

SEQUELAS PÓS COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/08/2023

Isis Marques de Castro Nicula

Universidade de Franca

Julio Cesar Ribeiro

Universidade de Franca

Eduardo Guerra Barbosa Sandoval

Universidade de Franca

Fabiola Pansani Maniglia

Centro Universitário Barão de Mauá

Salvador Boccaletti Ramos

Universidade de Franca

RESUMO: O objetivo desta Revisão de Literatura, foi conhecer as evidências disponíveis na literatura sobre as sequelas pós COVID-19. Para tanto foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), durante o período de junho de 2022 a setembro 2022, utilizando-se dos seguintes Descritores Controlados: Complicações; COVID-19; Infecção pelo SARS-CoV-2 e Sequela, de forma aleatórias e combinadas. A definição trazida pela Organização Mundial de Saúde é que sintomas com duração superiores a 2 meses, de pacientes pós infecção pós COVID-19 não possam ser explicados por

um diagnóstico alternativo são considerados são chamados de condição pós-COVID-19, portanto sequelas de COVID-19 começou a ser reconhecida como condições pós-COVID-19. A variabilidade das condições relatadas no pós-COVID-19, nem sempre é atribuível à gravidade aguda da doença, sendo a fadiga o sintoma mais relatado. A participação do sistema imunológico na condição pós-COVID-19, têm sido amplamente estudadas. Acreditando que sintomas como disfunção cognitiva, fadiga persistente, dores musculares, depressão e outros problemas de saúde mental podem estar associados a um desafio imunológico inicial e/ou à uma desregulação constante do sistema imunológico. Conclui-se que há necessidade da condução de mais estudos, nas diversas áreas do conhecimento, para a atuação multiprofissional nas condições pós-COVID-19, uma vez que, a literatura científica produzida até o momento, ainda traz diversas lacunas de informações acerca do curso da doença, do seu tratamento e sequelas.

PALAVRAS-CHAVE: Complicações. COVID-19. Infecção pelo SARS-CoV-2. Sequela.

ABSTRACT: The objective of this Literature Review was to know the evidence available in the literature on post-COVID-19 sequelae. To this end, searches were performed in the PubMed databases, Virtual Health Library (VHL), during the period from June 2022 to September 2022, using the following Controlled Descriptors: Complications; COVID-19; SARS-CoV-2 infection and sequelae, randomly and in combination. The definition brought by the World Health Organization is that symptoms lasting longer than 2 months, of post-COVID-19 infection patients cannot be explained by an alternative diagnosis are called post-COVID-19 condition, therefore sequelae of COVID-19 began to be recognized as post-COVID-19 conditions. The variability of conditions reported post-COVID-19 is not always attributable to the acute severity of the disease, with fatigue being the most reported symptom. The participation of the immune system in the post-COVID-19 condition has been widely studied. Believing that symptoms such as cognitive dysfunction, persistent fatigue, muscle aches, depression, and other mental health problems may be associated with an initial immune challenge and/or a constant dysregulation of the immune system. It is concluded that there is a need to conduct more studies, in the various areas of knowledge, for multiprotection action in post-COVID-19 conditions, since the scientific literature produced so far still brings several gaps in information about the course of the disease, its treatment and sequelae.

KEYWORDS: Complications. COVID-19. SARS-CoV-2 infection. Sequel.

INTRODUÇÃO

O Coronavírus Humano (HCoVs) é um vírus existente há muito tempo, e até poucas décadas atrás, era considerado um patógeno irrelevante, pois causava resfriados comuns em pessoas saudáveis. (PAULES; MARSTON; FAUCI, 2020).

No início de dezembro de 2019, surge uma infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus, primeiramente, por intermédio de constantes relatos de casos de uma pneumonia atípica relacionada à exposição ao mercado de frutos do mar na cidade de Wuhan, província de Hubei, no sul da China (LIU; CHEN; HAN, 2020).

