



SEQUELAS DA COVID-19: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

ARTIGO DE REVISÃO

LOPES, Luiz Thiago Oliveira¹, OLIVEIRA, Marcelus de Andrade², GONÇALVES, Willian Guilherme Lobato³, DAHER, Donizete Vago⁴, BRITO, Irma da Silva⁵, DENDASCK, Carla Viana⁶, DIAS, Cláudio Alberto Gellis de Mattos⁷, FECURY, Amanda Alves⁸, ARAÚJO, Maria Helena Mendonça de⁹

LOPES, Luiz Thiago Oliveira. *et al.* **Sequelas da COVID-19: revisão integrativa da literatura**. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano. 08, Ed. 08, Vol. 01, pp. 68-87. Agosto de 2023. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/sequelas-da-covid-19>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/sequelas-da-covid-19

RESUMO

A grande afinidade entre a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2 e o receptor para enzima conversora de angiotensina 2 é postulada como um dos principais motivos para a grande taxa de transmissão viral, que levou a OMS a declarar a COVID-19 como uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional, bem como adotar medidas de contenção da disseminação viral. Além disso, graças ao mecanismo fisiopatológico do vírus, percebe-se, de forma geral, sintomas inespecíficos, evolução atípica, principalmente em idosos e imunodeprimidos, e uma progressão mais rápida e letal. De igual modo, com o avanço no conhecimento da história natural da infecção pelo vírus, foram constatados sintomas persistentes e/ou sequelas que causam disfunções orgânicas e impactam negativamente na qualidade de vida dos pacientes. Diante disso, o objetivo do artigo foi apresentar uma revisão integrativa sobre as principais sequelas da COVID-19 nos anos de 2021 e 2022. Para tanto, foram pesquisados artigos completos nas bases de dados de pesquisa *Scientific Electronic Library Online*, Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed, nas línguas português e inglês, e empregada a metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), sendo selecionados 14 artigos. Entre os resultados destacam-se: a fisiopatogênese da COVID-19 persistente é baseada na teoria de fenômenos imunes secundários à infecção, resposta imunológica anormal e presença de vírus em locais imunologicamente privilegiados; fadiga, dispneia, comprometimento cognitivo subjetivo, sequelas neurológicas, doenças inflamatórias do sistema nervoso central e disfunção olfativa pós viral são complicações prevalentes; evidências de relação causal entre a COVID-19 e a tireoidite subaguda foram apresentadas; foi demonstrado um maior número de complicações e internações em pacientes com deficiência de vitamina D; bem como a presença de



sintomas neuropsiquiátricos na população de profissionais de saúde. Em conclusão, foi constatada a escassez de trabalhos versando diretamente sobre sequelas da COVID-19, tornando-se necessário o aprofundamento dessas pesquisas visando a criação de protocolos mais específicos para diagnósticos.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, COVID-19, Sequelas e Reabilitação, Síndrome pós-COVID-19.

1. INTRODUÇÃO

Os vírus dependem da infraestrutura e metabolismo da célula hospedeira em todo o seu ciclo de replicação, em particular do citoesqueleto e da membrana celular (CORTINES, 2019). Utilizam, em maior ou menor grau, o sistema de síntese das células que leva a transferência do genoma viral para outras. Os vírus são compostos, pelo menos, do genoma de ácido nucléico RNA ou DNA e uma cobertura de proteínas. Muitos deles possuem uma membrana externa adicional denominada envelope (ANDINO, 2017; MAERTENS, 2022).

A transmissão viral ocorre de maneira indireta, a partir do contato com secreções/excreção de algum animal infectado, ou direta por meio de vetores mecânicos ou biológicos. Existe, porém, a chamada transmissão vertical (colostro, perinatal ou transplacentária) da mãe para a prole. As demais formas são chamadas de transmissão horizontal (ANDINO, 2017; LI, 2022).

O processo de reprodução dos vírus envolve mecanismos de adesão, penetração e desnudamento viral; síntese de poliproteínas, replicação genômica, montagem e exocitose de novos vírions (DE ALMEIDA *et al.*, 2020).

Em relação ao vírus SARS- CoV-2, o ciclo replicativo tem início com a interação da glicoproteína S, que está localizada no envelope viral, com o receptor celular da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) presente na superfície da célula alvo. Essa interação é responsável pelo tropismo do vírus pela célula hospedeira, levando-o à sua adesão (DE ALMEIDA *et al.*, 2020; LAMERS, 2022).

Com base em evidências, postula-se que a infecção por SARS-CoV-2 pode começar pelo trato respiratório superior, como por exemplo, o epitélio nasal. Assim, as vias de



endocitose, às quais se associam as etapas de adesão e penetração viral, dependerão da expressão de proteínas endocíticas, como a GTPase (abundante no epitélio nasal) e proteínas envolvidas na macropinocitose (presente nos pneumócitos) (LAMERS, 2022; GONZALEZ *et al.*, 2023).

Pode-se classificar o SARS-CoV-2 como um vírus pertencente à família Coronaviridae e do grupo dos betacoronavírus como MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) e SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), sendo responsável por provocar uma doença de caráter respiratório agudo denominada de COVID-19 (OMS, 2022).

Dada a disseminação generalizada da ECA2 em múltiplos órgãos, tem-se um possível motivo para a grande taxa de transmissão do SARS-CoV-2, que se espalhou por quase todos os continentes levando a declaração da Organização Mundial de Saúde (OMS) de Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (PHEIC) em 30 de janeiro de 2020 (YESUDHAS *et al.*, 2021).

A partir desse ponto, foi vista a necessidade de adesão a medidas de contenção da disseminação viral. Assim, as principais formas adotadas foram o distanciamento pessoal de pelo menos um metro, a utilização de máscaras de proteção individual e o isolamento de pessoas infectadas. Além disso, a OMS divulga em seu site oficial regras básicas a serem seguidas para evitar o contágio, evidenciando outros pontos como: evitar locais fechados e com grandes aglomerações, higiene das mãos com água e sabão ou álcool associado a evitar tocar olhos, boca e nariz (OMS, 2022).

