

Os Principais Fatores de Risco Relacionados às Sequelas Graves da COVID Longa: Uma Revisão Sistemática

The Main Risk Factors Related to Severe Sequelae of Long COVID: A Systematic Review

Los Principales Factores de Riesgo Relacionados Con las Secuelas Graves de la COVID prolongada: Una Revisión Sistemática

Marcelle Vieira Miranda¹, Karolayne Cristina da Silva Coelho², Guilherme de Souza Mendes³,
Fabrício Alves de Oliveira⁴

Como citar: Miranda MV, Coelho KCS, Mendes GS, Oliveira FA. Os Principais Fatores de Risco Relacionados às Sequelas Graves da COVID Longa: Uma Revisão Sistemática. REVISIA. 2026; 15 n. Esp. 2: 60-6. Doi: [https://doi.org/10.36239/revisa.v15\(Esp. 2\):.p 60 a 66](https://doi.org/10.36239/revisa.v15(Esp. 2):.p 60 a 66).

REVISIA

1 Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA. Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0008-8089-6869>

2. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA. Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0005-3385-3389>

3. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA. Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0007-3454-8460>

4. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA. Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.
<https://orcid.org/0009-0004-8902-024X>

Recebido: 17/04/2026
Aprovado: 22/06/2026

RESUMO

Introdução: A COVID longa, ou condição pós-COVID-19, é caracterizada pela persistência ou surgimento de sintomas por mais de três meses após a infecção por SARS-CoV-2, podendo afetar sistemas respiratório, cardiovascular, neurológico e musculoesquelético, além de causar impactos psicológicos e cognitivos. Fatores como idade, comorbidades, gravidade da infecção e resposta imunológica influenciam o risco. **Objetivo:** Investigar fatores de risco associados ao desenvolvimento de sequelas graves em pacientes pós-COVID. **Métodos:** Revisão de 15 estudos observacionais da base MedLine, em inglês, português e espanhol, utilizando os descritores (MeSH): "Long Covid", "Risk Factor", "Post Covid" e "COVID" e sistematização PRISMA. **Resultados:** Cinco fatores principais foram identificados: sexo feminino, comorbidades, idade, gravidade da infecção e fatores terapêuticos. O sexo feminino foi o mais consistente, associado a maior frequência e intensidade dos sintomas. DPOC e obesidade aumentam o risco. A idade mostrou efeito variável, com risco maior em adolescentes. Gravidade da infecção e uso de macrolídeos também se associaram à persistência de sintomas. **Conclusão:** A COVID longa é multifatorial, exigindo acompanhamento e estudos prospectivos.

Palavras-chave: Fatores predisponentes; Infecções por SARS-CoV-2; síndrome de COVID

ABSTRACT

Introducción: Long COVID, or post-COVID-19, is characterized by the persistence or emergence of symptoms for more than three months after SARS-CoV-2 infection, which can affect the respiratory, cardiovascular, neurological, and musculoskeletal systems, in addition to causing psychological and cognitive impacts. Factors such as age, comorbidities, infection severity, and immune response influence the risk. **Objective:** To investigate risk factors associated with the development of severe sequelae in post-COVID patients. **Methods:** Review of 15 observational studies from the MedLine database in English, Portuguese, and Spanish, using the descriptors (MeSH): "Long COVID," "Risk Factor," "Post COVID," and "COVID," and PRISMA systematization. **Results:** Five main factors were identified: female gender, comorbidities, age, infection severity, and therapeutic factors. Female gender was the most consistent, associated with a higher frequency and intensity of symptoms. COPD and obesity increase the risk. Age showed a variable effect, with a higher risk in adolescents. Infection severity and macrolide use were also associated with persistent symptoms. **Conclusion:** Long COVID is multifactorial, requiring monitoring and prospective studies.

