

Síndromes de Fadiga Pós-Infeção na Era da COVID Longa: O Caso da Encefalomielite Miálgica/Síndrome de Fadiga Crónica

Post-Infection Fatigue Syndromes in the Era of Long COVID: The Case of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome

Nuno SEPÚLVEDA^{1,2}, João MALATO^{2,3}, João Carlos WINCK^{4,5}, António VAZ CARNEIRO⁶, Joan SERRA HOFFMAN⁷, Jaime BRANCO^{8,9,10}

Acta Med Port (In Press) • <https://doi.org/10.20344/amp.21845>

Palavras-chave: COVID-19/complicações; Síndrome de COVID-19 Pós-Aguda; Síndrome de Fadiga Crónica
Keywords: COVID-19/complications; Fatigue Syndrome, Chronic; Post-Acute COVID-19 Syndrome

COVID longa como sequela da pandemia de COVID-19

Faz mais de quatro anos que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o início da pandemia de COVID-19. Agora, a doença já não é considerada uma prioridade de saúde pública em Portugal. Contudo, este período de maior acalmia tem revelado um outro problema já reconhecido pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) e pela comunidade médica portuguesa: alguns indivíduos continuam a manifestar vários sintomas após a aparente resolução da infeção pelo novo coronavírus. Alguns desses indivíduos parecem entrar numa fase crónica dos seus sintomas. Quando a duração dos sintomas atinge a barreira dos três meses, esses indivíduos recebem um diagnóstico de 'COVID longa' ou de 'condição pós-COVID-19'.

O quadro clínico desses pacientes é bastante variável,¹ podendo prevalecer um cansaço persistente e profundo sem razão aparente e um mal-estar após atividades físicas, mentais e emocionais. Em particular, esse mal-estar pós-esforço (*post-exertional malaise* ou PEM) só desaparece ao fim de mais de 24 horas, o que sugere um processo lento de recuperação por parte do organismo. Os doentes de COVID longa podem também relatar a presença de cefaleias, problemas de concentração, perdas de memória, dispneia, entre outros sintomas.

COVID longa e as síndromes de fadiga pós-infeção

A COVID longa pode ser enquadrada na família das síndromes de fadiga pós-infeção (SFPI). Estas síndromes, tipicamente crónicas, podem ocorrer como uma sequela de um surto epidémico. As SFPI são frequentemente reportadas e investigadas pelas entidades de saúde oficiais, mas o seu interesse clínico e científico torna-se residual com o passar do tempo. Um exemplo ilustrativo dessa situação é a síndrome de fadiga crónica pós-Ébola que foi reportada após o surto de Ébola, na África Ocidental, entre 2014 e 2016. Em 2017, esta síndrome constava nos conhecidos relatórios "The Global Burden of Disease" (GBD),² tendo desaparecido dos relatórios mais recentes.³

A deteção destas síndromes torna-se problemática quando os seus casos ocorrem sem um forte enquadramento epidemiológico. Muitos casos parecem cair num limbo em que, apesar de ultrapassada a fase aguda da infeção, o paciente vai passando de especialista em especialista, sem que nenhum deles consiga estabelecer um diagnóstico concreto ou uma terapêutica adequada.

Encefalomielite miálgica/síndrome de fadiga crónica

Este limbo clínico é vivido diariamente por muitos pacientes de encefalomielite miálgica/síndrome de fadiga crónica (EM/SFC), uma das SFPI mais conhecidas.⁴ Os escassos dados epidemiológicos para a EM/SFC apontam para uma origem infecciosa em cerca de 70% dos casos diagnosticados; os restantes 30% parecem ter sido desencadeados por

1. Faculty of Mathematics & Information Science, Warsaw University of Technology, Varsóvia, Polónia.

2. Centro de Estatística e Aplicações (CEAUL), Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

3. Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

4. Cardiovascular R&D Centre (UnIC), Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

5. Unidade de Pneumologia, Instituto CUF Porto, Porto, Portugal.

6. Instituto de Saúde Baseada na Evidência (ISBE), Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

7. Aliança Millions Missing, Lisboa, Portugal.

8. Department of Rheumatology, Unidade Local de Saúde de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal.

9. Comprehensive Health Research Centre (CHRC), NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal.

10. NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal.

✉ Autor correspondente: Nuno Sepúlveda. nuno.sepulveda@pw.edu.pl

Recebido/Received: 21/05/2024 - Aceite/Accepted: 12/07/2024 - Publicado Online/Published Online: 07/10/2024

Copyright © Ordem dos Médicos 2024



exposições a químicos, cirurgias, situações profissionais desgastantes, entre outras.⁴ Contudo, a atual evidência científica sugere que a EM/SFC tem uma origem autoimune, quando desencadeada por uma infecção.⁵ Uma autoimunidade descontrolada foi também equacionada na patogénese da COVID longa.¹

Sendo o diagnóstico da EM/SFC feito a partir da exclusão de doenças conhecidas, juntamente com a satisfação de um conjunto de sintomas-chave (*vide* Tabela 1), é difícil conhecer a realidade epidemiológica da doença na população. Contudo, uma revisão sistemática dos estudos epidemiológicos publicados até agora sugere uma prevalência de 0,89% [95% CI = (0,60% - 1,33%)] utilizando o critério de diagnóstico acordado pela agência Centers for Disease Control and Prevention dos Estados Unidos da América (Tabela 1).⁶ Estas estimativas, sendo extrapoladas para uma população residente de 10 467 366 habitantes em Portugal⁷, traduz-se num total de cerca de 93 160 [95% CI = (62 804 - 139 216)] pessoas afetadas no país.