De acordo com o mecanismo fisiopatológico citado, é possível perceber que os sintomas apresentados são resultado de um processo inflamatório que acomete o endotélio de diversos órgãos. A liberação exagerada de citocinas pró inflamatórias como as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e interferon- α (TNF- α) gera danos as funções endoteliais, acarretando trombose, extravasamento de líquido e perda da barreira endotelial pulmonar, hepática, renal, cardíaca e do sistema nervoso central (LIBBY, 2020).



A maioria dos infectados terão apresentações leves da doença, com sintomas como febre, mal-estar, dispneia leve, fadiga, mialgia, tosse, dor de garganta, dor de cabeça, congestão nasal, diarreia, náuseas e vômitos. Por outro lado, pacientes frágeis, como imunossuprimidos e idosos, podem ter uma condição atípica com uma evolução rápida e grave, o que pode causar a morte. Dessa forma, os principais sintomas são característicos de uma Síndrome Gripal (SG), porém, quando ocorre uma evolução para uma síndrome grave é denominada Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), caracterizada por dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente ou cianose em lábios e rosto (ISER *et al.*, 2020).

Com o avanço no conhecimento da história natural da infecção pelo SARS-CoV-2, estão sendo percebidas sequelas de acometimento sistêmico que são caracterizadas como as modificações no funcionamento e/ou forma das células e/ou órgãos que causam disfunções permanentes ou não no indivíduo (CHAVES *et al.*, 2021).

Nesse caminho, já foram constatadas sequelas no sistema nervoso central (SNC), manifestadas na forma de mudanças de comportamento, anosmia e aumento da ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC). No sistema cardiovascular há relatos de lesão cardíaca aguda, miocardite, inflamação vascular, arritmias, além da elevação de enzimas cardíacas associadas à resposta inflamatória sistêmica ou localizada em placa arterial. No fígado, pode ocorrer insuficiência hepática e esteatose microvascular. Nos rins, possibilidade de necrose tubular e insuficiência renal. Distúrbios de coagulação, como alterações trombóticas, aumento na probabilidade da forma grave de trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada também podem ser encontrados (CAMPOS *et al.*, 2020).

O estudo da infecção pós fase aguda tem indicado que os sintomas persistentes e/ou sequelas podem se manifestar de forma diferente, de acordo com a gravidade do quadro agudo, apresentando diferença entre pacientes que foram internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e fora da UTI (ALBU *et al.*, 2021).



2. OBJETIVO

Apresentar uma revisão integrativa da literatura, referente aos anos 2021 e 2022, sobre as principais sequelas da COVID-19.

3. MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura sobre as sequelas da COVID-19, nas bases de dados de pesquisa *Scientific Electronic Library Online – SciELO*, Biblioteca Virtual em Saúde-BVS e PubMed. Para isso, em um primeiro momento, no dia 19 de outubro de 2022, foram utilizados os descritores em saúde “SARS-CoV-2”, “COVID-19” e “Sequelas e Reabilitação”, unidos pelo conector lógico “AND”. Além disso, foram aplicados filtros de tempo, fixando o período das publicações entre 2021 e 2022; de língua, para publicações em português e inglês; e tipo de estudo, com o qual selecionou-se artigos de “Revisão Sistemática”, “Estudo de Prevalência” e “Pesquisa Qualitativa”.

Ao final dessas etapas, foram obtidos 23 artigos na BVS, 03 artigos na PubMed e 01 artigo na SciELO. Por último, procedeu-se uma etapa de seleção dos artigos tendo como critérios de inclusão artigos disponíveis na íntegra e que correspondessem aos objetivos da pesquisa e de exclusão os artigos incompletos ou que não atendiam ao objetivo. Dessa forma, restaram 06 artigos na BVS, e 01 na SciELO.

