

Possíveis desfechos de longo prazo da Covid-19: uma revisão sistemática de escopo

Possible long-term outcomes of Covid-19: a systematic scoping review

Rosa Camila Lucchetta¹ , Isabele Held Lemos¹ , Ana Caroline Silva Santos¹ , Helena Hiemisch Lobo Borba² , Aline de Fátima Bonetti³ , Ana Luísa Rodriguez Gini¹ , Layssa Andrade Oliveira³ , Roberto Pontarolo² , Astrid Wiens² , Patricia de Carvalho Mastroianni¹ 

1. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Fármacos e Medicamentos, Araraquara, São Paulo, Brasil. 2. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Departamento de Farmácia, Curitiba, Paraná, Brasil. 3. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Curitiba, Paraná, Brasil.

Resumo

Objetivo: mapear os possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19 no mundo. **Métodos:** em acordo com as recomendações do Joanna Briggs Institute, foi realizada uma revisão sistemática de escopo de estudos experimentais e observacionais com busca nas bases de dados PubMed e Scopus, complementada por busca manual. **Resultados:** de 5.325 registros, 121 atenderam aos critérios de elegibilidade, os quais incluíram 1.638 recuperados da COVID-19. Foram identificados 52 potenciais desfechos de longo prazo da COVID-19, principalmente disfunção olfatória (n=605), disfunção gustativa (n=372), dispneia (n=233) e lesões pulmonares (n=225). Entre os cuidados de longo prazo, destacam-se início de terapia medicamentosa, terapia de substituição renal e amputação. **Conclusão:** foram mapeados 52 possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19 e recomendações de continuação de cuidados, que variaram de manifestações leves a graves com duração menor ou igual a um mês e maior que um mês.

Palavras-chave: COVID-19; Saúde Pública; Infecções por Coronavírus; Avaliação de Resultados em Cuidados de Saúde; Assistência de Longa Duração.

Abstract

Objective: to map these possible long-term outcomes of COVID-19 worldwide. **Methods:** In accordance with the recommendations of the Joanna Briggs Institute, a systematic scoping review of experimental and observational studies was carried out with a search in PubMed and Scopus databases, complemented by manual search. **Results:** Of 5,325 records, 121 met eligibility criteria, which included 1,638 recovered from COVID-19. Fifty-two (52) potential long-term outcomes of COVID-19 were identified, mainly olfactory dysfunction (n=605), taste dysfunction (n=372), dyspnea (n=233) and lung injuries (n=225). Long-term care included initiation of drug therapy, renal replacement therapy and amputation. **Conclusion:** Fifty-two (52) possible long-term outcomes of COVID-19 and recommendations for continued care were mapped, ranging from mild to severe manifestations lasting less than or equal to one month and greater than one month.

Keywords: COVID-19. Public Health; Coronavirus Infections; Outcome Assessment; Health Care; Long-Term Care.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma infecção pandêmica causada pelo SARS-CoV-2.¹ Em abril de 2021, o número de pessoas infectadas pela COVID-19 no mundo atingiu valores de 130 milhões, dos quais 2,8 milhões morreram. O Brasil possui um total de infectados de, aproximadamente, 13 milhões, e 328 mil morreram por complicações da doença.² Dessa forma, cerca de 98% dos infectados se recuperam da COVID-19 e podem compor uma nova estatística relevante para a saúde pública, a dos indivíduos que podem apresentar desfechos de longo prazo relacionados à COVID-19.

