

INTRODUÇÃO

Data de aceite: 01/03/2024

Aléxia Stefani Siqueira Zetum

Universidade Federal do Espírito Santo

Giulia Maria Giacinti

Universidade Federal do Espírito Santo

Felipe Ataides Mion

Universidade Federal do Espírito Santo

Lorena Souza Castro Altoé

Universidade Federal do Espírito Santo

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio De Janeiro

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo

betacoronavírus humanos altamente patogênicos começaram a surgir de eventos zoonóticos (BLANCO-MELO *et al.* 2020). O novo betacoronavírus SARS-CoV-2, semelhante ao SARS-CoV-1, que surgiu no final de 2019, é a causa da doença de Coronavírus 2019 (COVID-19), caracterizada como uma pandemia, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), no dia 11 de março de 2020 (WHO, 2020). Os impactos da COVID-19 têm sido significativos, com mais de 770 milhões de casos confirmados e mais de 6,9 milhões de mortes registradas em todo o mundo até o momento (WHO, 2023).

Desde os estágios iniciais da pandemia de SARS-CoV-2 em 2020, ficou evidente que muitos elementos da recuperação da COVID-19 diferiam das infecções causadas por coronavírus humanos associados à gripe comum. Indivíduos que contraíram a COVID-19 durante a primeira onda, inclusive aqueles com fenótipo leve ou assintomático, regularmente descreviam a permanência de sintomas e a dificuldade de retornar ao

INTRODUÇÃO

Os coronavírus (CoV) constituem um grupo diversificado de vírus de RNA de fita simples que infectam vários vertebrados, sendo detectados pela primeira vez em humanos na década de 1960 (BOECHAT *et al.* 2021; BLANCO-MELO *et al.* 2020). No entanto, a partir do século XXI, novos

estado de saúde inicial (SALAMANNA *et al.* 2021). A compreensão dos efeitos subagudos e de longo prazo da COVID-19 está em constante evolução à medida que novas evidências científicas e clínicas emergem. A COVID-19 é agora reconhecida como uma doença multiorgânica com um amplo espectro de manifestações (NALBANDIAN *et al.* 2021). Esses efeitos prolongados têm demonstrado impactar não apenas o sistema respiratório, mas, também, vários outros sistemas orgânicos do corpo humano (GUPTA *et al.* 2020).

Sequelas após infecções foram registradas anteriormente em decorrência de outros tipos de coronavírus (CHOUTKA *et al.* 2022). Pacientes que sofreram com a síndrome respiratória aguda grave (SARS), provocada pelo coronavírus SARS-CoV, e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), causada pelo coronavírus MERS-CoV, manifestaram sintomas persistentes mesmo após a recuperação da fase aguda (MOLDOFSKY *et al.* 2011; NARASIMHAN *et al.* 2022).

Apesar das limitações nos estudos de acompanhamento em pacientes que enfrentaram a MERS, observou-se uma deterioração da função pulmonar um ano após a infecção, especialmente em casos mais graves, aumentando o risco de efeitos persistentes (JUN *et al.* 2017). Enquanto alguns pacientes enfrentaram uma redução na qualidade de vida por mais de uma década após a fase aguda da doença, a recuperação predominante entre os pacientes com SARS ocorreu nos primeiros dois anos após a infecção (ZHANG *et al.* 2020). Essas melhorias foram, em parte, atribuídas a tratamentos que incluíam doses elevadas de esteróides (WU *et al.* 2017). Isso destaca a complexidade e diversidade das sequelas pós-infecção por coronavírus.

A expressão “COVID Longa” (CL) engloba uma variedade de sequelas de longo prazo após a infecção pelo SARS-CoV-2. Esta síndrome não se limita apenas aos pulmões, manifestando-se em uma ampla gama de disfunções em órgãos extrapulmonares. (PHILLIPS; WILLIAMS, 2021). Diversos termos têm sido sugeridos para caracterizar a CL, no entanto, há uma ausência de nomenclatura padronizada ou critérios diagnósticos universalmente aceitos (MARJENBERG *et al.* 2023). Além disso, ela é frequentemente referida como “síndrome pós-COVID”. Esta condição pode assumir uma natureza contínua ou manifestar-se de forma recorrente e remitente. Nesse contexto, observa-se a persistência de um ou mais sintomas da COVID-19 aguda, bem como o surgimento de novos sintomas ao longo do tempo (RAVEENDRAN *et al.* 2021).