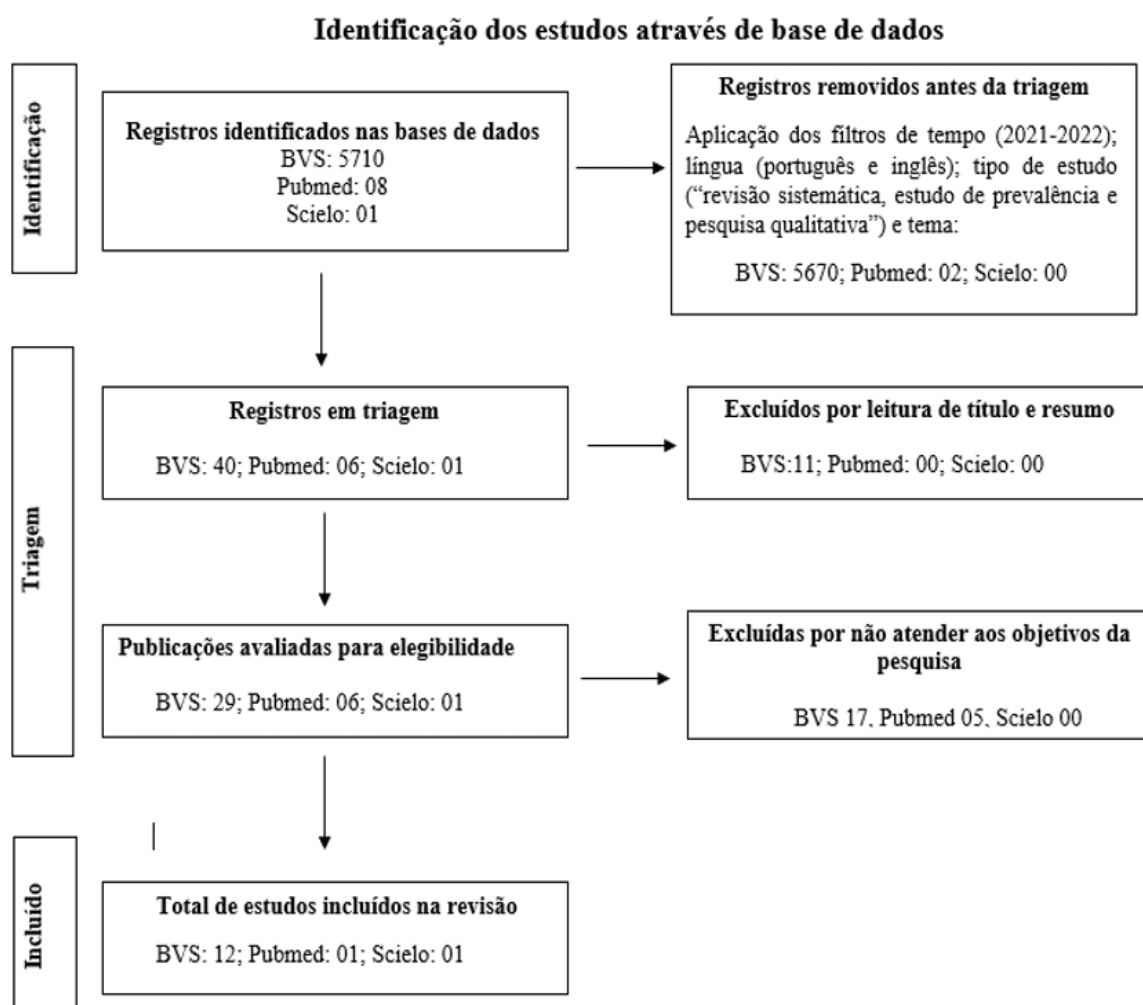
Em uma segunda etapa, no dia 8 de dezembro de 2022, foi feita uma nova pesquisa, dessa feita utilizando o descritor “Síndrome pós-COVID-19”, repetindo-se todos os passos anteriormente descritos. Ao final dessa etapa, foram acrescentados 06 artigos na BVS e 01 na PubMed, totalizando o espaço amostral da revisão integrativa de 14 artigos.

Por último, em 28 de dezembro de 2022, com o objetivo de melhor sistematizar a escolha dos artigos para esta revisão, foi empregada a metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Tal metodologia fornece um fluxograma (Figura 1) em três etapas: “Identificação”,

“Triagem” e “Incluídos”, onde em cada uma delas fica registrado o número de artigos excluídos, em cada base de dados, e os que continuarão para a etapa subsequente de análise até o quantitativo final que será utilizado na revisão.

Na etapa “Identificação” foram aplicados os filtros de tempo, língua, tipo de estudo e tema. Na “Triagem” foram excluídas publicações após leitura do título e resumo e, após leitura do texto completo, publicações que não atendiam aos objetivos da pesquisa. A etapa “Incluídos”, consolida o número total de artigos, em cada base de dados, a serem trabalhados na revisão (MOHER *et al.*, 2009).

Figura 1: Fluxograma PRISMA, da pesquisa feita em 19 de outubro de 2022 e 08 de dezembro de 2022



Fonte: autores, 2022.



4. RESULTADOS

Os principais resultados relacionados a fisiopatogênese da COVID-19 persistente são baseados na teoria de fenômenos imunológicos secundários à infecção, resposta imunológica anormal e presença de vírus em locais imunologicamente privilegiados.

As complicações prevalentes foram fadiga, dispneia, comprometimento cognitivo subjetivo, sequelas neurológicas, disfunção olfativa pós virais (PVOD), doenças inflamatórias do SNC (encefalite, meningoencefalite ou encefalomielite) com apresentações clínicas diferentes de suas formas clássicas e, sintomas de ansiedade, insônia e depressão na população de profissionais de saúde.

Somando-se a isso, encontrou-se evidências de relação causal entre COVID-19 e a tireoidite subaguda (SAT). Além disso, o SARS-CoV-2 demonstra indícios de possuir capacidade de desencadear um maior número de complicações e internações em pacientes com deficiência de vitamina D. Tais achados foram sintetizados na Tabela 01 em conjunto com os métodos e conclusões obtidos nos artigos selecionados para esta revisão.

Tabela1. Síntese dos resultados encontrados nos artigos selecionados nos anos de 2021 e 2022

AUTOR, ANO	TIPO DE MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSÃO
MARTÍN-GARRIDO, 2022	Revisão sistemática	Meta-análise com 47.910 pacientes, incluiu 15 publicações até 01/01/2021. Detectados 55 efeitos de longo prazo: 80% (95% CI: 65-92%) dos infectados desenvolveram um ou mais sintomas de longo prazo: fadiga (58%), dor de cabeça (44%), dificuldade de atenção (27%), perda de cabelo (25%) e dispneia (24%).	A qualidade da evidência dos estudos incluídos nesta revisão é baixa, com elevado risco de viés e extensa heterogeneidade em termos de prevalência da doença. Além disso, sua validade externa é muito limitada, sem grupos de controle e estudos limitados incluindo crianças. Há necessidade de realizar novos estudos de coorte prospectivos controlados que incluam diferentes populações e contextos de risco.