Estima-se que até 87% dos recuperados da COVID-19 apresentam sinais e sintomas típicos da fase aguda da doença (e.g., tosse, fadiga, dispneia, dores de cabeça, nas articulações e no peito) por até 60 dias do início dos sintomas,³ e desfechos neurológicos, respiratórios, imunológicos, cardiovasculares, cutâneos e gastrointestinais.⁴⁻¹⁰

Apesar de sua relevância para o tema, muitas revisões sobre

o tema possuem abordagem não sistemática^{10,11} ou excluíram relatos, séries de casos ou estudos com menos de 100 participantes,¹² que são importantes fontes de informação para caracterizar uma nova doença e suas complicações incidentes. Revisões sistemáticas de escopo são recomendadas quando se deseja mapear a evidência sobre o assunto por meio de questões amplas, em que ainda não se conhecem todos os possíveis desfechos.¹³ Dessa forma, este estudo possuiu como objetivo mapear quais são os possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19 por meio de uma revisão de escopo abrangente.

MÉTODOS

Desenho e registro do protocolo

Esta revisão sistemática de escopo foi realizada de acordo com as recomendações do Joanna Briggs Institute e da colaboração Cochrane^{14,15} e reportada de acordo com PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

Correspondente: Patricia de C. Mastroianni - Rodovia Araraquara - Jaú, km 1, s/n, Araraquara, São Paulo, Brasil - CEP: 14801-902 - Tel: +55 16 3301-6977 e Fax: +55 16 3322-0073/3301-6960 - e-mail: patricia.mastroianni@unesp.br

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 28 Jun 2021; Revisado em: 6 Set 2021; Aceito em: 13 Set 2021

2 Possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19

extension for Scoping Reviews)¹⁶ que se encontra preenchido no Open Science Framework (OSF).¹⁷ O protocolo da presente revisão foi disponibilizado no OSF - <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/XYHEV>.¹⁷

Critérios de elegibilidade

Estudos que atenderam aos seguintes critérios de elegibilidade de acordo com o acrônimo PCC¹⁶ foram incluídos: (P) População: participantes recuperados da COVID-19, sem restrição para sexo, faixa etária, etnia ou presença de comorbidades; (C) Conceito: possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19, independentemente da gravidade e duração; (C) Contexto: estudos conduzidos em qualquer país ou nível de atenção em período de pandemia.

Foram considerados possíveis desfechos de interesse aqueles eventos que os autores sugeriram ou afirmaram tratar-se de um possível desfecho de longo prazo ou ainda que reportaram cuidados de longo prazo (e.g., pós-alta hospitalar). Por se tratar de uma doença nova, em que a maioria dos estudos enfoca o acompanhamento hospitalar do paciente, espera-se que poucos autores afirmem, explicitamente, que se trata de um efeito de longo prazo sem fazer o acompanhamento ambulatorial necessário. Assim, para otimizar a sensibilidade, especificidade e consistência do processo de seleção do estudo, estudos que descreveram explicitamente participantes não recuperados da COVID-19 ou que morreram devido a complicações da doença foram excluídos, uma vez que, nesses casos, não é possível estabelecer uma relação de longo prazo do efeito em relação à recuperação da COVID-19. Além disso, os estudos que descrevem, explicitamente, os eventos adversos à saúde (por exemplo, reação adversa à hidroxicloroquina) também foram excluídos.

Estudos relatados em idioma não romano (por exemplo, russo, chinês) e preprints foram excluídos. Esta revisão considerou estudos primários epidemiológicos descritivos ou analíticos (i.e., relatos e séries de casos, estudos transversais, casos-controle, coortes, semiexperimentais e ensaios clínicos), exceto recordatório de profissionais de saúde que acompanham pacientes (e.g., survey).

Fontes de informação e estratégias de busca

As buscas eletrônicas foram realizadas no PubMed e Scopus, que inclui Medline, fontes de acesso livre, sites científicos e literatura cinzenta, de 2019 (primeiros casos conhecidos da COVID-19) até setembro de 2020 (mês da busca). Busca manual em listas de referências de revisões e estudos incluídos também foram conduzidos. As estratégias de pesquisa completas estão disponíveis no repositório público.¹⁷

Seleção dos estudos

As etapas de triagem, elegibilidade e extração de dados foram realizadas de forma independente e em duplicata. A triagem

dos títulos e resumos dos estudos recuperados objetivou excluir registros irrelevantes e, em uma segunda etapa, os artigos na íntegra foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. As discrepâncias foram resolvidas por meio de reuniões de consenso e consulta a um terceiro pesquisador, quando necessário. O processo de seleção foi realizado na plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>).