Keywords: Predisposing factors; SARS-CoV-2 infection; Post-acute COVID syndrome

RESUMEN

Introducción: La COVID persistente, o post-COVID-19, se caracteriza por la persistencia o aparición de síntomas durante más de tres meses tras la infección por SARS-CoV-2, lo que puede afectar los sistemas respiratorio, cardiovascular, neurológico y musculoesquelético, además de causar impactos psicológicos y cognitivos. Factores como la edad, las comorbilidades, la gravedad de la infección y la respuesta inmunitaria influyen en el riesgo. **Objetivo:** Investigar los factores de riesgo asociados al desarrollo de secuelas graves en pacientes post-COVID. **Métodos:** Revisión de 15 estudios observacionales de la base de datos MedLine en inglés, portugués y español, utilizando los descriptores (MeSH): "COVID persistente", "Factor de riesgo", "Post-COVID" y "COVID", y la sistematización PRISMA. **Resultados:** Se identificaron cinco factores principales: sexo femenino, comorbilidades, edad, gravedad de la infección y factores terapéuticos. El sexo femenino fue el más consistente, asociado con una mayor frecuencia e intensidad de los síntomas. La EPOC y la obesidad aumentan el riesgo. La edad mostró un efecto variable, con un mayor riesgo en adolescentes. La gravedad de la infección y el uso de macrólidos también se asociaron con la persistencia de los síntomas. **Conclusión:** La COVID persistente es multifactorial y requiere seguimiento y estudios prospectivos.

Palabras clave: Factores predisponentes; Infección por SARS-CoV-2; Síndrome de COVID postaguda.

Introdução

A COVID longa, também conhecida como seqüela pós-aguda da infecção por SARS-CoV-2, é definida pela persistência ou pelo surgimento de sintomas após a fase aguda da infecção, geralmente além de três meses. Essa condição pode afetar diferentes sistemas do organismo, como os sistemas respiratório, cardiovascular, neurológico, gastrointestinal e musculoesquelético, além de causar impactos psicológicos e cognitivos significativos¹. Diante disso, sabe-se que diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento de seqüelas graves da COVID longa, envolvendo aspectos demográficos, condições pré-existentes, gravidade da infecção inicial, além de respostas imunológicas e inflamatórias².

Estudos como os de Thompson et al. (2022)³ e Lopez-Leon et al. (2021)⁴ documentam uma prevalência variável de sintomas prolongados em pacientes recuperados, destacando fadiga, dificuldades respiratórias e problemas neurológicos como alguns dos mais comuns. Embora a literatura existente ofereça insights valiosos sobre as manifestações clínicas do COVID longo, a identificação precisa dos fatores de risco para desenvolvimentos de formas graves da síndrome permanece incompleta.

Diante disso, dados epidemiológicos sugerem uma variabilidade significativa na recuperação dos pacientes, com alguns enfrentando sintomas leves que resolvem rapidamente, enquanto outros desenvolvem complicações debilitantes e duradouras⁵. Segundo Tsampasian², a condição pós-COVID-19 (PCC) afeta entre 10% e 30% dos pacientes recuperados, com maior prevalência em mulheres e em pessoas mais velhas. Comorbidades como hipertensão, diabetes e doenças pulmonares e cardiovasculares aumentam o risco de PCC. Pacientes que tiveram infecção grave, com hospitalização e ventilação mecânica, também têm maior chance de desenvolver sintomas prolongados. A vacinação mostrou reduzir significativamente o risco de PCC, destacando a importância de estratégias de prevenção, como a vacinação e o monitoramento de pacientes com comorbidades.

Em paralelo a essa análise, estudos como o de Sudre⁶ tentaram classificar os fatores de risco mais comuns, como idade avançada, comorbidades pré-existentes e a gravidade inicial da doença.

Objetivo

O presente estudo tem como objetivo identificar e analisar, por meio de revisão sistemática, os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de seqüelas graves da COVID longa.

Métodos

A Revisão Sistemática foi realizada de acordo com as recomendações da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)⁷.

Incluíram-se estudos observacionais (coorte, caso-controle e transversais) que investigaram fatores de risco associados a seqüelas graves em indivíduos com

diagnóstico confirmado de COVID-19. Foram incluídos artigos em inglês, português e espanhol, com amostras mínimas de 60 participantes. Estudos que não abordavam especificamente a COVID longa foram excluídos.

A busca foi realizada no MedLine, complementada por pesquisa manual nas referências. A última atualização ocorreu em outubro de 2024. A estratégia utilizou descritores MeSH e palavras-chave relacionadas a COVID longa, sequelas e fatores de risco, combinadas por operadores booleanos.

Dois revisores realizaram de forma independente a triagem de títulos, resumos e textos completos, resolvendo divergências por consenso com um terceiro pesquisador. A extração foi feita com planilha padronizada, coletando: ano, país, faixa etária, tamanho amostral, fatores de risco e sequelas graves relatadas. Foram incluídos 15 estudos observacionais que atenderam aos critérios de elegibilidade.