Com base na extensão dos sintomas, conforme as diretrizes do *Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE)* do Reino Unido, foi estabelecida uma diferenciação para CL (GREENHALGH *et al.* 2020). Em particular, a COVID-19 pós-aguda é caracterizada pela persistência de sintomas entre 4 e 12 semanas após o início dos sintomas agudos. Por outro lado, a síndrome pós-COVID-19 é definida para aqueles que ainda experimentam sintomas por mais de 12 semanas após o início dos sintomas agudos (SHAH *et al.* 2021). No entanto, a OMS definiu a CL como “a condição pós-COVID-19 que ocorre em indivíduos com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2,

geralmente três meses após o início da COVID-19, com sintomas que duram pelo menos dois meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo” (SORIANO *et al.* 2022).

Estima-se que cerca de 65 milhões de pessoas em todo mundo convivem com a CL (BALLERING *et al.* 2022). Os índices de prevalência de CL são notavelmente heterogêneos em diferentes populações. No Reino Unido, as taxas variaram de 1,6% a 71%, na Alemanha de 35% a 77%, na China de 49% a 76%, na África com 68%, e na Índia apresentando 22%. Essa amplitude reflete não apenas a natureza multifacetada da condição, mas também a influência de fatores locais nas manifestações pós-infecção (BLOMBERG *et al.* 2021). A Figura 1 oferece um panorama dos diversos fatores que podem influenciar as discrepâncias nos índices de CL entre os países.

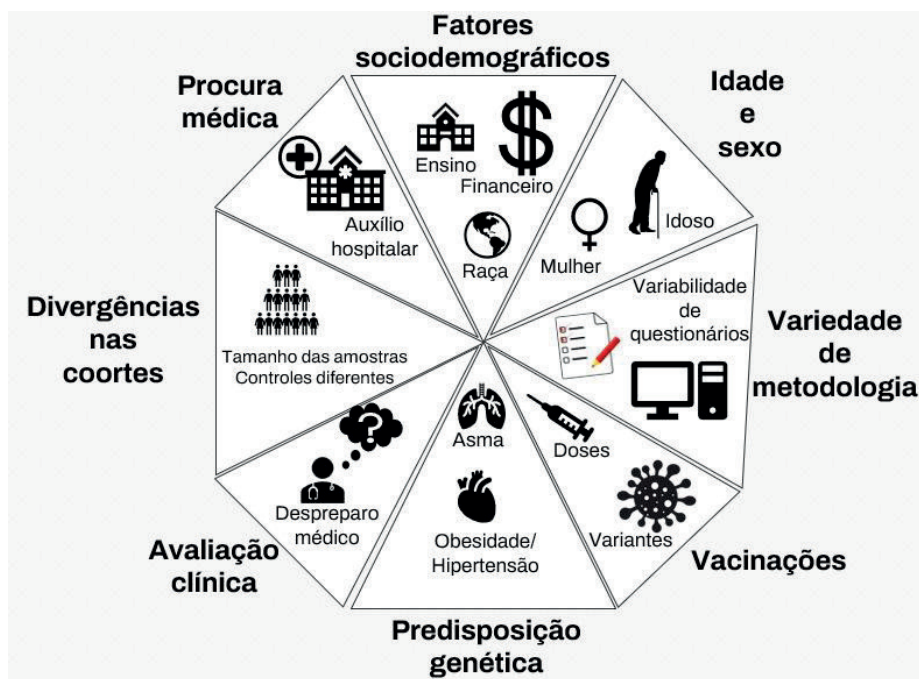


Figura 2: Fatores que contribuem para o conflito nas prevalências de COVID Longa.