Após esse fato, rapidamente, o vírus se espalhou para mais de 200 países, com a transmissão sustentada de humano para humano. Esse novo beta coronavírus é pertencente à linhagem beta-isolado no trato respiratório inferior dos pacientes com pneumonia e o agente etiológico responsável por essa infecção humana foi oficialmente nomeado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) como Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2). A doença, por sua vez, foi denominada de Coronavírus 2019 ou COVID-19, pela OMS (CHEN et al., 2020).

As sequelas da COVID-19, são manifestações com sintomas prolongados em resposta a uma infecção ou acontecimento, porém a condição pós-COVID-19 (anteriormente chamada de Covid longa), são definidas como é um aspecto pouco compreendido da pandemia. Em comparação com outras síndromes de fadiga pós viral, os sintomas são mais amplos e intensos. Uma definição exata foi publicada pela OMS: onde sintomas com duração ≥ 2 meses que não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo

são considerados condição pós-COVID-19, portanto sequelas pós COVID-19 passou a ser conhecida como condição pós COVID-19 (WHO, 2021).

As manifestações pós-agudas podem ser divididas em três categorias: (1) sintomas residuais que continuam após a recuperação da infecção aguda; (2) disfunção orgânica continuando após a recuperação inicial; e (3) novos sintomas ou síndromes que aparecem após infecção inicial assintomática ou leve (AMENTA et al., 2020).

Ao longo de vários estudos realizados na China, a frequência da condição pós-COVID-19 variou de 4,7 a 80% (n = 25), ocorrendo entre 3 e 24 semanas após a fase aguda ou alta hospitalar (YONG 2021). Em um estudo conduzido na China em 2021 com sobreviventes de COVID-19 (n = 10), relatou que uma condição pós-COVID-19 persistiu por um a seis meses em 30-80% dos pacientes. Outros estudos relataram uma prevalência de 35% de sintomas residuais em pacientes não hospitalizados, mas cerca de 75-87% em pacientes hospitalizados. Em uma coorte de pacientes acompanhados por três a nove meses após a infecção, cerca de 30% mantiveram os sintomas persistentes (HUANG et al., 2021; LOGUE et al., 2021)

Vale ressaltar, que pelo fato da pandemia da COVID-19, ser recente, os estudos conduzidos acerca dela, têm, em sua grande maioria, trazido trabalhos com um número pequeno de sujeitos, e uma dificuldade por parte dos pesquisadores em acessar os pacientes, principalmente no seguimento pós alta. Na condução desta revisão pudemos perceber essa realidade, com isso surge o desejo de conhecer mais sobre a condição pós COVID-19. Contudo, a condição pós-Covid compreende uma ampla gama de comprometimento de órgãos e, no momento, não se tem informações suficientes para realizar um diagnóstico claro, para eleger um tratamento específico ou indicar um provável prognóstico.

OBJETIVO

Conhecer as evidências disponíveis na literatura sobre a condição pós COVID-19.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura, método utilizado para síntese de artigos e discussões sobre o tema, para realização das buscas foram utilizados os Descritores Controlados: Complicações; COVID-19; Infecção pelo SARS-CoV-2 e Sequela, de forma aleatórias e combinadas nas seguintes base de dados: PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), durante o período de junho de 2022 a setembro 2022.

DESENVOLVIMENTO

Conforme as buscas realizadas em relação aos sintomas, os mais frequentemente relatados, onde nem sempre os pacientes que os apresentavam, manifestaram a doença

de forma aguda e grave foram: fadiga profunda ou fraqueza, dispneia, dificuldades de sono, ansiedade ou depressão, redução da capacidade pulmonar, comprometimento da memória/cognição, hiposmia/anosmia e a incapacidade de se exercitar ou trabalhar completamente. No enteando o sintoma mais frequente da condição pós-COVID-19 foi a fadiga (GABER et al., 2021; MONDELLI, PARIANTE, 2021).

Percebe-se com isso que a variabilidade das condições relatadas no pós-COVID-19, nem sempre é atribuível à gravidade aguda da doença, pois os sintomas mais frequentes segundo os estudos, foram em pacientes hospitalizados em que sofreram de doença leve ou assintomática (BECKER, 2021).