Resultados

Inicialmente foram encontrados 778 estudos e após aplicação dos filtros, critérios de inclusão e exclusão, apenas 15 artigos fizeram parte do escopo e análise final.

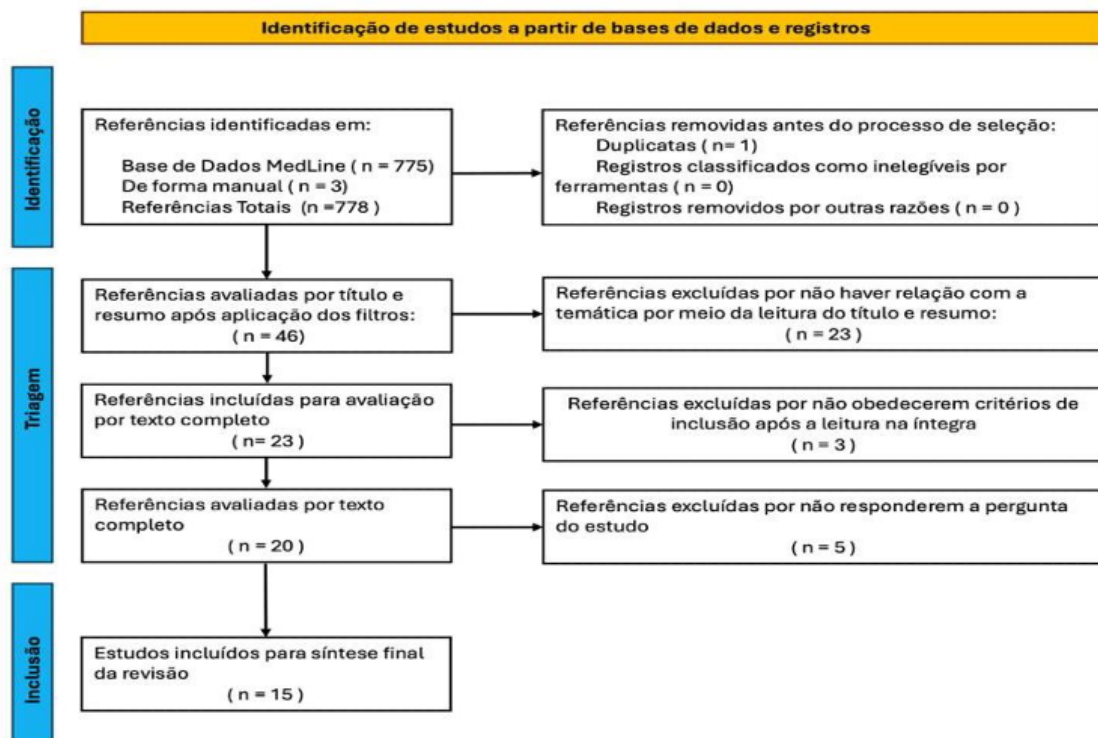


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão. Fonte: PRISMA

Diante desse cenário, a análise dos 15 estudos revisados revelou que o sexo feminino constitui um dos fatores de risco mais consistentes para o desenvolvimento da COVID longa. Esta associação foi observada em diferentes contextos clínicos e populacionais, independentemente da gravidade inicial da infecção. O estudo de Aranda et al. (2022)⁸ demonstrou que mulheres hospitalizadas

apresentaram um risco 3,5 vezes maior de desenvolver sintomas persistentes (OR 3,50; IC95% 2,1–5,8). De forma semelhante, Gutiérrez-Canales et al. (2022)⁹ confirmaram risco aumentado entre pacientes ambulatoriais do sexo feminino (OR 2,95; IC95% 1,8–4,9), indicando que as mulheres apresentam maior risco de sintomas persistentes independente do contexto clínico.

Além da maior frequência, os sintomas também diferem entre os sexos. Segundo Teles Maia et al. (2024)¹⁰, a fadiga afetou 70,8% das mulheres versus 45,2% dos homens. Distúrbios cognitivos, como a “névoa mental”, foram mais prevalentes entre mulheres (68,5%) do que entre homens (31,5%) em um estudo com veteranos militares. Duas hipóteses principais foram propostas para explicar essa disparidade: Influências hormonais: O estudo de Abdelrahman (2021)¹¹ apontou risco 2,1 vezes maior de COVID longa em mulheres em idade reprodutiva (18–45 anos), associação que perdeu significância após a menopausa, sugerindo um papel potencial de hormônios sexuais femininos. Fatores socioculturais: De acordo com Blomberg et al. (2021)¹², mulheres relataram 2,3 vezes mais sintomas persistentes do que homens, mesmo em situações clínicas comparáveis. Este achado pode estar relacionado a diferentes padrões de percepção e relato de sintomas entre os sexos, além de aspectos psicossociais e de acesso ao cuidado.