Os estudos epidemiológicos apresentam resultados altamente variados, devido a diferentes parâmetros, os quais alinham para um viés. Estes incluem fatores sociodemográficos, idade e sexo, variedade na metodologia, quantidade de dose da vacina, predisposição genética, negligência no diagnóstico médico, estudos não padronizados e desconhecimento da comunidade perante a sequela apresentada.

Fonte: Próprio autor.

Outrossim, a estimativa de incidência revela taxas de 10–30% entre os casos não hospitalizados, 50–70% nos casos hospitalizados e 10–12% nos casos vacinados. Esses dados podem subestimar a verdadeira extensão da incidência, considerando a possibilidade de subnotificação em diversas situações (AL ALY *et al.* 2022; AYOUBKHANI

et al. 2022). Huerne *et al.* (2023) afirmam que entre 10% e 35% dos indivíduos recuperados desenvolvem CL (Figura 1). Ressalta-se, portanto, a relevância de investigar a manifestação do quadro de CL, a fim de evitar que a situação evolua para uma nova emergência médica global (NAEIJE; CARAVITA, 2021).

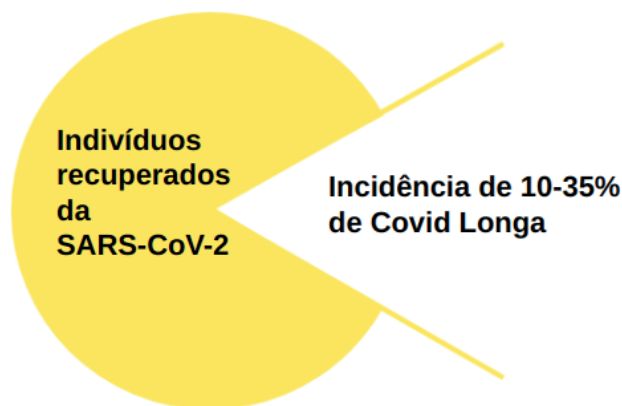


Figura 3: Estima-se que, dos indivíduos recuperados da infecção por COVID-19, cerca de 10 a 35% desenvolvem alguma complicação pós infecção.

Fonte: Próprio autor.

Ma *et al.* conduziram uma análise abrangente sobre as implicações de longo prazo da COVID-19, examinando 40 estudos com 10.945 pacientes. Segundo o autor, a prevalência global de sintomas que persistem entre 6 e 12 meses após a fase aguda foi de 63,9%. No contexto de crianças e adolescentes, uma meta-análise com 80.071 pacientes revelou que a prevalência de CL foi de 25,24%. A prevalência aumentou entre os pacientes hospitalizados (29,19%) (LOPEZ-LEON *et al.* 2022).

Em outra pesquisa que utilizou mulheres não vacinadas, sem alergias ou comorbidades, foi constatado que a idade avançada, alergias e o aumento no número de comorbidades estavam associados ao risco de desenvolver CL (AZZOLI *et al.* 2022). Os sintomas prevalentes na CL incluem fadiga, dispnéia, tosse, anosmia, confusão mental e disgeusia, mas também foram documentadas lesões em órgãos como os cardiovasculares, cutâneos, pulmonares e neuropsiquiátricos (LOPEZ-LEON *et al.* 2021). Entretanto, esses sintomas não podem ser confundidos com infecção persistente observada em indivíduos imunocomprometidos (LOPEZ-LEON *et al.* 2021).

Em estudos de seguimento realizados nos primeiros três meses após a doença aguda, dispnéia e fadiga emergiram como os principais sintomas relatados. Por outro lado, uma investigação mais abrangente, estendendo-se por sete meses, revelou que fadiga

(78%), mal-estar pós-esforço (72%) e disfunção cognitiva (55%) foram os sintomas mais comuns associados a COVID Longa (CARFI *et al.* 2020; DAVIS *et al.* 2020; GOËRTZ *et al.* 2020).

