

Consenso Brasileiro de painel Delphi para pós-Covid-19

Associação Médica Brasileira

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Sociedade Brasileira de Infectologia

Autores: Suzana E Tanni

Wanderley M Bernardo

Helio A Bacha

Alexandre B Naime

Introdução

A pandemia de Covid-19 apresentou impacto direto em todos os sistemas de saúde disponíveis no mundo. Até o dia 24 de agosto de 2022, quase 600 milhões de pessoas já tiveram a infecção pelo vírus (OMS). As mortes relacionadas à infecção já somam mais de seis milhões (OMS). Estas taxas de morte são diretamente relacionadas à disseminação da infecção pelo mundo, e hoje, mais relacionadas em locais onde a vacinação contra a doença não apresentam taxas de imunizações. No entanto, dados de incidência de casos no mundo ainda flutuam em mais de cinco milhões de casos por semana. O não controle da transmissão viral facilita novas mutações e escapes imunológicos, o que farão a doença persistir por período muito maior do que se espera. Além disso, estes dados refletem diretamente na alta prevalência de pessoas com sinais e sintomas persistentes após a infecção aguda por Covid-19.

Esta condição pode comprometer qualquer sistema orgânico e de intensidades distintas, e isto deve estar relacionado ao mecanismo de penetração do vírus no organismo humano. A penetração celular pelos receptores da enzima conversora de angiotensina (ACE)-2, os quais está presente em vários tipos de células do corpo humano, pode causar danos e levar a processos inflamatórios perpetuantes. Há teoria de processo auto-imune com resposta imune inata exagerada com ativação e persistência de liberação de citocinas. Há descrição de reatividade cruzada de anticorpos específicos para SARS-CoV-2 com proteínas do hospedeiro resultando em autoimunidade. De fato, pacientes com Covid-19 grave apresentam níveis séricos elevados de marcadores inflamatórios como interleucinas 1, 6, 1 beta, fator estimulador de colônia de granulócitos, fator de necrose tumoral alfa e outros. Assim, sistemas respiratórios, cardiocirculatórios, gastrointestinais, hepático, renal e tegumentar podem ser acometidos de forma direta e perpetuar mesmo quando ocorra a resolução da infecção aguda. Assim, esta é uma das teorias que está sendo utilizada para justificar as sequelas do envolvimento de órgãos durante a infecção aguda. Porém outros achados mostram que pacientes com covid-19 com sintomas perpetuantes podem abrigar o vírus em vários reservatórios de tecidos potenciais em todo o corpo, que pode não ser identificado por swabs nasofaríngeos. Outra teoria é a depuração viral retardada devido à exaustão imunológica, o que resulta em inflamação crônica e o tecido prejudicado não consegue reparar. Pode ocorrer também disfunção mitocondrial e imunometabolismo prejudicado, e alterações no microbioma.

Neste contexto de impacto nos sinais e sintomas incomparáveis e de longo prazo podem repercutir de forma devastadora, com redução da qualidade de vida e rendimento profissional. Evidências da literatura mostram ainda grande dificuldade de definições sobre esta condição clínica, pois não é possível claramente definir se a manifestação destes quadros é causada

diretamente pelo vírus, ou se são potencializados pela sua infecção. Adicionalmente a este questionamento, não são totalmente definidos os mecanismos fisiopatológicos que são relacionados a estes quadros.

O Instituto Nacional de Saúde e Excelência de Cuidados (NICE) define a condição de covid-19 longa como os sintomas que continuam ou se desenvolvem após infecção por covid-19, e que não pode ser explicada por um diagnóstico alternativo. Este termo inclui COVID-19 sintomático em curso, de quatro a 12 semanas pós-infecção e síndrome pós-covid-19, além de 12 semanas após a infecção. Por outro lado, os Institutos Nacionais de Saúde (NIH) e o Centros dos EUA para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) utilizam a definição de covid-19 longa, na condição de sequelas que se estendem além de quatro semanas após a infecção inicial (Datta et al.). Assim, ainda há uma necessidade para melhor definição, para que todos os especialistas utilizem de forma uniforme esta condição patológica. Qual a melhor denominação de pós-covid-19, covid-19 longa, síndrome pós covid-19 e covid-19 crônica.

Estas pessoas com manifestações persistentes após infecção por covid-19 exibem envolvimento e comprometimento na estrutura e função de múltiplos órgãos. A literatura dispõe de inúmeros sintomas que foram relatados e atribuídos a vários órgãos, cuja visão geral pode ser resumida na figura abaixo (Figura 1).