Processo e lista de coleta de dados

A extração de dados foi realizada por dois revisores independentes, e os pontos de desacordo foram resolvidos pela opinião de um terceiro investigador. Foram extraídos os seguintes dados: a) características relacionadas ao estudo: tipo de estudo, país (número ou nome), centros (número), descrição do contexto (e.g., hospitalar, ambulatorial), período de análise (mês/mês); b) características relacionadas ao participante: número de participantes, idade média, sexo (proporção) e comorbidades (tipo e quantidade); e c) desfechos de longo prazo (número e nome), duração e recomendações de continuação de cuidado.

Síntese e análise dos dados

Especificamente, os dados quantitativos incluíram resultados baseados em dados de testes estatísticos descritivos e / ou inferenciais. Os resultados estão apresentados de forma narrativa e estatística descritiva, incluindo tabelas para auxiliar na apresentação dos dados, quando apropriado.

Compartilhamento e acessibilidade de dados

Os dados que suportam os resultados deste estudo estão disponíveis abertamente no OSF em <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/XYHEV>.¹⁷

RESULTADOS

Nossa revisão sistemática de escopo identificou 5.325 registros nos bancos de dados eletrônicos após a remoção das duplicatas (figura 1). Destes, 4.447 foram considerados irrelevantes durante a triagem, portanto foram excluídos. Outros 757 registros foram excluídos durante a avaliação de texto completo (Lista dos estudos excluídos na elegibilidade estão disponíveis em OSF como material suplementar).¹⁷

Os 121 registros restantes foram incluídos e constituíram 94 relatos ou séries de casos, 12 coortes retrospectivas, oito coortes prospectivas, seis estudos transversais e um que não reportou seu tipo de estudo. A maioria dos estudos foi realizada nos Estados Unidos (n=43), Itália (n=18), Espanha (n=10), Reino Unido (n=10) e França (n=10). Adicionalmente, a maior parte dos estudos não recebeu financiamento (n=65) e incluiu participantes do âmbito hospitalar (n=107). (A tabela com características dos estudos está disponível no repositório público)¹⁷. Um total de 1.638 participantes foi incluído, apresentando, principalmente, hipertensão arterial (n=208) e