Os fatores de risco relacionados à CL têm sido objeto de estudo recente. De acordo com pesquisas conduzidas por BLIDDAL *et al.* (2021), GHOSN *et al.* (2021) e SONNWEBER *et al.* (2021), as análises apontam que o sexo feminino está correlacionado com a persistência de sintomas, incluindo dispneia e fadiga. Além disso, um índice de massa corporal elevado, presença de comorbidades durante a fase aguda da COVID-19 e a idade avançada foram identificados como fatores de risco (BLIDDAL *et al.* 2021; GHOSN *et al.* 2021; SONNWEBER *et al.* 2021). Outro aspecto crucial é a gravidade da doença na fase aguda. Diferentes estudos demonstraram uma associação direta entre a gravidade da COVID-19 inicial e a persistência dos sintomas (FORTINI *et al.* 2021; GHOSN *et al.* 2021; BLOMBERG *et al.* 2021)

Um levantamento de coorte retrospectiva, que monitorou 2.433 pacientes por um período de um ano, identificou fadiga, sudorese, aperto no peito, ansiedade e mialgia como os sintomas mais prevalentes da CL. Neste estudo, observou-se uma associação entre idade avançada e a gravidade da doença com um aumento do risco de manifestação de pelo menos três sintomas (ZHANG *et al.* 2021).

A CL não apenas prolonga os desafios enfrentados pelos pacientes, mas também exerce um impacto na qualidade de vida. Dados de meta-análises envolvendo 4.828 indivíduos revelam uma prevalência alarmante de má qualidade de vida que afeta 59% dos pacientes estudados (MALIK *et al.* 2022). Uma análise adicional destaca que a má qualidade de vida persiste de forma notável em pacientes que enfrentaram hospitalização na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e experimentaram fadiga pós-infecção (MALIK *et al.* 2022).”

DIFICULDADE EM SE ESTABELECEER UM DIAGNÓSTICO DA COVID LONGA

Existem diversos desafios no diagnóstico de CL (O’HARE *et al.* 2022). Uma quantidade considerável de pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 é assintomática, e muitas delas não se submeteram a testes para confirmar a infecção pelo vírus (CARFI *et al.* 2020). Outrossim, diagnosticar a CL é desafiador quando não há evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2 (AIRES *et al.* 2023).

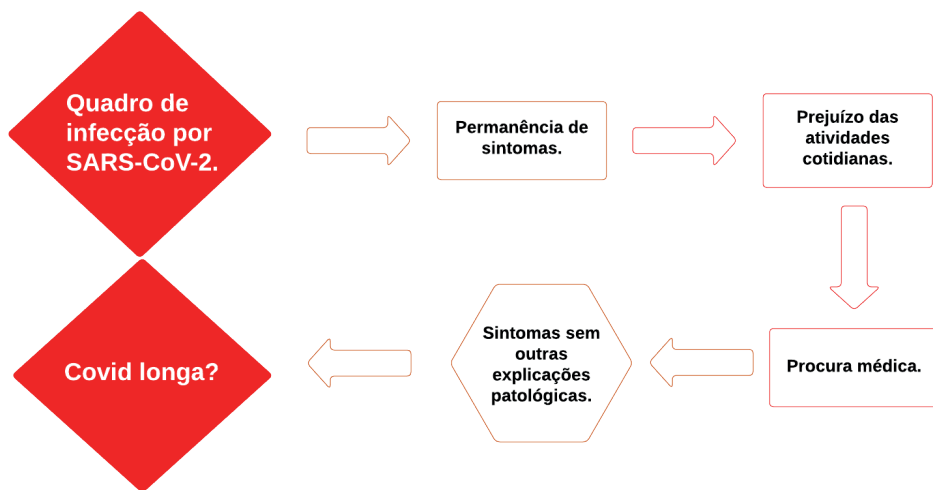


Figura 4: Atualmente, observa-se que a avaliação médica para determinar se um paciente está enfrentando sintomas persistentes relacionados à infecção pelo vírus SARS-CoV-2, mesmo após um período de pelo menos 3 meses desde a infecção inicial, baseia-se em vários critérios. A análise começa com a confirmação da infecção prévia pelo vírus, seguida pela verificação de que tenha transcorrido um período mínimo de 3 meses desde a infecção. Além disso, é crucial avaliar se persistem sintomas relevantes, os quais não podem ser explicados por outras condições patológicas desenvolvidas pelo paciente. Geralmente, a busca por ajuda médica ocorre quando os sintomas persistem de maneira significativa, prejudicando a vida do paciente.

