos e crônicos.

Sendo assim, o contínuo estímulo à imunização e às práticas preventivas, associado a uma boa estratégia de gestão em saúde, fazem-se essenciais para a proteção e recuperação da população, de modo a diminuir o número de vítimas das complicações agudas e crônicas desta doença e evitar uma piora da qualidade de vida e problemas socioeconômicos na população.

Por fim, demais pesquisas na área precisam ser realizadas, para que um maior conhecimento acerca desta condição seja realizado e um melhor diagnóstico, tratamento e acompanhamento da população afetada possa ser oferecido.

AGRADECIMENTOS: Ao professor Dr. Renan Remaeh Rocca pela orientação.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Gois, C. P. S.: concepção e design do estudo, análise e interpretação dos dados e revisão crítica de conteúdo intelectual importante. Gois, C. P. S., & Queiroz, A. P. M. P.: aquisição de dados e escrita do artigo; Rocca, R. R.: concepção e design do estudo, análise e interpretação dos dados e revisão crítica de conteúdo intelectual importante. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

Aguiar, B. F., Sarquis, L. M. M., & Miranda, F. M. D. (2021). Sequelas da Covid-19: uma reflexão sobre os impactos na saúde do trabalhador. *Research, Society and Development*, 10(14), e40101421886.

<https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21886>

Asadi-Pooya, A., Akbari, A., Emami, A., Lofti M., Rostamihosseinkhani M., Nemati H., Barzegar Z., Kabiri M., Zeraatpisheh Z., Farjoud-Kouhanjani M., Jafari A., Sasannia F., Ashrafi, S., Nazeri M., Nasiri S., Shahisavandi M. (2021). Risk factors associated with long covid syndrome: A retrospective study [Review of *Risk factors associated with long covid syndrome: A retrospective study*]. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 46(6).

<https://doi.org/10.30476/ijms.2021.92080.2326>

Augustin, M., Schommers, P., Stecher, M., Dewald, F., Giesemann, L., Gruell, H., Horn, C., Vanshylla, K., Cristanziano, V. D., Osebold, L., Roventa, M., Riaz, T., Tschernoster, N., Altmueller, J., Rose, L., Salomon, S., Priesner, V., Luers, J. C., Albus, C., & Rosenkranz, S. (2021). Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe*, 6.

<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>

Becker, C., Beck, K., Zumbunn, S., Memma, V., Herzog, N., Bissmann, B., Gross, S., Loretz, N., Mueller, J., Amacher, S. A., Bohren, C., Schaefert, R., Bassetti, S., Fux, C., Mueller, B., Schuetz, P., & Hunziker, S. (2021). Long COVID 1 year after hospitalisation for COVID-19: a prospective bicentric cohort study. *Swiss Medical Weekly*.

