

ALÉM DA PANDEMIA

DESVENDANDO A COVID LONGA
E SUAS MÚLTIPLAS FACETAS

Organizadores

Elizeu Fagundes de Carvalho

Sonia Groisman

Iúri Drumond Louro

Débora Dummer Meira

ALÉM DA PANDEMIA

DESVENDANDO A COVID LONGA
E SUAS MÚLTIPLAS FACETAS

Organizadores

Elizeu Fagundes de Carvalho

Sonia Groisman

Iúri Drumond Louro

Débora Dummer Meira

Editora chefe

Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2024 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2024 Os autores

Copyright da edição © 2024 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Biológicas e da Saúde

- Prof^a Dr^a Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso
Prof^a Dr^a Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília
Prof^a Dr^a Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Prof^a Dr^a Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina
Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
Prof^a Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Prof^a Dr^a Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes
Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza
Prof^a Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof^a Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Prof^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^a Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof^a Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Prof^a Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba–UFDPar
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
Prof^a Dr^a Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof^a Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio
Prof^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^a Dr^a Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria
Prof^a Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Além da pandemia: desvendando a covid longa e suas múltiplas facetas

Diagramação: Ellen Andressa Kubisty
Correção: Yaiddy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadores: Elizeu Fagundes de Carvalho
Sonia Groisman
Iúri Drumond Louro
Débora Dummer Meira

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
A367	Além da pandemia: desvendando a covid longa e suas múltiplas facetas / Organizadores Elizeu Fagundes de Carvalho, Sonia Groisman, Iúri Drumond Louro, et al. - Ponta Grossa - PR: Atena, 2024. Outra organizadora Débora Dummer Meira Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-2350-8 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.508240503 1. Pandemia - COVID-19. I. Carvalho, Elizeu Fagundes de (Organizador). II. Groisman, Sonia (Organizadora). III. Louro, Iúri Drumond (Organizador). IV. Título.
CDD 614.5	
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de e-commerce, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio do CNPq, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações e do FNDCT.

APRESENTAÇÃO

A pandemia de COVID-19 trouxe consequências que vão além da sobrecarga dos sistemas de saúde e da perda irreparável de milhares de pessoas. Sintomas que persistem por várias semanas, meses ou que são recorrentes ou duradouros após uma infecção por SARS-CoV-2 foram determinados pela Organização Mundial da Saúde como a Síndrome pós-COVID-19 ou COVID Longa (CL). A COVID Longa é multissistêmica, podendo afetar qualquer órgão do corpo. O quadro se caracteriza por uma ampla gama de sintomas, como fadiga, falta de ar, dor no peito, mialgia, disfunção cognitiva e, geralmente, afeta diretamente atividades diárias. As investigações sobre a suscetibilidade do hospedeiro a doenças infecciosas e sequelas a jusante nunca foram tão relevantes. Após a declaração do fim do estado de emergência em saúde, em maio de 2023, o foco da comunidade científica passou a ser a COVID Longa. Considerando o grande número de infectados, esta síndrome merece atenção especial nos serviços de saúde, pois mesmo que os números de infecções diminuam, muitas pessoas ainda convivem com as consequências geradas pelo vírus e necessitam de atendimento e acompanhamento das equipes de saúde para ajudar em um possível retorno funcional. O tratamento das sequelas possui custo elevado e deve na maioria das vezes ser contínuo, recaindo sobre os pacientes e suas famílias, sobre a sociedade e, principalmente, sobre o governo.

Tendo em vista a presente conjuntura, o livro “ALÉM DA PANDEMIA: DESVENDANDO A COVID LONGA E SUAS MÚLTIPLAS FACETAS” discorrerá sobre o entendimento atual do que é COVID Longa e suas consequências, que atinge pelo menos 10% das pessoas que foram infectadas pelo coronavírus SARS-CoV-2. Com este propósito, avaliamos aspectos relativos ao sistema imune, sintomas mais relatados relacionados ao sistema nervoso, cardiorrespiratório e implicações sobre a qualidade de vida de quem possui COVID Longa. Além disso, traremos novas abordagens relacionadas ao diagnóstico e tratamento desta síndrome, bem como um conjunto de estratégias que visam a presunção de susceptibilidade e prevenção. O tema deste livro é novo, interessante e o debate é extremamente necessário sob vários olhares. Convidamos os leitores a se aventurar conosco nesse estudo integrado e impactante na saúde pública. Almejamos que este livro traga informações atualizadas para auxiliar os indivíduos que ainda sofrem com a infecção e suas sequelas.

RESUMO

A OMS define que o quadro de COVID Longa (CL) se configura como tal, quando o indivíduo infectado manifesta algum sintoma por mais de 3 meses após a fase aguda de infecção por COVID, sem que haja uma outra explicação para a origem do sintoma. Tendo em vista que o número de relatos de CL é crescente, esclarecer os mecanismos inerentes à condição pode ser uma saída para um estudo aprofundado em um possível tratamento. O presente livro busca realizar uma revisão integrada acerca do que se sabe sobre o quadro da CL, discorrendo desde como o vírus afeta aspectos fisiológicos, passando pela diminuição da qualidade de vida dos acometidos, os principais sintomas e possíveis tratamentos descritos. Para tanto, buscou-se a revisão de artigos e produções, com foco no período de 2022-2024, para descrever o quadro de acordo com o conhecimento atualizado sobre a síndrome COVID Longa.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
INTRODUÇÃO	
Aléxia Stefani Siqueira Zetum	
Giulia Maria Giacinti	
Felipe Ataides Mion	
Lorena Souza Castro Altoé	
Elizeu Fagundes de Carvalho	
Débora Dummer Meira	
Iúri Drumond Louro	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.5082405031	
CAPÍTULO 2	13
QUALIDADE DE VIDA PÓS-PANDEMIA: AVALIANDO IMPACTOS E RECUPERANDO O BEM-ESTAR	
Livia Cesar Morais	
Henrique Perini Rosa	
Aléxia Stefani Siqueira Zetum	
Giulia Maria Giacinti	
Karen Ruth Michio Barbosa	
Lorena Souza Castro Altoé	
Elizeu Fagundes de Carvalho	
Débora Dummer Meira	
Iúri Drumond Louro	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.5082405032	
CAPÍTULO 3	24
COVID-19 E O SISTEMA IMUNOLÓGICO	
Aléxia Stefani Siqueira Zetum	
Giulia Maria Giacinti	
Yasmin Moreto Guaitolini	
Felipe Ataides Mion	
Lorena Souza Castro Altoé	
Elizeu Fagundes de Carvalho	
Débora Dummer Meira	
Iúri Drumond Louro	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.5082405033	
CAPÍTULO 4	45
INTERSEÇÃO VIRAL: ANÁLISE DOS EFEITOS NEUROLÓGICOS PÓS-COVID NO SISTEMA NERVOSO	
Aléxia Stefani Siqueira Zetum	
Danielle Ribeiro Campos da Silva	
Giulia Maria Giacinti	
Elizeu Fagundes de Carvalho	
Débora Dummer Meira	
Iúri Drumond Louro	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.5082405034	

CAPÍTULO 5	80
EFEITOS DA COVID LONGA NO SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO	
Vinícius do Prado Ventorim	
Giulia Maria Giacinti	
Aléxia Stefani Siqueira Zetum	
Lorena Souza Castro Altoé	
Elizeu Fagundes de Carvalho	
Débora Dummer Meira	
Iúri Drumond Louro	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.5082405035	
CAPÍTULO 6	98
OS EFEITOS DA CL EM OUTROS SISTEMAS CORPORAIS	
Giulia Maria Giacinti	
Aléxia Stefani Siqueira Zetum	
Flávio dos Santos Alvarenga	
Yasmin Moreto Guaitolini	
Lorena Souza Castro Altoé	
Elizeu Fagundes de Carvalho	
Débora Dummer Meira	
Iúri Drumond Louro	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.5082405036	
CONCLUSÃO	112
SOBRE OS AUTORES	113
SOBRE OS ORGANIZADORES	115

CAPÍTULO 1

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

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

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

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; WILLIANS, 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).

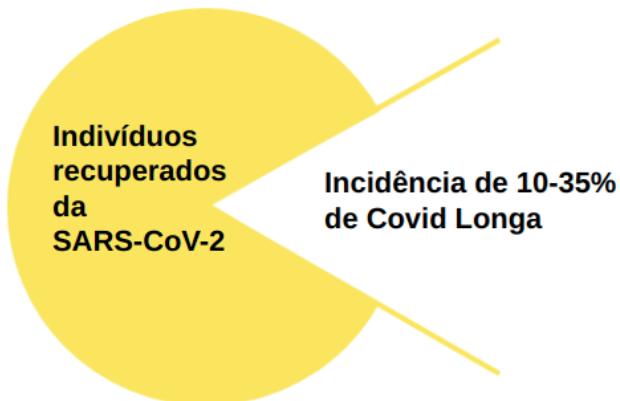


Figura 3: Estima-se que, dos indivíduos recuperados da infecção por COVID-19, cerca de 10 a 35% desenvolvem alguma complicaçāo pós infecção.

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, dispneia, 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, dispneia 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 persists de forma notável em pacientes que enfrentaram hospitalização na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e experimentaram fadiga pós-infecção (MALIK *et al.* 2022)."

DIFÍCULDADE EM SE ESTABELECER 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).

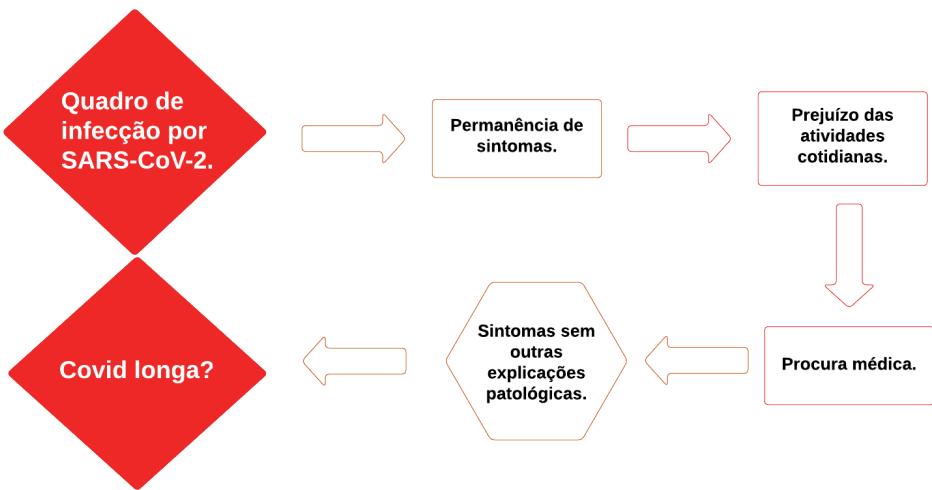


Figura 4: Atualmente, observa-se que a avaliação médica para determinar se um paciente está enfrentando sintomas persistentes relacionados à infecção pelo vírus SARS-CoV-2, mesmo após um período de pelo menos 3 meses desde a infecção inicial, baseia-se em vários critérios. A análise começa com a confirmação 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 (MAKSoud *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.

MAKSoud, 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.

CAPÍTULO 2

QUALIDADE DE VIDA PÓS-PANDEMIA: AVALIANDO IMPACTOS E RECUPERANDO O BEM-ESTAR

Data de aceite: 01/03/2024

Livia Cesar Moraes

Universidade Federal do Espírito Santo

Henrique Perini Rosa

Universidade de Vila Velha

Aléxia Stefani Siqueira Zetum

Universidade Federal do Espírito Santo

Giulia Maria Giacinti

Universidade Federal do Espírito Santo

Karen Ruth Michio Barbosa

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

que vai além dos indicadores tradicionais de saúde. A OMS destaca a importância de se considerar a percepção individual sobre a posição na vida, para mais, considera fatores culturais, objetivos pessoais entre outros fatores como pertinentes. Essa abordagem visa fornecer uma avaliação mais inclusiva, e dessa forma, refletir a diversidade de experiências em diferentes contextos (OMS, 2012).

Nesse cenário, a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) abrange diversos aspectos do funcionamento humano, incluindo físico, mental, social e emocional. Para quantificar esses domínios, existem várias ferramentas de medição disponíveis. Ferramentas genéricas, como *Short Form 36* (SF-36), SF-6D e EQ-5D, são amplamente utilizadas para avaliar a saúde e o bem-estar em diferentes populações, enquanto instrumentos específicos de doenças, como o Questionário Respiratório St. George (SGRQ) e o Questionário Clínico de DPOC (CCQ), são empregados para avaliar a QVRS de pacientes com doenças

INTRODUÇÃO

A Qualidade de Vida (QV), conforme definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é uma construção ampla

pulmonares, incluindo aqueles afetados pela Covid-19 (OKUTAN *et al.* 2020; HAUGAN *et al.* 2020).

Vivências negativas demonstram estar diretamente associadas à baixa QV. Isso porque, suas consequências implicam tanto em condições físicas como mentais. O enfrentamento da Pandemia por COVID-19 foi um exemplo disso, uma vez que impôs inúmeros desafios à sociedade (MOHTASHAM-AMIRI *et al.* 2023). É notório que os sintomas persistentes da CL afetam diretamente o cotidiano dos pacientes e, consequentemente, a QV. Entretanto, a compreensão total dos efeitos a longo prazo da COVID-19 e seu impacto na QV carecem de informações.

Destarte, examinando-se o presente cenário pós-Pandêmico, o capítulo 2 busca avaliar as condições socioambientais, decorrentes do período da COVID-19, que afetaram a QV da população. Não obstante, o presente capítulo abordará como questões externas à doença do coronavírus podem influenciar a progressão e manifestação de sintomas da CL.

OBSTÁCULOS NA GESTÃO DE UMA PANDEMIA E SEUS IMPACTOS NA QV

É fato que a ocorrência de uma epidemia afeta questões que ultrapassam a esfera de saúde coletiva. No caso de uma pandemia, este efeito se amplifica, uma vez que atinge proporções globais. A avaliação da gestão de situações endêmicas e pandêmicas tem sido alvo de discussões entre a comunidade científica e agentes governamentais. Isso porque, a frequência em que ocorrem pandemias por doenças infecciosas se alterou. Os intervalos de tempo entre a ocorrência estão mais curtos (ROSS; CROWE; TYNDALL, 2015). Neste sentido, os recorrentes períodos de gripe sazonais parecem dimensionar como os efeitos de sua ocorrência dificultam a vida da população. Fragaszy *et al.* (2018), destacam, os prejuízos de epidemias podem incluir a frequência reduzida de trabalhadores aos seus serviços, assim como reduz a frequência escolar, no caso de crianças e adolescentes. Desafios que ultrapassam o domínio das pessoas que já foram afetadas devido a infecção pelo patógeno. Tais obstáculos requerem custos, além daqueles para com os cuidados hospitalares. A verificação de quanto deverá ser necessário para gerir uma epidemia sazonal gripal é imprescindível, pois objetiva-se quantificar, de forma precisa, a relação custo-utilidade de intervenções governamentais (FRAGASZY *et al.* 2018).

De acordo com Fragaszy *et al.* (2018),

No Reino Unido, o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) recomenda que os efeitos das intervenções na saúde sejam expressos em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), uma vez que esta medida genérica de benefícios para a saúde reflete tanto a mortalidade como a QVRS.³ A ferramenta padronizada e validada EQ-5D⁴ é a medida preferida de QVRS do NICE.³ O NICE utiliza um limite de custo-utilidade de £20.000-30.000 por QALY para avaliar se as intervenções são ou não consideradas custo-efetivas.

Os casos de surtos oriundos da propagação de vírus da família dos Coronavírus tiveram início em 2003, com o SARS. A conjectura da época, assim como a dificuldade em se estimar o tempo de circulação do vírus, duração e efeitos levaram a se convencionar a OMS como o principal órgão líder, no papel de declarar e direcionar a gestão de emergências de saúde pública globais, estabelecendo as deliberações do Regulamento Sanitário Internacional (RSI) de 2005, que entrou em vigor em 2007 (FINEBERG, 2014). O surto de H1N1, em 2009, ativou um alerta na comunidade científica global, induzindo a uma maior preocupação em como devem ser enfrentados cenários de propagação global de vírus, de forma a resultar em modificações nas disposições do RSI de 2005 -que havia sido posto em prática pela primeira vez-, principalmente, no que se refere aos impasses de tomadas de decisões em circunstâncias incertas e comunicação debilitadas entre agentes de diferentes esferas (profissionais da saúde, líderes governamentais, entre outros agentes) (FINEBERG, 2014).

A crise decorrida pela propagação do vírus da Ébola parece ser um outro exemplo, segundo ROSS; CROWE; TYNDALL (2015), durante o período, estimou-se que seriam necessários desembolsar cerca de seis mil milhões de dólares para mitigar a situação. Entretanto, não foi realizada a gestão apropriada. Por consequência, no mundo, as perdas econômicas desencadeadas ultrapassaram 15 mil milhões de dólares. Sob tal análise é notório que a ação adequada implica diretamente na melhor resolução do cenário Pandémico.

De acordo com, ROSS; CROWE; TYNDALL (2015), às recorrências frequentes de surtos por doenças infecciosas podem estar relacionadas a superpopulação, pobreza e condições de vida precárias, falta de saneamento básico regular em países emergentes, assim como as interferências irregulares do homem no meio ambiente, possibilitando o contato direto com zoonoses.

Sob tais análises, evidencia-se que não é a primeira vez que uma Pandemia desafia a manutenção da qualidade de vida de uma população. Entretanto, os diversos cenários enfrentados pelo mundo contemporâneo não foram suficientes para estabelecer uma condição de combate adequada para a população em geral.

PERÍODO DE ISOLAMENTO, READEQUAÇÃO DA NOVA ROTINA, TRABALHO E SUAS IMPLICAÇÕES NA QV DURANTE A PANDEMIA

O período de confinamento e restrições exigidas durante o combate do SARS CoV-2 demonstram estar no centro das pesquisas que avaliam os impactos da Pandemia na saúde mental coletiva (CHEN *et al.* 2021).

CHEN *et al.* (2021) destacam que por trás dos sintomas mentais de depressão e ansiedade, pode-se observar que há o sentimento de incerteza frente a conjectura, assim como o medo evidente de ser infectado pelo vírus, em concomitância ao receio de infectar

outras pessoas, em especial, familiares e amigos. KASAR; KARAMAN (2021) ressalta que, o sentimento de estar isolado, quando é significativo, pode levar a prejuízos fisiológicos que estão associados ao desenvolvimento de patologias.

Quando se trata da QV durante a Pandemia de COVID-19 é importante destacar que os trabalhadores foram afetados de maneiras diversas. No caso dos profissionais de saúde, a pressão decorrida pela vivência estava diretamente associada ao ambiente de trabalho que, em sua maneira, não pode ser adaptada ao modelo remoto, uma vez que, muitas vezes, o público-alvo do serviço destes trabalhadores eram, justamente, pacientes infectados pelo vírus. Nesse sentido, o medo de se contrair o vírus não era a única causa de preocupação, mas também a pressão de ser parte da linha de frente do enfrentamento da Pandemia. Não obstante, a sobrecarga dos ambientes hospitalares foi um agravante que corroborou para a exaustão desta classe operária. Dessa forma, são inúmeras as evidências de que profissionais desta área relataram níveis elevados de estresse, esgotamento durante esse contexto, fatores que são obstáculos para a manutenção da QV (SØVOLD *et al.* 2021).

A Pandemia também foi sentida de formas variadas entre as faixas etárias. Em idosos e pessoas mais velhas, observa-se que o afastamento dos círculos sociais e a perda de apoio devido à quarentena resultou em um sentimento de solidão exacerbado, uma das principais causas da depressão (KASAR; KARAMAN, 2021). Isso é amplificado quando se reflete que o uso da internet como forma de se conectar aos círculos sociais é mais evidente em jovens.

Nos mais jovens os efeitos da Pandemia, possivelmente, estavam associados a readequação das salas de aulas. No estudo de (RAVENS-SIEBERER *et al.* 2021) foi analisado que crianças demonstraram relatar sobrecarga devido ao período, assim como dificuldade de aprendizagem e relações sociais prejudicadas, de forma que 40,2% das crianças e adolescentes relataram baixa QV. Além disso, (RAVENS-SIEBERER *et al.* 2021) ressaltam que, as crianças e adolescentes de baixo status socioeconômico parecem ser mais afetadas, podendo ser associada a insegurança econômica e desigualdades sociais externas que foram amplificadas durante a crise. Não obstante, os autores também destacam que a saúde mental dos pais e filhos parecem estar intimamente relacionadas, de forma que o esgotamento também foi avaliado nos genitores e vice-versa.

A CL AFETA O COTIDIANO E A QV DOS ACOMETIDOS POR ESTA SÍNDROME

A falta de clareza em relação aos sintomas prolongados da COVID-19 frequentemente leva os cépticos a classificá-los como manifestações não orgânicas, o que resulta em uma desvantagem no reconhecimento da CL como uma entidade de doença. Essa incerteza no diagnóstico pode resultar em uma diferença substancial na compreensão da condição e prejudicar o bem-estar e o progresso das pessoas afetadas. Além disso, a falta de reconhecimento oficial pode contribuir para a estigmatização social e ocasionar sofrimento

mental adicional e apresentar desafios no retorno às atividades cotidianas. Este cenário é descrito por Tan e Kwa (2023).

Esses desafios podem levar a alterações no humor, incluindo mau humor ou depressão, que, por sua vez, são agravados pela preocupação contínua sobre a duração desses sintomas e as consequências financeiras, práticas e emocionais a longo prazo, gerando incerteza. Fatores contextuais, como a falta de apoio familiar e a banalização da gravidade das sequelas, podem exacerbar-las, enquanto o suporte prático e emocional, como o apoio de amigos, companheiros e serviços de reabilitação, podem aliviá-las (BROWN; DARREN, 2021). Outrossim, o medo de uma nova infecção e sentimento de isolamento podem contribuir. Sendo mecanismos potenciais para as sequelas de saúde mental (ver figura 1) (DORRI; MAHYA, 2021).