Nesse sentido, comorbidades pré-existentes também mostraram impacto significativo no risco de COVID longa. Pacientes com DPOC apresentaram risco acentuadamente elevado (OR 5,81; IC95% 1,1–30,7), especialmente na presença de comprometimento pulmonar extenso (>50% em tomografia), conforme Yıldız et al. (2023)¹³. A obesidade também emergiu como fator de risco relevante. Entre veteranos militares, indivíduos obesos apresentaram risco 2,3 vezes maior. Em crianças, o impacto da obesidade foi mais pronunciado no sexo feminino (18% vs 12%).

Quanto a influência da idade, variou conforme o grupo etário. Em crianças, cada ano adicional de idade elevou o risco de COVID longa em 6% (OR 1,06; IC95% 1,02–1,10), com maior vulnerabilidade entre 12 e 18 anos¹⁴. Já entre adultos jovens, foi identificado um efeito protetor (OR 0,92; IC95% 0,86–0,99), possivelmente devido à maior reserva fisiológica ou menor carga inflamatória basal.

Além disso, a gravidade da infecção inicial foi preditiva da evolução para COVID longa. Pacientes que necessitaram de internação em UTI apresentaram risco 2,1 vezes maior de desenvolver sintomas persistentes. O uso de oxigenoterapia também foi associado a maior persistência de dispneia (RR 2,6; IC95% 1,1–6,2), conforme observado em diferentes coortes.

No mais, alguns tratamentos utilizados na fase aguda da infecção parecem influenciar o risco de COVID longa. O uso de macrolídeos, por exemplo, foi associado a risco 3,13 vezes maior de sintomas prolongados (IC95% 2,0–4,9), levantando a hipótese de envolvimento de disbiose intestinal ou efeitos imunes indiretos na fisiopatologia da condição.

Discussão

Os achados desta revisão sistemática reforçam que a COVID longa é uma condição multifatorial, com determinantes clínicos, biológicos e sociais que variam conforme o perfil populacional. A predominância de sintomas persistentes no sexo

feminino foi uma das observações mais consistentes, sugerindo que influências hormonais e socioculturais desempenham papel relevante na vulnerabilidade aumentada entre mulheres. A evidência de que esse risco persiste mesmo em infecções leves ou ambulatoriais amplia a importância do rastreamento precoce nesta população.

Além disso, a presença de comorbidades como DPOC e obesidade elevou significativamente o risco de sequelas prolongadas, indicando que o estado de saúde prévio exerce papel crítico na recuperação pós-COVID-19. Notavelmente, em crianças e adolescentes, a obesidade teve impacto maior nas meninas, apontando para possíveis interações entre fatores metabólicos e sexo.

A idade também se destacou como fator modulador de risco: enquanto a adolescência se revelou um período de maior vulnerabilidade, adultos jovens apresentaram um certo grau de proteção. Isso reforça a necessidade de estratégias específicas para diferentes faixas etárias, especialmente em grupos pediátricos, muitas vezes subestimados nas políticas públicas de reabilitação.

Outro achado relevante foi a relação entre gravidade da infecção aguda e risco de COVID longa. Embora a condição possa ocorrer mesmo em casos leves, a necessidade de oxigenoterapia ou de cuidados intensivos esteve fortemente associada à persistência de sintomas, especialmente respiratórios. Além disso, fatores terapêuticos específicos, como o uso de macrolídeos, sugerem que a abordagem medicamentosa da fase aguda pode ter impacto duradouro, possivelmente mediado por alterações no microbioma ou efeitos colaterais sistêmicos.

Apesar da heterogeneidade metodológica entre os estudos, houve convergência dos principais fatores de risco e sintomas relatados, fortalecendo a validade externa dos achados. Contudo, limitações como diferenças nos critérios diagnósticos de COVID longa, ausência de grupos controle em alguns estudos e uso predominante de delineamentos observacionais exigem cautela na generalização dos resultados.