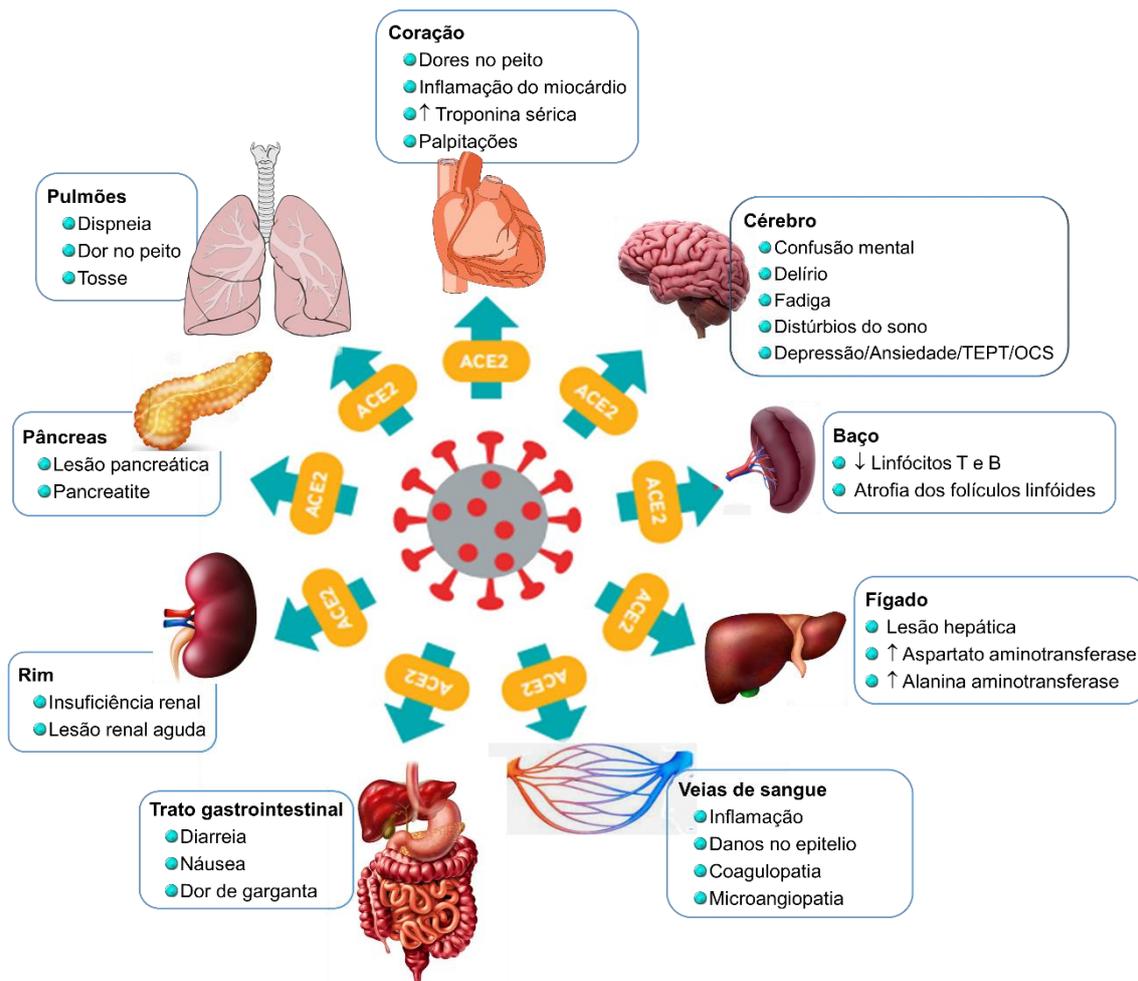


Figura 1 adaptada de Crook et al. BMJ.2021.

Estudo de revisão sistemática de estudos que apresentam pacientes com persistência sintomática após infecção aguda de covid-19, incluiu 63 estudos de seguimento longitudinal e 6 estudos transversais. Para avaliação em relação aos sintomas e a temporalidade da manutenção sintomática, foram divididos em estudos de avaliação de três a seis meses e de seis a nove meses após infecção. Foi observado que todos os sistemas orgânicos podem apresentar manifestações. Durante os seis primeiros meses, a saúde mental, alterações do sono foram representativos em 24% da população compilada em 8 estudos, seguido de ansiedade em 21% e depressão em 14%. Em relação ao sistema neurológico, a dificuldade de concentração foi reportada em 22%, seguida de alterações cognitivas em 14%, cefaleia em 12%, anosmia em 9% e disgeusia em 8%. O sistema respiratório foi acometido com maior prevalência de dispneia com 25% e 15% apresentando tosse em pelo menos 15 estudos incluídos. Sintomas gerais, como fadiga foram referenciados em 32% em 25 estudos e perda de cabelos em 9%. As palpitações são reportadas em 14% e dor torácica em 11%. O compartimento gastrointestinal também pode apresentar manifestações persistentes em 10% com diarreia e 8% de náusea. Quando comparado estas