ALBU et al., 2021	Estudo Observacional Transversal de Centro Único	Pacientes com fadiga (86,6%), dispneia (66,7%), comprometimento cognitivo subjetivo (46,7%) e sequelas neurológicas (33,3%). Pós-UTI apresentaram sequelas de miopatia e polineuropatia da doença crítica, acidente vascular cerebral e encefalopatia e menor capacidade vital forçada em comparação com pacientes não internados na UTI. Comprometimento cognitivo em 63,3% dos pacientes.	A variabilidade do comprometimento físico e neuropsicológico pós-COVID19 requer um processo de triagem complexa para pacientes de UTI e fora da UTI. O alto impacto dos sintomas persistentes nas atividades de vida diária e na qualidade de vida indica a necessidade de reabilitação.
KOZATO et al., 2021	Relato de Caso	Sintomas de insuficiência respiratória antes de desenvolver sintomas psicóticos (pensamentos paranoides com alucinações auditivas e táteis).	O Caso demonstra a importância da identificação precoce e tratamento de complicações neuropsiquiátricas decorrentes da COVID-19 dentro de um ambiente hospitalar. Há necessidade de pesquisas nessa área para auxiliar na prevenção e tratamento dessas complicações.
FONTES et al., 2022	Consulta telefônica a 99 sobreviventes. Aplicado os questionários: EuroQol Five-Dimensional Five-Level e World Health Disability Assessment Schedule 2.0 - 12 itens.	População estudada com média de idade de 63 anos. A média da Escala Visual Analógica da EuroQol foi de 65%, sendo que apenas 35,3% dos sobreviventes não apresentaram ou tiveram problemas para realizar suas atividades habituais. O World Health Disability Assessment Schedule 2.0 - 12 itens, mostrou incapacidade marcada em retomar o trabalho habitual ou atividades comunitárias e na mobilidade.	O uso de ambas as ferramentas sugeriu que o estado de saúde dos sobreviventes seria pior do que a sua percepção. A identificação precoce de sequelas pode ajudar a definir fluxos e prioridades para a reabilitação e reinserção após a COVID-19 grave.
CÉNAT et al., 2021	Meta-análise	A maioria dos estudos foi realizada na China ($k = 45$) e na população em geral ($k = 41$), o restante foi em outros países e em profissionais da saúde, respectivamente. Os dados permitiram comparações entre a população geral e profissionais de saúde para todos os sintomas de saúde mental e para comparações entre gêneros (masculino e feminino) e regiões geográficas (China e	Os resultados sugerem que as consequências de curto prazo para a saúde mental na COVID-19 são igualmente altas nos países afetados e em todos os gêneros. No entanto, relatos de insônia são significativamente maiores entre profissionais de saúde do que na população em geral.



		<p>outros países) para depressão e ansiedade. A prevalência de depressão (15,97%), ansiedade (15,15%), insônia (23,87%), transtorno de estresse pós-traumático (21,94%), sofrimento psíquico (13,29%). As diferenças entre os grupos foram encontradas apenas em profissionais de saúde ($z = 2,69$, $p < 0,05$) que apresentaram maior prevalência de insônia do que outros.</p>	
SOUSA et al., 2022	Revisão Sistemática da Literatura	<p>A prevalência de sequelas foram: depressão (27,5%), ansiedade e insônia (35,8%) e estresse (51,9%). Em três dos estudos incluídos, os profissionais de saúde relataram estresse pós-traumático, somatização e sintomas obsessivo-compulsivos.</p>	<p>A pandemia da COVID-19 apresenta um impacto psicológico significativo nos profissionais de saúde, assumindo importantes prevalências de depressão, ansiedade, insônia e estresse.</p>
ALEMANNO et al., 2021	Estudo transversal, quantitativo com aplicação de questionário	<p>Dos 87 pacientes, 80% apresentavam déficits neuropsicológicos e 40% depressão leve a moderada. Acometimento de funções visuoespaciais/executivas, nomeação, memória de curto e longo prazo, abstração e orientação foram evidenciados. As deficiências cognitivas correlacionaram-se com a idade dos pacientes.</p>	<p>Pacientes com comprometimentos funcionais graves apresentavam déficits cognitivos e emocionais importantes que estão relacionados, principalmente, ao envelhecimento. Esses achados devem ser integrados para a correta assistência neuropsiquiátrica de pacientes com COVID-19 na fase subaguda da doença e mostram a necessidade de suporte psicológico e tratamento de longo prazo para pacientes pós-COVID-19.</p>
ZAMANI et al., 2022	Revisão sistemática	<p>26 pacientes foram diagnosticados com meningoencefalite. Rigidez de nuca e fotofobia foram descritas em 4 pacientes. O declínio da consciência foi o achado clínico mais comum, incluindo 6 casos de recuperação tardia da consciência pós-sedação. Foram encontrados 11 casos de leucoencefalite hemorrágica aguda, com crises convulsivas e disautonomia associados. 12 pacientes foram diagnosticados com encefalite necrotizante</p>	<p>Nossas evidências agrupadas sugerem que a encefalite relacionada à Covid-19 se apresenta com uma apresentação tardia principalmente de sintomas psiquiátricos, de consciência, motores e/ou cranianos.</p> <p>Cefalopatias agudas desmielinizantes, hemorrágicas ou necrotizantes são frequentemente relatadas em adultos com Covid-19 e</p>