Fonte: Próprio autor.

A complexidade do diagnóstico da COVID-19 com base em grupos de sintomas é ampliada pelas respostas pandêmicas, tais como confinamentos e o fechamento de escolas. Essas medidas resultaram em um cenário de elevado estresse, isolamento social, alterações nos hábitos de vida, redução da atividade física e complicações nos relacionamentos, todos potencialmente contribuidoras para o aumento dos sintomas físicos (ASTIN *et al.* 2023). Adicionalmente, a ausência de dados anteriores à doença dos pacientes impossibilita a avaliação do impacto da COVID-19 nos sintomas já existentes. Essa lacuna na informação torna desafiador discernir se os sintomas observados são decorrentes da infecção pelo coronavírus ou se eram presentes antes do contágio, complicando a compreensão total dos efeitos da doença a longo prazo (ASTIN *et al.* 2023).

A escassez abrangente de dados que permitam o acompanhamento a longo prazo de indivíduos afetados pela COVID-19 é um desafio para a avaliação precisa das ramificações debilitantes que interferem na saúde e na economia (DAVIS *et al.* 2023). A CL provavelmente resulta de diversas causas, potencialmente sobrepostas, como indicado por várias hipóteses sobre a sua patogênese (DAVIS *et al.* 2023). Estas incluem a presença contínua do SARS-CoV-2 em tecidos, desregulação imunológica com ou sem reativação de patógenos subjacentes, como o vírus Epstein-Barr (EBV) e o herpesvírus humano 6

(HHV-6), impactos do vírus na microbiota, incluindo o viroma, autoimunidade e preparação do sistema imunológico por meio do mimetismo molecular (GLYNNE *et al.* 2022; PROAL *et al.* 2021; KLEIN *et al.* 2022; SU *et al.* 2022). Essa complexidade na origem da CL destaca a necessidade de investigações abrangentes para compreender as múltiplas facetas dessa condição e informar estratégias eficazes de manejo clínico.

Apesar de existirem instrumentos de diagnóstico para alguns elementos da CL, como exames de ressonância magnética para detecção de comprometimento cardiovascular, ferramentas específicas para diagnosticar essa condição estão em fase de desenvolvimento (ROCA-FERNANDEZ *et al.* 2022). Isso inclui exames de imagem destinados a identificar microcoágulos, microscopia da córnea para detecção de neuropatia de pequenas fibras, observação de nova fragmentação do complexo QRS em eletrocardiogramas como um indicativo de lesão cardíaca e a aplicação de ressonância magnética hiperpolarizada para identificar anormalidades nas trocas gasosas pulmonares (PRETORIUS *et al.* 2022).

Muitos pacientes com CL apresentam resultados dentro da normalidade nos testes padrões e frequentemente muitos profissionais da saúde desconhecem os testes específicos e recomendações diagnósticas para direcionar esses indivíduos (TSILINGIRIS *et al.* 2023). Pesquisas iniciais sobre biomarcadores sugerem que níveis de vesículas extracelulares e marcadores imunológicos podem desempenhar um papel relevante. Assim, diversos estudos têm investigado perfis de citocina em pacientes com CL (QUEIROZ *et al.* 2022; WAIS *et al.* 2022; VIANELLO *et al.* 2022).

A identificação de biomarcadores para orientar estratégias preventivas ou de tratamento para CL é uma necessidade premente (KEDOR *et al.* 2022). Nenhum marcador inflamatório demonstrou ser altamente preditivo para diferentes desfechos da CL (LAI *et al.* 2023). No entanto, a utilização de biomarcadores já conhecidos em casos de síndrome da fadiga crônica pode ter uma aplicação na CL, e exames de sangue de impedância elétrica, testes de saliva, deformação eritrocitária, perfis lipídicos plasmáticos específicos de gênero e variáveis relacionadas ao tamponamento isocápnico, podem ser indicadores valiosos para o diagnóstico (MAKSOUUD *et al.* 2023; TSILINGIRIS *et al.* 2023).