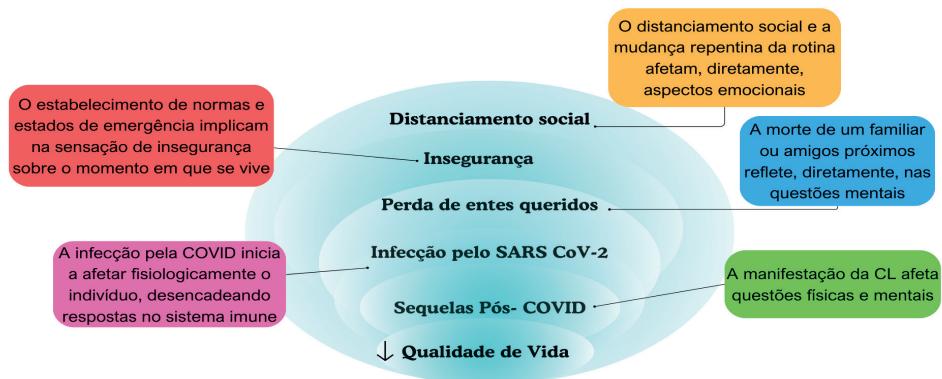


Figura 1: A diminuição da QV, durante a COVID-19, é reflexo de diferentes agentes. O distanciamento social, a insegurança gerada pelo momento, a perda de familiares e amigos, associados ao quadro de infecção pelo vírus, com manifestação de sintomas prolongados da doença, corroboram, diretamente, para a diminuição, significativa, da QV do indivíduo.

Fonte: Próprio autor.

Muitos indivíduos com CL expressam se sentir negligenciados e distantes em relação aos profissionais de saúde, além de receberem orientações limitadas sobre o manejo desses sintomas persistentes. Os pacientes afetados pela CL apresentam indícios de sofrerem ansiedade e depressão, sem apresentar necessariamente uma diferença na severidade da infecção COVID-19 (ROMÁN-MONTES, 2023). Além disso, uma revisão sistemática confirmou que a QV em pacientes com CL foi bastante afetada, independentemente do tempo decorrido desde a alta ou recuperação, embora os métodos utilizados para medir a QV fossem heterogêneos (ROMÁN-MONTES, 2023).

A QVRS é comumente prejudicada após a hospitalização por COVID-19, conforme evidenciado pela literatura existente (QU *et al.* 2021). No entanto, permanece uma lacuna no entendimento sobre como a QVRS é afetada em pacientes que sofrem da CL após uma infecção aguda leve ou moderada. Uma diminuição persistente da QVRS nesse cenário poderia potencialmente aumentar ainda mais o fardo da pandemia de COVID-19 (MALESEVIC *et al.* 2023).

Alguns dados associados à QVRS apresentaram resultados significativos quando relacionados com a idade, sexo, comorbidade, gravidade da doença e nível de escolaridade dos pacientes o que demonstra que alguns aspectos individuais podem agravar os sintomas relacionados a CL (MASTROROSA; ILÁRIA, 2023). O estudo conduzido por O'Mahony Liam *et al.* (2022) em uma coorte irlandesa destacou várias limitações na saúde dos participantes pós-COVID-19. Cerca de 48% da coorte apresentou limitações moderadas ou graves na capacidade de realizar atividades habituais. Além disso, aproximadamente 27% dos participantes enfrentaram dificuldades na mobilidade e indicaram os potenciais desafios na movimentação física.

A pesquisa também identificou que 44% dos indivíduos estudados relataram dores moderadas a intensas, dado que indica uma carga elevada de desconforto físico na população de estudo. Ademais, níveis de ansiedade e depressão foram preocupantes, com 33% dos participantes experimentando níveis moderados a intensos desses sintomas psicológicos. De maneira abrangente essas doenças tiveram impacto moderado de 43% ou grave de 33% no bem-estar em geral da população nesse estudo (O'Mahony; Liam *et al.* 2022).

Sintomas como fadiga, dispneia e alterações cognitivas (névoa cerebral) causam mudanças importantes na qualidade de vida (GARG; MANDEEP, 2021). Os déficits cognitivos observados, especialmente na memória e na linguagem, são uma das queixas mais relatadas e associadas às dificuldades cotidianas. A identificação e abordagem desses desafios cognitivos podem ter um impacto positivo na qualidade de vida e nas habilidades funcionais dos pacientes afetados pela CL (ESPINAR-HERRANZ, 2023).

Ao se observar indivíduos que experimentaram sintomas prolongados de COVID-19 por um período de dois anos, averiguou-se que apresentaram não apenas uma baixa na QVRS, mas também um aumento substancial na anormalidade de saúde mental e uma utilização mais frequente de cuidados de saúde após a alta, quando comparados àqueles que não tiveram sintomas persistentes. Além disso, estudos anteriores sugerem que a qualidade de vida pode degradar-se ao longo do tempo após a recuperação inicial da COVID-19 (UCAN *et al.* 2023, KIM; BAE; CHANG, 2023).

Para avaliar a QVRS em indivíduos com CL, Malesevic *et al.* (2023) aplicaram o SGRQ, o EQ-5D-5L e o SF-36 para um grupo de 112 pacientes. A maioria dos pacientes relatou comprometimento na realização de atividades habituais, assim como dor/desconforto e ansiedade, conforme indicado pelo EQ-5D-5L. Notavelmente, as mulheres apresentaram

valores significativamente mais baixos no índice EQ e no componente de pontuação de atividade do SGRQ.

Adicionalmente, as pontuações obtidas no domínio da saúde física do SF-36 revelaram uma redução em comparação com a população em geral, tanto antes quanto durante a pandemia de COVID-19. Essa diminuição notável sugere que os impactos na saúde física dos indivíduos estudados são mais pronunciados em comparação com a população em situações normais (MALESEVIC *et al.* 2023).

Em um estudo conduzido por Tsuzuki *et al.* (2022) na população japonesa, foi observado que indivíduos com CL apresentaram uma QVRS inferior. Conforme evidenciado pelo estudo, não foram identificados fatores específicos que tenham uma influência negativa significativa na QVRS. Essa constatação sugere que a menor QVRS observada em pacientes com COVID-19 de longa duração pode ser principalmente atribuída a esses sintomas persistentes. Portanto, ressalta-se a importância de adotar métodos paliativos direcionados para aliviar e gerenciar esses sintomas, a fim de melhorar a QV desses pacientes.

Malik *et al.* (2021) buscaram entender a extensão dos impactos na QV em pacientes que enfrentam a CL e assim, identificar fatores específicos que possam estar associados a uma qualidade de vida prejudicada. Os autores utilizaram a EQ-5D-5L e revelaram que a má qualidade de vida foi significativamente mais prevalente entre os pacientes que experimentaram internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Diversos estudos têm se dedicado a analisar a qualidade de vida em curto prazo de pacientes com COVID-19 que passaram por tratamento na UTI. Essas investigações visam compreender os impactos imediatos da hospitalização intensiva devido à COVID-19 na qualidade de vida dos pacientes (HALPIN *et al.* 2021; LERUM *et al.* 2021; MALIK *et al.* 2022). Os resultados de um estudo conduzido por Demoule *et al.* (2022) revelaram que, quase metade dos pacientes enfrentou problemas moderados a graves nas categorias de dor e atividades habituais, enquanto 30% dos pacientes relataram problemas moderados a graves nas categorias de ansiedade/depressão dois meses após receberem alta da UTI.

A análise conduzida por Fernandes *et al.* (2021) examinou dados de 45 sobreviventes de UTI com COVID-19. Os resultados indicaram que, três meses após a alta, 64,4% dos pacientes relataram problemas moderados a graves em pelo menos um dos domínios do questionário EQ-5D-5L. Mais de metade dos pacientes relataram problemas moderados ou graves na realização de atividades habituais, enquanto um terço dos pacientes relatou dificuldades nos âmbitos de ansiedade/depressão ou dor.

Bugarin *et al.* (2023) aplicaram um questionário de QV (EQ-5D-5L) em pacientes que foram internados na UTI. Após 4 meses da admissão na UTI, os resultados revelaram que 46% dos participantes relataram problemas moderados a graves no domínio ansiedade/depressão, 37% enfrentaram dificuldades nas atividades habituais e 29% experimentaram desafios consideráveis no domínio da mobilidade. A análise dos resultados revelou

que pacientes mais idosos demonstraram uma menor QV nos domínios de mobilidade, autocuidado e atividades habituais. Além disso, observou-se que pacientes do sexo feminino apresentaram uma QV inferior nas atividades habituais, enquanto pacientes do sexo masculino enfrentaram desafios específicos no domínio de autocuidado. Outrossim, os resultados da análise indicaram que pacientes submetidos a um período mais longo de suporte respiratório invasivo e aqueles com maior tempo de internação apresentaram uma QV inferior em todos os domínios avaliados.

Conforme destacado por Miskowiak *et al.* (2023), o comprometimento mais revelador foi na memória de trabalho e na função executiva, associado a mais ansiedade, depressão e prejuízo geral no trabalho. Na verdade, a memória de trabalho e as funções executivas são domínios cognitivos de importância fundamental na vida real, onde a flexibilidade cognitiva, a capacidade de alternar entre tarefas, o planejamento e a iniciação são competências críticas (MISKOWIAK *et al.* 2023).

CONCLUSÃO

Em suma, o enfrentamento da COVID-19 transcende a fase aguda da infecção, manifestando-se em uma série de desafios persistentes que afetam a qualidade de vida e a saúde mental dos pacientes. A complexidade no diagnóstico da CL gera estigma, prejudica o acesso a empregos e benefícios, e contribui para a descrença nos sintomas por parte de alguns cépticos. A falta de compreensão abrangente sobre os efeitos a longo prazo da COVID-19 destaca a necessidade de monitoramento contínuo e intervenções personalizadas para lidar com as sequelas pós-agudas. A atuação dos profissionais de saúde, especialmente os de saúde ocupacional, é crucial para apoiar o retorno ao trabalho e fornecer suporte aos pacientes afetados. Enfim, a CL não é apenas uma questão de saúde física, mas também uma complexa interação de fatores que influenciam diretamente a qualidade de vida e o bem-estar emocional dos indivíduos. O reconhecimento desses desafios é vital para a implementação de estratégias eficazes para o enfrentamento da CL.

REFERÊNCIAS

AIYEGBUSI, Olalekan Lee *et al.* **Symptoms, complications and management of long COVID: a review**. Journal of the Royal Society of Medicine, v. 114, n. 9, p. 428-442, 2021.

BROWN, Darren A.; O'BRIEN, Kelly K. **Conceptualising long COVID as an episodic health condition**. BMJ Global Health, v. 6, n. 9, 2021.

CARENZO, Luca *et al.* **Short-term health-related quality of life, physical function and psychological consequences of severe COVID-19**. Annals of intensive care, v. 11, n. 1, p. 91, 2021.

CHEN, Patrick J. *et al.* **An overview of mental health during the COVID-19 pandemic**. Diagnosis, v. 8, n. 4, p. 403-412, 2021.

DEMOULE, Alexandre et al. **Health-related quality of life of COVID-19 two and 12 months after intensive care unit admission**. Annals of Intensive Care, v. 12, n. 1, p. 16, 2022.

DOMAZET BUGARIN, Josipa et al. **Health-Related Quality of Life of COVID-19 Survivors Treated in Intensive Care Unit—Prospective Observational Study**. Journal of Intensive Care Medicine, p. 08850666231158547, 2023.

ESPINAR-HERRANZ, Katrina et al. **Memory, Emotion, and Quality of Life in Patients with Long COVID-19**. Brain Sciences, v. 13, n. 12, p. 1670, 2023.

FERRUCCI, Roberta et al. **One-year cognitive follow-up of COVID-19 hospitalized patients**. European Journal of Neurology, v. 29, n. 7, p. 2006-2014, 2022.

FINEBERG, Harvey V. **Pandemic preparedness and response—lessons from the H1N1 influenza of 2009**. New England Journal of Medicine, v. 370, n. 14, p. 1335-1342, 2014.

FONTES, Liliana Cristina da Silva Ferreira et al. **Impacto da COVID-19 grave na qualidade de vida relacionada com a saúde e a incapacidade: uma perspectiva de follow-up a curto-prazo**. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 34, p. 141-146, 2022.

FRAGASZY, Ellen B. et al. **Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: results from the Flu Watch cohort study**. Influenza and other respiratory viruses, v. 12, n. 1, p. 171-182, 2018.

GARG, Mandeep et al. **The conundrum of ‘long-COVID-19: a narrative review**. International journal of general medicine, p. 2491-2506, 2021.

GOODMAN, Michael L. et al. **Long COVID and mental health correlates: a new chronic condition fits existing patterns**. Health Psychology and Behavioral Medicine, v. 11, n. 1, p. 2164498, 2023.

GUIDO, Cristiana Alessia et al. **Neurological and psychological effects of long COVID in a young population: A cross-sectional study**. Frontiers in Neurology, v. 13, p. 925144, 2022.

HALPIN, Stephen J. et al. **Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation**. Journal of medical virology, v. 93, n. 2, p. 1013-1022, 2021.

HAUGAN, Gørill et al. **Assessing quality of life in older adults: psychometric properties of the OPQoL-brief questionnaire in a nursing home population**. Health and quality of life outcomes, v. 18, p. 1-14, 2020.

HISAM, Aliya et al. **Health related quality of life in post-acute coronary patient. JPMA**. The Journal of the Pakistan Medical Association, v. 72, n. 10, p. 2069-2073, 2022.

KASAR, Kadriye Sayin; KARAMAN, Emine. **Life in lockdown: Social isolation, loneliness and quality of life in the elderly during the COVID-19 pandemic: A scoping review**. Geriatric Nursing, v. 42, n. 5, p. 1222-1229, 2021.

KIM, Yoonjung et al. **Long COVID prevalence and impact on quality of life 2 years after acute COVID-19**. Scientific Reports, v. 13, n. 1, p. 11207, 2023.

LERUM, Tøri Vigeland et al. **Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19**. European Respiratory Journal, v. 57, n. 4, 2021.

MALESEVIC, Stefan et al. **Impaired health-related quality of life in long-COVID syndrome after mild to moderate COVID-19**. Scientific Reports, v. 13, n. 1, p. 7717, 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.

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.

MASTROROSA, Ilaria et al. **What is the impact of post-COVID-19 syndrome on health-related quality of life and associated factors: a cross-sectional analysis**. Health and Quality of Life Outcomes, v. 21, n. 1, p. 28, 2023.

MISKOWIAK, K. W. et al. **Cognitive impairments among patients in a long-COVID clinic: Prevalence, pattern and relation to illness severity, work function and quality of life**. Journal of Affective Disorders, v. 324, p. 162-169, 2023.

MOHTASHAM-AMIRI, Zahra et al. **Long-COVID and general health status in hospitalized COVID-19 survivors**. Scientific Reports, v. 13, n. 1, p. 8116, 2023.

O'MAHONY, Liam et al. **Impact of Long COVID on health and quality of life**. HRB open research, v. 5, 2022.

OKUTAN, Oguzhan et al. **Evaluation of quality of life with the chronic obstructive pulmonary disease assessment test in chronic obstructive pulmonary disease and the effect of dyspnea on disease-specific quality of life in these patients**. Yonsei medical journal, v. 54, n. 5, p. 1214-1219, 2013.

QU, Guangbo et al. **Health-related quality of life of COVID-19 patients after discharge: A multicenter follow-up study**. Journal of clinical nursing, v. 30, n. 11-12, p. 1742-1750, 2021.

RAVEENDRAN, A. V.; MISRA, Anoop. **Post COVID-19 syndrome (“Long COVID”) and diabetes: challenges in diagnosis and management**. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 15, n. 5, p. 102235, 2021.

RAVENS-SIEBERER, Ulrike et al. **Impact of the COVID-19 pandemic on quality of life and mental health in children and adolescents in Germany**. European child & adolescent psychiatry, v. 31, n. 6, p. 879-889, 2022.

ROMÁN-MONTES, Carla Marina et al. **Post-COVID-19 syndrome and quality of life impairment in severe COVID-19 Mexican patients**. Frontiers in Public Health, v. 11, p. 1155951, 2023.

ROSS, Allen GP; CROWE, Suzanne M.; TYNDALL, Mark W. **Planning for the next global pandemic**. International Journal of Infectious Diseases, v. 38, p. 89-94, 2015.

SØVOLD, Lene E. et al. **Prioritizing the mental health and well-being of healthcare workers: an urgent global public health priority**. Frontiers in public health, v. 9, p. 679397, 2021.

TAN, Kian Wei Alvin; KOH, David. **Long COVID-Challenges in diagnosis and managing return-to-work.** Journal of Occupational Health, v. 65, n. 1, p. e12401, 2023.

TAUEKELOVA, Ainur T. et al. **Association of Lung Fibrotic Changes and Cardiological Dysfunction with Comorbidities in Long COVID-19 Cohort.** International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 20, n. 3, p. 2567, 2023.

THIOLIERE, Fabrice et al. **Intensive care-related loss of quality of life and autonomy at 6 months post-discharge: Does COVID-19 really make things worse?** Critical Care, v. 26, n. 1, p. 94, 2022.

TSUZUKI, Shinya et al. **Impact of long-COVID on health-related quality of life in Japanese COVID-19 patients.** Health and Quality of Life Outcomes, v. 20, n. 1, p. 1-9, 2022.

UÇAN, Anil et al. **Investigation of Long-Term COVID-19 Patients' Quality of Life and Affecting Factors: Data from Single COVID-19 Follow-Up Center.** Nigerian Journal of Clinical Practice, v. 26, n. 3, p. 287-293, 2023.

VAIRA, Luigi Angelo et al. **The effects of persistent olfactory and gustatory dysfunctions on quality of life in long-COVID-19 patients.** Life, v. 12, n. 2, p. 141, 2022.

VAN REENEN, M. et al. EuroQol research foundation. **EQ-5D-3L User Guide.** 2018. Disponível em: <https://euroqol.org/publications/user-guides>

VIMERCATI, Luigi et al. **Association between long COVID and overweight/obesity.** Journal of Clinical Medicine, v. 10, n. 18, p. 4143, 2021.

WHO, World Health Organization et al. **Programme on mental health: WHOQOL user manual.** World Health Organization, 2012.

CAPÍTULO 3

COVID-19 E O SISTEMA IMUNOLÓGICO

Data de aceite: 01/03/2024

Aléxia Stefani Siqueira Zetum

Universidade Federal do Espírito Santo

Giulia Maria Giacinti

Universidade Federal do Espírito Santo

Yasmin Moreto Guaitolini

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

respostas inatas e adaptativas, durante a infecção pelo SARS-CoV-2 (DOPICO *et al.* 2021). A dificuldade em se compreender as diferentes respostas imunológicas apresentadas pelos indivíduos infectados pela COVID-19 pode estar associada a múltiplos fatores (KARLSSON; HUMBERT; BUGGERT, 2020), como, por exemplo, a quantidade de variantes que circularam durante os momentos críticos da Pandemia (ASTIN *et al.* 2022).

O sistema imune funciona como a primeira linha de defesa contra a COVID-19, entretanto, também pode causar prejuízo aos tecidos dependendo de que forma a resposta imune se manifesta (SOLTANI-ZANGBAR *et al.* 2022). O amplo espectro do quadro desenvolvido pelos pacientes infectados é um fator importante, pois seus sintomas podem variar do assintomático ao fatal (LIPSITCH *et al.* 2021). Nesse sentido, a especulação do tempo de infecção aguda por SARS-CoV-2 e a gravidade do quadro é quase imprevisível.

Avaliando-se a presente conjectura, este capítulo abordará a relação do sistema

INTRODUÇÃO

Desde o início da Pandemia pelo COVID-19, cientistas e pesquisadores se reúnem para compreender a ação do sistema imune, assim como das

imune e a infecção por COVID-19. Com esse objetivo, reuniu-se artigos que discorrem sobre o atual entendimento sobre como o SARS-CoV-2 afeta o sistema imune humano, altera funções fisiológicas, e prejudica a sua integridade. Além disso, será abordado como a vacinação completa pode estar associada à defesa do organismo.

O IMPACTO DO VÍRUS SARS COV-2 NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

A compreensão do processo de infecção pelo vírus SARS CoV-2 é o primeiro passo para o entendimento de como a COVID-19 afeta o sistema imunológico. Li *et al.* (2022), indicam que o SARS-CoV-2 é altamente contagioso e, observa-se que o seu genoma, em especial o gene da proteína spike, responsável por desempenhar um papel crucial na entrada do vírus nas células hospedeiras, apresentam mutações constantes a partir da ocorrência da replicação viral ou da transferência do vírus para outro indivíduo, sendo essas altas taxas de mutações podendo ser explicadas pelo fato do vírus ser composto por RNA.

O genoma do SARS-CoV-2 apresenta 14 estruturas de leitura aberta (ORFs), que codificam proteínas não estruturais, proteínas estruturais e proteínas acessórias. Essas proteínas vão desempenhar papéis importantes, como a replicação viral, evasão imunológica e também a entrada do vírus no organismo através da relação entre a ECA2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) e a proteína estrutural S (Spike), que é formada pelo subconjunto das subunidades de ligação ao receptor (S1) e de fusão da membrana celular (S2) (MOHAMADIAN *et al.* 2021).

De acordo com Tavares *et al.* (2020), a enzima ECA2 age como um receptor para a proteína spike do SARS-CoV-2, através da qual o vírus ganha acesso a célula hospedeira, a partir da interação da proteína spike viral com o domínio extracelular da ECA2, desencadeando mudanças conformacionais que desestabilizam a membrana celular e permitem a internalização do SARS-CoV-2 e da ECA2, promovendo assim a replicação viral, e a transmissão célula a célula.