Para melhor examinar essa questão, Gaber et al. (2021) analisaram os efeitos da infecção por COVID-19 em profissionais de saúde dos Estados Unidos, uma população com alto nível esperado de exposição ao vírus. Eles relataram uma alta incidência de infecção e uma alta prevalência de sintomas incapacitantes pós-COVID-19, com fadiga comumente relatada. No entanto, esses profissionais de saúde não estavam dispostos a procurar ajuda médica ou tirar licença médica, apesar de sua luta para lidar com os sintomas.

Em alguns estudos, os autores encontraram uma incidência maior de vários distúrbios psiquiátricos em sobreviventes de COVID-19, em comparação com pacientes pareados com influenza ou outras infecções do trato respiratório, em um estudo de coorte retrospectivo usando 236.379 registros eletrônicos de saúde. A incidência estimada de um diagnóstico neurológico ou psiquiátrico, nos seis meses após o diagnóstico de COVID-19 foi de 33%. A condição pós-COVID-19 apresenta sintomas neurológicos semelhantes à Síndrome Da Fadiga Crônica (SFC) e Distúrbio Neurológico Funcional (FND) (exceto hipogeusia) (WILDWING; HOLT, 2021).

Em pesquisa multicêntrica conduzida com pacientes de 56 países, por Davis et al. (2021), através de coleta de dados online, por meio de um questionário estruturado, com objetivo de caracterizar a condição pós-COVID-19, rastreando os sintomas ao longo de 7 meses, os achados em 91% dos entrevistados, apontaram que: o tempo de recuperação ultrapassou 35 semanas; os sintomas mais frequentes após seis meses foram fadiga, mal-estar pós-esforço e disfunção cognitiva. Segundo os autores, este estudo representa a maior coleção de dados referentes à sintomas reconhecidos em indivíduos pós-COVID-19 até o mês de junho de 2021. Estudos mais recentes mostraram que sintomas persistentes podem ser encontrados 12 ou até 15 meses após a recuperação da fase aguda da COVID-19; sintomas são comuns tanto em pacientes ambulatoriais quanto hospitalizados (DUGGAL et al., 2022).

Acredita-se que a condição pós-COVID-19 esteja associada à uma resposta diminuída de anticorpos anti-SARS-CoV-2 assim como outros fatores como: gravidade da doença, sexo feminino, presença de mais de cinco sintomas na primeira semana da doença, idade avançada e presença de comorbidades (GARCIA-ABELLAN et al., 2021). A pesquisa de Fernández-de-las-Peñas et al. (2022) relata que o fator de risco mais significativo para

o desenvolvimento de mais sintomas pós-Covid foi o número de sintomas na admissão hospitalar, o que corrobora com a ideia de que uma maior carga de sintomas na fase aguda da doença está associada à uma maior probabilidade de sintomas pós-COVID-19.

No que tange à preditores para condições Pós-COVID-19, a dispneia precoce, transtornos psiquiátricos prévios e biomarcadores específicos (por exemplo alterações nos exames: D-dímero, proteína C-reativa e contagem de linfócitos), também foram relatados como fatores de risco, embora sejam necessárias mais pesquisas para validá-los (YONG, 2021). Na pesquisa de Peghin et al. (2021), sugeriu-se que a resposta sorológica contra SARS-CoV-2, constantemente elevadas, podem constituir um fator de risco independente para a condição pós-COVID-19, uma vez que a presença de anticorpos IgG SARS-CoV-2 está significativamente associada à doença. Contrariamente, Seessle et al. (2021) relataram que os pacientes que apresentaram pelo menos um sintoma pós-COVID-19, 12 meses após a infecção não diferiram significativamente em seus níveis de anticorpos SARS-CoV-2 quando comparados com pacientes sem sintomas, embora sua qualidade de vida física e mental tenha diminuído significativamente.