Essa abordagem multifacetada e em constante evolução destaca a complexidade diagnóstica da condição, e enfatiza a necessidade contínua de pesquisa e desenvolvimento de ferramentas específicas para um entendimento mais abrangente e preciso da CL. O estabelecimento de biomarcadores validados não apenas aprimorará a identificação da condição, mas também contribuirá para a definição objetiva das respostas ao tratamento, oferecendo uma base sólida para a abordagem clínica e o cuidado personalizado dos indivíduos afetados (LAI *et al.* 2023)

Dessa forma, esse livro visa abordar de maneira integrada os principais aspectos relacionados à CL, explorando os campos da genética, bioquímica, fisiologia, assim como o diagnóstico e tratamento da mesma. Ao mergulhar na complexidade genética do hospedeiro, o livro busca proporcionar uma compreensão aprofundada das bases

genéticas subjacentes à permanência dos sintomas relacionados à doença. Além disso, aborda as intrincadas respostas bioquímicas e revela informações importantes para a compreensão da CL. Ao explorar os aspectos fisiológicos, os capítulos buscam elucidar os impactos sistêmicos da COVID-19, desde as manifestações respiratórias até os potenciais efeitos em órgãos diversos e destaca a importância da pesquisa contínua e da aplicação de abordagens multidisciplinares para enfrentar os desafios complexos apresentados por essa pandemia.

REFERÊNCIAS

AIRES, Caio Augusto Martins. **Síndrome da Covid Longa no Brasil: uma revisão de literatura.** Doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro—Volume 3, p. 23.

AL-ALY, Ziyad; BOWE, Benjamin; XIE, Yan. **Long Covid after Breakthrough COVID-19: the post-acute sequelae of breakthrough COVID-19.** 2021.

AL-ALY, Ziyad; BOWE, Benjamin; XIE, Yan. **Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection.** Nature medicine, v. 28, n. 7, p. 1461-1467, 2022.

ANTONELLI, Michela et al. **Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study.** The Lancet Infectious Diseases, v. 22, n. 1, p. 43-55, 2022.

ASTIN, Rónan et al. **Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery.** Experimental physiology, v. 108, n. 1, p. 12-27, 2023.

AYOUBKHANI, Daniel et al. **Risk of Long Covid in people infected with SARS-CoV-2 after two doses of a COVID-19 vaccine: community-based, matched cohort study.** medRxiv, p. 2022.02.23.22271388, 2022.

AZZOLINI, Elena et al. **Association between BNT162b2 vaccination and long COVID after infections not requiring hospitalization in health care workers.** Jama, v. 328, n. 7, p. 676-678, 2022.

BAKER, Noah; LEDFORD, Heidi. **Coronapod: vaccines and long COVID, how protected are you?** Nature, 2021.

BALLERING, Aranka V. et al. **Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study.** The Lancet, v. 400, n. 10350, p. 452-461, 2022.

BLANCO-MELO, Daniel et al. **Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19.** Cell, v. 181, n. 5, p. 1036-1045. e9, 2020.

BLIDDAL, Sofie et al. **Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients.** Scientific reports, v. 11, n. 1, p. 13153, 2021.

BLOMBERG, Bjørn et al. **Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients.** Nature medicine, v. 27, n. 9, p. 1607-1613, 2021.

BOECHAT, José Laerte et al. **The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology—current perspectives.** *Pulmonology*, v. 27, n. 5, p. 423-437, 2021.

CARFI, Angelo et al. **Persistent symptoms in patients after acute COVID-19.** *Jama*, v. 324, n. 6, p. 603-605, 2020.