Enquanto a subunidade S1 N-terminal, de aproximadamente 700 aminoácidos, contém o domínio de ligação ao receptor específico da espécie (RBD) e a maioria das alterações de aminoácidos que melhoraram a aptidão observadas nas variantes circulantes são encontradas dentro deste domínio (MISTRY *et al.* 2021).

Nesse sentido, o vírus é beneficiado pela rápida associação à ECA2, e ao adentrar o organismo humano direciona a diminuição da densidade do receptor no tecido vascular (ANDRADE *et al.* 2022). Tal entrada é prejudicial para o hospedeiro, visto que, as respostas inflamatórias desencadeadas pela infecção por SARS-CoV-2 podem gerar danos teciduais locais e sistêmicos, como por exemplo: vasoconstrição, efeitos pró-fibróticos e pró-inflamatórios, como também inflamação e fibrose tecidual (ANKA *et al.* 2020; ANDRADE *et al.* 2022).

Ainda sobre a ECA2 , observa-se que essa enzima é um elemento indispensável na homeostase da via do sistema renina-angiotensina-aldosterona, sendo ricamente localizada nos tecidos pulmonares, rins, trato gastrointestinal, coração, fígado e vasos sanguíneos (MOHAMADIAN *et al.* 2021), e devido ao seu envolvimento hematogênico, ela permite que o vírus se espalhe pelo sistema vascular e alcance todo o organismo (ANDRADE *et al.* 2021).

RESPOSTA IMUNE INATA

A eficiência de uma resposta imune contra patógenos invasores, incluindo o SARS CoV-2, depende da ativação precoce da imunidade inata. Esta resposta não apenas controla a infecção por meio de moléculas antivirais e pró-inflamatórias, mas também sustenta a imunidade adaptativa específica. No contexto do SARS-CoV-2, as células imunitárias residentes nos tecidos pulmonares desencadeiam uma resposta imunitária local e resulta no recrutamento de mais células imunitárias inatas do sangue (RICCI; ETNA *et al.* 2021).

O estabelecimento de uma resposta antiviral eficaz exige que as células hospedeiras identifiquem patógenos específicos associados a padrões moleculares, como ácidos nucleicos e proteínas. Essa detecção é mediada por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) específicos. Os genomas de RNA, como o de SARS CoV, são identificados por PRRs endossômicos/lisossômicos, como os receptores *Toll-like* (TLR) 3, 7 e 8, ou por sensores citosólicos de RNA, como os receptores semelhantes ao ácido retinóico, incluindo o gene I induzível pelo ácido retinóico (RIG-I) e a proteína 5 associada à diferenciação do melanoma (MDA5), receptores semelhantes a NOD e receptores de lectina tipo C. (CLRs) (DAVIS; GACK, 2015). Essa detecção desencadeia a resposta antiviral por meio da ativação da proteína de sinalização antiviral mitocondrial (MAVS) (PEARLMAN *et al.* 2009; THORNE *et al.* 2021).

A detecção de RNA viral pelos receptores TLR desencadeia uma intrincada cascata molecular que envolve proteínas adaptadoras como o domínio do receptor de interleucina Toll (TIR). Entre essas proteínas, incluem-se o fator de diferenciação mieloide 88 (MyD88), a proteína adaptadora contendo o domínio TIR (TIRAP) e a proteína adaptadora relacionada ao interferon-β (TRIF). Essa interação resulta na ativação de fatores de transcrição como fator regulador de interferon-3 (IRF-3), IRF-7 e fator nuclear kappa B ativado por células leves (NF-κB). Esses fatores são essenciais para a indução transcripcional de interferon antiviral, citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (CHAN *et al.* 2015).

As citocinas secretadas pelo sistema imunológico inato participam da regulação da resposta imune ao estimular as respostas imunes adaptativas e promover o recrutamento de diferentes células imunológicas para o local da infecção viral (HANAN *et al.* 2021). Esses estímulos são mediados por Granulócitos, monócitos e células dendríticas com funções antivirais distintas. Por exemplo, os granulócitos liberam enzimas e proteínas tóxicas para

matar vírus, enquanto monócitos se diferenciam em macrófagos e células dendríticas que fagocitam patógenos. Células dendríticas absorvem antígenos derivados do patógeno e os apresentam a células T auxiliares virgens (HANAN *et al.* 2021).

Na fase inicial da infecção, uma resposta imune inata eficaz contra o vírus é caracterizada por uma produção robusta de interferons (IFN). Os interferons tipo I (IFN1) são rapidamente regulados em células infectadas por vírus e coordenam a resposta antiviral e o direcionamento da inflamação. Surpreendentemente, em pacientes graves com COVID-19, Schroeder *et al.* 2021 observou uma supressão da vida útil do interferon em muitos pacientes graves com SARS-CoV-2. Um ponto de destaque nos estudos conduzidos por Williams *et al.* (2022) é a observação de que a “exaustão imunológica” pode ser um fator persistente na CL. Especificamente, os autores identificaram uma completa redução de IFNy e IL-8, juntamente com reduções notáveis em IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL-17.

O SARS-CoV-2 revela uma notável habilidade de atrasar ou evitar as respostas imunes inatas, especialmente as relacionadas aos IFN1 e tipo III, tanto *in vitro*, quanto em humanos, através da expressão de uma série de proteínas virais que bloqueiam essas vias (BLANCO-MELO *et al.* 2020; ARUNACHALAM *et al.* 2020; BASTARD *et al.* 2020; MERAD *et al.* 2022). Aliás, um aspecto intrigante do SARS-CoV-2 é sua habilidade de codificar uma variedade de proteínas projetadas para neutralizar especificamente a resposta do IFN1 (HADJADJ *et al.* 2020; LEI *et al.* 2020).

A ineficácia da imunidade inata mediada pelo IFN está diretamente associada à falha no controle da infecção primária por SARS-CoV-2 e a um aumento no risco de desenvolver formas fatais de COVID-19 (DEL VALLE *et al.* 2020). Inclusive, um atraso considerável na resposta imune inata confere ao SARS-CoV-2 uma vantagem na replicação viral, principalmente no trato respiratório superior e pulmões (DEL VALLE *et al.* 2020).

Embora a resposta imune inata desempenhe funções antivirais críticas, a sua hiperatividade pode contribuir para a patogênese da doença. A sinalização excessiva de citocinas, quando desencadeada durante a infecção por COVID-19, pode fornecer uma explicação para o dano multiorgânico observado em alguns pacientes (MCKECHNIE *et al.* 2020).

Vários estudos anteriores destacaram a associação entre a secreção desregulada de citocinas e a progressão para casos graves de SARS-CoV-2 (BLANCO-MELO *et al.* 2021; HUANG *et al.* 2019; MCKECHNIE *et al.* 2020). Níveis elevados de várias citocinas, incluindo IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1 α e TNF α foram observados em pacientes graves da COVID-19. A superabundância dessas citocinas desencadeia a “tempestade de citocinas” (TC) (MCKECHNIE; BLISH, 2020). Ademais, pacientes de UTI apresentaram níveis elevados de IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), IP10, MCP1, proteína inflamatória de macrófagos 1- a e TNF- α em comparação com pacientes que não necessitam de UTI (HUANG *et al.* 2020).

A fisiopatologia da TC na COVID-19 é mediada por IFN1, secretadas durante a

fase inicial da infecção. A ineficácia da resposta inicial pelos IFN1 resulta na exacerbação da atividade imunológica e consequentemente a TC. O descontrole violento da resposta imune inflamatória contribui para o quadro de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SDRA), falência de múltiplos órgãos e morte (NILE *et al.* 2020).

Em pacientes com CL, um estudo recente destacou um perfil distinto de citocinas inflamatórias persistentes, estendendo-se por um período mínimo de 8 meses. Este perfil não foi identificado em sobreviventes assintomáticos de COVID-19 (PHETSOUPHAN *et al.* 2022). O desenvolvimento de sequelas persistentes da COVID-19, pode refletir a capacidade do SARS-CoV-2 de alterar mecanismos imunológicos que são moduladores-chave da inflamação tecidual, visto que os macrófagos alveolares, envolvidos na manutenção da integridade do tecido pulmonar através da eliminação do surfactante e de células danificadas, tenha sido fortemente reduzido na lavagem broncoalveolar de pacientes com COVID-19 grave, e substituídos por monócitos inflamatórios (MEHANDRU *et al.* 2022). Além de já ser visto em outros vírus, como o vírus *influenza*, que consegue enfraquecer a resposta imune do hospedeiro através de mecanismos que incluem o comprometimento da função de macrófagos e a depleção de macrófagos alveolares (PROAL *et al.* 2021).

SISTEMA COMPLEMENTO

O SC consiste em uma rede regulada de proteínas que desempenham um papel importante na defesa e na inflamação do hospedeiro, e a sua ativação resulta na opsonização de patógenos e a sua remoção pelos fagócitos, e na lise celular (SARMA *et al.* 2011). Ademais, ele se encontra na interface entre a imunidade inata e adaptativa e sua eficácia reside na capacidade de reconhecer e eliminar patógenos virais através de mecanismos estratégicos (WEST *et al.* 2018).

Sendo uma parte essencial do sistema imunológico, o SC pode ser ativado por três vias distintas, embora inter-relacionadas: a via clássica, a via das lectinas e a via alternativa. A via clássica é iniciada pela ligação de complexos antígeno-anticorpo, enquanto a via das lectinas é desencadeada pela interação de lectinas com açúcares em superfícies microbianas. A via alternativa, por sua vez, é ativada diretamente nas superfícies dos patógenos. Esse processo inicia-se com a hidrólise de C3 que forma C3 e se liga ao fator B. A clivagem subsequente pelo fator D, culmina na formação da via alternativa C3 (C3bBb). Essas convertases C3 clivam C3 em dois fragmentos: C3a, que é liberado e possui funções inflamatórias, e C3b, que é fundamental para os eventos posteriores (HENDAUS; JONHA, 2020; PIRES, 2023).

O C3b contribui para a formação de novas convertases C5, que, por sua vez, clivam C5 em C5a e C5b. É o C5b que desencadeia os eventos terminais da ativação do complemento, iniciando a formação do complexo de ataque à membrana (MAC ou complexo C5b-9). Este complexo, composto por C5b, C6, C7, C8 e múltiplas moléculas

C9, é responsável pela lise de patógenos e contribui para uma resposta imunológica eficaz contra invasores (PIRES; CALADO, 2023; GHEBREHIWET et al. 2020).

O papel do SC durante a infecção por SARS-CoV-2 é complexo e ambíguo. Em contextos assintomáticos ou com sintomas leves, o complemento atua de forma benéfica na eliminação eficaz do vírus. No entanto, em casos mais graves, a ativação exacerbada do complemento pode desencadear uma resposta inflamatória descontrolada (JODELE; KOHL, 2021). A associação direta entre a gravidade da COVID-19 e a intensidade da ativação do complemento é evidenciada pela presença de altos níveis plasmáticos de marcadores como C5b-9 solúvel (sC5b-9), C5a e C4d em pacientes que desenvolvem doença grave e insuficiência respiratória (DERAVI et al. 2021).

A ativação desregulada do complemento representa um fenômeno crítico que pode desencadear uma série de eventos patológicos no corpo. Essa ativação descontrolada pode alimentar processos como a hiperinflamação mediada por citocinas, a microangiopatia trombótica e a imunotrombose causada por NET (neutrófilos extracelulares), contribuindo para uma cascata de eventos que, por fim, pode resultar na falência de múltiplos órgãos (MASTELLOS et al. 2020).

Em outro estudo, foram observados níveis plasmáticos significativamente elevados de C3a, C3c e MAC em pacientes com COVID-19 em comparação com indivíduos saudáveis. Ademais, os níveis de C3a e MAC estavam elevados em pacientes que necessitam de cuidados intensivos, em comparação com aqueles que não estavam na UTI. De acordo com o estudo conduzido por Holter et al. (2020), foi identificada uma ativação sistêmica do SC em pacientes com COVID-19. Os pesquisadores observaram aumentos significativos nos níveis de vários componentes do complemento, incluindo *C4d*, *C3bBbP*, *C3bc*, *C5a* e *sC5b-9*.

A inibição seletiva do SC pode representar uma estratégia terapêutica promissora para modular a resposta imunológica hiperativa associada à infecção por SARS-CoV-2. Inibidores específicos de componentes do complemento, como C3 e C5, podem ajudar a atenuar a ativação descontrolada do sistema e, assim, reduzir a inflamação exacerbada e a cascata de eventos patológicos associados à COVID-19 (SANTIESTEBAN-LORES et al. 2021). De fato, o anticorpo anti-C5a e/ou C5aR pode atenuar a lesão histopatológica nos alvéolos pulmonares e reduzir as citocinas inflamatórias (VLAAR et al. 2020).

RESPOSTA IMUNOLÓGICA ADAPTATIVA

A resposta imunológica adaptativa envolve células B produtoras de anticorpos, células T CD4+ com mecanismos adjuvantes e efetores, e células T CD8+ com potencial citotóxico, capaz de produzir memória imunológica e controle da infecção viral (SILVA et al. 2022)

O organismo responde ao SARS-CoV-2 de maneira sequencial, ao liberar imunoglobulina G (IgG) como uma resposta subsequente às fases iniciais de liberação de imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina A (IgA). Este processo atinge seu ápice entre 7 a 10 dias após a infecção por COVID-19 e presume-se que após esse período, as respostas imunológicas confirmam uma imunidade esterilizante ao SARS-CoV-2, e aliado ao desenvolvimento presumido de células B, resultem na recuperação de respostas IgG contra a COVID-19 (JORDAN, 2021).

Os linfócitos B têm a capacidade de se diferenciar em células plasmáticas especializadas na produção de anticorpos (TIRELLI *et al.* 2023). Essas células são subdivididas em: memória de repouso (MR), memória ativada (MA), memória intermediária (MI) e memória semelhante a tecido (MT) e, de acordo com Silva *et al.* (2022), os níveis de anticorpos neutralizantes do SARS-CoV-2 são menores em pacientes leves e moderados.

Além disso, de acordo com pesquisas realizadas por Jia *et al.* (2023), os sobreviventes da COVID-19 apresentaram níveis séricos de IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 significativamente mais elevados que em nos pacientes controle. No entanto, a imunidade contra a infecção por SARS-CoV-2 é mediada por linfócitos T, destacando-se os linfócitos T citotóxicos CD8+ específicos do vírus, e subconjuntos diversos de células T auxiliares CD4+, como Th1, Th2, Th17 e T folicular Helper (Tfh) (SETTE; CROTTY, 2021). Cada subconjunto está associado a padrões únicos de secreção de citocinas e diferenciação, e tanto as células T CD4+, com seu papel regulador, quanto as células T CD8+, efetoras no combate a células infectadas, colaboram para conter a disseminação viral (SETTE; CROTTY, 2021).

Acumulam-se evidências que apontam para a capacidade do Sars-Cov-2 em prejudicar o sistema imunológico adaptativo durante o período agudo da infecção (JIA *et al.* 2023). As células T CD4+ demonstram uma eficácia antiviral mais acentuada em comparação com as células T CD8+ na infecção por SARS-CoV-2 (GRIFONI *et al.* 2020). As células T CD4+ têm como alvos principais na resposta imunológica ao vírus os抗ígenos spike, M e nucleocapsídeo, que são altamente expressos durante a infecção (RYDYZNSKI *et al.* 2020). Em contraste, as células T CD8+ expressam uma imunorreatividade distinta com preferências pela proteína spike, nucleocapsídeo, M, nsp6, ORF8 e ORF3a (GRIFONI *et al.* 2020).

As células T CD8+ demonstram uma capacidade notável de rápida diferenciação após a infecção, sendo possível observar seu desenvolvimento apenas um dia após o início dos sintomas (SCHULIEN *et al.* 2020). Outrossim, as células T CD8+ revelam seu potencial citotóxico por meio da produção de várias moléculas, incluindo interferon-gama (IFN γ), perforina, CD107a e granzima B (SEKINE *et al.* 2020). Referente às células T CD4+, elas podem se especializar em dois subtipos específicos: as células T auxiliares 1 (Th1), que produzem IFN- γ e outras citocinas antivirais, e as células T auxiliares foliculares (Tfh), relacionados a promoção de anticorpos neutralizantes (SETTE; CROTTY, 2021), mas

que promovem o processo de envelhecimento das células B na restauração da COVID-19 (SILVA *et al.* 2022)

A intensidade da COVID-19 está associada à diminuição da expressão de IFN- γ e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) nas células T CD4+, ao passo que está correlacionada com níveis elevados de granzima B e perforina nos linfócitos T CD8+ (ZHENG *et al.* 2020). Com isso, esses dados indicam que o desfecho desfavorável da COVID-19 está vinculado a disfunções na resposta imune evidenciada pelas irregularidades nos linfócitos T CD4+ e T CD8+ (SILVA *et al.* 2022). Yin *et al.* 2024 identificaram a presença de inflamação sistêmica e desregulação imunológica em indivíduos com CL. Indivíduos com LC exibiram um aumento nas frequências de células T CD4+ prontas para migrar para tecidos inflamados, juntamente com células T CD8+ específicas para o SARS-CoV-2 esgotadas. Além disso, apresentaram níveis elevados de anticorpos SARS-CoV-2 e uma coordenação inadequada entre as respostas imunológicas de células T e B específicas para o vírus.

PAPEL DA VIA ECA2-EGFR

A entrada do SARS CoV-2 no organismo desencadeia diferentes vias de sinalização inflamatórias. Razzaq *et al.* (2023) define que, dentre elas, estão:

“...a via do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), via do sistema renina-angiotensina (RAS), e as respostas imunes relacionadas com as vias de sinalização (tempestade de citocinas, sinalização IL-6 e exaustão funcional das células T).”

O receptor do fator de crescimento epidérmico apresenta papel principal durante a proliferação, diferenciação, inflamação, angiogênese, sobrevivência e migração de células (Engler *et al.* 2023). De acordo com Engler *et al.* (2023), o SARS-CoV-2 é capaz de ativar a via *EGFR-RAS-MAPK*, através de uma comunicação com a ligação *ECA-2-EGFR*. Dessa forma, Razzaq *et al.* (2023) destaca que, a ativação da via do EGFR pode dificultar, significativamente, a atividade do sistema imune do indivíduo, implicando, por exemplo, na produção elevada do muco e desenvolvimento de uma fibrose pulmonar. Também foi relatado que, quadros de lesão pulmonar, assim como a diminuição de *transdutor de sinal e ativador da transcrição 1 (STAT1)* são capazes de estimular a superexpressão de *EGFR* (LONDRES *et al.* 2022).

Implicações genéticas no sistema imunológico

A análise da literatura revela que genes associados ao sistema imunológico desempenham um papel central na patogênese da COVID-19. Essa interação genética pode moldar a suscetibilidade individual à doença, bem como impactar a gravidade dos casos e a eficácia das vacinas. Dessa forma, ao longo da pandemia de COVID-19, consórcios de

grande relevância, como o grupo *Severe COVID-19 GWAS* (ELLINGHAUS *et al.* 2020), os grupos *GenOMICC* e *ISARIC* (Pairo-Castineira *et al.* 2021), e a COVID-19 Host Genetics Initiative (HGI; <https://www.covid19hg.org>) HGI, 2020), demonstraram notáveis esforços colaborativos de compartilhamento internacional de dados. O foco principal desses consórcios foi investigar a associação de variantes genéticas do hospedeiro com a infecção por SARS-CoV-2, por meio da realização do *Genome Wide Association Studies* (GWAS) em uma escala sem precedentes.

O maior GWAS realizado pela HGI utilizou dados genômicos provenientes de diversos estudos clínicos, biobancos já estabelecidos, estudos de coorte e informações de empresas genéticas de consumo. A finalidade desse estudo foi explorar loci genéticos associados à suscetibilidade ou à gravidade da doença (COVID-19 HOST GENETICS INITIATIVE, 2020). Inicialmente, o cluster *3p21.31* se destacou como um achado replicável de forma consistente em diversos estudos. Esse locus em particular engloba genes importantes para a resposta imune (*LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* e *XCR1*). Esse achado foi relacionado a um risco substancialmente elevado, duas vezes maior, de desenvolvimento de insuficiência respiratória associada à COVID-19 (ZEBERG; PÄÄBO, 2020; ELLINGHAUS *et al.* 2020).

Posteriormente, observou-se a significância de diversos outros loci genéticos em todo o genoma, paralelamente ao aumento do tamanho das amostras (VAN DER MADE *et al.* 2022). A variante *INFAR2 rs2236757* foi identificada como um fator associado ao desenvolvimento de COVID-19 crítico, conforme evidenciado no estudo de Pairo-Castineira *et al.* 2021. A associação foi reproduzida pelo HGI, que apontou a associação do *IFNAR2 rs13050728* com casos críticos e hospitalização. Os autores também encontraram associações em clusters de genes de enzimas de restrição antivirais (*OAS1*, *OAS2* e *OAS3*), tirosina quinase 2 (*TYK2*) e dipeptidil peptidase 9 (*DPP9*).

Kousathanas *et al.* (2022) identificou 22 associações genéticas replicadas e revelou 3 novos loci em uma amostra de 7.491 pacientes com COVID-19 em estado crítico. Variantes relacionadas à sinalização de IFN, como aquelas encontradas em *IL10RB* (*rs8178521*) ou *PLSCR1* (*rs343320*), foram associadas a condições potencialmente fatais. Os autores também revelaram associações de destaque em genes relacionados à linfopoeese e à diferenciação de células mieloides. Particularmente, o gene *BCL11A*, envolvido nos processos de linfopoeese das células B e T.

Zhang Y *et al.* (2020) relatou um comprometimento na sinalização do IFN em casos graves de COVID-19. Portadores da variante *rs12252C* do gene da proteína transmembrana 3 induzida por interferon (*IFITM3*) apresentaram um risco elevado de desenvolver a forma grave da doença. No âmbito global, Zhang Q *et al.* (2022) ofereceram insights valiosos sobre os determinantes moleculares e celulares subjacentes à pneumonia crítica por COVID-19. Especificamente, a perda genética da função da sinalização TLR3 e TLR7 (receptores virais regulados pelo interferon tipo 1) resultou em um maior risco de desenvolvimento da forma grave da COVID-19.