<https://doi.org/10.4414/smw.2021.w30091>

Complicações crônicas pós-COVID-19: uma revisão integrativa

- Bellan, M., Baricich, A., Patrucco, F., Zeppego, P., Gramaglia, C., Balbo, P. E., Carriero, A., Amico, C. S., Avanzi, G. C., Barini, M., Battaglia, M., Bor, S., Cantaluppi, V., Cappellano, G., Ceruti, F., Chiochetti, A., Clivati, E., Giordano, M., Cuneo, D., & Gambaro, E. (2021). Long-term sequelae are highly prevalent one year after hospitalization for severe COVID-19. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01215-4>
- Bellan, M., Soddu, D., Balbo, P. E., Baricich, A., Zeppego, P., Avanzi, G. C., Baldon, G., Bartolomei, G., Battaglia, M., Battistini, S., Binda, V., Borg, M., Cantaluppi, V., Castello, L. M., Clivati, E., Cisari, C., Costanzo, M., Croce, A., Cuneo, D., & De Benedittis, C. (2021). Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Network Open*, 4(1), e2036142. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36142>
- Bliddal, S., Banasik, K., Pedersen, O. B., Nissen, J., Cantwell, L., Schwinn, M., Tulstrup, M., Westergaard, D., Ullum, H., Brunak, S., Tommerup, N., Feenstra, B., Geller, F., Ostrowski, S. R., Grønbaek, K., Nielsen, C. H., Nielsen, S. D., & Feldt-Rasmussen, U. (2021). Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Scientific Reports*, 11, 13153. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92045-x>
- Bonifácio, L. P., Csizmar, V., Barbosa-Júnior, F., Pereira, A., Koenigkam-Santos, M., Wada, D. T., Gaspar, G. G., Carvalho, F. S., Bollela, V. R., Santana, R. C., Souza, J. P., & Bellissimo-Rodrigues, F. (2022). Long-Term Symptoms among COVID-19 Survivors in Prospective Cohort Study, Brazil. *Emerging infectious diseases*, 28(3), 730–733. <https://doi.org/10.3201/eid2803.212020>
- Caspersen, I. H., Magnus, P., & Trogstad, L. (2022). Excess risk and clusters of symptoms after COVID-19 in a large Norwegian cohort. *European Journal of Epidemiology*. <https://doi.org/10.1007/s10654-022-00847-8>
- Chippa, V., Aleem, A., & Anjum, F. (2022). *Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome*. StatPearls Publishing LLC. (Obra original publicada em 2022)
- Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization. (2021). [www.who.int](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey>
- Dani, M., Dirksen, A., Taraborrelli, P., Torocastro, M., Panagopoulos, D., Sutton, R., & Lim, P. B. (2020). Autonomic dysfunction in “long COVID”: rationale, physiology and management strategies. *Clinical Medicine*, 21(1), e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>
- Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y., Redfield, S., Austin, J. P., & Akrami, A. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
- de Miranda, D. A. P., Gomes, S. V. C., Filgueiras, P. S., Corsini, C. A., Almeida, N. B. F., Silva, R. A., Medeiros, M. I. V. A. R. C., Vilela, R. V. R., Fernandes, G. R., & Grenfell, R. F. Q. (2022). Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trac030>
- Fernández-de-las-Peñas, C., Guijarro, C., Plaza-Canteli, S., Hernández-Barrera, V., & Torres-Macho, J. (2021). Prevalence of Post-COVID-19 Cough One Year After SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study. *Lung*. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00450-w>
- Förster, C., Colombo, M. G., Wetzel, A.-J., Martus, P., & Joos, S. (2022). Persisting symptoms after COVID-19. *Deutsches Ärzteblatt International*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0147>
- Galal, I., Hussein, A. A. R. M., Amin, M. T., Saad, M. M., Zayan, H. E. E., Abdelsayed, M. Z., Moustafa, M. M., Ezzat, A. R., Helmy, R. E. D., Abd Elaal, H. K., Al Massry, N. A., Soliman, M. A., Ismail, A. M., Kholief, K. M. S., Fathy, E., & Hashem, M. K. (2021). Determinants of persistent post-COVID-19 symptoms: value of a novel COVID-19 symptom score. *The Egyptian Journal of Bronchology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s43168-020-00049-4>
- Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., Le Bot, A., Hamon, A., Gouze, H., Doucet, L., Berkani, S., Oliosi, E., Mallart, E., Corre, F., Zarrouk, V., Moyer, J.-D., Galy, A., Honsel, V., Fantin, B., & Nguyen, Y. (2020). Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *Journal of Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
- Geense, W. W., Zegers, M., Peters, M. A. A., Ewalds, E., Simons, K. S., Vermeulen, H., van der Hoeven, J. G., & van den Boogaard, M. (2021). New Physical, Mental, and Cognitive Problems 1 Year after ICU Admission: A Prospective Multicenter Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203(12), 1512–1521. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3381oc>

Complicações crônicas pós-COVID-19: uma revisão integrativa

Graham, E. L., Clark, J. R., Orban, Z. S., Lim, P. H., Szymanski, A. L., Taylor, C., DiBiase, R. M., Jia, D. T., Balabanov, R., Ho, S. U., Batra, A., Liotta, E. M., & Korallnik, I. J. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers." *Annals of Clinical and Translational Neurology*. <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>