CEBAN, Felicia et al. **COVID-19 Vaccination for the Prevention and Treatment of Long COVID: A Systematic Review and Meta-analysis.** *Brain, Behavior, and Immunity*, 2023.

CHOUTKA, Jan et al. **Unexplained post-acute infection syndromes.** *Nature medicine*, v. 28, n. 5, p. 911-923, 2022.

CONLON, Anne Marie. **Daily briefing: Vaccination could reduce long COVID risk.** *Nature (Lond.)*, 2022.

DAVIS, Hannah E. et al. **Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact.** *EClinicalMedicine*, v. 38, 2021.

DAVIS, Hannah E. et al. **Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations.** *Nature Reviews Microbiology*, v. 21, n. 3, p. 133-146, 2023.

DIRECTOR-GENERAL, W. H. O. **World Health Organization opening remarks at the media briefing on COVID-19 11 March 2020.** WHO; 2020.

FORTINI, Alberto et al. **COVID-19: persistence of symptoms and lung alterations after 3–6 months from hospital discharge.** *Infection*, v. 49, p. 1007-1015, 2021.

GALISA, Steffany Larissa Galdino et al. **Influência da suscetibilidade genética na incidência e mortalidade de COVID-19 (SARS-CoV-2).** *Research, Society and Development*, v. 10, n. 1, p. e31810111812-e31810111812, 2021.

GHOSN, Jade et al. **Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort.** *Clinical Microbiology and Infection*, v. 27, n. 7, p. 1041. e1-1041. e4, 2021.

GLYNNE, Paul et al. **Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines.** *Journal of Investigative Medicine*, v. 70, n. 1, p. 61-67, 2022.

GOERTZ, Yvonne MJ et al. **Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?** *ERJ open research*, v. 6, n. 4, 2020.

GREENHALGH, Trisha et al. **Management of post-acute covid-19 in primary care.** *BMJ*, v. 370, 2020.

GUPTA, Aakriti et al. **Extrapulmonary manifestations of COVID-19.** *Nature medicine*, v. 26, n. 7, p. 1017-1032, 2020.

JUN, Kang Il et al. **Long-term respiratory complication in patients with Middle East respiratory syndrome: 1-year follow-up after the 2015 outbreak in South Korea.** In: *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press, 2017. p. S577.

KEDOR, Claudia et al. **A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity.** *Nature communications*, v. 13, n. 1, p. 5104, 2022.

KLEIN, Jon et al. **Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling.** *Nature*, v. 623, n. 7985, p. 139-148, 2023.

KUODI, Paul et al. **Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 2020-21, Israel.** *npj Vaccines*, v. 7, n. 1, p. 101, 2022.

LAI, Yun-Ju et al. **Biomarkers in long COVID-19: A systematic review.** *Frontiers in medicine*, v. 10, p. 1085988, 2023.

LOPEZ-LEON, Sandra et al. **Long-COVID in children and adolescents: A systematic review and meta-analyses.** *Scientific reports*, v. 12, n. 1, p. 9950, 2022.

LOPEZ-LEON, Sandra et al. **More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** *Scientific reports*, v. 11, n. 1, p. 16144, 2021.

MA, Yirui et al. **Long-term consequences of COVID-19 at 6 months and above: a systematic review and meta-analysis.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 11, p. 6865, 2022.

MAKSOD, Rebekah et al. **Biomarkers for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a systematic review.** *BMC medicine*, v. 21, n. 1, p. 189, 2023.

MALIK, Preeti et al. **Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)—A systematic review and meta-analysis.** *Journal of medical virology*, v. 94, n. 1, p. 253-262, 2022.

MISHRA, Pankaj Kumar et al. **Vaccination boosts protective responses and counters SARS-CoV-2-induced pathogenic memory B cells.** *medRxiv*, 2021.

MOLDOFSKY, Harvey; PATCAI, John. **Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study.** *BMC neurology*, v. 11, n. 1, p. 1-7, 2011.

NALBANDIAN, Ani et al. **Post-acute COVID-19 syndrome.** *Nature medicine*, v. 27, n. 4, p. 601-615, 2021.