Conclusão

A COVID longa representa uma síndrome de múltiplas manifestações, influenciada por fatores como sexo, idade, comorbidades, gravidade da infecção aguda e até mesmo intervenções terapêuticas. Mulheres, especialmente em idade reprodutiva, indivíduos com comorbidades como DPOC e obesidade, pacientes com quadros agudos graves compõem os grupos mais vulneráveis.

Estes achados reforçam a necessidade de protocolos de acompanhamento longitudinal, com foco em prevenção secundária, reabilitação funcional e suporte psicossocial, especialmente para os grupos de maior risco.

Referências

1. Zaidi AK, Dehgani-Mobaraki P. Long Covid. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2024;202:113–25.
2. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition. *JAMA Internal Medicine*. 2023 Mar 23;183(6).
3. Thompson CN, Baumgartner J, Pichardo C, et al. Prevalence of Persistent Symptoms of COVID-19 Among Residents of a Large Nursing Home - Los Angeles, California, April-May 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;71(4):153-157
4. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2021;11(1):16144.
5. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet* 2021 Jan 8;397(10270):220–32.
6. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine*. 2021;27(4):626-631.
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *British Medical Journal*. 2021 29;372(71).
8. Aranda J, Oriol I, Feria L, Abelenda G, Rombauts A, Simonetti AF, et al. Persistent COVID-19 symptoms 1 year after hospital discharge: A prospective multicenter study. 2022;17(10):e0275615.
9. Gutiérrez-Canales LG, Muñoz-Corona C, Barrera-Chávez I, Vilorio-Álvarez C, Macías AE, Guaní-Guerra E. Quality of Life and Persistence of Symptoms in Outpatients after Recovery from COVID-19. *Medicina*. 2022 6;58(12):1795.
10. 10
11. Teles MS, Brundage J, Chiang TPY, Alejo JL, Henriquez N, Wallwork R, et al. Prevalence and Risk Factors of Postacute Sequelae of COVID-19 in Adults With Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *The Journal of rheumatology*. 2024 ;51(9):928–33.
12. Abdelrahman MM, Abd-Elrahman NM, Bakheet TM. Persistence of symptoms after improvement of acute COVID19 infection, a longitudinal study. *Journal of Medical Virology*. 2021 2;93(10):5942–6.

13. Blomberg B, Mohn KGI, Brokstad KA, Zhou F, Linchusen DW, Hansen BA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nature Medicine*. 2021 Jun 23.
14. Yıldız Y, Öztürk Şahin B, Demir MC, Demir Ş, Çiftci B, Köktürk N, et al. Risk factors for post-acute sequelae of COVID-19 in hospitalized patients: An observational study based on a survey in a tertiary care center in Türkiye. *Tuberkuloz ve toraks*. 2023 Sep;71(3):261-72.
15. Mancino E, Nenna R, Matera L, La Regina DP, Petrarca L, Iovine E, et al. A Single Center Observational Study on Clinical Manifestations and Associated Factors of Pediatric Long COVID. *International journal of environmental research and public health*. 2023 Spring;20(18):6799.
16. Yoo SM, Liu TC, Motwani Y, Sim MS, Viswanathan N, Samras N, et al. Factors Associated with Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in the Inpatient and Outpatient Setting in a Diverse Cohort. *Journal of General Internal Medicine*. 2022 Apr 7;
17. Phen SM, Jani N, Klein-Adams JC, Ndirangu DS, Rahman A, Falvo MJ. Prevalence and risk factors of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) among veterans in the airborne hazards and open burn pit registry: a prospective, observational, nested study. *BMC infectious diseases*. 2024;24(1):846
18. Carfì A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Jul 9;324(6):603-5.
19. Visconti NRG dos R, Cailleaux-Cezar M, Capone D, Santos MIV dos, Graça NP, Loivos LPP, et al. Long-term respiratory outcomes after COVID-19: a Brazilian cohort study. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2022 Nov 15;46:1.
20. Marra AR, Sampaio VS, Ozahata MC, Lopes R, Brito AF, Bragatte M, et al. Risk factors for long coronavirus disease 2019 (long COVID) among healthcare personnel, Brazil, 2020–2022. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2023

Autor de correspondência
Marcelle Vieira Miranda
Av Vereador Raymundo Hargreaves,687,
Fontesville, CEP: 36083-770.
Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.
marcellemiranda2004@hotmail.com