Greenhalgh, T., Knight, M., A'Court, C., Buxton, M., & Husain, L. (2020). Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*, 370(3026), m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>

Heightman, M., Prashar, J., Hillman, T. E., Marks, M., Livingston, R., Ridsdale, H. A., Roy, K., Bell, R., Zandi, M., McNamara, P., Chauhan, A., Denny, E., Astin, R., Purcell, H., Attree, E., Hishmeh, L., Prescott, G., Evans, R., Mehta, P., & Brennan, E. (2021). Post-COVID-19 assessment in a specialist clinical service: a 12-month, single-centre, prospective study in 1325 individuals. *BMJ Open Respiratory Research*, 8(1), e001041. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001041>

Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., & Li, Y. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)

Jacobson, K. B., Rao, M., Bonilla, H., Subramanian, A., Hack, I., Madrigal, M., Singh, U., Jagannathan, P., & Grant, P. (2021). Patients with uncomplicated COVID-19 have long-term persistent symptoms and functional impairment similar to patients with severe COVID-19: a cautionary tale during a global pandemic. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab103>

Jiménez-Rodríguez, B. M., Gutiérrez-Fernández, J., Ramos-Urbina, E. M., Romero-Ortiz, A. D., García-Flores, P. I., Santiago-Puertas, M. I., Martín-López, M. J., López-Milena, G., Fabregas, R., & Morales-García, C. (2022). On the single and multiple associations of COVID-19 post-acute sequelae: 6-month prospective cohort study. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07433-8>

Kayaaslan, B., Eser, F., Kalem, A. K., Kaya, G., Kaplan, B., Kacar, D., Hasanoglu, I., Coskun, B., & Guner, R. (2021). Post-covid Syndrome: A Single-Center Questionnaire Study On 1007 Participants Recovered from COVID-19. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.27198>

Kim, Y., Bitna-Ha, Kim, S.-W., Chang, H.-H., Kwon, K. T., Bae, S., & Hwang, S. (2022). Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea. *BMC Infectious Diseases*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07062-6>

Kumar, J., Makheja, K., Rahul, F., Kumar, S., Kumar, M., Chand, M., Kammawal, Y., Khalid, D., Jahangir, M., & Bachani, P. (2021). Long-Term Neurological Impact of COVID-19. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.18131>

Kuodi, P., Gorelik, Y., Zayyad, H., Wertheim, O., Wiegler, K. B., Jabal, K. A., Dror, A. A., Nazzal, S., Glikman, D., & Edelstein, M. (2022). Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional study of patients tested between March 2020 and November 2021. <https://doi.org/10.1101/2022.01.05.22268800>

Landi *et al.* Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. **Aging Clinical And Experimental Research**, [S.L.], v. 32, n. 8, p. 1613-1620, 11 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01616-x>

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), 16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>

Luz Brazão, M., & Nóbrega, S. (2021). Complicações/Sequelas Pós-Infeção por SARS-CoV-2: Revisão da Literatura. *Medicina Interna*, 28(2), 184–194. <https://doi.org/10.24950/r/mlbrazao/snobrega/2/2021>

Martino, G. P., Benfaremo, D., Bitti, G., Valeri, G., Postacchini, L., Marchetti, A., Angelici, S., & Moroncini, G. (2022). 6 and 12 month outcomes in patients following COVID-19-related hospitalization: a prospective monocentric study. *Internal and emergency medicine*, 1–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-02979-x>

Méndez, R., Balanzá-Martínez, V., Luperdi, S. C., Estrada, I., Latorre, A., González-Jiménez, P., Bouzas, L., Yépez, K., Ferrando, A., Reyes, S., & Menéndez, R. (2021). Long-term neuropsychiatric outcomes in COVID-19 survivors: A 1-year longitudinal study. *Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1111/joim.13389>