Conforme reportado por Nguyen *et al.* (2020), a variabilidade genética nos três principais genes do complexo de histocompatibilidade (MHC) classe I (HLA A, B e C) pode ter efeitos sobre a suscetibilidade e a gravidade da infecção por SARS-CoV-2. Seus achados indicam que Indivíduos que possuem a variante *HLA-B*46:01* podem ser especialmente suscetíveis ao SARS-CoV-2. Em uma metanálise realizada por Dieter *et al.* (2022), os alelos *HLA-B*38* e *HLA-C*06* foram associados a casos graves de COVID-19, enquanto o alelo *HLA-A*33* se mostrou um fator de proteção. Em outro estudo, Augusto *et al.* (2023) destacou a variante genética *HLA-B*15:01* como fortemente associada à infecção assintomática por SARS-CoV-2.

Com ênfase na distribuição global dos polimorfismos do gene *HLA*, análises *in silico* preliminares indicaram uma possível associação entre o alelo *HLA-A02:01* e um aumento do risco de COVID-19. Esta associação é atribuída à hipótese de que o *HLA-A02:01* pode ter uma capacidade reduzida de apresentar抗ígenos específicos do SARS-CoV-2 (TOMITA *et al.* 2020). Em outro estudo, ao analisar a relação entre os alelos do *HLA* classe I e a mortalidade por COVID-19 em larga escala, identificou-se o *HLA-C05* como o alelo mais significativamente associado ao aumento do risco de morte (ROMERO-LOPEZ *et al.* 2021). Surpreendentemente, estudos genômicos recentes, por meio de GWAS, não identificaram associações significantes com alelos *HLA* (BEN SHACHAR *et al.* 2022).

Os resultados do estudo *UK Biobank Community Cohort*, envolvendo participantes com ascendência geneticamente europeia e diabetes tipo 2, revelaram uma associação entre o alelo *ApoE e4* e um aumento do risco de infecção grave por COVID-19 (KUO *et al.* 2020). No mesmo estudo, os indivíduos homozigotos *ApoE e4e4* apresentavam uma maior probabilidade de testarem positivo para COVID-19 em comparação com os homozigotos *e3e3*.

Yessenbayeva *et al.* (2023) com o objetivo de encontrar biomarcadores de gravidade da COVID-19 investigaram os polimorfismos nos genes das citocinas *IL2*, *IL6* e *IL10* como fatores de risco para quadros graves da doença. No entanto, não foi encontrada uma associação entre os polimorfismos dos genes *IL2R rs1801274*, *IL6 rs2069840* e *IL10 rs1800872* com a gravidade da doença.

Abbood *et al.* (2023) conduziram uma análise detalhada para investigar a possível associação entre os polimorfismos genéticos *IL10 rs1800871*, *rs1800872* e *rs1800896* e a mortalidade decorrente de diversas variantes de COVID-19 na população iraniana. Os genótipos *CC IL10 rs1800871*, *TT* e *GG* com polimorfismos *rs1800872* e *rs1800896* foram associados a um desfecho ruim em comparação com outros genótipos. Ghazy (2023), avaliaram a influência dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) de *IL-6* e *IL-8* nos desfechos da COVID-19. Marcadores genéticos, como os genótipos *IL-6 rs1800795GG* e *IL-8 rs2227306CC*, revelaram uma frequência maior em pacientes com COVID-19 grave.

No estudo realizado por Lu *et al.* (2020), foram identificadas mutações em diversos genes associadas a um maior risco de mortalidade na COVID-19. Ao analisar o genótipo

de 193 pacientes infectados, os pesquisadores destacaram quatro genes com variantes missense, especificamente: *ERAP2* (alelo rs150892504), *BRF2* (alelo s138763430), *TMEM181* (alelo rs117665206), e *ALOXE3* (alelo rs147149459).

Valenti *et al.* (2021) analisaram a variante *rs11385949 G>GA*, localizada no cluster de genes do cromossomo 3, emergiu como um marcador relevante para COVID-19 grave com insuficiência respiratória. A principal descoberta associou a variante com o aumento de C5a e SC5b-9 circulantes e com a susceptibilidade para formas mais graves de COVID-19. Além disso, a pesquisa destacou uma associação significativa entre os níveis de SC5b-9, indicativo de ativação do complemento, e a carga viral nas vias respiratórias superiores. Essa relação foi particularmente proeminente em indivíduos que possuíam o alelo de risco *rs11385949 GA*.

O estudo retrospectivo conduzido por Ramiail *et al.* (2020) revelou padrões complexos na resposta do SC em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, bem como associações entre variações genéticas e resultados clínicos adversos. Em resposta à infecção, os pacientes demonstraram uma forte indução na transcrição de genes do complemento, incluindo *C1QA*, *C1QB*, *C1QC*, *SERPING1*, *C4B*, *C4A*, *C2*, *CFB*, *CFH* e *C3*. No entanto, outros genes do complemento, como *C5AR1*, *C5AR2* e *CD59*, apresentaram regulação negativa. Ao analisar 102 genes com papéis conhecidos na regulação das cascadas do complemento e da coagulação, os pesquisadores identificaram três SNPs no gene *C3* (*rs1047286*, *rs2230203* e *rs2230199*) que parecem conferir proteção contra a infecção por SARS-CoV-2.

A análise abrangente da imunogenética revela que mutações e polimorfismos em genes reguladores do sistema imunológico, incluindo *HLAs*, citocinas, quimiocinas, *TLRs*, *SC* e loci de células NK, podem atuar na determinação dos desfechos da COVID-19. Essa variabilidade genética destaca a importância de considerar não apenas a exposição ao vírus, mas também a resposta individual do sistema imunológico na avaliação da susceptibilidade, gravidade e mortalidade associadas à doença (YAZDANPARAST *et al.* 2023).

Vacinação e COVID-19

A vacinação emergiu como uma ferramenta poderosa na proteção contra a COVID-19. De acordo com relatórios da OMS, até a data de 26 de novembro de 2023, um total extraordinário de 13,5 bilhões de doses de vacinas contra a COVID-19 foram administradas em todo o mundo (WHO, 2023). Evidências robustas sugerem que a vacinação contribuiu para a redução de mortalidade e morbidade de aproximadamente 14,4 milhões de vidas durante o primeiro ano de implementação (WATSON *et al.* 2022).

Grande parte das vacinas clinicamente licenciadas possui um mecanismo de proteção que se dá através da neutralização de anticorpos. O antígeno associado é a

proteína S, que é o alvo de todas as vacinas atualmente permitidas. Nesse contexto, as vacinas baseadas na tecnologia do mRNA que codificam a proteína S estão dentre as que apresentaram maior eficácia. (DOPICO *et al.* 2022).

Em sua essência, todas as vacinas aprovadas apresentaram bons resultados, demonstrando a manutenção ou indução do aumento no número de anticorpos, além de uma proteção quase total contra hospitalização e doença severa. O maior número de anticorpos alcançados após a vacinação também foi eficaz em aumentar a neutralização cruzada contra outras variantes do SARS-CoV-2 (DOPICO *et al.* 2022).

Dados israelenses sugeriram que a vacinação em massa não protegeu somente os indivíduos que foram vacinados, mas também possibilitou a proteção-cruzada para indivíduos não-vacinados. Além disso, os estudos mais recentes mostraram que o maior benefício vacinal foi alcançado após duas doses da vacina (DOPICO *et al.* 2022; LIPSITCH *et al.* 2022).

Contudo, assim como para outras infecções virais, os anticorpos induzidos pela vacina naturalmente diminuíram com o tempo. Como exemplo, tem-se um estudo que avaliou a proteção vacinal contra o vírus SARS-CoV-2 em indivíduos sem infecção prévia e com infecção prévia à vacina. Nele, duas doses da vacina Pfizer-BioNTech foram associadas com uma maior proteção de curta-duração contra a infecção por COVID-19 até 6 meses após a vacinação. Passado esse período, a proteção diminuiu consideravelmente. (HALL *et al.* 2022, MISTRY *et al.* 2022) Em participantes previamente infectados, a proteção foi maior e ultrapassou um período de 1 ano (HALL *et al.* 2022).

Ainda nesse estudo, é importante ressaltar que a proteção associada a duas doses da vacina AstraZeneca foi muito menor em comparação a duas doses da Pfizer-BioNTech. A proteção maior e mais duradoura foi observada em pacientes previamente infectados que receberam uma ou duas doses da vacina posteriormente. Portanto, percebe-se que o uso estratégico das doses vacinais de reforço como estratégia para evitar a diminuição da proteção vacinal pode reduzir a infecção e a transmissão na resposta contínua à COVID-19 (HALL *et al.* 2022).

Nesse contexto, Dopico et al. (2022) também mencionam em seu artigo de revisão que, mesmo após a diminuição do número de anticorpos alcançados com a vacinação, as células de memória B permaneceram e rapidamente se expandiram, diferenciando-se em células secretoras de anticorpos do plasma sanguíneo mediante a uma reexposição ao vírus (DOPICO *et al.* 2022).

No presente cenário, o número de anticorpos requerido para prevenir a infecção ainda não é definido, bem como o tempo ótimo para o reforço vacinal, o qual pode diferir entre as faixas etárias. Ainda nesse tópico, foi demonstrado que anticorpos induzidos pela vacina de mRNA foram detectados mais do que 6 meses após a vacinação. Contudo, após 6 meses, essa quantidade de anticorpos diminuiu a níveis onde houve uma menor proteção cruzada contra outras variantes (DOPICO *et al.* 2022, MISTRY *et al.* 2022).

No quesito das novas variantes, tem-se que estas são mais transmissíveis e de menor sensibilidade a mecanismos imunes devido a presença de substituições dos aminoácidos da proteína Spike, conferindo vantagem seletiva (MISTRY *et al.* 2022). Contudo, a terapia com Anticorpos Monoclonais não surge como uma solução de longa duração para a COVID-19, o que se deve principalmente à sua complexidade de produção, resultando em uma quantidade limitada de vacinas que não possuem um efeito protetor a longo prazo (MISTRY *et al.* 2022). O possível benefício dos Anticorpos Monoclonais seria no auxílio de populações que possuem um alto risco de contraírem a doença de forma moderada e severa e terem baixa resposta à vacinação, sendo utilizados como uma intervenção precoce para conter o impacto do vírus em populações vulneráveis (MISTRY *et al.* 2022).

O monitoramento do surgimento de novas variantes é indispensável para o planejamento da vacinação e o desenvolvimento das doses de reforço atualizadas (DOPICO *et al.* 2022, LIPSITCH, *et al.* 2022). As doses de reforço, por sua vez, vêm sendo administradas em pessoas completamente vacinadas em alguns países, e têm demonstrado reduzir a infecção severa por COVID-19 e SARS-CoV-2 (MISTRY *et al.* 2022).

De maneira geral, pode-se dizer que as vacinas oferecem proteção sem o risco de infecção e sintomas severos subsequentes, permanecendo a melhor estratégia para reduzir o ônus da doença e adquirir uma proteção imune segura contra o SARS-CoV-2 (MISTRY *et al.* 2022). É importante ressaltar que, as respostas à vacinação em indivíduos previamente infectados com a COVID-19 são potentes, em um mesmo ou maior nível em relação àquelas alcançadas com duas doses vacinais.

Desse modo, alguns países têm recomendado que indivíduos previamente infectados somente precisem de uma dose ou devam esperar um maior período antes de receberem a segunda dose. Ainda, os anticorpos induzidos pela vacina, em grande parte assemelham-se aos anticorpos oriundos de uma infecção natural. As linhagens clonais provocadas por uma infecção prévia podem ser expandidas e melhoradas pela vacinação subsequente. Assim, a neutralização de anticorpos ainda permanece maior e confere maior proteção cruzada contra as variantes virais (DOPICO *et al.* 2022).

Embora os indivíduos vacinados permaneçam apresentando o risco de reinfecção, as taxas de transmissão apresentadas são menores em comparação aos indivíduos não-vacinados (MISTRY *et al.* 2022). As taxas de reinfecção após a vacinação são, na verdade, mais bem identificadas como uma consequência do nível de imunidade a qualquer momento da vida de um indivíduo, da variante a qual aquele indivíduo foi exposto e à severidade da doença sendo referida (LIPSITCH *et al.* 2022). Em geral, os indivíduos vacinados demonstraram menor gravidade da doença e possuem maiores chances de recuperação e menor probabilidade de hospitalização (MISTRY *et al.* 2022).

Assim, o alcance da imunidade de rebanho é uma estratégia proposta para proteger os grupos vulneráveis, podendo ser alcançada através da imunidade alcançada por infecção prévia ou pela vacinação. A existência de células de memória pós-infecção ou vacina ainda é alvo de investigações (MISTRY *et al.* 2022).

Sob essa perspectiva, muitos países começaram a combinar vacinas de COVID-19, o que ficou conhecido como estratégia da vacinação heteróloga. Alguns estudos demonstraram que esta estratégia apresentou melhor resposta imunológica, com a geração de mais anticorpos e células B em relação a um grupo que recebeu somente um tipo vacinal. Contudo, ainda precisa ser melhor consolidado quão efetiva é essa estratégia de vacinação contra as novas variantes (MISTRY *et al.* 2022).

Ainda no quesito do controle de novas variantes, Mistry *et al.* (2022), discorrem que as vacinas atuais (mRNA, proteína e viral) poderiam ser atualizadas com as novas variantes da proteína S, fazendo-se uma junção de variantes mais antigas e mais recentes da proteína S em uma única vacina multivalente. Entretanto, ainda é desconhecido como as pessoas atualmente já vacinadas poderiam reagir, embora tenha sido observado que essas pessoas tendem a ter uma resposta imune mais forte à primeira variante de um patógeno, indicando que novas doses de uma vacina multivalente poderiam atuar aumentando o efeito alcançado pela primeira dose vacinal (MISTRY *et al.* 2022).

Além disso, é importante citar que, em casos de escassez vacinal, o melhor a se fazer é vacinar o maior número de pessoas possível com uma dose e atrasar a segunda dose para promover algum nível de proteção ao maior número de pessoas para reduzir ao máximo o número de casos severos e hospitalizações (DOPICO *et al.* 2022, LIPSITCH *et al.* 2022).

Concernente aos efeitos colaterais observados com as vacinações, tem-se que eles são mais raros e podem ocorrer como um resultado da resposta do sistema imune ao vetor viral presente em algumas vacinas, como é visto com as doses repetidas da vacina Oxford-AstraZeneca (AZD1222/ChAdOx1). Maiores efeitos colaterais foram mais suspeitos de terem ocorrido quando as doses de reforço da vacina de mRNA foram implementadas. Contudo, dados preliminares sugerem que os efeitos colaterais são similares àqueles experienciados após a segunda dose das vacinas de mRNA (MISTRY *et al.* 2022).

Os efeitos adversos podem ser influenciados por fatores genéticos e de risco, sendo que mais pesquisas precisam ser feitas para determinar como as interações hospedeiro-vacina podem afetar o sucesso das estratégias de revacinação (MISTRY *et al.* 2022).

Vacinação e CL

O elo entre a vacinação e a CL é um campo de pesquisa em constante evolução. Embora as vacinas ofereçam proteção substancial contra casos graves, há incertezas quanto à sua eficácia na prevenção de sintomas prolongados, especialmente após infecções leves (BAKER; LEDFORD, 2021; CONLON, 2022). A divergência nos resultados observados em estudos recentes dificulta a obtenção de conclusões claras e destaca a necessidade de pesquisas mais abrangentes para avaliar o real impacto da vacinação na CL (KUODI *et al.* 2023).

Descobertas de um estudo retrospectivo nos EUA enfatizaram a existência de uma janela de oportunidade na vacinação para mitigar sintomas da CL. A administração precoce da primeira dose da vacina COVID-19 após a infecção aguda parece estar associada a uma redução na probabilidade de desenvolver sintomas persistentes (SIMON *et al.* 2021). Ademais, estudos, como o de Mishra *et al.* (2021), demonstram que a vacinação contra o SARS-CoV-2 por meio da prevenção do desenvolvimento de autoanticorpos e o combate aos subconjuntos patogênicos de células B de memória induzido pelo vírus. Essas células B de memória dupla podem estar relacionadas à produção de autoanticorpos implicados no desenvolvimento de CL.

Em um estudo de caso-controle prospectivo no Reino Unido, a eficácia da vacinação na prevenção de sintomas persistentes da COVID-19 foi destacada. Os resultados revelaram que, após a segunda dose da vacina, os indivíduos apresentaram uma redução significativa na probabilidade de sintomas prolongados em todas as faixas etárias (ANTONELLI *et al.* 2022).

A vacinação tem sido associada ao aumento de anticorpos e à eliminação de reservatórios virais (SIVAN *et al.* 2022). Essa hipótese sugere que a vacinação pode acelerar a eliminação do vírus SARS-CoV-2 remanescente do hospedeiro e pode contribuir para a resolução mais rápida da infecção (AL-ALY *et al.* 2021). Ademais, as vacinas podem diminuir o risco de distúrbios orgânicos/sistêmicos ao impedir a forma mais grave da doença. Essa resposta imunológica robusta pode estar envolvida na redução de complicações pós-COVID-19 (NOTARTE *et al.* 2022).

CONCLUSÃO

A COVID-19 desencadeia uma resposta inflamatória que envolve a ativação do sistema complemento, liberação de citocinas e a mobilização de diversas células do sistema imunológico. A variabilidade na resposta imunológica entre os indivíduos contribui para a diversidade nas manifestações clínicas da COVID-19, desde casos assintomáticos até quadros graves com tempestades de citocinas. A compreensão dessas variações é importante para a identificação de fatores determinantes na gravidade da infecção. Adicionalmente, compreender as respostas imunológicas tanto durante a infecção aguda quanto na fase pós-infecção pode ser interessante para uma compreensão abrangente da CL. Essa análise mais completa permite identificar padrões e marcadores imunológicos que podem ser fundamentais para o entendimento da síndrome.

REFERÊNCIAS

- ABBOOD, Sattar Jabbar Abbood; ANVARI, Enayat; FATEH, Abolfazl. **Association between interleukin-10 gene polymorphisms (rs1800871, rs1800872, and rs1800896) and severity of infection in different SARS-CoV-2 variants.** Human Genomics, v. 17, n. 1, p. 19, 2023.
- AHMADPOOR, Pedram; ROSTAING, Lionel. **Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a Covid-19 infection.** Transplant International, v. 33, n. 7, p. 824-825, 2020.
- AMIGUES, Isabelle et al. **Coronavirus disease 2019: investigational therapies in the prevention and treatment of hyperinflammation.** Expert review of clinical immunology, v. 16, n. 12, p. 1185-1204, 2020.
- ANKA, Abubakar Umar et al. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management.** Scandinavian journal of immunology, v. 93, n. 4, p. e12998, 2021.
- ARUNACHALAM, Prabhu S. et al. **Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans.** Science, v. 369, n. 6508, p. 1210-1220, 2020.
- ASTIN, Rónan et al. **Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery.** Experimental physiology, v. 108, n. 1, p. 12-27, 2023.
- AUGUSTO, Danillo G. et al. **A common allele of HLA is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection.** Nature, v. 620, n. 7972, p. 128-136, 2023.
- BARADARAN GHAVAMI, Shaghayegh et al. **Cross-talk between immune system and microbiota in COVID-19.** Expert review of gastroenterology & hepatology, v. 15, n. 11, p. 1281-1294, 2021.
- BASTARD, P. et al. HGID Lab; NIAID-USUHS Immune Response to COVID Group; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; COVID Human Genetic Effort, Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science, v. 370, n. 6515, p. eabd4585, 2020.
- BEN SHACHAR, Shay et al. **MHC haplotyping of SARS-CoV-2 patients: HLA subtypes are not associated with the presence and severity of COVID-19 in the Israeli population.** Journal of Clinical Immunology, v. 41, n. 6, p. 1154-1161, 2021.
- BEYERSTEDT, Stephany; CASARO, Expedito Barbosa; RANGEL, Érika Bevílaqua. **COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ECA2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection.** European journal of clinical microbiology & infectious diseases, v. 40, p. 905-919, 2021.
- BHATTACHARYA, Manojit et al. **Delta variant (B. 1.617. 2) of SARS-CoV-2: Current understanding of infection, transmission, immune escape, and mutational landscape.** Folia Microbiologica, v. 68, n. 1, p. 17-28, 2023.
- 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.
- CÁMARA, Montaña et al. **A review of the role of micronutrients and bioactive compounds on immune system supporting to fight against the COVID-19 disease.** Foods, v. 10, n. 5, p. 1088, 2021.

CASTRO DOPICO, Xaqin et al. **Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination.** Journal of internal medicine, v. 291, n. 1, p. 32-50, 2022.

CHAN, Ying Kai; GACK, Michaela U. **RIG-I-like receptor regulation in virus infection and immunity.** Current opinion in virology, v. 12, p. 7-14, 2015.

CIARAMBINO, Tiziana; PARA, Ombretta; GIORDANO, Mauro. **Immune system and COVID-19 by sex differences and age.** Women's Health, v. 17, p. 17455065211022262, 2021.

COVID-19 HOST GENETICS INITIATIVE AGANNA@ BROADINSTITUTE. ORG. **The COVID-19 host genetics initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic.** European Journal of Human Genetics, v. 28, n. 6, p. 715-718, 2020.

DA SILVEIRA, Matheus Pelinski et al. **Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature.** Clinical and experimental medicine, v. 21, n. 1, p. 15-28, 2021.

DAVIS, Meredith E.; GACK, Michaela U. **Ubiquitination in the antiviral immune response.** Virology, v. 479, p. 52-65, 2015.

DEL VALLE, Diane Marie et al. **An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival.** Nature medicine, v. 26, n. 10, p. 1636-1643, 2020.