frequências de manifestações sistêmicas após seis meses, houve pouca variação na sua prevalência. Fadiga, alterações cognitivas, saúde mental e outros sintomas mantiveram frequência semelhante ou até superior quando comparado aos meses iniciais dos sintomas.

Qualquer indivíduo pode desenvolver a covid-19 longa, independentemente de sua gravidade ou do tratamento recebido. A prevalência destes pacientes acometidos, varia conforme o país e de suas notificações. Além disso, a precisão destes números é influenciada pela base populacional utilizada, a precisão do diagnóstico da presença de persistência sintomática após infecção de Covid-19 e também da capacidade dos sistemas de saúde. Por outro lado, é de suma importância ter acesso a esta informação para que se programe suporte e tratamento público. Os relatos de prevalência variam de 32,6% a mais de 80% em pacientes que foram hospitalizados (Nalbandiano et al., 2021; Bell et al., 2021), 37% em coorte que não foi hospitalizada com relato de fadiga em 37% e 30% de comprometimento cognitivo (Chopra et al., 2021). Estudo chinês identificou 76% dos pacientes infectados ainda estavam com pelo menos um sintoma após 6 meses após a alta (Huang et al., 2021). Além disso, estudo de revisão sistemática mostrou que a prevalência global pode variar de 10 a 80%, dependendo da população estudada. No entanto, ainda há escassez de dados da América Latina sobre pós-covid-19. Somente um estudo do México mostrou prevalência de 76% de sinais e sintomas pós-covid-19 (Chen et al.).

Os fatores de risco para a covid-19 grave já estão descritas e incluem idade avançada, sexo masculino, etnia não branca, ter deficiência ou comorbidades pré-existentes, incluindo obesidade, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias e hipertensão (Chen et al., Yang et al.). Estudo de revisão sistemática com inclusão e mais de um milhão de pacientes pós-covid-19, mostrou que pacientes que ficaram hospitalizados, o risco de desenvolver quadro pós-covid-19 foi de 54% quando comparado a não hospitalizado (34%), mas com grande heterogeneidade (Chen et al.). No entanto, a identificação de características associadas à maior probabilidade de ter manifestações persistentes de sintomas clínicos ainda foram pouco explorados, mas alguns estudos mostram que a idade mais avançada e ter doenças pré-existentes aumentam o risco de persistir sintomas após a infecção (Crook et al.).

Outro importante aspecto é o efeito da infecção em imunossuprimidos. Há uma grande discussão na literatura sobre a presença de detecção de material genético viral mesmo após vários períodos pós infecção. Estudo de revisão de pacientes com re-infecção e infecção persistente mostram que há uma interação com a resposta imunológica para estas condições de forma diferente, e também, os pacientes com infecção persistente apresentam um ambiente propício para mutações de forma mais rápida (Choudhary et al.). Assim, a definição de

persistência de infecção pelo vírus de covid-19 também se faz necessária. Painel Delphi foi utilizado para a terminologia de pós-covid-19 e incorporado nos códigos de doenças (Soriano et al.) pelo OMS. No entanto, este não apresenta as condições clínicas atuais da literatura.

O tratamento para estes pacientes deve ser realizado de forma multimodal para que tenham resposta mais rápida.

Em resumo, o presente trabalho pretende identificar através da opinião e conhecimento dos especialistas nacionais a melhor nomenclatura, as manifestações sintomáticas e as frequências dos principais sintomas nos indivíduos de pós-covid-19. Desta forma, poderá ser programado ações educativas nacionais para que os profissionais e saúde recebam informações que possam ser aplicadas na realidade nacional.

Objetivos

Construir um consenso brasileiro delphi sobre a terminologia, sinais e sintomas e suas frequência para pós-covid-19.

Métodos

Este é um estudo prospectivo de busca de consenso Delphi, iterativo de informações internas e externas de especialistas de diversas áreas. O método Delphi é uma técnica de comunicação estruturada originalmente desenvolvida como um método de previsão sistemático e interativo que se baseia em um painel de especialistas. Tem sido amplamente utilizado para pesquisas e tem certas vantagens em relação a outros abordagens de previsão.