Entretanto, Townsend et al. (2021), em sua pesquisa, com 153 pacientes ambulatoriais realizada na Irlanda, mostraram que a persistência significativa das sequelas após a fase aguda da COVID-19, afetou a percepção de saúde, a capacidade de retornar ao trabalho e a existência de fadiga duradoura, porém, os achados apontaram que as sequelas não estiveram relacionadas à gravidade da fase aguda, embora os autores tivessem a hipótese de haver uma diferença nos sintomas pós-COVID-19 entre pacientes hospitalizados e não hospitalizados, no entanto, esta hipótese não foi confirmada, o denota a necessidade de condução estudos futuros, acerca de tal relação.

No que se refere ao sexo, em geral, parece que a proporção para o desenvolvimento da condição pós-COVID-19 é de 2:1 nas mulheres em comparação com os homens, mas somente até os 60 anos, quando a proporção entre mulheres e homens se torna semelhante (ORTONA et al., 2022).

Diferentes linhas de pesquisa tentam explicar os sintomas prolongados relacionados a COVID-19. Uma ativação imunológica persistente e/ou inflamação pode contribuir para a condição pós-COVID-19, o que poderia explicar porque muitos pacientes com doença leve apresentam sintomas crônicos persistentes, envolvendo os sistemas cardiovascular, nervoso e respiratório (KARLSSON; HUMBERT; BUGGERT, 2020). De fato, os marcadores inflamatórios persistentemente elevados observados em pacientes com COVID-19 de longa duração apontam para a persistência crônica da inflamação (CONSUELO, 2021)

A pesquisa de Shuwa et al. (2021), observaram alterações duradouras no potencial funcional das células T CD8+ de pacientes com COVID-19 em recuperação até seis meses após a alta hospitalar, o que pode implicar em uma alteração sustentada no potencial de citocinas, contribuindo para um estado inflamatório constante. Contrariamente, as alterações das células B parecem ser amplamente restauradas na convalescença.

Acredita-se que uma explicação para condição pós-COVID-19, pode estar relacionada à características adicionais da resposta inata e adaptativa, envolvendo uma resposta inflamatória inicial mais fraca, com níveis basais mais baixos de proteína C reativa e ferritina (GARCIA-ABELLAN et al., 2021).

Com isso a participação do sistema imunológico na condição pós-COVID-19, têm sido amplamente estudadas. Acreditando que sintomas como disfunção cognitiva, fadiga persistente, dores musculares, depressão e outros problemas de saúde mental podem estar associados a um desafio imunológico inicial e/ou à uma desregulação constante do sistema imunológico (KARLSSON, HUMBERT, BUGGERT, 2020; PASRIJA, NAIME, 2021).

Algumas alterações neurológicas foram descritas em pacientes com COVID-19, abrangendo o sistema nervoso central e periférico, variando de leves à fatais e ocorrendo em pacientes com infecção grave ou assintomática por SARS-CoV-2 (IADECOLA et al., 2020). Essas manifestações diferidas podem ser significativas, pois provavelmente afetam pacientes que não apresentam sintomas neurológicos na fase aguda. Até o momento, os estudos têm mostrado que os sintomas da condição neurocognitiva pós-COVID-19 podem durar pelo menos um ano após a infecção aguda, diminuindo consideravelmente a qualidade de vida (FIGUEIREDO, 2021).

O envolvimento de citocinas inflamatórias na etiologia dos sintomas neuropsiquiátricos, relatados em estudos epidemiológicos e genéticos de base populacional atuais em larga escala, indica que essas citocinas podem ter um papel na etiologia dos sintomas neuropsiquiátricos geralmente observados em pacientes com condição pós-COVID-19. Essa tempestade de citocinas também deve ser considerada como um possível fator determinante para a expansão de neuropatias após infecção grave por COVID-19, contribuindo para a dor crônica que aparece após a recuperação da infecção aguda (YONG, 2021; KAPPELMANN et al., 2021; MONDELLI, PARIANTE, 2021).

Fato este justificado pela atividade da citocina aumentada, que impulsiona o processo inflamatório, interrompe as respostas das células T e impõe limitações ao metabolismo neuronal, também pode ser um alvo terapêutico adequado para o manejo e prevenção da condição pós-COVID-19 (KAPPELMANN et al., 2021).