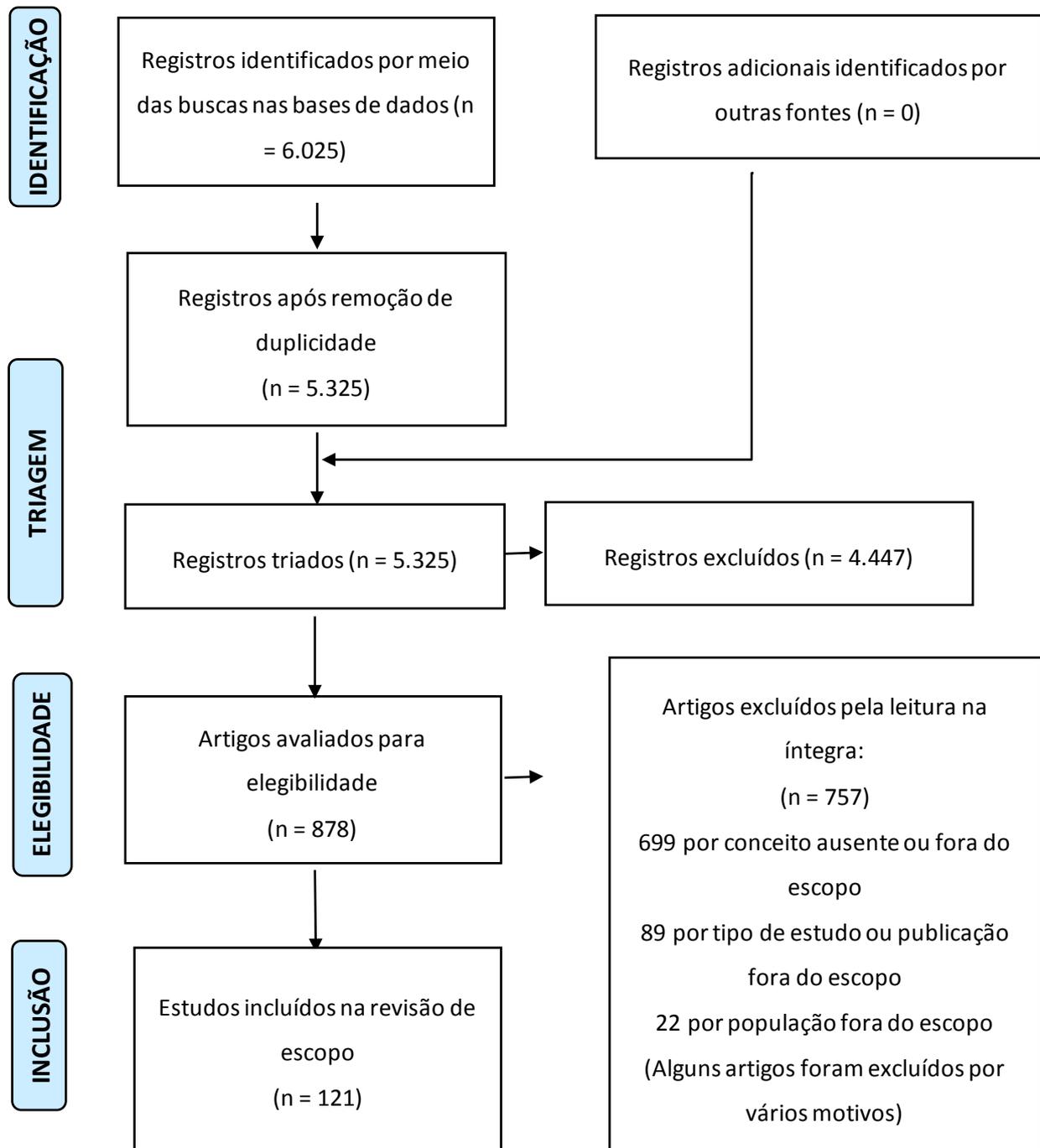
3 Possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19

diabetes mellitus (n=107) como comorbidades (tabela 1).

Foram identificados 52 possíveis desfechos de longo prazo (tabela 2), principalmente disfunção olfatória (n=605 - 36,9%), disfunção gustativa (n=372 - 22,7%), dispneia (n=233 - 14,2%), lesões pulmonares (n=225 - 13,7%), tosse (n=109 - 6,6%) e acidente vascular encefálico (n=107 - 6,5%). Entre as recomendações de continuação de cuidado reportadas, destacam-se a reabilitação de tipo não especificado (n=207), o

oxigênio suplementar (n=161), a tomografia computadorizada (n=151), a terapia medicamentosa nova pós-COVID-19 (n=79), o retorno ao médico (n=78) e a terapia de substituição renal (n=7) e amputação (n=6). Apesar de muitos estudos não terem reportado a duração dos desfechos apresentados pelos participantes (n=766), 472 e 300 participantes apresentaram desfechos com, respectivamente, duração menor ou igual a um mês e maior que um mês.

Figura 1. Processo de seleção dos estudos (adaptado de PRISMA)



4 Possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19

Tabela 1. Descrição das características dos participantes incluídos.