Complicações crônicas pós-COVID-19: uma revisão integrativa

- Munblit, D., Bobkova, P., Spiridonova, E., Shikhaleva, A., Gamirova, A., Blyuss, O., Nekliudov, N., Bugaeva, P., Andreeva, M., DunnGalvin, A., Comberlati, P., Apfelbacher, C., Genuneit, J., Avdeev, S., Kapustina, V., Guekht, A., Fomin, V., Svistunov, A. A., Timashev, P., & Subbot, V. S. (2021). Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clinical & Experimental Allergy*, 51(9), 1107–1120. <https://doi.org/10.1111/cea.13997>
- Naik, S., Haldar, S. N., Soneja, M., Mundadan, N. G., Garg, P., Mittal, A., Desai, D., Trilangi, P. K., Chakraborty, S., Begam, N. N., Bhattacharya, B., Maher, G., Mahishi, N., Rajanna, C., Kumar, S. S., Arunan, B., Kirtana, J., Gupta, A., Patidar, D., & Kodan, P. (2021). Post COVID-19 sequelae: A prospective observational study from Northern India. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 15(5), 254–260. <https://doi.org/10.5582/ddt.2021.01093>
- Nehme, M., Braillard, O., Chappuis, F., Courvoisier, D. S., & Guessous, I. (2021). Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting. *Annals of Internal Medicine*, 174(9), 1252–1260. <https://doi.org/10.7326/m21-0878>
- OMS. (2022). *Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde*. Acessado em 15 de maio de 2022, de <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
- Orrù, G., Bertelloni, D., Diolaiuti, F., Mucci, F., Di Giuseppe, M., Biella, M., Gemignani, A., Ciacchini, R., & Conversano, C. (2021). Long-COVID Syndrome? A Study on the Persistence of Neurological, Psychological and Physiological Symptoms. *Healthcare*, 9(5), 575. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050575>
- Pérez-González, A., Araújo-Ameijeiras, A., Fernández-Villar, A., Crespo, M., & Poveda, E. (2022). Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain, a prospective cohort study. *Scientific Reports*, 12(1), 3369. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07414-x>
- Pinho, J. R. R., Oliveira, K. G. de, Sitnik, R., Maluf, M. M., Rodrigues, P. H. S., Santana, R. A. F., Welter, E. R., & Irony, O. (2021). Long term persistence of coronavirus SARS-CoV-2 infection. *Einstein (São Paulo)*, 19. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021rc6369
- Rank, A., Tzortzini, A., Kling, E., Schmid, C., Claus, R., Löll, E., Burger, R., Römmele, C., Dhillon, C., Müller, K., Girtl, P., Hoffmann, R., Grützner, S., & Dennehy, K. M. (2021). One Year after Mild COVID-19: The Majority of Patients Maintain Specific Immunity, But One in Four Still Suffer from Long-Term Symptoms. *Journal of Clinical Medicine*, 10(15), 3305. <https://doi.org/10.3390/jcm10153305>
- Rass, V., Beer, R., Schiefecker, A. J., Lindner, A., Kofler, M., Ianos, B., Mahlknecht, P., Heim, B., Peball, M., Carbone, F., Limmert, V., Kindl, P., Putnina, L., Fava, E., Sahanic, S., Sonnweber, T., Löscher, W. N., Wanschitz, J. V., Zamarian, L., & Djamshidian, A. (2022). Neurological outcomes one year after COVID-19 diagnosis: a prospective longitudinal cohort study. *European Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1111/ene.15307>
- Raveendran, A. V., Jayadevan, R., & Sashidharan, S. (2021). Long COVID: An overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(3), 869–875. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>
- Rivera-Izquierdo, M., Láinez-Ramos-Bossini, A. J., de Alba, I. G.-F., Ortiz-González-Serna, R., Serrano-Ortiz, Á., Fernández-Martínez, N. F., Ruiz-Montero, R., & Cervilla, J. A. (2022). Long COVID 12 months after discharge: persistent symptoms in patients hospitalised due to COVID-19 and patients hospitalised due to other causes-a multicentre cohort study. *BMC Medicine*, 20(1), 92. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02292-6>
- Sarti, T. D., Lazarini, W. S., Fontenelle, L. F., & Almeida, A. P. S. C. (2020). Qual o papel da Atenção Primária à Saúde diante da pandemia provocada pela COVID-19? *Epidemiologia E Serviços de Saúde*, 29(0). <https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000200024>
- Scherlinger, M., Felten, R., Gallais, F., Nazon, C., Chatelus, E., Pijnenburg, L., Mengin, A., Gras, A., Vidailhet, P., Arnould-Michel, R., Bibi-Triki, S., Carapito, R., Trouillet-Assant, S., Perret, M., Belot, A., Bahram, S., Arnaud, L., Gottenberg, J.-E., Fafi-Kremer, S., & Sibilia, J. (2021). Refining “Long-COVID” by a Prospective Multimodal Evaluation of Patients with Long-Term Symptoms Attributed to SARS-CoV-2 Infection. *Infectious Diseases and Therapy*, 10(3), 1747–1763.
- Seang, S., Itani, O., Monsel, G., Abdi, B., Marcelin, A. G., Valantin, M. A., Palich, R., Fayçal, A., Pourcher, V., Katlama, C., & Tubiana, R. (2022). Long COVID-19 symptoms: Clinical characteristics and recovery rate among non-severe outpatients over a six-month follow-up. *Infectious Diseases Now*. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2022.02.005>
- Stefano, G. B. (2021). Historical Insight into Infections and Disorders Associated with Neurological and Psychiatric Sequelae Similar to Long COVID. *Medical Science Monitor*, 27. <https://doi.org/10.12659/msm.931447>