A absorção alterada de triptofano e o metabolismo interrompido pelo triptofano foram sugeridos como os principais contribuintes para os sintomas duradouros em pacientes recuperados de COVID-19, havendo demonstração de baixos níveis de triptofano e serotonina em indivíduos infectados com SARS-CoV-2. O triptofano é um precursor da melatonina e da serotonina, moléculas implicadas no controle do sono e nos distúrbios do humor, respectivamente; também está envolvido na regulação da massa muscular esquelética, um notório sintoma duradouro da condição pós-COVID-19 (EROĞLU; EROĞLU; GÜVEN, 2021).

Alguns sintomas podem estar relacionados à interrupção do sistema nervoso autônomo mediada por vírus ou imunidade, levando a síndromes de intolerância ortostática

transitórias ou de longa duração (BLITSHEYN, WHITELAW, 2021). Na intolerância ortostática, a liberação de epinefrina e norepinefrina causa taquicardia pronunciada, que é experimentada como palpitações, falta de ar, fadiga e dor no peito, que são sintomas comuns da condição pós-COVID-19 (DANI et al., 2021). Alterações no sistema nervoso autônomo podem promover cada um desses sintomas, teoricamente fornecendo uma patologia unificadora para condições agudas, subagudas e duradouras da infecção, podendo também ser considerado como alvo de intervenção (BECKER et al., 2021).

Estudos têm demonstrado que pacientes com sintomas graves podem apresentar disfunção autonômica mais grave quando comparados com pacientes com sintomas leves, conforme indicado pela análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), que é uma ferramenta não invasiva confiável usada para avaliar a modulação autonômica (BARIZIEN et al., 2021; PAN et al., 2021). Pacientes com sintomas graves que apresentam melhora nos parâmetros autonômicos também apresentam melhora nas funções imunológicas e de coagulação, bem como nos biomarcadores de lesão cardíaca (WORD, 2021).

Na pesquisa de Townsend et al. (2021), conduzida na Irlanda com objetivo de avaliar se a fadiga, o sintoma mais comum após a infecção, estava associada à disfunção autonômica. Não foi encontrada associação com disfunção autonômica; os autores encontraram uma associação intensa de fadiga com aumento da ansiedade em pacientes sem diagnóstico pré-existente de ansiedade.

Outra causa potencial das condições pós-COVID-19 pode ser o tropismo SARS-CoV-2 do sistema olfativo para o tronco cerebral e a consequente disfunção persistente e de baixo grau do tronco cerebral. O SARS-CoV-2 pode danificar o tronco cerebral por meio de invasão viral, inflamação e ativação vascular. Curiosamente, as funções do tronco cerebral e os sintomas da condição pós-COVID-19 têm um grande grau de sobreposição (YONG, 2021).

O RNA do SARS-CoV-2 foi encontrado no cérebro durante a autópsia de pacientes falecidos com COVID-19 em alguns estudos, mas em outros estudos nenhum material SARS-CoV-2 foi encontrado. Isso sugere que o neurotropismo ou invasão cerebral do SARS-CoV-2 pode acontecer, mas não em todos os pacientes (YONG, 2021).

A presença de SARS-CoV-2 no sistema nervoso central não foi diretamente relacionada à gravidade dos achados neuropatológicos, sugerindo que a infecção neuronal pode ser apenas uma das vias pelas quais o SARS-CoV-2 poderia influenciar a função cerebral e contribuir a alguns dos sintomas duradouros da condição pós-COVID-19 (MONDELLI, PARIANTE, 2021).

O hipometabolismo também foi relatado em pacientes com condição pós-COVID-19; especificamente, a hiposmia (diminuição do olfato)/anosmia (ausência do olfato) foi associada ao hipometabolismo cerebelar. Em geral, as áreas de hipometabolismo compreendem o giro retal/orbital bilateral (incluindo o giro olfatório), o lobo temporal direito (incluindo a amígdala e o hipocampo estendendo-se ao tálamo direito), a ponte bilateral/

tronco cerebral medular e o cerebelo bilateral. Esses grupos metabólicos permitiram distinguir entre pacientes e indivíduos saudáveis com alto poder de discriminação (GUEDJI et al., 2021).