As associações médicas brasileiras serão convidadas a participarem da construção deste consenso através da coordenação da Associação Médica Brasileira. Uma declaração explicando o consentimento implícito será adicionado na página de rosto da pesquisa, com consentimento para participar na pesquisa implícita ao responder e devolver a pesquisa. Os participantes poderão desistir a qualquer momento.

Critérios de inclusão

Os principais usuários da definição para a condição pós-Covid-19 incluirão diversos médicos especialistas, com experiência variada. Para que todos os especialistas sejam convidados a participar, será utilizado as associações médicas brasileiras para que convide seus associados por via eletrônica.

Critérios de exclusão

Não haverá critérios de exclusão específicas para a participação neste consenso Delphi Brasileiro para pós-Covid-19.

Questionário

Uma carta solicitando participação e engajamento, juntamente com explicação dos objetivos do estudo e as instruções. A pesquisa conterá opções listadas sobre os domínios e variáveis a serem consideradas na definição, que inicialmente serão mantidas amplas e abrangente. Outros domínios de definições sobre pós-Covid-19, manifestações de sinais e sintomas também serão utilizadas na forma de valores ou limites relacionadas a cada uma variável. As respostas da pesquisa serão anônimas e tabuladas apenas por grupos. Todas as questões serão avaliadas pela escala Likert de nove pontos, de 1 (menos importante) a 9 (mais importante) e os participantes terão que escolher o nível de importância para cada variável na definição. Esta pesquisa utilizará a plataforma RedCap para captura das informações. A primeira rodada do painel Delphi será por 14 dias e os participantes receberão dois lembretes para completar a pesquisa on-line. Os participantes terão oportunidades de acrescentar comentários para cada domínio. Após a análise dos dados da primeira rodada, o grupo de pesquisadores trabalhará para que seja aplicado uma segunda rodada de questionário, com a retirada de itens que receberam pontuações baixas, esclarecer termos e incertezas na redação e adicionando domínios ou variáveis sugeridas e aprovados pelo grupo de pesquisadores. Uma segunda rodada aos participantes de 14 dias fará a avaliação do questionário baseado no feedback interativo.

Tamanho de amostra

Não há limites para o número de participantes para a construção deste consenso. Entretanto, espera-se que pelo menos 20 participantes de cada especialidade médica participem para que possam avaliar o conteúdo e adequação para a área de atuação. O consenso será considerado quando alcançado em uma questão se 70% ou mais das respostas ficaram entre 7 e 9 na escala Likert de nove pontos. O desacordo será considerado quando identificado se 35% ou mais das respostas caíram dentro de ambas as duas faixas extremas de opções possíveis na escala Likert (1-3 e 7-9). Todas as outras combinações das respostas do painel serão consideradas como concordância parcial.

Palavras chaves de busca para construção do questionário

long-COVID OR long-haul COVID OR post-acute COVID syndrome OR persistent COVID-19 OR post-acute COVID19 syndrome OR long hauler COVID OR long COVID OR post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection OR long haul COVID OR chronic COVID syndrome

Referências

Bell, M.L., Catalfamo, C.J., Farland, L.V., et al., 2021. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: results from the Arizona CoVHORT. *PLoS One* 16, e0254347.

Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022 Apr 16;jiac136. doi:10.1093/infdis/jiac136. Epub ahead of print. PMID: 35429399; PMCID: PMC9047189.

Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091. doi:10.1136/bmj.m1091

Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2021;174:576-8.

Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 3;374:n1944.

Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA* 2020;324:2251-2.

Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220-32.

Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021;27:601–615.

National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline; c2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>

Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022 Apr;22(4):e102-e107

Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-5. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017

Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022 Apr 16;jiac136. doi:10.1093/infdis/jiac136. Epub ahead of print. PMID: 35429399; PMCID: PMC9047189.

Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, Vilaró J. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021 Jul-Aug;27(4):328-337. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013. Epub 2020 Nov 25. PMID:33262076; PMCID: PMC7687368.

Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. *Nutrients*. 2021 Mar 31;13(4):1154. doi:10.3390/nu13041154. PMID: 33807280; PMCID: PMC8066596.

Fugazzaro S, Contri A, Esseroukh O, Kaleci S, Croci S, Massari M, Facciolongo NC, Besutti G, Iori M, Salvarani C, Costi S; Reggio Emilia COVID-19 Working Group. Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 24;19(9):5185. doi: 10.3390/ijerph19095185. PMID: 35564579; PMCID: PMC9104923.