	N de indivíduos (%)
Sexo	
Homem	223 (13,6)
Mulher	199 (12,2)
Não Reportado	1.216 (74,2)
Comorbidades	
Distúrbios cardiovasculares, principalmente hipertensão	312 (19,0)*
Diabetes mellitus	107 (6,5)*
Distúrbios pulmonares, principalmente asma e doença pulmonar obstrutiva crônica	78 (4,6)*
Obesidade	46 (2,8)*
Insuficiência renal crônica	35 (2,1)*
Fumante	20 (1,2)*
Dislipidemia ou hipercolesterolemia	13 (0,8)
Rinite alérgica ou obstrução nasal crônica	10 (0,6)
Tromboembolismo venoso	5 (0,3)*
Câncer	5 (0,3)
Distúrbios imunológicos	3 (0,2)
Transplante de rim	3 (0,2)
Hipotireoidismo	2 (0,1)
Depressão	2 (0,1)
Glaucoma	2 (0,1)
Outras**	17 (1,0)
Sem comorbidades	36 (2,2)
Não Reportado	738 (45,0)
TOTAL	1.638 (100,0)

* 11 estudos não reportaram o número de participantes com essas comorbidades, assim os valores registrados correspondem ao número mínimo de participantes com essas comorbidades considerando o reportado por demais estudos; ** Outras comorbidades mencionadas apenas uma vez: transtorno de uso de álcool, psoríase, doença renal policística autossômica dominante, retardo psicomotor leve, distúrbio neurocognitivo, estrabismo, hipóxia leve, vitiligoquemia, gamopatia monoclonal, bulimia, síndrome da apneia obstrutiva.

Tabela 2. Possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19 segundo número de participantes.

Possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19	N de indivíduos (%)
Disfunção olfatória	605 (36,9)
Disfunção gustativa	372 (22,7)
Dispneia	233 (14,2)
Lesões pulmonares	225 (13,7)
Tosse	109 (6,6)
Acidente vascular encefálico	107 (6,5)
Fadiga	89 (5,4)
Embolia pulmonar	43 (2,6)
Dores de cabeça	40 (2,4)
Tromboses	39 (2,3)

Possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19	N de indivíduos (%)
Mielite	39 (2,3)
Lesão renal aguda	35 (2,1)
Encefalopatias	33 (2,0)
Insuficiência cardíaca	31 (1,8)
Fibrose pulmonar	25 (1,5)
Astenia	22 (1,3)
Isquemia aguda de membro	17 (1,0)
Doença cardíaca inespecífica	16 (1,0)
Sintomas gastrointestinais	15 (0,9)
Dor ardente	10 (0,6)
Ansiedade	9 (0,5)
Déficits cognitivos	8 (0,4)
Síndrome de Guillain-Barré	8 (0,4)
Cardites	3 (0,1)
Síndrome Miller Fisher	2 (0,1)
Depressão	2 (0,1)
Outros*	26 (1,5)
Recomendações de continuação de cuidado	
Reabilitação	207 (12,6)
Oxigênio suplementar	161 (9,8)
Tomografia computadorizada	151 (5,7)
Nova terapia medicamentosa	79 (4,8)
Retorno com médico	78 (4,7)
Terapia de substituição renal	7 (0,4)
Amputação	6 (0,2)
NR**	1001 (61,1)
Duração do possível desfecho de longo prazo***	
≤1 mês	472 (28,8)
>1 mês	400 (24,4)
NR**	766 (29,0)
TOTAL	1.638 (100,0)

* Outros possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19 reportados apenas uma vez: oclusão da artéria central da retina, lesões da mucosa oral, delírio, hemorragia intracerebral, síndrome de vasoconstrição cerebral reversível, microblemas cerebrais associados a doenças críticas, síndrome mioclônica, oftalmoparesia, infarto occipital esquerdo, hemorragia adrenal bilateral, apneia, cianose circumoral, diplopia, leucoencefalite aguda, síndrome piramidal, paralisia leve do nervo esquerdo VI, perda de visão, doença inflamatória multissistêmica, rombencefalite, diabetes mellitus recém-diagnosticada, cetoacidose diabética, astenia, disfunção miocárdica, hipertensão pulmonar, trombose da veia gonadal esquerda, obstrução do intestino delgado de alto grau; ** NR: Não reportado; *** Considerando como período máximo o tempo de análise do estudo.