Os efeitos cardiovasculares a longo prazo do COVID-19 descritos podem acontecer de forma imprevisível em pacientes aptos com infecção leve ou assintomática por COVID-19, mesmo várias semanas após a infecção. Isso significa que os médicos devem permanecer atentos às condições trombóticas pós-infecciosas e gerenciar cuidadosamente os fatores de risco cardiovascular em pacientes convalescentes, independentemente da gravidade da infecção e da ausência de comorbidades (CABRAL, 2022).

No gerenciamento da condição pós-COVID-19, com comorbidades cardiovasculares, é essencial controlar a pressão arterial, os níveis de lipídios e a obesidade após a infecção por SARS-CoV-2 (KHUNTI et al., 2021). A condição pós-COVID-19 em pacientes com DCNTs pode resultar do agravamento de suas comorbidades (YELIN, 2021).

A possibilidade adicional é que a condição pós-COVID-19 seja causada por uma disfunção do sistema imunológico que leva este sistema a atacar o corpo, o que significa que essa condição pode ser uma doença autoimune. Ainda assim, é precoce afirmar qual hipótese é correta e, de fato, pode ser que cada uma seja verdadeira em diferentes indivíduos; dados preliminares sugerem que a condição pós-COVID-19 pode incluir vários distúrbios agrupados em um (MARSHALL, 2021). Esses vários cursos da doença podem ser rastreados até as fases iniciais da infecção, como mostrado pelo papel fundamental das respostas do IFN tipo I durante a fase aguda da infecção por SARS-CoV-2 (BRODIN, 2021).

A condição pós-COVID-19 (ou Covid longa) primeiro ganhou amplo crédito entre os grupos de apoio social e depois nas comunidades científicas e médicas (YONG, 2021). É provavelmente a primeira doença a ser identificada cooperativamente por pacientes que descobrem uns aos outros usando mídias sociais (CALLARD, PEREGO, 2021).

Contudo, o termo “condição pós-Covid” compreende uma ampla gama de comprometimento de órgãos e, no momento, não se tem informações suficientes para realizar um diagnóstico claro, para eleger um tratamento específico ou indicar um provável prognóstico (SIVAN et al., 2021).

Alguns pacientes podem nunca se recuperar da doença e todas as faixas etárias são vulneráveis. Os pacientes com condição pós-COVID-19 são um grupo heterogêneo, o que dificulta a orientação do tratamento (NEWMAN, 2021).

Estratégias para lidar com os níveis de estresse e/ou a resposta ao estresse, incluindo intervenção psicossocial, exercício físico ou possivelmente intervenções dietéticas, podem ser uma boa abordagem para neutralizar alguns dos efeitos negativos da inflamação crônica (MONDELLI, PARIANTE, 2021).

O estudo de Rebello et al. (2022), apontaram que o exercício físico pode combater as condições neuropsiquiátricas e endócrinas da condição pós-COVID-19, por meio da

liberação de fatores circulantes que medeiam a resposta anti-inflamatória, apoiam a homeostase cerebral e aumentam a sensibilidade à insulina. É crucial que cada paciente encontre o equilíbrio correto entre atividade leve para evitar descondiçãoamento e não desencadear mal-estar pós-exercício (NEWMAN, 2021).

O manejo da síndrome COVID-19, na fase pós-aguda, requer uma equipe abrangente, incluindo médicos e enfermeiros de várias especialidades (cuidados primários, pneumologia, cardiologia e doenças infecciosas), fisiatras, especialistas em saúde comportamental, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e assistentes sociais, que abordarão os aspectos clínicos e psicológicos da doença (CHIPPA,2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que há necessidade da condução de mais estudos, nas diversas áreas do conhecimento, com vistas a reunião de um corpo de dados científicos que possa subsidiar, de maneira robusta, a atuação multiprofissional nas condições pós-COVID-19, uma vez que, a literatura científica produzida até o momento, ainda traz diversas lacunas de informações acerca do curso da doença, do seu tratamento, e sequelas. Vale ressaltar, que até mesmo no campo da prevenção, ainda não existe um consenso das medidas com eficiência e eficácia totalmente comprovadas, o que há são recomendações, que têm, a seu modo, garantido o controle e o fim da pandemia.