		<p>aguda, incluindo 5 casos com hemorragia. Um total de 49 estudos relatou 109 pacientes com encefalite no contexto da infecção por SARS-CoV-2. Do total de 109 pacientes, 12 casos com encefalite eram suspeitos de encefalite autoimune, onde 7 foram confirmados. Distúrbios cognitivos, psiquiátricos, de consciência e motores foram as apresentações neurológicas mais frequentes, seguidas por déficit de nervos cranianos e convulsões.</p>	<p>devem ser consideradas na abordagem de pacientes neuro Covid.</p> <p>É crucial desenvolver diretrizes e considerações abrangentes para abordar a neuroinflamação no contexto da Covid-19, rastreando e avaliando em pacientes recuperados em meses e anos após a infecção.</p>
ZELADA-RIOS et al., 2021	Revisão Sistemática e Relato de Caso	<p>Sete casos (77,8%) com encefalomielite aguda disseminada moderada/grave. Outros achados neurológicos foram sinais piramidais (44,4%), sinais do tronco cerebral (11,1%), sinais cerebelares (22,2%), convulsões (33,3%) e comprometimento de nervos periféricos (11,1%).</p> <p>Nos adultos, 73,68% eram homens (14 casos). O número médio de dias desde a infecção por COVID-19 até o diagnóstico de ADEM foi de 23,2 dias (4 a 60 dias). Em relação aos sintomas de COVID-19, 66,7% foram graves, 22,2% leves e 11,1% assintomáticos.</p>	<p>A apresentação clínica e de neuroimagem da ADEM foi semelhante aos relatórios pré-COVID-19, mas com casos graves mais frequentes e algumas mudanças demográficas devido à influência da epidemiologia do COVID 19 (idosos e homens). Não foi encontrada associação entre a gravidade da COVID-19 e a gravidade da ADEM na hospitalização. A taxa de recuperação foi muito baixa em adultos, mas alta em crianças.</p>
MANZANO et al., 2021	Revisão sistemática	<p>Quarenta e seis pacientes (28 homens, idade mediana de 49,5 anos, 1/3 >50 anos) foram analisados, derivados de 26 relatos de casos ou séries provenientes de 8 países juntamente com 4 casos de pacientes dos arquivos hospitalares dos autores. A infecção por COVID-19 foi confirmada laboratorialmente em 91% dos casos, e a gravidade da infecção exigiu cuidados intensivos em 67%. ADEM ocorreu em 31 casos, enquanto AHLE ocorreu em 15.</p>	<p>Em contraste com os casos de ADEM e AHLE da era pré-pandêmica, os relatos pós-COVID-19 geralmente apresentavam idade avançada no início, infecção antecedente grave, alta de hemorragia na neuroimagem, acometimentos neurológicos e alta taxa de mortalidade. Os resultados são limitados por relatórios não padronizados de casos, informações de acompanhamento truncadas e viés de publicação presumido.</p>
WANG et al., 2022	Revisão sistemática	<p>Um total de 48 pacientes com COVID-19 diagnosticados com ADEM/AHLE foram usados para análises dos 37 relatos de casos</p>	<p>Em conclusão foi mostrado o quadro clínico da ADEM associada a COVID-19 e, revelou-se que essa</p>



		e séries de casos publicados entre 1º de dezembro de 2019 e 5 de junho de 2020.	associação é rara. SARS-CoV-2 - ADEM parece compartilhar a maioria dos sintomas do ADEM clássico, com discrepâncias moderadas.
ZHANG et al., 2021	Revisão Sistemática e Meta Análise	Como a disfunção olfativa pós-viral é a causa mais comum de distúrbios do olfato e como os coronavírus são um dos muitos patógenos, é razoável considerar os distúrbios do olfato na COVID-19 como uma classificação de DOPV.	O estudo tentou fornecer evidências para comprovar a eficácia e segurança do treinamento olfatório em pacientes com distúrbios do olfato relacionados a COVID-19, sendo necessário uma continuação do estudo para tal objetivo.
CHRISTENSEN et al., 2022	Revisão sistemática narrativa curta	Foram encontrados 17 casos de tireoidite subaguda (SAT) associado a COVID-19 em 15 publicações. As características clínicas mais comuns foram: dor e sensibilidade no pescoço (13/17; 82%) e taquicardia (8/17; 47%).	É importante considerar a tireoidite subaguda nos com COVID-19 e solicitar testes de função da tireoide nesse cenário.
AFAGHI et al., 2021	Estudo de coorte retrospectivo	Casos acima de 60 anos tiveram uma probabilidade 6,2 vezes maior de morrer por COVID-19, em comparação com mais jovens. Pacientes homens tinham aproximadamente 2 vezes mais chances de morrer pela doença do que mulheres. O baixo nível de vitamina D, indicou que deficiência de vitamina D tiveram aproximadamente 3,3 vezes maior chance de ir a óbito.	O baixo nível de vitamina D aumentou independentemente o risco de mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19.

Fonte: autores, 2022.

5. DISCUSSÃO

Segundo Martín-Garrido (2022), a COVID-19 persistente ou Síndrome da COVID-19 longa é definida como a presença de sinais e sintomas que continuam ou se desenvolvem após a COVID-19 aguda e é um achado significativo que afeta os diversos órgãos e sistemas do corpo. De acordo com o autor citado, postula-se que a explicação da fisiopatogênese é baseada em três teorias: fenômenos imunológicos



secundários à infecção, resposta imunológica anormal e presença de vírus em locais privilegiados.

Quanto aos fenômenos imunológicos secundários à infecção e a resposta imunológica anormal, tem-se que o termo “tempestade de citocinas” tem sido usado para descrever o alto nível de citocinas inflamatórias presentes em pacientes com a COVID-19 severa. Esse estado inflamatório pode tanto piorar condições pré-existentes quanto causar novas, levando a sequelas da COVID-19 (BRITISH SOCIETY FOR IMMUNOLOGY, 2020).

Quanto a presença de vírus em locais privilegiados, temos que o SARS-CoV-2 pode causar problemas a longo prazo através de danos diretos ao tecido, gerando fibrose, ou através de danos colaterais pelo excesso de inflamação ou consequência de complicações trombóticas (BRITISH SOCIETY FOR IMMUNOLOGY, 2020). Dessa forma, as teorias apontadas sobre a fisiopatogênese vão ao encontro do que foi apresentado por García-Salido (2020).

Martín-Garrido (2022) apresenta que em um grupo com idades entre 17 e 87 anos, os cinco sintomas mais comuns foram fadiga (58%), dor de cabeça (44%), dificuldade de atenção (27%), perda de cabelo (25%) e dispneia (24%). Albu *et al.* (2021), além dos achados encontrados por Martín-Garrido (2022), demonstrou uma maior prevalência de fadiga (86,6%), dispneia (66,7%), comprometimento cognitivo subjetivo (46,7%) e sequelas neurológicas (33,3%) nos pacientes infectados com o vírus da COVID-19.