DISCUSSÃO

Essa revisão de escopo mapeou 52 potenciais desfechos de longo prazo da COVID-19, principalmente, disfunção olfatória e gustativa, dispneia, lesões pulmonares, tosse e acidente vascular encefálico reportadas em grande parte dos estudos incluídos. Assim, ainda que não seja possível estimar a prevalência ou incidência desses desfechos ou afirmar quanto à relação causal

entre COVID-19 e os desfechos de longo prazo, os achados podem contribuir para a avaliação clínica e a elaboração da agenda de pesquisa relacionada ao acompanhamento dos indivíduos recuperados da COVID-19.

Lopez-Leon et al., em revisão sistemática com meta-análise

6 Possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19

(preprint)¹² com busca mais atualizada (1º de janeiro de 2021), identificaram 55 efeitos de longo prazo. A similaridade é apenas numérica, uma vez que, além das diferenças na data da busca e abordagem de síntese, Lopez-Leon et al. excluíram estudos com menos de 100 participantes. Dessa forma, além da diferença entre os desfechos mais reportados na presente revisão e os mais prevalentes na revisão de Lopez-Leon et al. (i.e., fadiga, dor de cabeça, desordem de atenção e perda de cabelo), nossa revisão de escopo identificou potenciais desfechos de longo prazo não reportados nessa meta-análise,¹² como embolia pulmonar, insuficiência cardíaca, isquemia aguda de membro, dor ardente, síndrome de Guillain-Barré e de Miller Fisher.^{10,18,19}

Essa diferença pode ser decorrente da inclusão de relatos e séries de casos que permitiram a identificação de 25 potenciais desfechos não reportados em coortes ou grandes estudos transversais, destacando-se síndrome de Guillain-Barré (n=8 pessoas) e síndrome de Miller-Fisher (n=2). Apesar da importância desses estudos para eventos novos, é importante ter em mente as limitações desse tipo de evidência, tais como ausência de amostragem representativa qualitativa e quantitativa, ausência de uma metodologia adequada para validar associação causal, possível viés de seleção, mensuração e reporte,²⁰ entre outras.

As disfunções olfatória e gustativa foram as condições mais relatadas nos estudos, sendo, também, sintomas comuns iniciais em pacientes com COVID-19.²¹ O mecanismo patogênico subjacente aos distúrbios quimiossensíveis nos pacientes ainda não está esclarecido. Uma das teorias seria que os alvos do vírus podem ser células não neuronais e células-tronco que expressam receptores ACE2,^{22,23} outra teoria especula que tenha envolvimento da infecção das células de sustentação e pericitos vasculares do epitélio e bulbo olfatório.²⁴

A dispneia e a tosse estão altamente correlacionadas com as lesões pulmonares causadas pela COVID-19.^{25,26} Nossos achados mostraram uma proporção de 14,2% e 6,6% dos possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19 identificados, respectivamente, enquanto Lopez-Leon et al. identificaram prevalências de 24% e 19% para dispneia e tosse, respectivamente,¹² o que sugere que sejam desfechos de importante proporção. O vírus pode lesionar os pulmões de três maneiras: síndrome do desconforto respiratório agudo com dano alveolar difuso, oclusão microvascular alveolar trombótica difusa e inflamação das vias aéreas associada ao mediador inflamatório,^{25,26} resultando em desconfortos respiratórios e tosse.