Num contexto oficial, a OMS reconhece a EM/SFC como uma doença neurológica desde 1969. De acordo com o *International Classification of Diseases, 11th revision* (ICD-11), a doença está classificada dentro das doenças de sistema nervoso, com o código 8E49, “síndrome de fadiga após infecção viral”. A doença também tem um reconhecimento oficial nos Estados Unidos da América, Austrália, Reino Unido e França. Em Portugal, a EM/SFC, conjuntamente com a fibromialgia, figuram no Plano Nacional Contra as Doenças Reumáticas de 2005, estando dentro das “síndromes de dor e fadiga crónicas”.

Na prática, os profissionais de saúde, incluindo médicos de família, tendem a desconfiar da existência de EM/SFC como entidade clínica verdadeira,⁸ mesmo no Reino Unido onde há um maior reconhecimento da doença. Como tal, os planos de tratamentos são amiúde virados para a gestão da saúde mental dos pacientes, tais como a terapia cognitivo-comportamental modificada ou a terapia do exercício gradual. A terapia cognitivo-comportamental modificada parece trazer alguns benefícios para os pacientes a curto-prazo (*e.g.*, redução dos níveis de ansiedade), mas não a longo prazo. Por sua vez, a terapia de exercício gradual, após um período de recomendação pelo National Institute for Clinical Excellence do Reino Unido, é atualmente desaconselhada pela mesma instituição, pela possibilidade de provocar PEM. Em Portugal, existem orientações para o diagnóstico e para a prática clínica em COVID longa desde 2022 (norma número 002/2022 do SNS), o que não se passa para a EM/SFC. Para colmatar esta ausência de orientações, sugerimos a criação de uma norma baseada nas práticas consensuais de diagnóstico e de tratamento produzidas pela Rede Europeia em EM/SFC (EUROMENE) em 2021.⁹

A mesma descrença na existência da EM/SFC tem, também, fortes repercussões fora do âmbito da prática clínica. Em termos científicos, uma das repercussões vem dos relatórios GBD que têm como principal objetivo estimar o impacto de doenças e lesões em métricas de saúde, tais como a taxa de mortalidade, a qualidade de vida ajustada pela idade, ou os anos de vida ajustados pela incapacitação. Por sua vez, as estimativas destas métricas guiam os decisores políticos no financiamento, na afetação de recursos e nas políticas a seguir nos sistemas nacionais de saúde. O relatório mais atual contabiliza 371 doenças/lesões catalogadas, no qual a COVID longa parece estar representada na categoria “*Other COVID-19 outcomes*”.³ Qualquer menção a EM/SFC está ausente desse relatório.

A ausência de EM/SFC deste relatório de grande disseminação torna a condição invisível para o mundo. Esta invisibilidade leva à simples desconsideração do impacto direto da doença na vida dos pacientes bem como do impacto ‘técnico’ em métricas ligadas à qualidade de vida, ao grau de incapacitação, ou mesmo tempo de sobrevida. A mesma invisibilidade também conduz à situação de inexistência de políticas sociais ou de saúde pública (*e.g.*, aposentação por invalidez ou a criação de clínicas especializadas neste tipo de doenças complexas) que sirvam de apoio aos indivíduos afetados e às suas famílias.¹⁰

Uma janela de esperança para os pacientes de COVID longa e EM/SFC

Nos passados dias 3 e 4 de abril de 2024, ocorreu em Lisboa a primeira conferência internacional dedicada aos avanços clínicos e científicos em COVID longa e EM/SFC. Esta conferência inédita teve a peculiaridade de ter sido organizada por pacientes e voluntários, a que se juntaram espontaneamente clínicos e investigadores de prestígio internacional na partilha do seu conhecimento [Fig. 1 do Apêndice 1 (Apêndice 1: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/21845/15531>)]. A sugestão principal da conferência foi a criação de um centro especializado nacional, focado no diagnóstico, na gestão clínica e na investigação de EM/SFC e outras SFPI.

Existe, portanto, evidência científica disponível para criar normas de orientação clínica de diagnóstico e de tratamento para EM/SFC em Portugal. A criação dessas normas e a sua divulgação no SNS são então uma prioridade na resposta às necessidades específicas deste grupo clínico.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

NS: Redação do rascunho, revisão de literatura, revisão crítica do manuscrito.

JM, JCW, AVC, JMF, JB: Revisão de literatura, redação e revisão crítica do manuscrito.