A sequela mais frequente foi a fadiga, citada tanto por Martín-Garrido (2022) quanto por Albu *et al.* (2021). Têm-se que umas das possíveis explicações seria a gravidade do quadro clínico, a tempestade de citocinas na fase aguda e os medicamentos utilizados, como os corticosteroides (LAM *et al.*, 2009). Outro resultado seria que essa sequela impacta diretamente na qualidade de vida, principalmente por influenciar atividades físicas e cognitivas que são imprescindíveis no cotidiano (CEBAN *et al.*, 2022). Por último, a fadiga é uma das principais influenciadoras para complicações psicológicas, segundo Albu *et al.* (2021).



Quanto aos acometimentos psicológicos, Kozato *et al.* (2021) documentou o caso de um homem sem histórico prévio de qualquer distúrbio psiquiátrico, porém apresentando diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, esteatose hepática não alcoólica, tabagismo e alcoolismo no passado, que após adquirir a infecção por COVID-19 necessitou ficar 8 dias na UTI e desenvolveu quadros de ataques de pânico, insônia, alucinações auditivas e táteis.

Independentemente do gênero, grupo ou região, ocorreu alta prevalência de depressão, ansiedade, insônia e distúrbios psiquiátricos (KULAGA, 2021; FONTES *et al.*, 2022; CÉNAT *et al.*, 2021). Entretanto, sintomas neuropsiquiátricos podem ser desencadeados por diversos microrganismos além da COVID-19.

Segundo Sousa *et al.* (2022), é notória a presença de sintomas isolados ou concomitantes de depressão, ansiedade, insônia, estresse e somatização pós-COVID-19 em profissionais de saúde. Esses dados são apoiados pelo estudo realizado por Pappa *et al.* (2020) em que esses sintomas foram as principais complicações encontradas nesses profissionais durante a pandemia da COVID-19. Dessa forma, essa é uma população particularmente vulnerável aos acometimentos psiquiátricos, por estarem diretamente envolvidos no diagnóstico e manejo de doentes, sendo colocados sob exigências extremas que ameaçam a resiliência profissional.

Na revisão de Alemanno *et al.* (2021), ao investigar o impacto da COVID-19 nas funções cognitivas de pacientes internados e utilizando-se de instrumentos de avaliação neuropsicológica como o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) e Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão (HRSD), foi observada uma correlação entre as deficiências cognitivas e a idade, sendo a gravidade maior nos pacientes mais velhos.

Foram observadas alterações nos domínios visuoespaciais/executivos, nomeação, memória de curto e longo prazo, abstração, orientação, depressão e anosmia, entretanto, segundo Schou *et al.* (2021), não está claro se os déficits cognitivos iniciais estão relacionados aos efeitos a longo prazo da COVID-19.



Quanto as sequelas relacionadas ao SNC, Zamani *et al.* (2022) visou determinar o perfil e os possíveis mecanismos de desencadeamento de doenças inflamatórias no contexto da COVID-19, sendo esses: inflamação imunomediada com migração de agentes inflamatórios para o SNC; síntese intratecal ou sistêmica de autoanticorpos resultantes de mimetismo molecular/hiperatividade imunológica; invasão viral hematogênica direta por ruptura da barreira hematoencefálica; invasão neuronal direta pela via da placa cribiforme/ bulbo ou outros nervos cranianos, tendo esse mecanismo relação direta com o acometimento olfativo.

Esses mecanismos fisiopatológicos explicam os resultados encontrados por Zelada-Rios *et al.* (2021), que descreveu e avaliou qualitativamente a relação entre a Encefalomielite Aguda Disseminada (ADEM) e COVID-19, relacionando o grau de gravidade da infecção com os desfechos. De forma geral, a ADEM clássica tem uma incidência maior em crianças, contudo em casos precedidos por infecção do SARS-COV-2 houve predominância da população adulta.

Essa discrepância seria consequência da menor propensão das crianças à infecção, bem como ao desenvolvimento de doença assintomática ou leve. De toda forma, o percentual de casos pediátricos, 30% do total, sugerem a necessidade de acompanhamento neurológico na avaliação pós-COVID-19 em crianças. Quanto ao público adulto, verificou-se que a média de idade era cerca de 50 anos, quando na ADEM clássica seria entre 33 e 41 anos (Zelada-Rios *et al.*, 2021), tal fato foi explicado pela maior frequência de casos da COVID-19 na população idosa e uma influência da gravidade da infecção no desenvolvimento da ADEM.

Além disso, Manzano *et al.* (2021) encontrou uma relação entre o desenvolvimento de ADEM e Leucoencefalite Hemorrágica Aguda (AHLE) após infecção por SARS-COV-2. Assim, com respeito ao tempo, o desenvolvimento de ADEM e AHLE ocorreu no intervalo de 15 a 30 dias, sendo encefalopatia (confusão, letargia e dificuldade para acordar após a sedação), déficits motores focais, sensoriais focais, de nervos cranianos, cerebelares e de apreensão os principais sinais e sintomas neurológicos.



Dessa forma, evidenciou-se que os casos de ADEM pós-COVID-19 compartilham vários sintomas do modelo clássico, com as seguintes diferenças: início dos sintomas da COVID-19 e da ADEM (25 dias pós-COVID-19 e 7-14 dias na clássica), distribuição etária mais avançada dos pacientes (mediana de 44 anos na pós-COVID-19 e mais comumente em crianças na clássica), menor taxa de recuperação, distribuição das lesões encefálicas mais frequentes na substância branca periventricular e corpo caloso e menor frequência de lesões na substância negra profunda (MANZANO *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2022; ZELADA-RIOS *et al.*, 2021).

Zhang *et al.* (2021) identificou os principais mecanismos de distúrbios do olfato na infecção por SARS-COV-2: a síndrome da fenda olfatória com obstrução da mucosa, síndrome de anosmia pós viral, tempestade de citocinas e comprometimento do sentido pelo dano direto aos neurônios olfativos e/ou comprometimento da percepção no centro do olfato no cérebro. Ademais, sendo o coronavírus um dos muitos patógenos causadores da Disfunção Olfativa Pós Viral (PVOD) e dado o forte impacto da anosmia na qualidade de vida dos pacientes, é necessário estabelecer um protocolo para o seu tratamento, como foi dito também por Chaves *et al.* (2021).