Trejo-Gabriel-Galán reporta que, globalmente, a incidência global de acidente vascular cerebral foi de 2,8%, mas a incidência dos pacientes com infecção respiratória mais grave foi de 5,7%, sugerindo que a incidência desses eventos possa ser maior em indivíduos com COVID-19.²⁷ Em nossa revisão, os acidentes vasculares encefálicos foram um dos possíveis desfechos mais frequentes. Existem diversos mecanismos relatados nos quais o vírus pode causar os danos neurais.²⁸ Um deles seria

por meio das citocinas inflamatórias, que podem promover a ativação das metaloproteinases da matriz e a degradação da matriz extracelular, fornecendo as condições para uma parede vascular fraca e dissecação arterial. (28,29)

Em nossa revisão de escopo, foi considerada a falta de confiança dos profissionais de saúde e pesquisadores envolvidos em afirmar que determinados efeitos poderiam tratar-se de desfechos de longo prazo associados à COVID-19, uma vez que a maioria das hipóteses clínicas surgiu no ambiente hospitalar e não pôde ser confirmada no acompanhamento ambulatorial. Assim, para ampliar a sensibilidade do mapeamento, foram consideradas, também, as recomendações de continuação de cuidado, sendo identificado, por exemplo, início de terapia medicamentosa, terapia de substituição renal e amputação que podem ser sugestivos de surgimento de um problema de saúde novo, lesão renal ou eventos tromboembólicos arteriais periféricos, por exemplo. (30)

Poucos estudos apresentaram a duração dos desfechos de longo prazo, uma vez que não possuíam desenho adequado para isso. Assim, é altamente recomendável a realização de estudos adequadamente desenhados para confirmação da relação causal, identificação dos fatores de risco para desfechos de longo prazo (e.g., gravidade da COVID-19, idade, sexo, comorbidades), bem como caracterização da duração, gravidade, evolução e resposta aos tratamentos. Dimensionar, adequadamente, esse novo problema de saúde pública é fundamental para a elaboração de políticas públicas que atenuem o impacto econômico, clínico e humanístico da COVID-19 nos recuperados e na sociedade.

O principal ponto positivo deste estudo é a abrangência dos critérios de inclusão e a abordagem sistemática. A revisão sistemática de escopo utilizou metodologia recomendada internacionalmente para a condução do estudo; dessa forma, reduzindo o impacto de potenciais vieses de seleção, extração, síntese e análise. No entanto, algumas limitações precisam ser consideradas. Como qualquer busca sistemática, estudos elegíveis podem não ter sido encontrados, e, especialmente no contexto da COVID-19, a disseminação de preprint tem sido ampla. Entretanto, a literatura cinzenta foi contemplada pela busca no Scopus, enquanto a busca manual de lista de referências de revisões e estudos incluídos não retornou estudo adicional.

Como muitas revisões sistemáticas que abrangem tópicos relacionados à COVID-19, esta revisão pode estar desatualizada uma vez que, todos os dias, nova evidência sobre COVID-19 é divulgada. Entretanto, não foi identificada outra revisão publicada com critérios de seleção tão abrangentes ou mais recente que a nossa, de forma que esta revisão, apesar de não poder ser considerada conclusiva, deve contribuir para a definição de uma agenda de pesquisa.

Nesta revisão de escopo, foram mapeados 52 possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19, que variaram de manifestações leves, como fadiga, dispneia, disfunções olfativas

7 Possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19

e gustatórias a manifestações graves como fibrose pulmonar e acidente vascular encefálico, bem como recomendações de continuação de cuidados, como reabilitação, início de terapia medicamentosa e de substituição renal e amputação. A realização de estudos que confirmem a relação causal, identifique os fatores de risco e caracterize a evolução de desfechos de longo prazo da COVID-19 é necessária para melhor dimensionar esse novo problema de saúde pública e permitir a elaboração de políticas públicas de saúde.

FINANCIAMENTO

Este estudo foi financiado parcialmente pelo Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovação e Comunicações, Ministério da Saúde do Brasil - MS e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (n. 07/2020, processo 308923 / 2020-0), pelo CNPq (PIBIC nº 10/2020) e Unesp-reitoria (PIBIC reitoria 2020-2021) pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001.