Todos autores aprovaram a versão final a ser publicada.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

NS recebeu bolsas ou contratos da União Europeia, PvSTATEM e da Polish National Agency for Academic Exchange; recebeu apoio do Centro de Estatística e Aplicações da Universidade de Lisboa para participar na *1st International Conference on the Clinical and Scientific Advances in ME/CFS and Long COVID*; é presidente da secção de Biometria da Sociedade Portuguesa de Estatística.

JM recebeu apoio do Centro de Estatística e Aplicações da Universidade de Lisboa para participar na *International ME/CFS Research Conference*; recebeu um fundo de viagem para oradores internacionais para participar na NGSchool 2022.

JSH é cofundador da Aliança Millions Missing.

Os restantes autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

NS e JM foram parcialmente financiados por fundos nacionais através da Fundação para a Ciência e a Tecnologia no âmbito do projeto UIDB/00006/2020 (<https://doi.org/10.54499/UIDB/00006/2020>).

REFERÊNCIAS

- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21:133-46.
- James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet.* 2018;392:1789-858.
- Ferrari AJ, Santomauro DF, Aali A, Abate YH, Abbafati C, Abbastabar H, et al. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Lancet.* 2024;403:2133-61.
- Rivera MC, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a comprehensive review. *Diagnostics.* 2019;9:91.
- Blomberg J, Gottfries CG, Elfaitouri A, Rizwan M, Rosén A. Infection elicited autoimmunity and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an explanatory model. *Front Immunol.* 2018;9:229.
- Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med.* 2020;18:100.
- Instituto Nacional de Estatística. Estatísticas demográficas: 2022. Lisboa: INE; 2023. p. 19.
- Pheby DF, Araja D, Berkis U, Brenna E, Cullinan J, de Korwin JD, et al. A literature review of GP knowledge and understanding of ME/CFS: a report from the socioeconomic working group of the European Network on ME/CFS (EUROMENE). *Medicina.* 2021;57:1-17.
- Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, Lorusso L, Helland IB, Martin JA, et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): expert consensus on the diagnosis, service provision, and care of people with ME/CFS in Europe. *Medicina.* 2021;57:510.
- Ůstůnkaya T, Machin R. Hidden from sight: why the complexity of ME/CFS needs to be recognised by policy makers. *People, Place and Policy.* 2021;15:91-9.

Tabela 1 – Três critérios internacionalmente reconhecidos para o diagnóstico de EM/SFC que assentem em duas condições de base: (i) redução da capacidade ou mesmo total incapacidade em executar atividades (profissionais, educacionais ou pessoais) que eram passíveis de serem executadas antes do início da doença; (ii) fadiga que persiste por mais de seis meses, que não seja resultante de um esforço excessivo (por exemplo, excesso de trabalho), que não existia antes do início da doença, e que não possa ser explicada por uma outra doença conhecida.

Critério de diagnóstico (país)	Descrição
Centers for Disease Control and Prevention (E.U.A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de pelo menos quatro sintomas dentro dos seguintes oito sintomas-chave: (i) perturbações no sono que não conducentes à recuperação da fadiga ou à resolução dos sintomas; (ii) odinofagia (dores de garganta); (iii) sintomas de gripe; (iv) gânglios linfáticos dolorosos; (v) problemas de memória recente ou de concentração; (vi) mialgias (dores musculares); (vii) dores em múltiplas articulações sem tumefação ou eritema visíveis; (viii) mal-estar após esforço.
<i>Canadian Consensus Criteria</i> (Canadá)	<ul style="list-style-type: none"> • Mal-estar após esforço em que os sintomas podem agravar-se após um esforço físico, mental, físico ou emocional; • Perturbações no sono que não leva à recuperação da fadiga ou à resolução dos sintomas; • Presença de dor (muscular, articular ou cefaleia); • Pelo menos dois sintomas dentro dos seguintes: (i) confusão mental (obnubilação mental ou <i>brain fog</i>); (ii) problemas de memória recente e de concentração; (iii) desorientação; (iv) dificuldade em processar a informação; (v) distúrbios na capacidade sensorial e perceptiva; • Pelo menos um sintoma de no mínimo dois dos seguintes domínios: (i) autonómico (e.g., intolerância ortostática, problemas urinários); (ii) neuro-endócrino (extremidades frias, dificuldade na regulação da temperatura corporal); (iii) imunológico (e.g., odinofagia ou adenopatias dolorosas).
National Academy of Medicine (E.U.A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Redução da capacidade ou mesmo total incapacidade em executar atividades (profissionais, educacionais ou pessoais) que eram passíveis de serem executadas antes do início da doença; • Fadiga que persiste por mais de seis meses, que não seja resultante de um esforço excessivo (por exemplo, excesso de trabalho), que não existia antes do início da doença; • Mal-estar após esforço onde os sintomas podem agravar-se após um esforço físico, mental ou emocional; • Perturbações no sono que não leva à recuperação da fadiga ou à resolução dos sintomas; • Presença de um problema cognitivo (e.g., dificuldade em pensar, recordar, formar ou mesmo verbalizar um pensamento) ou de intolerância ortostática (e.g., desmaio, náusea) ou ambos.