DERAVI, Niloofar et al. **Complement inhibition: A possible therapeutic approach in the fight against Covid-19.** Reviews in medical virology, v. 32, n. 4, p. e2316, 2022.

DIETER, Cristine et al. **Genetic polymorphisms associated with susceptibility to COVID-19 disease and severity: A systematic review and meta-analysis.** PLoS One, v. 17, n. 7, p. e0270627, 2022.

DO, Thuc Nguyen Dan et al. **SARS-CoV-2 virion infectivity and cytokine production in primary human airway epithelial cells.** Viruses, v. 14, n. 5, p. 951, 2022.

DU, Rong-Hui et al. **Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study.** European Respiratory Journal, v. 55, n. 5, 2020.

ELLINGHAUS, D. **Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure** [published online ahead of print June 17, 2020]. N Engl J Med, 2020.

FAN, Qinglu; NIE, Zhihao; XIE, Songping. **Panorama of breakthrough infection caused by SARS-CoV-2: a review.** Medicina, v. 58, n. 12, p. 1733, 2022.

GHEBREHIWET, Berhane et al. **Complement and coagulation: key triggers of COVID-19-induced multiorgan pathology.** The Journal of clinical investigation, v. 130, n. 11, p. 5674-5676, 2020.

GRIFONI, Alba et al. **Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals.** Cell, v. 181, n. 7, p. 1489-1501.e15, 2020.

GUIA, Sophie; NARNI-MANCINELLI, Emilie. **Helper-like innate lymphoid cells in humans and mice.** Trends in immunology, v. 41, n. 5, p. 436-452, 2020.

HADJADJ, Jérôme et al. **Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients.** Science, v. 369, n. 6504, p. 718-724, 2020.

HALL, Victoria et al. **Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 vaccination and previous infection.** New England Journal of Medicine, v. 386, n. 13, p. 1207-1220, 2022.

HENDAUS, Mohamed A.; JOMHA, Fatima A. **From COVID-19 to clot: the involvement of the complement system.** Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, v. 40, n. 4, p. 1909-1914, 2022.

HOLTER, Jan C. et al. **Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 117, n. 40, p. 25018-25025, 2020.

HUANG, Chaolin et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** The lancet, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

JAHANAFROOZ, Zohreh et al. **An overview of human proteins and genes involved in SARS-CoV-2 infection.** Gene, v. 808, p. 145963, 2022.

JIA, Chen et al. **Immune repertoire sequencing reveals an abnormal adaptive immune system in COVID-19 survivors.** Journal of Medical Virology, v. 95, n. 1, p. e28340, 2023.

JODELE, Sonata; KÖHL, Jörg. **Tackling COVID-19 infection through complement-targeted immunotherapy.** British Journal of Pharmacology, v. 178, n. 14, p. 2832-2848, 2021.

JORDAN, S. C. **Innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 in humans: relevance to acquired immunity and vaccine responses.** Clinical & Experimental Immunology, v. 204, n. 3, p. 310-320, 2021.

KARLSSON, A. C.; HUMBERT, M.; BUGGERT, M. **The known unknowns of T cell immunity to COVID-19.** Science Immunology, v. 5, n. 53, 18 nov. 2020.

KUO, Chia-Ling et al. **APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank community cohort.** The Journals of Gerontology: Series A, v. 75, n. 11, p. 2231-2232, 2020.

LEI, Xiaobo et al. **Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2.** Nature communications, v. 11, n. 1, p. 3810, 2020.

LI, Jiaqi et al. **SARS-CoV-2 and emerging variants: unmasking structure, function, infection, and immune escape mechanisms.** Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 12, p. 869832, 2022.

LIAO, Mingfeng et al. **Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19.** Nature medicine, v. 26, n. 6, p. 842-844, 2020.

LIPSITCH, Marc et al. **SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated individuals: measurement, causes and impact.** Nature Reviews Immunology, v. 22, n. 1, p. 57-65, 2022.

LU, Chang et al. **Genetic risk factors for death with SARS-CoV-2 from the UK Biobank.** MedRxiv, p. 2020.07. 01.20144592, 2020.

MASTELLOS, Dimitrios C. et al. **Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: Early clinical findings reveal differential biological efficacy**. Clinical Immunology, v. 220, p. 108598, 2020.

MCKECHNIE, Julia L.; BLISH, Catherine A. **The innate immune system: fighting on the front lines or fanning the flames of COVID-19?**. Cell host & microbe, v. 27, n. 6, p. 863-869, 2020.

MERAD, Miriam et al. **The immunology and immunopathology of COVID-19**. Science, v. 375, n. 6585, p. 1122-1127, 2022.

MISTRY, Priyal et al. **SARS-CoV-2 variants, vaccines, and host immunity**. Frontiers in immunology, v. 12, p. 809244, 2022.

MOHAMADIAN, Malihe et al. **COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis**. The journal of gene medicine, v. 23, n. 2, p. e3303, 2021.

NASROLLAHI, Hamid et al. Immune responses in mildly versus critically ill COVID-19 patients. Frontiers in Immunology, v. 14, p. 1077236, 2023.

NGUYEN, Austin et al. **Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2**. Journal of virology, v. 94, n. 13, p. 10.1128/jvi. 00510-20, 2020.

NGUYEN, Nhu Ngoc et al. **SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 severity**. Emerging microbes & infections, v. 11, n. 1, p. 894-901, 2022.

PAIRO-CASTINEIRA, Erola et al. **Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19**. Nature, v. 591, n. 7848, p. 92-98, 2021.

PERLMAN, Stanley; NETLAND, Jason. **Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis**. Nature reviews microbiology, v. 7, n. 6, p. 439-450, 2009.

PIRES, Bruno G.; CALADO, Rodrigo T. **Hyper-inflammation and complement in COVID-19**. American Journal of Hematology, v. 98, p. S74-S81, 2023.

RAMLALL, Vijendra et al. **Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection**. Nature medicine, v. 26, n. 10, p. 1609-1615, 2020.

RAZZAQ, Aroona et al. **Targeting epidermal growth factor receptor signalling pathway: A promising therapeutic option for COVID-19**. Reviews in Medical Virology, p. e2500, 2023.

ROMERO-LÓPEZ, José Pablo et al. **A bioinformatic prediction of antigen presentation from SARS-CoV-2 spike protein revealed a theoretical correlation of HLA-DRB1* 01 with COVID-19 fatality in Mexican population: an ecological approach**. Journal of Medical Virology, v. 93, n. 4, p. 2029-2038, 2021.

SANTIESTEBAN-LORES, Lazara Elena et al. **A double edged-sword-the complement system during SARS-CoV-2 infection**. Life sciences, v. 272, p. 119245, 2021.

SANZ, J. Monserrat; LAHOZ, AM Gómez; MARTÍN, R. Oliva. **Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19**. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, v. 13, n. 33, p. 1917-1931, 2021.

SARMA, J. Vidya; WARD, Peter A. **The complement system**. Cell and tissue research, v. 343, n. 1, p. 227-235, 2011.

SCHROEDER, Simon et al. **Interferon antagonism by SARS-CoV-2: a functional study using reverse genetics**. The Lancet Microbe, v. 2, n. 5, p. e210-e218, 2021.

SCHULIEN, Isabel et al. **Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells**. Nature medicine, v. 27, n. 1, p. 78-85, 2021.

SEKINE, Takuya et al. **Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19**. Cell, v. 183, n. 1, p. 158-168. e14, 2020.

SETTE, Alessandro; CROTTY, Shane. **Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19**. Cell, v. 184, n. 4, p. 861-880, 2021.

SILVA ANDRADE, Bruno et al. **Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms**. Viruses, v. 13, n. 4, p. 700, 2021.

SILVA, Marcos Jessé Abrahão et al. **Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection: A systematic review**. Frontiers in immunology, v. 13, p. 1001198, 2022.

SOLTANI-ZANGBAR, Mohammad Sadegh et al. **Immune system-related soluble mediators and COVID-19: basic mechanisms and clinical perspectives**. Cell Communication and Signaling, v. 20, n. 1, p. 1-12, 2022.

STEIN, Sydney R. et al. **SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy**. Nature, v. 612, n. 7941, p. 758-763, 2022.

TAN, Mingkai et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. Immunology, v. 160, n. 3, p. 261-268, 2020.

TAVALVES, Caio de Assis Moura et al. **Alterações da ECA2 e Fatores de Risco para Gravidade da COVID-19 em Pacientes com Idade Avançada**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, p. 701-707, 2020.

THORNE, Lucy G. et al. **SARS-CoV-2 sensing by RIG-I and MDA5 links epithelial infection to macrophage inflammation**. The EMBO journal, v. 40, n. 15, p. e107826, 2021.

TIRELLI, Claudio et al. **Exploring the Role of Immune System and Inflammatory Cytokines in SARS-CoV-2 Induced Lung Disease: A Narrative Review**. Biology, v. 12, n. 2, p. 177, 2023.

TOMITA, Yusuke et al. **Association between HLA gene polymorphisms and mortality of COVID-19: An in silico analysis**. Immunity, inflammation and disease, v. 8, n. 4, p. 684-694, 2020.

URIU, Keiya et al. **Enhanced transmissibility, infectivity, and immune resistance of the SARS-CoV-2 omicron XBB. 1.5 variant**. The Lancet infectious diseases, v. 23, n. 3, p. 280-281, 2023.

VAN DER MADE, Caspar I. et al. **Clinical implications of host genetic variation and susceptibility to severe or critical COVID-19**. Genome Medicine, v. 14, n. 1, p. 1-22, 2022.

VITIELLO, A.; ZOVI, A.; FERRARA, F. **Association between microbiota and immune response to Sars-CoV-2 infection**. Infectious Diseases Now, 2023.

VLAAR, Alexander PJ et al. **Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial**. The Lancet Rheumatology, v. 2, n. 12, p. e764-e773, 2020.

WANG, Dawei et al. **Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China**. Jama, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WEST, Erin E.; KOLEV, Martin; KEMPER, Claudia. **Complement and the regulation of T cell responses**. Annual review of immunology, v. 36, p. 309-338, 2018.

WILLIAMS, Elizabeth SCP et al. **Plasma cytokine levels reveal deficiencies in IL-8 and gamma interferon in Long-COVID**. medRxiv, p. 2022.10.03.22280661, 2022.

WRITING GROUP WRITING GROUP LEADERS PATHAK GITA A. 6 ANDREWS SHEA J. 7 KANAI MASAHIRO 2 et al. **Mapping the human genetic architecture of COVID-19**. Nature, v. 600, n. 7889, p. 472-477, 2021.

YAZDANPARAST, Somayeh et al. **Spotlight on contributory role of host immunogenetic profiling in SARS-CoV-2 infection: Susceptibility, severity, mortality, and vaccine effectiveness**. Life Sciences, p. 121907, 2023.

YESSENBAYEVA, Assiya et al. **Biomarkers of immunothrombosis and polymorphisms of IL2, IL6, and IL10 genes as predictors of the severity of COVID-19 in a Kazakh population**. Plos one, v. 18, n. 6, p. e0288139, 2023.

YIN, Kailin et al. **Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2**. Nature Immunology, p. 1-8, 2024.

YONG, Shin Jie. **Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments**. Infectious diseases, v. 53, n. 10, p. 737-754, 2021.

YUAN, Cui et al. **The role of cell death in SARS-CoV-2 infection**. Signal Transduction and Targeted Therapy, v. 8, n. 1, p. 357, 2023.

ZEBERG, Hugo; PÄÄBO, Svante. **The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals**. Nature, v. 587, n. 7835, p. 610-612, 2020.

ZHANG, Qian et al. **Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia**. Nature, v. 603, n. 7902, p. 587-598, 2022.

ZHANG, Yonghong et al. **Interferon-induced transmembrane protein 3 genetic variant rs12252-C associated with disease severity in coronavirus disease 2019**. The Journal of infectious diseases, v. 222, n. 1, p. 34-37, 2020.

ZHENG, Hong-Yi et al. **Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients**. Cellular & molecular immunology, v. 17, n. 5, p. 541-543, 2020.

ZHOU, Yonggang et al. **Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients**. National Science Review, v. 7, n. 6, p. 998-1002, 2020.

CAPÍTULO 4

INTERSEÇÃO VIRAL: ANÁLISE DOS EFEITOS NEUROLÓGICOS PÓS-COVID NO SISTEMA NERVOSO

Data de aceite: 01/03/2024

Aléxia Stefani Siqueira Zetum

Universidade Federal do Espírito Santo

Danielle Ribeiro Campos da Silva

Universidade Federal do Espírito Santo

Giulia Maria Giacinti

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

Sistema nervoso periférico (SNP) dos pacientes. Iniciamos nossa investigação ao examinar a neuropatologia associada à COVID-19, e enfatizamos a capacidade do vírus SARS-CoV-2 de penetrar no tecido cerebral e desencadear complicações neurológicas. A compreensão dos mecanismos pelos quais o vírus interage com o sistema nervoso (SN) é importante para a identificação de potenciais alvos terapêuticos e estratégias de intervenção no tratamento da CL.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A despeito de sua caracterização como um patógeno respiratório, o SARS-CoV-2 apresenta uma notável conexão com complicações neurológicas. Entre elas, destacam-se confusão, acidente vascular cerebral e distúrbios neuromusculares, que podem surgir como parte integral da apresentação clínica durante a fase aguda da COVID-19 (SPUDICH; NATH, 2022). Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essas complicações ainda não são completamente elucidados e

INTRODUÇÃO

A presença do vírus no sistema nervoso central (SNC) tem suscitado interesse na comunidade científica, uma vez que isso pode explicar parte das manifestações neurológicas observadas no pós-COVID. Portanto, este capítulo se dedica à análise dos aspectos neurológicos da CL e visa compreender as manifestações persistentes que impactam o SNC e

as manifestações neurológicas persistentes, tanto em casos graves quanto em leves, permanecem envolta de incertezas. Entretanto, é possível conjecturar sobre seus efeitos duradouros ao compreender o impacto da COVID-19 no SNC e ao analisar dados de outras infecções, como as causadas por SARS e MERS (DOYLE, 2022).

De maneira compreensível, a COVID-19 pode ocasionar problemas psiquiátricos imediatos que podem persistir ao longo do tempo (STEFANOU *et al.* 2022). A incerteza em torno da pandemia com a rápida disseminação de informações e a adaptação constante das medidas de prevenção intensificaram o sentimento de descontrole que contribuiu para o aumento de problemas neurológicos durante e após a pandemia de COVID-19 (AUGUSKANI *et al.* 2023). Os episódios traumáticos vivenciados durante a etapa crítica da COVID-19, frequentemente em circunstâncias desfavoráveis, tiveram o potencial de desencadear a manifestação de estresse pós-traumático (AUGUSKANI *et al.* 2023; SALTZMAN *et al.* 2023).

Entre as manifestações neurológicas mais comuns da CL estão fadiga, confusão mental, dor de cabeça, comprometimento cognitivo, distúrbios em sono, humor, perda parcial/total do olfato ou paladar, mialgias, déficits sensório-motores e disautonomia (FIGURA 1) (LUDWIG *et al.* 2023). Um extenso estudo longitudinal envolvendo 1.733 pacientes com confirmação laboratorial de COVID-19, verificou que, seis meses após a infecção aguda pelo SARS-CoV-2, 76% dos pacientes relataram sintomas como fadiga ou fraqueza muscular (63%), distúrbios do sono (26%), comprometimento do olfato ou paladar (11% e 7%, respectivamente), mialgias (2%) e dor de cabeça (2%) (HUANG *et al.* 2021). Resultados semelhantes foram obtidos em uma análise longitudinal de 2.433 pacientes com infecção prévia pelo SARS-CoV-2; durante o acompanhamento de um ano, os sintomas neurológicos relatados incluíram fadiga (30%), mialgia (8%), tontura (3%), dor de cabeça (2%) e distúrbios de paladar/olfato (1%) (ZHANG *et al.* 2021).

Uma meta-análise realizada por Han *et al.* (2022) abordou predominantemente pacientes hospitalizados e revelou que 18% deles relataram dificuldades persistentes de concentração, enquanto 19% mencionaram perda de memória um ano após a infecção por COVID-19. Hampshire *et al.* (2022) demonstrou que ser hospitalizado por causa da infecção pode envelhecer o cérebro em até 20 anos. Essas descobertas apontam para os efeitos debilitantes da infecção por COVID-19 no cérebro, no entanto, o autor destaca que a gravidade da doença não é o único indicador de impacto cognitivo duradouro.

A fadiga emerge como um sintoma preeminente na CL e afeta pacientes em uma faixa de prevalência notável, que varia de 24,4% a 58% (LOPEZ-LEON *et al.* 2021). Investigações recentes sobre a fadiga relacionada à CL lançam luz sobre um prognóstico desafiador que ultrapassa o período de um ano. Em uma investigação transversal envolvendo 156 pacientes nos EUA acompanhados por aproximadamente 1 ano após a infecção por COVID-19, surpreendentes 82% ainda enfrentavam fadiga.

A metanálise de Ceban *et al.* (2022) revelou que a proporção de indivíduos que

apresentaram fadiga 12 ou mais semanas após o diagnóstico de COVID-19 foi de 0,32 (IC 95%, 0,27; 0,37; $p < 0,001$; $n = 25.268$; I₂ = 99,1%). A proporção de indivíduos com comprometimento cognitivo nesse mesmo período foi de 0,22 (IC 95%, 0,17; 0,28; $p < 0,001$; $n = 13.232$; I₂ = 98,0). Esses dados demonstram que uma proporção significativa de indivíduos apresenta fadiga persistente e/ou comprometimento cognitivo após a resolução da COVID-19 aguda.

A capacidade de realizar atividades físicas moderadas e vigorosas estava abaixo dos níveis pré-COVID-19 e se intensificava com esforço físico, desidratação, alterações hormonais, período pré-menstrual, entre outros (TABACOF *et al.* 2022). Alguns fatores foram identificados como potenciais riscos para a permanência de fadiga na CL, entre eles encontram-se idade avançada, presença de doença pulmonar crônica, histórico de enxaqueca, internação em unidade de internação intensiva e complicações neurológicas prévias (MAGLIETTA *et al.* 2022; SADAT *et al.* 2022; RIGHI *et al.* 2022)

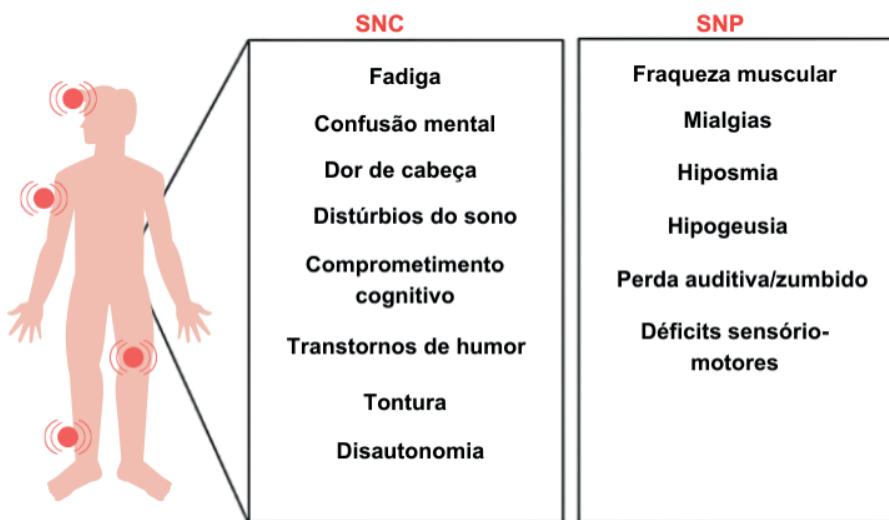


Figura 1: A CL apresenta uma ampla variedade de manifestações neurológicas e afeta tanto o SNC quanto o SNP. É essencial ressaltar que os sintomas neurológicos estão frequentemente entrelaçados com as complexas expressões da CL que impactam diversos sistemas orgânicos. Adicionalmente, é importante reconhecer que sintomas inespecíficos, incluindo fadiga, “névoa cerebral”, mal-estar pós-esforço e distúrbios do sono, podem representar fenômenos associados a condições subjacentes respiratórias, cardiovasculares, endócrinas, renais, hematológicas, autoimunes ou psiquiátricas.

Fonte: Adaptado Stefanou *et al.* 2022

Em um levantamento internacional realizado online com a participação de 3.762 indivíduos com histórico de COVID-19, destacou-se uma presença notadamente elevada de manifestações neurológicas, afetando tanto o SNC quanto o periférico (SNP) (DAVIS *et al.* 2021). Durante os primeiros seis meses após o episódio agudo da doença, foram comumente identificados sintomas como déficits sensório-motores (91%), disfunção cognitiva (85%), perturbações emocionais/de humor (88%), distúrbios do sono (79%), cefaleia (77%), comprometimento da memória (73%) e alterações nos sentidos do olfato/paladar (58%). Para além do período de seis meses, os mais frequentes foram: fadiga (80%), desconforto pós-esforço (73%) e comprometimento cognitivo (58%) (DAVIS *et al.* 2021).

Os sintomas de comprometimento cognitivo na CL, tais como confusão mental, perda de atenção e comprometimento da memória, lançam uma sombra sobre a vida dos pacientes e afetam negativamente seu dia a dia (CRIVELLI *et al.* 2022). Estudos recentes proporcionaram uma análise detalhada do comprometimento cognitivo na CL e evidenciaram que a função executiva é frequentemente afetada, juntamente com perturbações em outros domínios, como memória, atenção e aprendizagem (HENNEGHN *et al.* 2022).