O estudo de Christensen *et al.* (2022) evidenciou a relação causal entre COVID-19 e tireoidite subaguda (SAT). As características clínicas encontradas da SAT foram variadas e gerais, como palpitações, ansiedade, intolerância ao calor, insônia, perda de peso, agitação, menstruação irregular, febre, astenia, tremores, hiperreflexia e bócio. A pouca especificidade do quadro clínico torna difícil o diagnóstico no curso inicial da COVID-19, corroborando com os achados de que 16 dos 17 casos encontrados por Christensen *et al.* (2022) foram diagnosticados em momentos em que o paciente já não portava mais sintomas respiratórios, tão menos a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS). Nesse caso, o mecanismo de como a SAT é desencadeada pelo vírus Sars-Cov-2 ainda não é conhecido.

Por último, Siamak *et al.* (2021) apresentou resultados satisfatórios sobre a relação de níveis baixos de vitamina D e agravamento do quadro de infecção por COVID-19. Nesse estudo foi feita uma divisão dos pacientes nos grupos de deficiência, insuficiência e suficiência de vitamina D. Foi encontrado um número maior de



complicações e tempo de internação nos pacientes com deficiência dessa vitamina. Além disso, 46,8% dos pacientes com deficiência morreram, em comparação com 29,4% dos que eram insuficientes e 5,5% dos que eram suficientes. Esses dados corroboram para o entendimento de que concentrações séricas mais altas de vitamina D estão associadas à redução do risco e da gravidade da COVID-19 (MERCOLA *et al.*, 2020). Entretanto, não ficou comprovado que a deficiência dessa vitamina pode ocorrer como uma seqüela da COVID-19.

6. CONCLUSÃO

As seqüelas da COVID-19 são distúrbios gerados pelo vírus SARS-CoV-2 que permanecem por muito tempo mesmo após a resolução do quadro infeccioso, afetando a vida dos pacientes e seus afazeres cotidianos.

Fadiga e dispnéia foram as seqüelas mais citadas nos trabalhos avaliados. Contudo, outras podem ser evidenciadas, como distúrbios psicológicos e neurológicos. Essa variedade de seqüelas e de gravidade, independentemente de como foi o curso da infecção, demonstram a necessidade de uma avaliação minuciosa dentro de um centro específico de reabilitação.

Além disso, há indícios de que existem fatores que podem agravar a doença e aumentar as chances de complicações, como a deficiência de vitamina D, sendo essa um objeto de análise para próximos estudos.

Diante disso, o desenvolvimento de novas pesquisas científicas são necessárias para especificar as seqüelas e aprofundar o conhecimento sobre elas, entendendo seu comportamento ao longo dos anos. Essa prática deve visar a criação de protocolos efetivos para o diagnóstico de pacientes que adquiriram COVID-19 e ficaram com seqüelas.



REFERÊNCIAS

AFAGHI, Siamak et al. Prevalence and clinical outcomes of vitamin D deficiency in COVID-19 hospitalized patients: a retrospective single-center analysis. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 255, n. 2, p. 127-134, 2021.

ALBU, Sergiu et al. What's going on following acute covid-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program. **NeuroRehabilitation**, v. 48, n. 4, p. 469-480, 2021.

ALEMANNI, Federica et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. **Plos one**, v. 16, n. 2, p. e0246590, 2021.

ANDINO, Raul; DIAMOND, Michael. Editorial overview: Viral pathogenesis: Strategies for virus survival—Acute versus persistent infections. **Current Opinion in Virology**, v. 23, p. v, 2017.

British Society for Immunology. **Long-term immunological health consequences of COVID-19**, 2020 [acesso em 12 junho de 2023]. Disponível em: <https://www.immunology.org/coronavirus/immunology-and-covid-19/report-long-term-immunological-health-consequences-covid-19>

CAMPOS, Mônica Rodrigues et al. Burden of disease from COVID-19 and its acute and chronic complications: reflections on measurement (DALYs) and prospects for the Brazilian Unified National Health System. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020.

CEBAN, Felicia et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Brain, behavior, and immunity**, v. 101, p. 93-135, 2022.

CÉNAT, Jude Mary et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. **Psychiatry research**, v. 295, p. 113599, 2021.

CHAVES, Ieda Bezerra et al. Sequelas do COVID 19 em gustação e olfato: uma breve revisão bibliográfica. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano. 06, Ed. 11, Vol. 01, pp. 150-166. Novembro 2021.

CHRISTENSEN, Jacob et al. Risk factors, treatment, and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. **Internal Medicine Journal**, v. 52, n. 4, p. 522-529, 2022.

CORTINES, Juliana Reis; PREVELIGE JR, Peter. Editorial overview: Virus structure and expression. **Current opinion in virology**, v. 36, p. iii-v, 2019.



DE ALMEIDA, J. O. et al. COVID-19: Fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. **Rev. Virtual Quim.** ISSN, v. 12, n. 6, p. 1464-1497, 2020.

FONTES, Liliana Cristina da Silva Ferreira et al. Impacto da COVID-19 grave na qualidade de vida relacionada com a saúde e a incapacidade: uma perspectiva de follow-up a curto-prazo. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 34, p. 141-146, 2022.

GARCÍA-SALIDO, Alberto. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. In: **Anales de Pediatría. Elsevier Doyma**, 2020. p. 60. e1-60. e7.

GONZALEZ-GARCIA, Pablo et al. From Cell to Symptoms: The Role of SARS-CoV-2 Cytopathic Effects in the Pathogenesis of COVID-19 and Long COVID. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p. 8290, 2023.

ISER, Betine Pinto Moehlecke et al. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

KOZATO, Nana; MISHRA, Monisha; FIRDOSI, Mudasir. New-onset psychosis due to COVID-19. **BMJ Case Reports CP**, v. 14, n. 4, p. e242538, 2021.