NARASIMHAN, Harish et al. **Immune determinants of chronic sequelae after respiratory viral infection.** *Science Immunology*, v. 7, n. 73, p. eabm7996, 2022.

NOTARTE, Kin Israel et al. **Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review.** *EClinicalMedicine*, v. 53, 2022.

NOTARTE, Kin Israel et al. **Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review.** *EClinicalMedicine*, v. 53, 2022.

O'HARE, Ann M. et al. **Complexity and challenges of the clinical diagnosis and management of long COVID.** *JAMA network open*, v. 5, n. 11, p. e2240332-e2240332, 2022.

PHILLIPS, Steven; WILLIAMS, Michelle A. **Confronting our next national health disaster—long-haul Covid**. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 7, p. 577-579, 2021.

PRETORIUS, Etheresia et al. **Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin**. *Cardiovascular diabetology*, v. 20, n. 1, p. 1-18, 2021.

PROAL, Amy D.; VANELZAKKER, Michael B. **Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms**. *Frontiers in microbiology*, v. 12, p. 1494, 2021.

QUEIROZ, Maria Alice Freitas et al. **Cytokine profiles associated with acute COVID-19 and long COVID-19 syndrome**. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 12, p. 922422, 2022.

RAVEENDRAN, A. V.; JAYADEVAN, Rajeev; SASHIDHARAN, S. **Long COVID: an overview**. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 15, n. 3, p. 869-875, 2021.

ROCA-FERNÁNDEZ, Adriana et al. **Cardiac impairment in Long Covid 1-year post-SARS-CoV-2 infection**. *medRxiv*, p. 2022.04. 03.22272610, 2022.

SALAMANNA, Francesca et al. **Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease**. A systematic review of the current data. *Frontiers in medicine*, p. 392, 2021.

SHAH, Waqaar et al. **Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline**. *BMJ*, v. 372, 2021.

SIMON, Michael A.; LUGINBUHL, Ryan D.; PARKER, Richard. **Reduced incidence of long-COVID symptoms related to administration of COVID-19 vaccines both before COVID-19 diagnosis and up to 12 weeks after**. *MedRxiv*, p. 2021.11. 17.21263608, 2021.

SIVAN, Manoj et al. **Are vaccines a potential treatment for long covid?**. *BMJ*, v. 377, 2022.

SORIANO, Joan B. et al. **A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus**. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 22, n. 4, p. e102-e107, 2022.

SU, Yapeng et al. **Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae**. *Cell*, v. 185, n. 5, p. 881-895. e20, 2022.

TAQUET, Maxime; DERCON, Quentin; HARRISON, Paul J. **Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections**. *Brain, behavior, and immunity*, v. 103, p. 154-162, 2022.

TSILINGIRIS, Dimitrios et al. **Laboratory Findings and Biomarkers in Long COVID: What Do We Know So Far? Insights into Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Perspectives and Challenges**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 13, p. 10458, 2023.

VIANELLO, Andrea et al. **The pathogenesis, epidemiology and biomarkers of susceptibility of pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors**. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, v. 60, n. 3, p. 307-316, 2022.

WAIS, Tameena et al. **Gut-brain communication in COVID-19: molecular mechanisms, mediators, biomarkers, and therapeutics.** Expert Review of Clinical Immunology, v. 18, n. 9, p. 947-960, 2022.

WATSON, Oliver J. et al. **Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study.** The Lancet Infectious Diseases, v. 22, n. 9, p. 1293-1302, 2022.

WHO, World Health Organization. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.** 26 november 2023. Available online: <https://covid19.who.int> (accessed on 10 january 2024).

WU, Qi et al. **Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection.** Scientific reports, v. 7, n. 1, p. 9110, 2017.

ZHANG, Peixun et al. **Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study.** Bone research, v. 8, n. 1, p. 8, 2020.

ZHANG, Xue et al. **Symptoms and health outcomes among survivors of COVID-19 infection 1 year after discharge from hospitals in Wuhan, China.** JAMA Network open, v. 4, n. 9, p. e2127403-e2127403, 2021.