Uma análise detalhada de registros de saúde eletrônicos emergiu como fonte primordial para estimativas robustas das taxas de incidência de diagnósticos neurológicos e psiquiátricos nos seis meses após a COVID-19. Com a inclusão significativa de 236.379 pacientes, este estudo ofereceu uma compreensão aprofundada do impacto duradouro da COVID-19 no SN e na saúde mental (TAQUET *et al.* 2021). Os resultados deste estudo indicam uma incidência notável de 34% em diagnósticos neurológicos ou psiquiátricos nos seis meses subsequentes à infecção por SARS-CoV-2, com 13% dos pacientes recebendo o primeiro diagnóstico nesse período.

Destacando-se entre as sequelas neurológicas importantes, observou-se que distúrbios de nervos/raízes nervosas/plexos (2,9%) e insônia (2,7%) foram as condições mais frequentes. Além disso, o estudo revelou demência (0,7%), junção neuromuscular ou doença muscular (0,5%), hemorragia intracraniana (0,3%) e parkinsonismo (0,1%) dentro de 6 meses após a infecção aguda por SARS-CoV-2 (TAQUET *et al.* 2021).

Considerar o histórico de problemas neurológicos pré-existentes antes da infecção por COVID-19 é fundamental, pois pode influenciar os sintomas e a apresentação clínica (ZIFKO *et al.* 2021). Ademais, é pertinente realizar uma distinção diagnóstica em relação ao transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), dado o alcance mundial da pandemia e os impactos psicossociais correlatos (SALEHI *et al.* 2021).

Dessa forma, entender os processos subjacentes aos efeitos neurológicos da COVID-19 é uma tarefa desafiadora (SARUBBO *et al.* 2022). Compreender como o vírus SARS-CoV-2 atua no cérebro é crucial para desvendar os mecanismos subjacentes à COVID-19 e, mais especificamente, para entender a persistência dos sintomas na CL. Ademais, compreender os mecanismos que podem resultar na lesão neurológica é fundamental para que estratégias terapêuticas sejam desenvolvidas. (SARUBBO *et al.* 2022).

A FADIGA PROLONGADA DA COVID LONGA E SUA RELAÇÃO COM A SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA / ENCEFALOMIELITE MIÁLGICA

Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças Norte Americano - CDC (2023), a Síndrome da Fadiga Crônica/Encefalomielite Miálgica (SFC/EM) é caracterizada por fadiga crônica, profunda, debilitante que não é aliviada com repouso. Esta condição é associada a sintomas físicos, com sintomas coincidentes, como problemas de sono ou mal-estar pós-esforço, tornando-se um estado incapacitante e complexo.

Evidências de que pessoas com COVID-19 aguda e com SFC/EM apresentam anormalidades biológicas semelhantes, incluindo desequilíbrio redox, inflamação sistêmica e neuroinflamação, capacidade prejudicada de gerar trifosfato de adenosina e estado hipometabólico geral foram revisadas por PAUL *et al.* (2021). Essa pesquisa detalha como a COVID-19 induz o estresse oxidativo. O vírus SARS-CoV-2 usa o receptor da ECA2 para entrar nas células levando ao acúmulo de oxigênio, bem como de espécies reativas de oxigênio (EROS) e espécies reativas de nitrogênio (ERN), induzindo assim uma disfunção mitocondrial e produção de citocinas pró-inflamatórias (PAUL *et al.* 2021).

A relação dessa síndrome com a COVID-19 começou a ser estudada desde o início da pandemia, quando se verificou que a maioria dos indivíduos que desenvolvem a síndrome pós-COVID-19 preenchem os critérios internacionais validados para SFC/EM, com uma significativa redução na qualidade de vida, variando de comprometimento moderado a grave nas atividades diárias (KEDOR *et al.* 2022).

A SFC/EM está classificada como uma doença do SN, CID 11, capítulo 8, dentro de 8E49 - Síndrome da fadiga pós-viral- e o seu diagnóstico clínico só pode ser feito quando outras etiologias de fadiga forem excluídas. (WHO, 2022). A doença atinge geralmente mais mulheres do que homens, sendo preponderante em pessoas de 40 a 60 anos, entretanto pode ocorrer em qualquer idade. Aproximadamente 25% dos pacientes com SFC/EM são acamados (EATON-FITCH *et al.* 2020).

É possível que a SFC/EM seja causada por uma alteração no sistema imunológico do indivíduo, bem como na forma como ela responde à infecção viral, bacteriana ou ao estresse (SOTZNY *et al.* 2018; CDC, 2023). Além do vírus SARS-CoV-2, já foram relacionados à SFC/EM infecções causadas por vírus Epstein-Barr (JONES *et al.* 1985; WRAY *et al.* 1993), vírus Ross River (HICKIE *et al.* 2006), Coxiella burnetti (HICKIE *et al.* 2006), herpesvírus humano (KOMAROFF, 2006), enterovírus (CHIA J, CHIA A, 2008), Candida albicans (EVENGÅRD *et al.* 2007), vírus da dengue (SEET, QUEK, LIM, 2007), rubéola, bornavirus, micoplasma e vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ISLAM, COTLER, JASON, 2020; CDC, 2023). Pessoas com essas infecções, que apresentaram sintomas graves, têm maiores probabilidades de desenvolver, posteriormente, sintomas de SFC/EM do que aquelas com sintomas leves (YANCEY; THOMAS, 2012).

Dentre os sintomas da CL, um dos mais relatados é a fadiga, e em especial a SFC/

EM é uma das que mais causam prejuízos, dado o seu impacto na qualidade de vida e no retorno ao trabalho (CHEN *et al.* 2022). Uma meta regressão com dados globais, relacionando indivíduos com fadiga persistente, sintomas cognitivos e respiratórios após COVID-19 sintomático entre 2020 e 2021, agrupou 54 estudos e 2 bancos de dados de registros médicos com dados de 1,2 milhão de indivíduos (de 22 países). Esse estudo destacou a fadiga persistente como uma das principais condições pós-COVID sintomática. Estimou-se que, 3,2% (IC de 95%, 0,6% - 10,0%) dos indivíduos com síndrome pós-COVID apresentavam fadiga persistente com dores corporais ou alterações de humor (GLOBAL BURDEN OF DISEASE LONG COVID COLLABORATORS *et al.* 2022).

Diversas pesquisas relacionadas à primeira pandemia de SARS (2003) já revelavam que a maioria dos participantes do estudo descreviam a persistência de problemas de saúde não solucionados, sendo a fadiga uma queixa comum, após a infecção pelo coronavírus (LAM *et al.* 2009; MOLDOFSKY, PATCAI, 2011). Indivíduos que superaram a SARS apresentaram dor muscular generalizada, diversos sintomas de depressão, fraqueza muscular e alterações no sono, caracterizando-se como síndrome pós-SARS crônica (MOLDOFSKY, PATCAI, 2011).

Pacientes com SFC/EM frequentemente apresentam perda de memória, déficits de atenção, atenção dividida, dificuldade em encontrar palavras e raciocínio lento. Esses indivíduos enfrentam dificuldades ao realizar suas atividades cotidianas, sendo que, em alguns casos, esses sintomas podem até restringi-los ao leito. A doença interfere na execução de tarefas diárias básicas, como tomar banho ou preparar refeições, e muitas vezes torna desafiador assegurar o emprego, frequentar a escola, ou participar ativamente na vida familiar e social (ISLAM, COTLER, JASON, 2020; WHO, 2022; CDC, 2023).

O estudo de Azcue *et al.* (2022) comparou a sintomatologia e os padrões cognitivos da síndrome pós-COVID com a SFC/EM. O resultado demonstrou ser semelhante aos padrões analisados em ambos os grupos, com maior comprometimento dos problemas físicos e neuropsiquiátricos em pacientes com SFC/EM sem história de COVID-19. Esse estudo também propôs a relevância da hiposmia prolongada como possível marcador de deterioração cognitiva em pacientes pós-COVID-19. Um apanhado geral com as principais semelhanças entre os sintomas neurológicos observados na CL e SFC/EM está apresentado na figura 2.

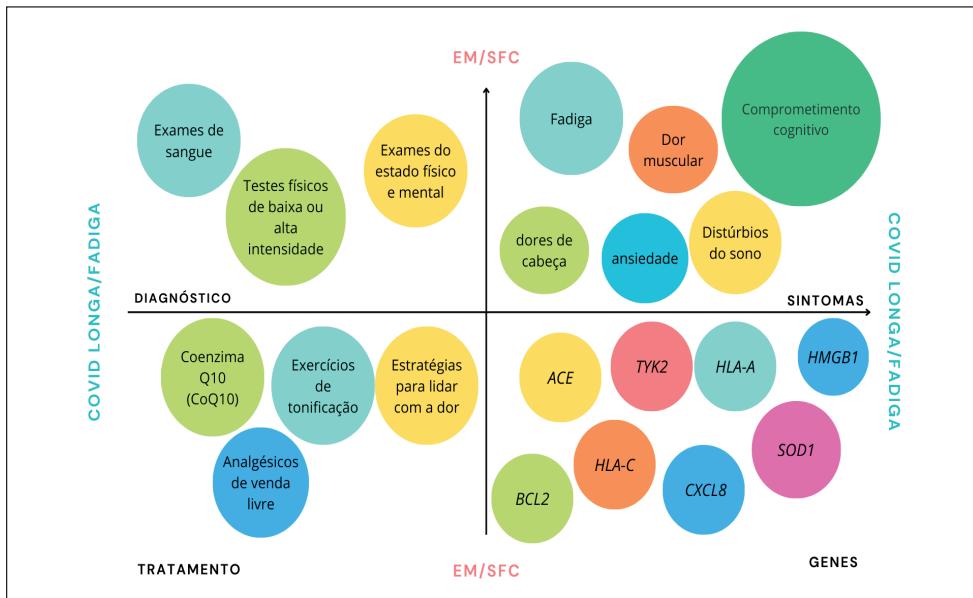


Figura 2 - Semelhanças entre a fadiga persistente observada na CL e EM/SFC. Alguns estudos investigam a COVID-19 como precursora da Síndrome de Fadiga Persistente ao perceber que esses pacientes preenchem os critérios de EM/SFC.

Fonte: Próprio autor.

As variantes do vírus SARS-CoV-2 com maior imunopatogenicidade podem impactar no desenvolvimento dos sintomas da fadiga prolongada e/ou desenvolvimento da SFC/EM. O estudo de SUKOCHEVA e colaboradores (2021) demonstrou que a coorte positiva para COVID pré-Delta exibiu fadiga grave mais prolongada (16,7% vs 11,5% vs 12,3%; P = 0,017) e presença de ≥ 3 sintomas prolongados (28,4% vs 21,7% vs 16,0%; P < 0,001). Além disso, casos de CL relacionados da primeira onda para os da onda Alfa, foi observada uma mudança na sintomatologia, com aumento da mialgia (dores musculares), confusão mental e ansiedade, mas diminuição da anosmia e disgeusia (perda do olfato e alteração do paladar) (DAVIS *et al.* 2023; CARABELLI *et al.* 2023).

Os sintomas que persistem após a fase aguda da COVID-19 podem ser, em alguns pacientes, oriundos dos prejuízos crônicos em órgãos vitais. Enquanto, em outros pacientes, podem estar associados a traumas psicossociais da doença em relação à família, amigos e trabalho. Aqueles pacientes sem a evidência de tais danos crônicos em órgãos, como os da CL, possuem semelhança imunopatogênica à de outras síndromes de fadiga pós-infecciosa (como a SFC/EM) e à síndrome de doença pós-estado crítico (àquela pós internação em estado grave).

MECANISMOS DE ENTRADA DO SARS-COV-2 NO CÉREBRO

Os estágios desse complexo processo, conforme discutido por Jackson *et al.* (2022), têm início com a infecção pelo coronavírus, desencadeando a formação das denominadas 'organelas de replicação' na área perinuclear. Estas estruturas membranosas, provavelmente derivadas do retículo endoplasmático (RE), desempenham um papel fundamental na abrangência de complexos de replicação viral, protegendo-os da resposta imunológica inata das células. Uma característica distintiva da infecção por SARS-CoV-2 é a utilização das membranas celulares hospedeiras para criar organelas de replicação, apresentando uma variedade de morfologias, incluindo estruturas de membrana dupla e compartimentos vesiculares. Esse processo revela a habilidade do vírus em explorar as maquinárias celulares para facilitar sua replicação e disseminação (D'AVILA *et al.* 2024).

No local de replicação, ocorre a síntese das proteínas estruturais virais e do RNA genômico. Esses componentes são posteriormente translocados para o compartimento intermediário ER-Golgi (ERGIC) por um mecanismo ainda não elucidado, onde se realiza a montagem e brotamento do vírus (JACKSON *et al.* 2022). A incorporação ao vírion é limitada a quatro proteínas virais: spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N). Enquanto a proteína N, ligada ao RNA genômico, permanece compactada dentro do vírus, as proteínas S, E e M são integradas à membrana do vírus. A proteína S, montada como um trímero em forma de coroa, desempenha papel crucial nas etapas de entrada do vírus, incluindo a ligação ao receptor e a fusão da membrana. Durante a biossíntese e maturação na célula infectada, a proteína S é clivada em subunidades S1 e S2 pela furina ou pró-proteína *convertase*, permanecendo essas subunidades associadas (LU *et al.* 2021; JACKSON *et al.* 2022).

A proteína S no vírus consiste em duas subunidades não covalentemente associadas: a subunidade S1 se liga ao receptor na nova célula-alvo, enquanto a subunidade S2 âncora a proteína S à membrana do vírion, mediando a fusão da membrana. As proteínas E e M desempenham papéis importantes na montagem e brotamento do vírus, interagindo com outras proteínas virais (GRESSETT *et al.* 2022; LU *et al.* 2021).

Os vírus recém-montados brotam no lúmen ERGIC e alcançam a membrana plasmática por meio da via secretora. A liberação no espaço extracelular ocorre após a fusão das vesículas contendo vírus com a membrana plasmática, sendo o peptídeo de fusão (FP) fundamental nesse processo (V'KOVSKI *et al.* 2021; EYMIEUX *et al.* 2021).

A entrada bem-sucedida de agentes patogênicos no SNC depende, em grande parte, da superação das barreiras protetoras cerebrais, com destaque para a Barreira Hematoencefálica (BHE) (DAVÉ; KLEIN, 2023). Referenciada como uma barreira metabólica, física e de transporte, a BHE desempenha um papel versátil na regulação da entrada e saída de substâncias no ambiente cerebral (CHEN *et al.* 2021). Sua influência se estende à modulação da atividade enzimática de moléculas, à restrição do fluxo paracelular e ao controle cuidadoso do fluxo molecular por meio de transportadores de membrana especializados (SINGH *et al.* 2023).

A BHE compõe a maior área superficial de contato entre o cérebro e o sangue e sua estrutura é formada por células endoteliais que são estabilizadas por meio de junções estreitas (TJs), astrócitos e pericitos (CAIN *et al.* 2023; KADRY *et al.* 2020). A entrada do patógeno no SNC é sucedida por uma resposta inflamatória agressiva ocasionando uma deslocação expressiva de células imunitárias para eliminar os patógenos invasores (BONDY, 2020).

O SARS-CoV-2, assim como outros coronavírus que afetam mamíferos, demonstra uma habilidade amplamente documentada de infectar o SNC (JHA *et al.* 2021). Inicialmente, o vírus atinge os terminais nervosos periféricos, antes de se deslocar para o SNC por meio de uma transferência transsinápтика (MORGELLO, 2020; NAGU *et al.* 2021).

A identificação de material genético (RNA) e proteínas associadas ao COVID-19 em amostras do SNC, juntamente com sinais de degeneração neuronal parcial em indivíduos falecidos por insuficiência respiratória, sugere a possibilidade de infecção direta do sistema neurológico pelo SARS-CoV-2 (SOLTANI ZANGBAR *et al.* 2021).

O SARS-CoV-2 apresenta uma afinidade mais pronunciada com o ECA2 (SURYAMOHAN *et al.* 2021). Estudos anteriores já relataram a presença de ECA2 em vasos cerebrais humanos, mais especificamente em neurônios dopaminérgicos, neurônios, oligodendrócitos e astrócitos (LINDSKOG *et al.* 2022). Além disso, observou-se a expressão de ECA2 em áreas específicas, como a substância negra, ventrículos cerebrais, giro temporal médio, córtex cingulado posterior e bulbo olfatório (CHEN *et al.* 2021; JHA *et al.* 2021)

Dessa forma, foram elaboradas duas conjecturas fundamentais acerca dos caminhos pelos quais o SARS-CoV-2 alcança o SNC: a rota direta e a rota indireta (NUZZO E PICONE, 2020). Ambas são caracterizadas pela presença da ECA2, um receptor utilizado pela proteína Spike viral para adentrar as células humanas (LI *et al.* 2020).

Na rota direta o Sars-CoV-2, ao alcançar a cavidade nasal, adere à mucosa nasal e, por intermédio dos neurônios sensoriais olfativos, desloca-se em direção ao nervo olfatório, transpondo a BHE para ingressar no cérebro (ACHAR; GHOSH, 2020). É relevante ressaltar que a mucosa nasal e a conjuntiva ocular funcionam como pontos de acesso para o nervo trigêmeo e, por conseguinte, para o cérebro (LI *et al.* 2020). Outra hipótese é denominada “via hematogênica”, onde a profusão de vasos sanguíneos e linfáticos na mucosa propicia a invasão cerebral por meio da circulação sanguínea (FRANCA *et al.* 2021).

Uma potencial trajetória dentro da rota hematogênica envolve a ligação do SARS-CoV-2 aos receptores presentes nas células endoteliais da BHE, transpondo-as por meio do processo de transcitose e, finalmente, chegando ao cérebro (Migração transcelular) (FIGURA 3). Considerando que basígina (BSG) e neuropilina-1 (NRP1) são mais expressas na microcirculação cerebral que o ECA2, é provável que o SARS-CoV-2 utilize desses receptores para invadir o SNC (TORICES *et al.* 2021).

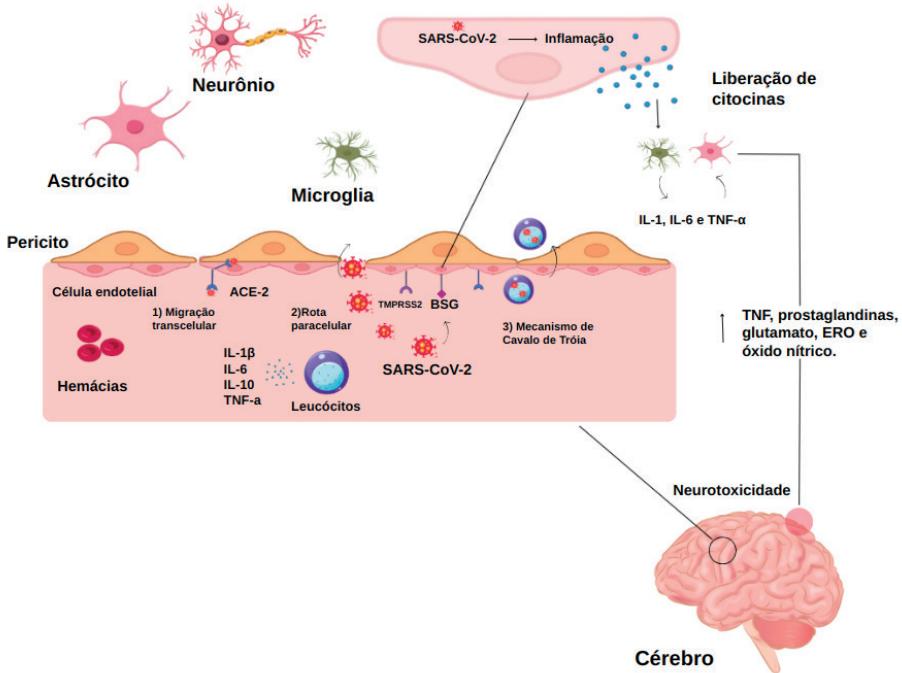


Figura 3: Potenciais mecanismos envolvidos na entrada do SARS-CoV-2 no cérebro. Agentes patogênicos, como o SARS-CoV-2, podem entrar no SNC ao superar a BHE, uma barreira metabólica, física e de transporte que regula a entrada e saída de substâncias no cérebro. A BHE é composta por células endoteliais estabilizadas por junções estreitas, astrócitos e pericitos. A entrada do patógeno desencadeia uma resposta inflamatória, com a possibilidade de infecção direta do sistema neurológico pelo vírus. Outra abordagem sugere a infecção de células do sistema imunológico, como monócitos, granulócitos e linfócitos, que expressam ECA2, utilizando um mecanismo de "Cavalo de Troia". Essas células infectadas agiriam como transportadoras do vírus através da BHE para o SNC. Além disso, há a possibilidade de o vírus atravessar a BHE por meio da ruptura das junções das células endoteliais, conhecido como rota paracelular.

Fonte: Próprio autor.

Outra abordagem proposta implica na infecção de células do sistema imunológico que expressam ECA2 como monócitos, granulócitos e linfócitos (mecanismo do Cavalo de Tróia). Nesse mecanismo, as células infectadas são as responsáveis por transportar o vírus através da BHE no SNC (JAMIL AL-OBAIDI; DESA, 2023). Um mecanismo adicional comprehende a ruptura das junções das células endoteliais e posterior travessia do vírus por essas conexões (Rota paracelular) (JAMIL AL-OBAIDI; DESA, 2023).

Uma avaliação post-mortem do cérebro examinou a integridade da BHE em indivíduos que faleceram devido à COVID-19 (LEE *et al.* 2022). O uso da técnica de coloração imunológica para fibrinogênio identificou presença de agregados plaquetários aderidos às células endoteliais. Esses achados sugerem a ocorrência de lesões na BHE e vazamento de proteínas séricas para o parênquima cerebral (LEE *et al.* 2022). Ademais, pacientes com CL frequentemente apresentam elevações nos níveis de coágulos de fibrina no sangue (PRETORIUS *et al.* 2022).