REFERÊNCIAS

AMENTA, E. M. et al. COVID-19 pós-agudo: uma visão geral e abordagem para a classificação. **Doenças infecciosas do fórum aberto**, v. 7, n. 12, 2020.

BECKER, K. et al. Summary of European guidelines on infection control and prevention during COVID-19 pandemic. in preparation. **Clinical Oral Implants Research**, v. 32, p. 353-381, 2021.

BLITSHTEYN, S.; WHITELOW, S. Síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS) e outros distúrbios autonômicos após infecção por COVID-19: uma série de casos de 20 pacientes. **Pesquisa imunológica**, v. 69, n. 2, p. 205-211, 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Definição de caso e notificação**. Brasília, 2020b. Disponível em: <https://coro-navirus.saude.gov.br/definicao-de-caso-e-notificacao>. Acesso em: 05 jan. 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das DCNTs no Brasil para 2021 a 2030**. Brasília, 2020a. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/20-20/October/01/Plano-DANT-vers--o-Consulta-p-blica.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19**. Brasília, 2020b. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/08/DiretrizCovid19-v4-07-05.20h05m.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2022.

BRASIL. Ministério Da Saúde. **Painel Coronavírus**. Brasília, 2020a. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 26 fev. 2022.

BRODIN, P. Determinantes imunológicos da apresentação e gravidade da doença COVID-19. **Medicina da natureza**, v. 27, n. 1. P. 28-33, 2021.

CABRAL, S. Manifestações Cardiovasculares Tardias da COVID-19—Uma Ciência em Construção. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 119, n. 2, p. 326-327, 2022.

CALLARD, F.; PEREGO, E. Como e por que os pacientes fizeram Long Covid. **Ciências sociais e medicina**, v. 268, p. 113426, 2021.

CHEN, Z. M. et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. **World Journal of Pediatrics**, v. 16, p. 240–246, 2020.

CHIPPA, V.; KAMALIKA, R. Declínio Cognitivo Geriátrico e Polifarmácia. **StatPearls [Internet]**, 2022.

DANI, M. et al. Disfunção autonômica em 'longo COVID': lógica, fisiologia e estratégias de gerenciamento. **Medicina Clínica**, v. 21, n. 1, p. e63, 2021.

DUGGAL, R. et al. Uma revisão abrangente da extração de energia de recursos geotérmicos de baixa temperatura em campos de hidrocarbonetos. **Revisões de energia renovável e sustentável**, v. 154, p.111865, 2022.

EROĞLU, I.; GÜVEN, B. C.; GÜLAY, S. G. Altered tryptophan absorption and metabolism could underlie long-term symptoms in survivors of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Nutrition**, v. 90, p. 111308, 2021.

Engström, Å. , Juuso, P. , Andersson, M. , Nordin, A. , & Strömbäck, U. O significado da doença crítica para pessoas que sofrem de COVID-19: quando uma irrealdade assustadora se torna realidade . **Qualitative Health Research** , v.32 , p.135-144, 2022.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C. et al. Prevalência ao longo do tempo de sintomas de dor pós-COVID de origem musculoesquelética em pacientes que sobreviveram à infecção por coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave: uma revisão sistemática e meta-análise. **Dor**, v. 163, n. 7, p. 1220-1231, 2022.

FIGUEIREDO, C. R. V. **Sequelas neurológicas oriundas da pandemia de COVID-19 e seu processo de reabilitação-uma revisão integrativa**. 2021. 40 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2021.

GABER, A. et al. Novos complexos mononucleares e binucleares de Cu (II), Co (II), Ni (II) e Zn (II) tiossemicarbazona com potencial atividade biológica: estudo de docking molecular e antimicrobiano. **Moléculas**, v. 26, n. 8, p. 2288, 2021.