REFERÊNCIAS

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr; 323(13):1239–42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
2. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World In Data.org*. 2021.
3. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug; 324(6):603. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
4. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020 Oct; 143(10): 3104-3120. doi: 10.1093/brain/awaa240.
5. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct; 7(10): 875-882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
6. Lechien JR, Chiesa-Estomba MD CM, Hans S, Barillari MD MR, Jouffe L, Saussez S. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020 Oct; 173(8): 672-675. doi: 10.7326/M20-2428.
7. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Nov; 5(11): 1265-273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
8. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Jul; 98(1): 209–18. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
9. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020 Jul; 136(4): 489–500. doi: 10.1182/blood.202006520.
10. Leung TYM, Chan AYL, Chan EW, Chan VKY, Chui CSL, Cowling BJ, et al. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec; 9(1):2190–2199. doi: 10.1080/22221751.2020.1825914.
11. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021 Aug; 58(5): 297-310. doi: 10.1080/10408363.2020.1860895.
12. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021 Jan; 2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617. Preprint.
13. Peters M, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Trico A, Khalil H. Chapter 11: Scoping Reviews. In: Aromataris E, Munn A, editors. *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020.
14. The Joanna Briggs Institute. *The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews*. Australia: Joanne Briggs Inst; 2015.
15. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. 2019; <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6>.
16. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018 Oct;169(7):467–73. doi: 10.7326/M18-0850.
17. Lucchetta R. Long-term effects of COVID-19: systematic reviews. *OSF*. 2021 Jan. doi 10.17605/OSF.IO/XYHEV.
18. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M, Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2021 Apr; 268(4):1133–70. doi: 10.1007/s00415-020-10124-x.
19. Trujillo Gittermann LM, Valenzuela Feris SN, von Oetinger Giacoman A. Relación entre COVID-19 y síndrome de Guillain-Barré en adultos. Revisión sistemática. *Neurología*. 2020 Nov-Dec; 35(9): 646–54. doi: 10.1016/j.nrl.2020.07.004.
20. Jenicek M. Clinical case reports and case series research in evaluating surgery. Part II. The content and form: uses of single clinical case reports and case series research in surgical specialties. *Med Sci Monit*. 2008 Oct;14(10):RA149-62.
21. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Neck Surg*. 2020 Jul;163(1):3–11. doi: 10.1177/0194599820926473.
22. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong CD, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500> 23.
23. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Sep;10(9): 1103–4. doi: 10.1002/alr.22593.
24. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*. 2020 Jul; 6(31): eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801.
25. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch*. 2020 Sep; 477(3): 359–72. doi: 10.1007/s00428-020-02886-6.

8 Possíveis desfechos de longo prazo da COVID-19

26. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020 Nov; 26: e928996. doi: 10.12659/MSM.928996.
27. Trejo-Gabriel-Galán JM. Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19. *Neurología.* 2020 Jun; 35(5):318–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.015>.
28. Vogrig A, Gigli GL, Bnà C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neurosci Lett.* 2021 Jan;743:135564. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135564.
29. Morassi M, Bigni B, Cobelli M, Giudice L, Bnà C, Vogrig A. Bilateral carotid artery dissection in a SARS-CoV-2 infected patient: causality or coincidence? *J Neurol.* 2020 Oct;267(10):2812–4. doi: 10.1007/s00415-020-09984-0.
30. Topcu AC, Ozturk-Altunyurt G, Akman D, Batirel A, Demirhan R. Acute Limb Ischemia in Hospitalized COVID-19 Patients. *Ann Vasc Surg.* 2021 Apr; 74: 88-94. doi: 10.1016/j.avsg.2021.03.003.

Como citar este artigo/How to cite this article:

Lucchetta RC, Lemos IH, Santos ACS, Borba HHL, Bonetti AF, Gini ALR, et al. Possíveis desfechos de longo prazo da Covid-19: uma revisão sistemática de escopo. *J Health Biol Sci.* 2021; 9(1):1-8.