KULAGA, Stephanie S.; MILLER, Christopher WT. Viral respiratory infections and psychosis: a review of the literature and the implications of COVID-19. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 127, p. 520-530, 2021.

LAM, Marco Ho-Bun et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. **Archives of internal medicine**, v. 169, n. 22, p. 2142-2147, 2009.

LAMERS, Mart M.; HAAGMANS, Bart L. SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nature reviews microbiology**, v. 20, n. 5, p. 270-284, 2022.

LI, Na; RANA, Tariq M. Regulation of antiviral innate immunity by chemical modification of viral RNA. **Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA**, v. 13, n. 6, p. e1720, 2022.

LIBBY, P. Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. **Eur Heart J**, v. 41, p. 3038-3044, 2020.

MAERTENS, Goedele N.; ENGELMAN, Alan N.; CHEREPANOV, Peter. Structure and function of retroviral integrase. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, n. 1, p. 20-34, 2022.

MANZANO, Giovanna S. et al. **Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: systematic review and meta-synthesis.** *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, v. 8, n. 6, 2021.



MARTÍN-GARRIDO, I.; MEDRANO-ORTEGA, F. J. Beyond acute SARS-CoV-2 infection: A new challenge for Internal Medicine. **Revista Clínica Española (English Edition)**, 2022.

MERCOLA, Joseph; GRANT, William B.; WAGNER, Carol L. Evidence regarding vitamin D and risk of COVID-19 and its severity. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3361, 2020.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Conselhos sobre doença coronavírus (COVID-19) para o público**. 2022 Disponível em: <
https://www.who.int/pt/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiAkMGcBhCSARIsAIW6d0Aq800D4W_6rzawkloiA663gy1wyD9gQgOARMqeG5_zj-ZTgL2CRyAaAu9vEALw_wcB
>. Acesso em: 12 Jan 2023.

PAPPA, Sofia et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. **Brain, behavior, and immunity**, v. 88, p. 901-907, 2020.

SCHOU, Thor Mertz et al. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19—A systematic review. **Brain, behavior, and immunity**, v. 97, p. 328-348, 2021.

SOUSA, Liliana et al. Impacto psicológico da COVID-19 nos profissionais de saúde: revisão sistemática de prevalência. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, 2021.

WANG, Yumin et al. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 3, p. 1071-1092, 2022.

YESUDHAS, Dhanusha; SRIVASTAVA, Ambuj; GROMIHA, M. Michael. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, v. 49, p. 199-213, 2021.

ZAMANI, Raha; POUREMAMALI, Rozhina; REZAEI, Nima. Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. **Reviews in the Neurosciences**, v. 33, n. 4, p. 397-412, 2022.

ZELADA-RÍOS, Laura et al. Acute disseminated encephalomyelitis and COVID-19: A systematic synthesis of worldwide cases. **Journal of Neuroimmunology**, v. 359, p. 577674, 2021.

ZHANG, Yu et al. Smell disorders in COVID-19 patients: role of olfactory training: A protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 100, n. 8, 2021.



Enviado: 19 de maio, 2023.

Aprovado: 21 de junho, 2023.

¹ Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3070-4823>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3498035518296432>. E-mail: llopesfc@gmail.com.

² Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9251-1263>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2490105327753523>. E-mail: marcelusandrade15@hotmail.com.

³ Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP). ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2383-7695>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0973533830971228>. E-mail: Willianglg@gmail.com.

⁴ Enfermeira. Pós-Doutorado em Saúde Pública com dupla titulação pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Enfermagem da UERJ, RJ e pela Escola Superior de Enfermagem de Coimbra, Portugal. Doutorado em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual de Campinas. Mestrado em Educação pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Professora da Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa da Universidade Federal Fluminense. Professora do Programa Acadêmico em Ciências do Cuidado em Saúde da UFF. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6249-0808>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6800822152435035>. E-mail: donidaher@gmail.com.

⁵ Enfermeira. Pós-doutorado pelo Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar: Porto, Portugal. Professora da Escola Superior de Enfermagem de Coimbra Escola Superior de Enfermagem de Coimbra, Portugal. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-4923>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4260250781663255>. E-mail: irmabrito@esenfc.pt.

⁶ Doutorado em Psicologia e Psicanálise Clínica. Doutorado em andamento em Comunicação e Semiótica pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC/SP). Mestrado em Ciências da Religião pela Universidade Presbiteriana Mackenzie. Mestrado em Psicanálise Clínica. Graduação em Ciências Biológicas. Graduação em Teologia. Atua há mais de 15 anos com Metodologia Científica (Método de Pesquisa) na Orientação de Produção Científica de Mestrandos e Doutorandos. Especialista em Pesquisas de Mercado e Pesquisas voltadas a área da Saúde. ORCID: [0000-0003-2952-4337](https://orcid.org/0000-0003-2952-4337). Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2008995647080248>.

⁷ Biólogo. Doutorado e Mestrado em Teoria e Pesquisa do Comportamento pela Universidade Federal do Pará. Docente e Pesquisador do Instituto Federal do Amapá – IFAP e do Programa de Pós-Graduação PROF-EPT. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0840-6307>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8303202339219096>. E-mail: claudio.gellis@ifap.edu.br.

⁸ Biomédica. Doutorado e Mestrado em Doenças Tropicais pela Universidade Federal do Pará. Docente da Universidade Federal do Amapá. Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amapá. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5128-8903>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9314252766209613>. E-mail: amanda@unifap.br.

⁹ Orientadora. Médica, Mestrado em Ensino em Ciências da Saúde. Aluna do Curso de Doutorado em Ciências do Cuidado em Saúde pela Universidade Federal Fluminense, Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa. Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. Docente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), Macapá, Amapá, Brasil. ORCID: Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8427706088023830>. E-mail: ma.helenama@gmail.com.