GARCIA-ABELLAN, J. et al. A resposta do anticorpo ao SARS-CoV-2 está associada ao resultado clínico a longo prazo em pacientes com COVID-19: um estudo longitudinal. **Jornal de imunologia clínica**, v. 41, n. 7, p. 1490-1501, 2021.

GUEDJI, E. et al. Hipometabolismo PET cerebral de 18F-FDG em pacientes com COVID longa. **Revista Europeia de Medicina Nuclear e Imagem Molecular**, v. 48, n. 9, p. 2823-2833, 2021.

HUANG, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **The Lancet**, v. 397, n. 10270, p. 220-232, 2021.

KAPPELMANN, N. et al. Dissecando a associação entre inflamação, desregulação metabólica e sintomas depressivos específicos: uma correlação genética e estudo de randomização mendeliana de 2 amostras. **JAMA**, v. 78, n. 2, p. 161-170, 2021.

KARLSSON, A. C.; HUMBERT, M.; BUGGERT, M. As incógnitas conhecidas da imunidade das células T ao COVID-19. **Science Immunology**, v. 5, n. 53, p. eabe8063, 2020.

KHUNTI, K. et al. COVID-19, hiperglicemia e diabetes de início recente. **Diabetes Care**, v. 44, n. 12, p. 2645-2655, 2021.

LIU, CHAN.; X.; JIA, Z. nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. **Lancet**, v. 395, n. 10224, p. e39, 2020.

LOGUE, J. K. et al. Sequelas em adultos 6 meses após a infecção por COVID-19. **JAMA**, v. 4, n. 2, p. e210830-e210830, 2021.

MANGGE, H. et al. O aumento da quinurenina indica um curso fatal do COVID-19. **Antioxidantes**, v. 10, n. 12, p. 1960, 2021.

MARSHALL, M. et al. Miocardite aguda sintomática em 7 adolescentes após a vacinação Pfizer-BioNTech COVID-19. **Pediatria**, v. 148, n. 3, 2021.

MARTIMBIANCO, C. et al. Frequência, sinais e sintomas e critérios adotados para COVID-19 longo: uma revisão sistemática. **Revista internacional de prática clínica**, v. 75, n. 10, p. e14357, 2021.

MONDELLI, V.; PARIANTE, C. M. O que a neuroimunologia pode nos ensinar sobre os sintomas do COVID-longo?. **Oxford Open Immunology**, v. 2, n. 1, p. iqab004, 2021.

NEWMAN, N. et al. Relatório de notícias digitais do Reuters Institute 2021. **Reuters Institute for the study of Journalism**, 2021.

ORTONA, E., & Malorni, W. (2022). Long COVID: investigar mecanismos imunológicos e aspectos relacionados ao sexo/gênero como etapas fundamentais para terapia personalizada. **European Respiratory Journal**, 59

PAULES, C. I.; MARSTON, H. D.; FAUCI, A. S. Coronavirus infections - more than just the common cold. **Jama**, v. 323, n. 8, p. 707-708, 2020.

PENG, X. et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. **International Journal of Oral Science**, v. 12, n. 1, p. 1-6, 2020.

SULLIVAN, G. M., & Feinn, R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. **Journal of graduate medical education**, v.4 n.3, p. 279-282, 2012.

SZKLO, A. S. Associação entre fumar e progressão para complicações respiratórias graves em pacientes com COVID-19. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 2, 2020.

TOWNSEND, L. et al. Persistent poor health after COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 18, p. 997, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. A clinical case definition of a post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Disponível em: https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition, 2021.

YELIN, I, k. et al. Associações da eficácia da vacina COVID-19 com idade e comorbidades do paciente. **medrxiv**, v.3, n162, p. 220, 2021.

YONG, S. J.; (2021) Long COVID ou síndrome pós-COVID-19: putativa, fatores de risco e tratamentos. **Doenças Infecciosas**, v. 53:10. P.737-754,

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. **N Engl J Med**, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.