Complicações crônicas pós-COVID-19: uma revisão integrativa

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*, 1-7.
<https://doi.org/10.1007/s00408-021-00423-z>

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.

Tumlinson, A., Altman, W., Glaudemans, J., Gleckman, H., & Grabowski, D. C. (2020). Post-Acute Care Preparedness in a COVID -19 World. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(6), 1150-1154.
<https://doi.org/10.1111/jgs.16519>

World Health Organization. (2022). *WHO COVID-19 dashboard*. World Health Organization.
<https://covid19.who.int/>

WHO. (2021). *Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization*. Acessado em 15 de maio de 2022, de <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey=>

Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., & Al-Aly, Z. (2022). Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*, 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>

Zayet, S., Zahra, H., Royer, P.-Y., Tipirdamaz, C., Mercier, J., Gendrin, V., Lepiller, Q., Marty-Quinternet, S., Osman, M., Belfeki, N., Toko, L., Garnier, P., Pierron, A., Plantin, J., Messin, L., Villemain, M., Bouiller, K., & Klopfenstein, T. (2021). Post-COVID-19 Syndrome: Nine Months after SARS-CoV-2 Infection in a Cohort of 354 Patients: Data from the First Wave of COVID-19 in Nord Franche-Comté Hospital, France. *Microorganisms*, 9(8), 1719.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms9081719>

Zhang, X., Wang, F., Shen, Y., Zhang, X., Cen, Y., Wang, B., Zhao, S., Zhou, Y., Hu, B., Wang, M., Liu, Y., Miao, H., Jones, P., Ma, X., He, Y., Cao, G., Cheng, L., & Li, L. (2021). Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year After Discharge From Hospitals in Wuhan, China. *JAMA Network Open*, 4(9), e2127403.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.27403>

Zuschlag, D., Grandt, D., Custodis, F., Braun, C., & Häuser, W. (2022). Spontaneously reported persistent symptoms related to coronavirus disease 2019 one year after hospital discharge. *Der Schmerz*.
<https://doi.org/10.1007/s00482-022-00626-0>

Received: 31 November 2022 | **Accepted:** 2 February 2023 | **Published:** 17 April 2023



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.