Em outro estudo, a administração de corante azul em hamsters infectados com SARS-CoV-2 indicou a destruição das membranas basais dos córtices, sem alterações na expressão componentes essenciais da BHE, como claudina-5, zônula ocludens-1 (ZO-1), ocludina e na ultraestrutura das TJs (ZHANG *et al.* 2021). Nesse contexto, a inflamação resultante da infecção por SARS-CoV-2 parece exercer uma influência direta na ruptura paracelular transcelular da BHE (FRANCISTIOVÁ *et al.* 2021). Inclusive, observou-se que a ativação do sistema imunológico favorece a entrada de proteínas virais ao desestabilizar a BHE, por meio de rotas transcelulares (MAHBOUBI MEHRABANI *et al.* 2022; PROUST *et al.* 2023).

A perturbação do citoesqueleto celular mediante a ativação de RhoA, uma proteína GTPase, foi identificada nos estudos conduzidos por DeOre *et al.* (2021). Os pesquisadores destacaram que a proteína S do SARS-CoV-2 poderia desencadear a quebra da BHE ao desmontar os TJs. A inibição de RhoA, preservou a estrutura e inibiu esses efeitos na presença da proteína S. Ademais, foi observado um acréscimo na expressão da metaloproteinase de matriz-9 (MMP9), o que pode ser associado à degradação do colágeno IV, à desintegração da membrana basal e à quebra da integridade da BHE. Nesse sentido, a entrada do vírus pela via transcelular parece ser resultado da desestabilização da membrana mediada por MMP9 e a vida paracelular, é mediada pela ativação de RhoA (CONG; KONG, 2020).

POTENCIAIS CAUSAS DAS SEQUELAS NEUROLÓGICAS NA COVID LONGA

A neuroinflamação, um fenômeno complexo, é governada pela interação dinâmica de células residentes, como astrócitos, neurônios, oligodendrócitos e micróglia, juntamente com células imunes infiltrantes, como monócitos, células T e macrófagos (DI BENEDETTO *et al.* 2017; MRDJEN *et al.* 2018). Estas células participam ativamente das redes intercelulares, engajando-se em interações recíprocas mediadas por receptores de superfície celular ativados, além de secretar mediadores inflamatórios e citocinas. Este processo intrincado pode resultar em danos estruturais, impactar negativamente a regeneração, induzir a morte celular neuronal e modular a remodelação sináptica, exercendo assim uma influência negativa nas funções cerebrais (MULLER; BENEDETTO, 2023).

A disfunção do SNC observada durante a fase aguda e residual da COVID-19 pode ser interpretada considerando fatores como desoxigenação, inflamação, coagulação e desregulação de neurotransmissores (LAZZARONI *et al.* 2021; RIVAS-VAZQUEZ *et al.* 2022) figura 4. De maneira análoga aos eventos neurológicos observados durante a fase aguda da infecção, acredita-se que cascatas neuroinflamatórias, microcoágulos, ativação das células gliais, reações apoptóticas e metabólicas, entre outros, estejam relacionados diretamente na perpetuação dos sintomas neurológicos presenciados na CL (SHAFQAT *et al.* 2023; SIDERATOUD; PAPANEOPHYTOU, 2023).

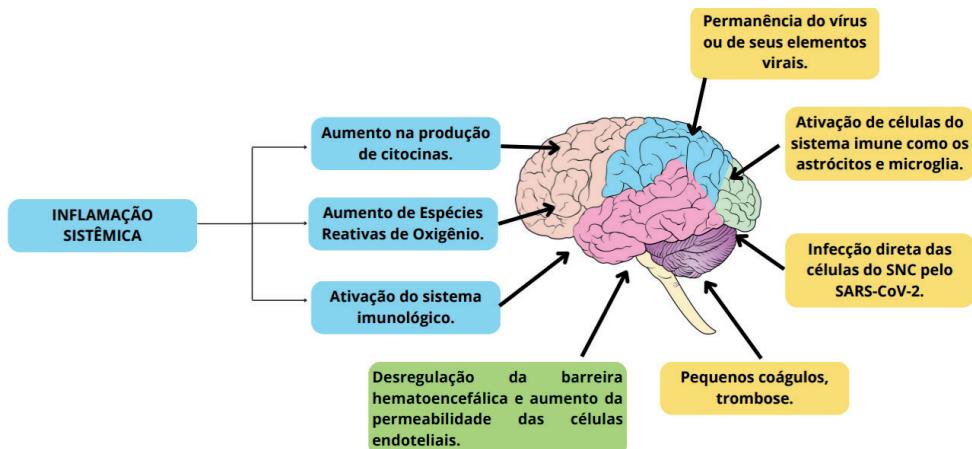


Figura 4: Hipóteses sobre as disfunções neurológicas observada na CL. As manifestações neurológicas da CL estão relacionadas à inflamação sistêmica persistente, com a produção de citocinas, ativação do sistema imunológico e geração de EROS. A permeabilidade aumentada da BHE propicia a entrada de citocinas no cérebro e pode induzir a neuroinflamação. A BHE mais porosa pode facilitar a invasão direta do vírus no cérebro, enquanto a formação de microcoágulos contribui para a hipoxia tecidual.

Fonte: Adaptado de Reiss *et al.* 2023.

Além disso, o SARS-CoV-2 aparenta ter a capacidade de desencadear uma inflamação direta no cérebro e nas meninges (KUMAR *et al.* 2023), o que pode resultar em encefalite e edema (ERICKSON *et al.* 2021). A gravidade dessas condições pode variar de casos leves e temporários a situações catastróficas, frequentemente associadas a déficits neurológicos persistentes (ERICKSON *et al.* 2021). Inclusive, a eotaxina-1 (CCL11), quimiocina envolvida na regulação do sistema imunológico e associado a prejuízos na neurogênese e apresentou-se em níveis mais elevados em pacientes com CL quando comparado àqueles que se recuperaram completamente da infecção (NAZARINIA *et al.* 2022).

Nesse cenário, Taquet *et al.* (2023) estabeleceram uma associação entre os níveis séricos elevados de fibrinogênio e dímero D em relação à proteína C reativa (PCR) em indivíduos que apresentaram déficits neurocognitivos nos períodos de seis e 12 meses após a infecção. Outro estudo inovador com 76 pacientes diagnosticados com CL caracterizados por sintomas como “névoa cerebral”, trouxe à luz evidências marcantes de disfunção cerebral associada à doença (CAMPBELL *et al.* 2022). Pela primeira vez, a interrupção objetiva BHE associada à COVID-19 foi observada, utilizando biomarcadores neurológicos e ressonância magnética dinâmica com contraste aprimorado. Neste estudo, elevações sustentadas nos níveis de S100 β , IL-8, TGF- β e GFAP foram constatadas em pacientes com “névoa cerebral” e indica a presença persistente de inflamação no SN (CAMPBELL *et al.* 2022).

Zhou *et al.* (2020), observaram uma correlação negativa entre os níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e a capacidade cognitiva em um teste de desempenho contínuo. Fernández-Castañeda *et al.* (2022), identificaram neuroinflamação com aumento de citocinas pró-inflamatórias no líquido cefalorraquidiano (LCR), bem como a ativação microglial e perda de mielina em indivíduos pós-COVID. Todos esses achados foram correlacionados com prejuízo cognitivo e, sustentam a hipótese de que uma resposta inflamatória persistente pode estar envolvida nos problemas neurológicos relatados durante a CL.

Para além da influência direta no SNC, a resposta hiperinflamatória associada à cascata de citocinas pode influenciar a disfunção em órgãos adicionais, incluindo rins e fígado (ZAIN *et al.* 2020). Essa disfunção, consequentemente, impacta indiretamente o desempenho do SNC, desencadeando desregulação metabólica e alterações no estado mental, como observado na encefalopatia metabólica (ZAIN *et al.* 2020). Ademais, a elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias tem sido associada à indução de confusão e alterações no estado de consciência (TSAGKARIS *et al.* 2022).

A tempestade de citocinas, característica da fase aguda do COVID-19, desencadeia a ativação das células neurogliais, aumentando, assim, o risco de complicações neurológicas pós-infecção (SAUCIER *et al.* 2023). Inclusive, essa reação inflamatória exacerbada é responsável por comprometer a integridade da BHE, ocasionar desequilíbrios em neurotransmissores, cessar atividades essenciais para a formação de sinapses, desregular a neurogênese e interferir no funcionamento de oligodendrócitos e células neurogliais (PATHAK *et al.* 2023).

Consequentemente, disfunções na plasticidade neuronal, na função sináptica, na mielinização e na BHE podem desencadear déficits cognitivos e uma ampla gama de sintomas neuropsiquiátricos de natureza prolongada associados à infecção por COVID-19 (SIDERATOU *et al.* 2023; DĄBROWSKA *et al.* 2021). A disruptão da BHE durante a fase aguda da COVID-19 pode resultar no extravasamento de fibrinogênio, associado à disseminação de um estado hipercoagulável e à formação de microcoágulos colaboram para a manifestação de fenótipos de células gliais residentes neurotóxicas. Todos esses eventos podem desencadear danos aos neurônios e as séries de sequelas observados na CL (PETERSEN *et al.* 2018; SHAFQAT *et al.* 2023).

A infecção pelo SARS-CoV-2 também pode afetar o SNP e desencadear a persistência de sintomas por semanas ou meses após a fase aguda da doença (PATTANAIK *et al.* 2023). Efetivamente, a bem-conhecida tempestade de citocinas na COVID-19 é desencadeada pela atividade simpática. A neuropatia periférica resultante da ação patogênica do vírus se apresenta clinicamente de maneira diversificada, com a expressão de sintomas variados, conforme a natureza específica dos nervos comprometidos, a saber, motores, sensoriais ou autonômicos (KHAZAAL *et al.* 2022). Destaca-se, portanto, a interação complexa entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o SNP, com ênfase na estimulação do nervo vago como mediador das respostas anti-inflamatórias (ANDERSON *et al.* 2023).

A infecção severa por COVID-19 ainda pode levar à hipóxia e danos cerebrais e impactar negativamente a saúde mental, e parece estar relacionada à disfunção aguda e residual do SNC (DEHGHANI *et al.* 2022). O cérebro humano requer cerca de 20% do oxigênio total do corpo para operar normalmente (RINK; KHANNA, 2011). Dessa forma, a intensa necessidade de oxigênio torna o tecido cerebral particularmente suscetível a variações nos níveis de oxigênio presentes no sangue arterial (KUMAR, 2011). Em conjunto, o processo inflamatório exacerbado provocado pelo SARS-CoV-2 nos pulmões e demais órgão pode resultar em hipoxemia e, consequentemente, lesões hipóxicas (ØSTERGAARD, 2021). Em linha com descobertas neurológicas anteriores, observou-se uma deterioração neurológica, incluindo comprometimento da memória, dificuldades de atenção e influência verbal, como resultado do uso de ventilação mecânica (RITCHIE *et al.* 2020; VANNORSDALL; OH, 2021).

Diferentes sintomas neurológicos observados na CL têm sido vinculados à disfunções em áreas cerebrais conhecidas por expressarem ECA2 (XU; LAZARTIGUES, 2022). Estudos de neuroimagem por emissão de pósitrons (PET), revelaram um padrão de metabolismo reduzido em pacientes com CL (FERRUCCI *et al.* 2023). Diferentes regiões hipometabólicas em indivíduos com CL foram descritas, dentre as quais a região que compreende o lobo temporal, amígdala, hipocampo, hipotálamo, tálamo, tronco cerebral e cerebelo.

O hipometabolismo em diferentes regiões do cérebro tem sido atribuído a vários efeitos pós-COVID-19, como hiposmia/anosmia e o comprometimento da memória/cognitivo. Por exemplo, a redução do metabolismo no tronco cerebral está ligada à hiposmia/anosmia, ao passo que o hipometabolismo no cerebelo ou no córtex frontal foi relacionado a déficits cognitivos ou de memória (GUEDJ *et al.* 2021; MARTINI *et al.* 2022). Inesperadamente, registrou-se a ocorrência de atrofia neuronal e degeneração dos nervos cranianos, abrangendo o nervo olfativo e o bulbo olfativo adjacente, em pacientes que experimentaram perda prolongada do olfato após a fase aguda da COVID-19 (GHADERI *et al.* 2023; HOSP *et al.* 2021).

No cenário de CL há um crescente interesse na possível influência do Sistema Renina-Angiotensina (RAS) no comprometimento do SNC (AHMADI *et al.* 2023). O RAS é uma complexa rede de sinalização responsável pela regulação da pressão arterial, equilíbrio eletrolítico e homeostase hídrica (KHOUMALLOS *et al.* 2023). Modificações nos elementos cerebrais do RAS, particularmente a angiotensina II (Ang II) e ECA2, participam das condições neurológicas observadas na infecção por SARS-CoV-2 (MÉNDEZ-GARCÍA *et al.* 2022). A regulação negativa da ECA2 observada durante a infecção sugere a instauração de um estado de hiperinflamação, estresse oxidativo e aumento de processos de neurodegeneração cerebral (AHMADI *et al.* 2023).

Outro mecanismo proposto para explicar a patologia da CL, diz respeito a respostas imunes aberrantes, esta que pode ocasionar danos teciduais importantes a longo prazo

(ARISH *et al.* 2023). Em uma análise de ressonância magnética realizada por Douaud *et al.* 2022 envolvendo 401 pacientes que testaram positivo para COVID-19, o autor observou uma perda de tecido cerebral de 0,2 a 2% em regiões importantes, como giro para-hipocampal, córtex orbitofrontal e ínsula. Áreas importantes para o sentido do olfato (GRAHAM *et al.* 2022).

Guilmot *et al.* (2021), demonstraram que anticorpos autoimunes produzidos durante a infecção podem causar fenótipos patológicos duradouros em pacientes com COVID-19, visto a capacidade de reações cruzadas com diferentes proteínas do cérebro. Outros estudos relataram níveis elevados de anticorpos autoimunes em pacientes COVID positivos quando comparados com não infectados (SHER *et al.* 2023; MAAMAR *et al.* 2022).

Outrossim, Seessle *et al.* (2022), por meio de um estudo longitudinal, evidenciou a presença de anticorpos antinucleares positivos mesmo após 12 meses da infecção por SARS-CoV-2. Autoanticorpos vinculados a componentes vasculares e fatores trombóticos, juntamente com a presença de anticorpos antineuronais, demonstram a capacidade de influenciar diretamente o SNC (FLEETWOOD *et al.* 2018) portanto, pode contribuir para as manifestações de CL (SEESSLE *et al.* 2022). A autoimunidade, nesse contexto, desencadeia um comprometimento das funções neurológicas, impulsiona processos inflamatórios e neuroinflamatórios, e assim, pode culminar na indução de eventos associados à neurodegeneração (BISWAS *et al.* 2023). Essa complexa interação entre o sistema imunológico e o SNC contribui para a compreensão abrangente dos desdobramentos neurológicos prolongados em decorrência da infecção por COVID-19.

Outra possibilidade sugere que a CL se deva a uma infecção persistente por SARS-CoV-2. A presença contínua do vírus no hospedeiro pode provocar uma resposta imune persistente, ocasionar inflamação crônica e, por conseguinte, déficits de memória e funções executivas (YANG *et al.* 2023). Mesmo que tenha sido confirmado que o SARS-CoV-2 pode atingir o SNC, ainda não está esclarecido se o vírus é capaz de criar um reservatório viral nesta região. Até agora, a presença de RNA viral no LCR foi relatada apenas em alguns relatórios de pacientes com CL (VISZLAYOVÁ D *et al.* 2021).

Em suma, as potenciais causas das sequelas neurológicas na CL representam uma área complexa de pesquisa que continua a ser desvendada. Os mecanismos virais, inflamatórios e autoimunes, juntamente com respostas anormais do sistema imunológico, emergem como possíveis contribuintes. Uma compreensão aprofundada desses processos é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas e estratégias eficazes de modo a aprimorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados pela CL.

FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS ÀS SEQUELAS NEUROLÓGICAS NA CL

Os gateways genéticos emergem como peças-chave na compreensão da variação na suscetibilidade, gravidade e desfechos mortais associados ao COVID-19. Entretanto, no caso da CL, os fatores genéticos que moldam essa condição permanecem, em grande medida, desconhecidos (DASTAR *et al.* 2022).

Os efeitos prejudiciais do COVID-19 no SNC podem persistir a longo prazo, potencialmente elevando o risco de desenvolver demência de maneira semelhante à doença de Alzheimer (DA) (MAO *et al.* 2020; ZHOU *et al.* 2020). A arquitetura genética da COVID-19 e da DA exibe paralelos notáveis em relação às variantes polimórficas específicas (Li *et al.* 2022; Qiu *et al.* 2022; Baranova *et al.* 2023). Por exemplo, uma dessas variantes compartilhadas é a $\varepsilon 4$ da *apolipoproteína E* (ApoE) (XIONG *et al.* 2021)

A função central da ApoE no transporte de colesterol e lipídios destaca sua importância no SNC onde é majoritariamente produzida por astrócitos e células microgliais (MATVEEVA *et al.* 2023). Além disso, a influência das isoformas da ApoE na ativação microglial e no estado neuroinflamatório cerebral é discutida por (KLOSKE *et al.* 2021). A participação do polimorfismo $\varepsilon 4$ da ApoE na facilitação da entrada do SARS-CoV-2 em células neuronais foi sugerido por Wang *et al.* 2021. Adicionalmente, parece estar correlacionada ao estímulo da apoptose dessas células durante a infecção (Wang *et al.* 2021).

Por outro lado, as variantes *ECA2 rs73635825* e *rs143936283* foram identificadas por interagir diretamente com a proteína spike do SARS-CoV-2. Esta interação pode aumentar a susceptibilidade a doenças neurológicas ao considerar que os receptores ECA2 também atuam como ponto de entrada para o SNC (CRUZ *et al.* 2020; HUSSAIN *et al.* 2020).

A pesquisa conduzida por Ercegovac *et al.* (2022) investigou o perfil genético antioxidante em indivíduos com sequelas neurológicas relacionadas ao CL, em particular do Glutathione S-Transferase Mu 1 (GSTM1) e Glutationa Peroxidase 1 (GPX). Os resultados destacaram uma associação específica de genótipos, *GSTM1-nulo/GPX1LeuLeu*, com “névoa cerebral” em pacientes afetados pela condição. Ademais, o genótipo *nulo GSTM1* e os alelos *GPX1 Leu* foram identificados como fatores independentes relacionados ao aumento das chances de manifestações de “névoa cerebral” em casos de CL.

BASES MOLECULARES E MECANISMO DE AÇÃO DO VÍRUS NO DESENVOLVIMENTO DA FADIGA PROLONGADA E SFC/EM

Em uma revisão sistemática, desenvolvida por Tziastoudi *et al.* (2022), foi realizada uma associação de variantes genéticas publicadas e estudos de coorte sobre COVID-19 (pacientes graves) e pacientes com SFC/EM. Obtiveram-se resultados significativos os genes em comum *ECA*, *HLA-A*, *HLA-C*, *HLA-DQA1*, *HLA-DRB1* e *TYK2*, potencialmente envolvidos na regulação de processos imunológicos.

Um outro trabalho chinês, liderado por Lv *et al.* (2022), executou uma abordagem de bioinformática e biologia de sistemas, visando identificar a ligação patogenética entre CL e SFC/EM. Como resultado, nove genes foram encontrados como genes comuns de 49 genes relacionados de CL e 1.023 genes relacionados a SFC/EM. Os genes comuns são: CXCL8, B2M, SOD1, BCL2, EGF, SERPINE1, S100A8, S100A9 e HMGB1. De acordo com a rede PPI, IL-6, IL-1B, CD8A, TP53 e CXCL8 foram declaradas como proteínas hub devido aos seus altos graus. Esses achados associam fortemente a neuroinflamação e vias de metabolismo energético no desenvolvimento da fadiga prolongada.

Em outro estudo, a análise combinatória de genes relacionando a CL e a SFC/EM verificaram que 39 SNPs da CL podem ser ligados a 9 genes identificados em uma análise combinatória de pacientes com SFC/EM do UK Biobank (TAYLOR *et al.* 2023). Esses achados podem denotar uma base genética para o desenvolvimento da fadiga prolongada referida na CL.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS SEQUELAS NEUROLÓGICAS NA CL

O diagnóstico da CL carece de critérios objetivos, e não há consenso quanto a métodos de investigação ou intervenção fundamentada em evidências (BURKE *et al.* 2021). Nos estudos dedicados à avaliação das funções neurocognitivas em pacientes com CL, tem sido comum a utilização de escalas amplamente reconhecidas. Instrumentos como o Mini Mental State Examination (MEEM), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Pediatric quality of life multidimensional fatigue scale (PedsQL-MFS), PostCovid-19 Functional Status Scale (PCFS), Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey, Teste de Aprendizagem Verbal Hopkins, Teste de Modalidades de Símbolos e Dígitos, Teste Breve de Memória Visuoespacial, entre outros (FRONTERA *et al.* 2022; CRIVELLI *et al.* 2022; GARCÍA-SANCHEZ *et al.* 2022; FERRANDO *et al.* 2022).

As atuais diretrizes foram desenvolvidas com a intenção de oferecer orientações práticas e rápidas, sem serem estritamente baseadas em evidências. Estas diretrizes são destinadas a médicos de diversas especialidades que lidam com pacientes após a infecção aguda por SARS-CoV-2, especialmente aqueles que não alcançaram total recuperação após mais de 12 semanas desde o diagnóstico da doença aguda (YELIN *et al.* 2021).

Em relação ao tratamento, diversas estratégias e teorias têm sido investigadas para atenuar os sintomas persistentes da COVID (QUADRO 1). Nesse cenário, alvos farmacológicos têm sido reaproveitados e submetidos a testes para avaliar sua eficácia no tratamento da disfunção neurocognitiva vista na CL. Entre esses alvos, destacam-se a atorvastatina, a vortioxetina (um antidepressivo), a fampridina (comumente usada no tratamento da esclerose múltipla) (DI STADIO *et al.* 2022). Incluem-se também abordagens como reabilitação para fadiga e cognição, indometacina para alívio de dores de cabeça, treinamento olfativo ou uso de spray intranasal de esteróides para tratar disfunção olfativa,

fenitoína para enfrentar déficits cognitivos (DAYNES *et al.* 2021; PRIYAMVADA *et al.* 2021; KRYMCHANTOWSKI *et al.* 2022; TAQUET *et al.* 2022). Apesar de muitos desses tratamentos relatarem melhorias notáveis, a ausência de grupos de controle adequados nesses estudos exige uma abordagem cautelosa, considerando-os como achados preliminares (KUBOTA *et al.* 2023).

Para mais, existe uma discussão crescente sobre o potencial terapêutico dos derivados da cannabis, como canabidiol e canabivarina, na regulação negativa de proteínas do SNC relacionadas aos sintomas persistentes da COVID-19 (SARKAR *et al.* 2021). Paralelamente, o azul de metileno tem sido sugerido como uma terapia devido a seus efeitos protetivos mitocondriais (MAGOON *et al.* 2021).

QUADRO 1- Potenciais estratégias terapêuticas para o tratamento de sequelas neurológicas na CL.

Título	Tipo	Estágio	Critérios de Inclusão	Intervenção	link
Effect of Lithium Therapy on Long COVID Symptoms	duplo-cego	Fase 2	<p>Pacientes relataram fadiga persistente e/ou confusão mental, ou seja, dificuldades de concentração ou comprometimento da memória, por um período igual ou superior a quatro semanas. Esses sintomas iniciaram-se após a infecção por COVID-19.</p> <p>Sem história de fibromialgia, síndrome de fadiga crônica ou distúrbio cognitivo progressivo antes da infecção por COVID-19.</p> <p>Nenhum problema médico, psiquiátrico ou social ativo que possa interferir na conclusão dos procedimentos do estudo na opinião do investigador.</p> <p>Nenhum uso de produtos de tabaco ou maconha por >6 meses e nenhum abuso atual de álcool (≥ 4 bebidas/dia) ou uso de drogas ilícitas.</p>	Lítio	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05618587?cond=Long%20COVID&rank=3
Low-dose Naltrexone for Post-COVID Fatigue Syndrome	Duplo-cego randomizado	Fase 2	<p>Atenda aos critérios de diagnóstico clínico para PCFS.</p> <p>Pacientes do sexo masculino e feminino com idade entre 19 e menos de 70 anos.</p> <p>Sem histórico de uso indevido de álcool, opioides ou outras substâncias.</p>	Naltrexona em baixa dosagem/placebo	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05430152
The Efficacy and Safety of a Chinese Herbal Medicine for Long COVID Associated Fatigue	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	Fase 2	<p>População-alvo são adultos (18 a 65 anos) com histórico de infecção por COVID-19 e sintomas de fadiga moderada a grave pelo menos 4 semanas após a infecção.</p> <p>Cumprir os longos critérios de diagnóstico de COVID dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)</p> <p>Não ter qualquer histórico médico que possa causar fadiga antes da infecção por COVID-19, não ser obeso e não utilizar álcool ou outras drogas.</p>	Chinese herbal medicine: Líquido oral (<i>Shenlingca oral liquid</i>)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05684952?cond=Long%20COVID&term=fatigue&rank=2
Addressing Cognitive Fog in Long-COVID-19 Patients	Randomizado	Fase 4	<p>História de infecção por SARS-CoV-2, definida como PCR positivo ou teste caseiro de antígeno</p> <p>Pacientes com Long-COVID, definido como sintomas de COVID que persistem por três meses ou mais.</p> <p>Comprometimento cognitivo moderado (a pontuação MOCA para atender aos critérios é $<\text{ou } =18$) presente por pelo menos 3 meses.</p> <p>Entre 21 e 65 anos.</p>	Anfetamina-Dextroanfetamina	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05430152

Abaixo estão algumas recomendações de conduta presentes na literatura para direcionar pacientes com sequelas neurológicas pós-COVID-19.

Fadiga

A análise da fadiga na CL revela uma complexidade intrigante. Não foram identificadas associações claras com a gravidade inicial da infecção, marcadores laboratoriais tradicionais ou outras formas de fadiga prolongada (TOWNSEND *et al.* 2020). A avaliação dos sintomas de fadiga que persistem por mais de 12 semanas após a COVID-19 não dispõe de um método de teste específico, no entanto, a gravidade da fadiga pode ser quantificada por meio de uma escala especializada.

Nesses casos, é essencial conduzir um histórico médico minucioso para discernir entre as doenças subjacentes que podem explicar os sintomas de fadiga, as complicações decorrentes da COVID-19 e outras condições não relacionadas (KIM *et al.* 2022). Entre as condições a serem consideradas estão a insônia, apneia do sono, depressão e disfunção tireoidiana (GRAHAM *et al.* 2022).

Os testes laboratoriais devem incluir análises como cloreto, bicarbonato, cálcio, fosfato e enzimas musculares, além de níveis plasmáticos de cortisol. Paralelamente, é recomendada a realização de espirometria em condições seguras, seguindo as diretrizes da Sociedade Respiratória Italiana para testes de função pulmonar no contexto de COVID-19 (YELIN *et al.* 2021).

Kim *et al.* (2022) sugerem ainda testes hematológicos, de eletrólitos, função hepática, perfil renal, marcadores inflamatórios, ferritina, medidas de sinais vitais, radiografia de tórax e avaliação nutricional. Essa abordagem detalhada nos estudos diagnósticos visa identificar possíveis contribuintes fisiológicos à fadiga e fornece uma base sólida para o desenvolvimento de estratégias de tratamento personalizadas (SISÓ-ALMIRAL *et al.* 2021).

Em relação a SFC/EM e infecção pelo vírus SARS-CoV-2, o diagnóstico deve respeitar os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (2023) para ser considerada CL. Esta patologia, segundo consensos atuais, é caracterizada por fadiga, fraqueza e dor muscular, dispneia, dor no peito, febre baixa, problemas cognitivos, dores de cabeça, problemas de sono e ansiedade que devem estar presentes 3 meses após a infecção e durar pelo menos 2 meses (WHO, 2023).

Potenciais Terapias

Para a OMS (2022), o tratamento da fadiga prolongada e/ou SFC/EM é composto pela abordagem dos sintomas frequentemente associados, como distúrbios do sono, depressão e dor. Para lidar com o mal-estar pós-esforço, é crucial gerenciar atividades, reconhecendo os limites individuais de atividade física e mental. Recomenda-se que os

pacientes incorporem períodos de descanso conforme necessário e adotem técnicas de relaxamento. O planejamento cuidadoso de atividades e descanso, permanecendo dentro do “envelope energético”, é fundamental. Especialistas em reabilitação ou fisiologistas do exercício familiarizados com SFC/EM podem auxiliar os pacientes na adaptação à vida com essa condição (MOLLER *et al.* 2023). O uso de monitores de frequência cardíaca é valioso para monitorar o esforço físico (CDC, 2021).

No contexto do sono, estabelecer bons hábitos é recomendável, inclusive considerando o uso de medicamentos para promover o sono adequado. Quanto à dor, que pode se manifestar como dores profundas nos músculos e articulações, a abordagem inclui analgésicos de venda livre e a adoção de novas estratégias para lidar com a dor. Terapias como alongamento, movimento, massagem suave, aplicação de calor, exercícios de tonificação e terapia com água podem ser benéficas. A acupuntura também é mencionada como uma opção. Apoio psicológico pode ser oferecido para apoiar o enfrentamento dos sintomas. Entretanto, não há tratamentos estabelecidos e eficazes para a fadiga pós-viral (CDC, 2021; WHO, 2023; MOLLER *et al.* 2023).

Dois ensaios clínicos em andamento (NCT04809974, NCT04604704) investigam os efeitos potenciais da nicotinamida ribose, uma forma de vitamina B3, na melhoria de disfunções cognitivas e fadiga crônica. Paralelamente, um ensaio clínico (NCT05121766) está explorando o papel de ácidos graxos essenciais, como o ômega-3 (ácido eicosatetraenoico - EPA + ácido docosahexaenoico - DHA), nos sintomas persistentes da COVID-19. Em outro estudo, pacientes com síndrome de encefalomielite miálgica/Síndrome da Fadiga Crônica (EM/SFC) experimentaram uma redução na frequência da fadiga e alívio do estresse oxidativo através da suplementação com Coenzima Q10 (CoQ10) (WOOD *et al.* 2021). Um ensaio clínico de Fase II está atualmente investigando o tratamento com doses elevadas de CoQ10 em pacientes com CL (NCT04960215) (KOC *et al.* 2022).

Graham *et al.* (2022) ainda destacou que, em situações mais graves de fadiga, a utilização de medicamentos como amantadina (100 mg pela manhã e 100 mg ao meio-dia) e modafinil (100–200 mg por dia) pode proporcionar benefícios significativos. Em relação a potenciais tratamentos não farmacológicos, a realização de atividades físicas acompanhada por um profissional pode ser útil na melhoria da fadiga (MOLLER *et al.* 2023).

Apesar dos constantes avanços na abordagem terapêutica, não foi estabelecida uma terapia causal para a fadiga prolongada da CL e/ou SFC/EM. O foco está no alívio dos sintomas, no tratamento da intolerância ortostática frequentemente associada e na assistência no gerenciamento antecipatório de energia (estimulação) (CDC, 2021; WHO, 2023).

Disfunção Cognitiva

A disfunção cognitiva no contexto de CL pode ter um impacto debilitante na capacidade dos indivíduos para realizar tarefas diárias. Problemas de concentração, memória comprometida e dificuldades de raciocínio podem persistir e afetar a qualidade de vida dos pacientes (GRAHAM *et al.* 2022). A expressão coloquial “névoa cerebral” emerge frequentemente entre indivíduos com CL para ilustrar as dificuldades enfrentadas na execução de tarefas cotidianas. Fenômenos como esquecer o propósito de estar em uma sala, repetições involuntárias e dificuldades na articulação de palavras tornam-se manifestações tangíveis dessa disfunção cognitiva persistente (FRONTERA *et al.* 2022).

GRAHAM *et al.* (2022) enfatiza a necessidade da realização de um rastreamento minucioso para descartar potenciais causas alternativas de disfunção cognitiva. Isso abrange avaliações específicas, como deficiência de vitamina B12 ou folato, infecções por HIV e sífilis, além da verificação da função tireoidiana e a consideração da possível influência da apneia obstrutiva do sono. Testes com *NH toolbox* e *MOCA*, também podem ser úteis para avaliação da disfunção cognitiva na CL. Especificamente, a *NIH* examina o comprometimento em quatro domínios cognitivos distintos: memória de trabalho, função executiva, velocidade de processamento e atenção (AIELLO *et al.* 2022).

Potenciais Terapias

Através de uma abordagem inovadora fundamentada em métodos bem-sucedidos (reabilitação de lesões cerebrais adquiridas (ABI) e na reabilitação de populações psiquiátricas) para pacientes com sintomas persistentes após COVID-19. Palladini *et al.* (2023) explorou os benefícios potenciais do treinamento cognitivo computadorizado. Terapias personalizadas direcionadas à melhoria da memória podem se concentrar em diversas estratégias. A partir disso, atividades como estabelecimento de rotinas e a criação de sistemas organizacionais podem ser úteis nesse contexto.

Em relação a tratamentos com fármacos, Kazama (2023), sugeriu uso de drogas como anti-histamínicos, estatinas, AINEs, antibióticos e anti-hipertensivos como potenciais fármacos para o tratamento da névoa cerebral vista na CL visto sua capacidade de estabilização de mastócitos, que estão envolvidos diretamente na ativação da microglia no cérebro.

Hiposmia

A hiposmia, seja temporária ou permanente, tem implicações na percepção gustativa dos indivíduos. Embora possam discernir substâncias básicas como sal, doce, ácido e amargo, a ausência de olfato compromete a capacidade de distinguir nuances e complexidades nos sabores (TENFORDE *et al.* 2020). Como resultado, os pacientes

frequentemente manifestam uma diminuição do prazer ao comer, devido à incapacidade de captar a totalidade da experiência sensorial associada à comida (LECHIEN *et al.* 2021).

Para a investigação de pacientes que continuam a apresentar anosmia por mais de 4 semanas após a infecção por SARS-CoV-2, destaca-se a importância da história clínica específica, envolvendo a coleta meticulosa da data de início dos sintomas e suas características, além de excluir doenças preexistentes, especialmente aquelas associadas a otorrinolaringologia e neurologia (SISÓ-ALMIRAL *et al.* 2021).

É imperativo considerar a cessação do tabagismo em indivíduos fumantes contínuos, além disso, na presença de anemia durante a avaliação inicial, é essencial excluir a deficiência de ferro como possível causa (DAVIS *et al.* 2023; YELIN *et al.* 2022; NUREK *et al.* 2021). Adicionalmente, a abordagem inclui estudos específicos, com ênfase em um exame físico minucioso, incluindo um exame otorrinolaringológico completo, para uma avaliação abrangente e precisa (PERUMAL *et al.* 2023). Concomitantemente, recomenda-se examinar esses indivíduos quanto à presença de transtornos de humor, uma vez que estudos apontam que anosmia/ageusia representa um fator de risco para o desenvolvimento de depressão ou ideação suicida (YOM-TOV *et al.* 2021).

Potenciais Terapias

Notavelmente, o suplemento nutricional PEA-LUT demonstrou eficácia ao reduzir a disfunção olfativa e aprimorar sintomas em indivíduos com anosmia persistente pós-COVID (CHEE *et al.* 2022). A administração de luteolina, um flavonóide, demonstrou reduzir sintomas de disfunção olfativa e comprometimento de memória em indivíduos com CL (DE LUCA *et al.* 2022). Uma estratégia não farmacológica promissora para abordar a anosmia/hiposmia é a exposição a odores intensos em breves períodos durante vários meses. O treinamento olfativo pode favorecer a regeneração dos neurônios receptores e aprimorar a informação olfativa (ALTUNDAG *et al.* 2022).

Dor de cabeça

O diagnóstico da cefaleia prolongada decorrente da COVID-19 representa um desafio devido à ausência de uma apresentação clínica específica, tornando-se primariamente um diagnóstico de exclusão. A diferenciação entre a cefaleia convencional e proveniente da COVID-19 e as exacerbações de dores de cabeça pré-existentes, especialmente aquelas relacionadas à enxaqueca, é essencial (TANA *et al.* 2022). Outra pista valiosa para o diagnóstico das dores de cabeça relacionadas à COVID é a presença de sintomas adicionais, como ageusia e anosmia. Esses sintomas, indicativos da invasão do SN, apresentam uma forte correlação com as dores de cabeça associadas à COVID, reforçando a relevância de sua consideração na avaliação clínica (TANA *et al.* 2022).

A avaliação se estende à busca de manifestações indicativas de doença orgânica subjacente e priorização de pacientes com diagnóstico prévio de dor de cabeça ou doenças neurológicas. Os estudos específicos incluem uma variedade de exames, como pressão arterial, avaliação da articulação temporomandibular, palpação craniana, e avaliações neurológicas que envolvem o nível de consciência e sinais meningogênicos, marcha, dismetria, teste de Romberg, assimetria facial e fundoscopia (SISÓ-ALMIRAL *et al.* 2021). Caso seja necessário descartar uma causa orgânica, é aconselhável realizar exames de imagem cerebral, com encaminhamento a um neurologista para avaliação e tratamento adicional (KIM *et al.* 2022).

Potenciais Terapias

A gestão da dor de cabeça na CL carece de estudos dedicados a essa condição. Atualmente, as recomendações baseiam-se em diretrizes existentes para o tratamento de enxaquecas e cefaleia do tipo tensional (CARONNA; POZO-ROSICH, 2021). Por exemplo, a abordagem terapêutica inclui o uso de analgésicos como paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), além da indicação de preparações manipuladas incluindo cafeína (BENDTSEN *et al.* 2010).

O uso de tratamentos específicos para enxaqueca como nortriptilina, propranolol, topiramato, gepants podem ser úteis, porém ainda carecem de estudos sistemáticos para avaliar a eficácia na dor de cabeça na CL (KRYMCHANTOWSKI *et al.* 2022). Além disso, o uso de amitriptilina, venlafaxina, ou mirtazapina podem ser considerados como medida profilática (BENDTSEN *et al.* 2010).

A administração de corticosteróides, como os glicocorticoides, tem sido considerada como uma opção de tratamento para a cefaleia prolongada decorrente da infecção por COVID-19 em alguns estudos (DONO *et al.* 2021; PRAKASH; SHAH, 2010). Em outro estudo, a indometacina, na dose de 50mg duas vezes ao dia, reduziu as dores de cabeça pós-COVID em aproximadamente 50% (KRYMCHANTOWSKI *et al.* 2022). Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar o potencial efeito benéfico desses fármacos no alívio dos sintomas de cefaleia associados à CL.

CONCLUSÃO

À medida que avançamos na exploração dos sintomas neurológicos persistentes da CL, observamos uma ampla gama de manifestações. A complexidade dessa síndrome demanda uma abordagem multidisciplinar que integre conhecimentos da neurologia, imunologia e outras especialidades médicas. Além disso, a falta de critérios consolidados para o diagnóstico da CL destaca a necessidade urgente de pesquisas adicionais para estabelecer diretrizes claras que facilitem a identificação e o tratamento eficaz dessa

condição. Outrossim, é provável que a pandemia de COVID-19 tenha aumentado significativamente o número de pessoas que desenvolvem SFC/EM. Antes da pandemia, o Instituto de Medicina Americano (2016), estimava que a SFC/EM impactava entre 836.000 e 2,5 milhões de americanos. Atualmente mais de 10 milhões de pessoas podem ser afetadas em todo o mundo, gerando grande impacto socioeconômico (KOMAROFF; BATEMAN, 2021). Assim, a relevância dos estudos em andamento é essencial para uma compreensão mais aprofundada da síndrome.

REFERÊNCIAS

ACHAR, Aneesa; GHOSH, Chaitali. **COVID-19-associated neurological disorders: the potential route of CNS invasion and blood-brain barrier relevance.** Cells, v. 9, n. 11, p. 2360, 2020.

AHMADI, Shamseddin et al. **Brain Renin–Angiotensin System: From Physiology to Pathology in Neuronal Complications Induced by SARS-CoV-2.** Analytical Cellular Pathology, v. 2023, 2023.

AIELLO, Edoardo Nicolò et al. **Screening for cognitive sequelae of SARS-CoV-2 infection: a comparison between the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA).** Neurological sciences, p. 1-4, 2022.

ANDERSSON, Ulf; TRACEY, Kevin J. **Vagus nerve SARS-CoV-2 infection and inflammatory reflex dysfunction: Is there a causal relationship?.** Journal of Internal Medicine, v. 295, n. 1, p. 91-102, 2024.

ARISH, Mohd et al. **COVID-19 immunopathology: from acute diseases to chronic sequelae.** Journal of medical virology, v. 95, n. 1, p. e28122, 2023.

AUGUSKANI, Jerlin Priya Lovelin et al. **The Neuropsychiatric Impact Of Covid-19: A Systematic Review Of Mental Health And Adaptation Strategies.** International Neurourology Journal, v. 27, n. 4, p. 1187-1195, 2023.

BARANOVA, Ancha; CAO, Hongbao; ZHANG, Fuquan. **Causal effect of COVID-19 on Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study.** Journal of medical virology, v. 95, n. 1, p. e28107, 2023.

BENDTSEN, Lars et al. **EFNS guideline on the treatment of tension-type headache—Report of an EFNS task force.** European journal of neurology, v. 17, n. 11, p. 1318-1325, 2010.

BENDTSEN, Lars et al. **EFNS guideline on the treatment of tension-type headache—Report of an EFNS task force.** European journal of neurology, v. 17, n. 11, p. 1318-1325, 2010.

BISWAS, Kaushiki. **Microglia mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases: A review on the cell signaling pathways involved in microglial activation.** Journal of Neuroimmunology, p. 578180, 2023.

BONDY, Stephen C. **Aspects of the immune system that impact brain function.** Journal of Neuroimmunology, v. 340, p. 577167, 2020.

BURKE, Matthew J.; DEL RIO, Carlos. **Long COVID has exposed medicine's blind-spot.** The Lancet Infectious Diseases, v. 21, n. 8, p. 1062-1064, 2021.

CAIN, Matthew D. et al. **Mechanisms of pathogen invasion into the central nervous system.** Neuron, v. 103, n. 5, p. 771-783, 2019.

CAMPBELL, Matthew et al. **Blood-brain barrier disruption in Long COVID-associated cognitive impairment.** 2022.

CARONNA, Edoardo; POZO-ROSICH, Patricia. **Headache as a symptom of COVID-19: narrative review of 1-year research.** Current Pain and Headache Reports, v. 25, n. 11, p. 73, 2021.

CHEE, Ying Jie et al. **Clinical trials on the pharmacological treatment of long COVID: A systematic review.** Journal of Medical Virology, v. 95, n. 1, p. e28289, 2023.

CHEN, Rongrong et al. **The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ECA2 in the human and mouse brains.** Frontiers in neurology, v. 11, p. 573095, 2021.

CHEN, Zhuangzhuang; LI, Guozhong. **Immune response and blood-brain barrier dysfunction during viral neuroinvasion.** Innate Immunity, v. 27, n. 2, p. 109-117, 2021.

CONG, Xin; KONG, Wei. **Endothelial tight junctions and their regulatory signaling pathways in vascular homeostasis and disease.** Cellular signalling, v. 66, p. 109485, 2020.

CRIVELLI, Lucia et al. **Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** Alzheimer's & Dementia, v. 18, n. 5, p. 1047-1066, 2022.

CRUZ, Juliana de O. et al. **Functional prediction and frequency of coding variants in human ECA2 at binding sites with SARS-CoV-2 spike protein on different populations.** Journal of Medical Virology, v. 93, n. 1, p. 71, 2021.

D'AVILA, Heloisa et al. **Lipid Metabolism Modulation during SARS-CoV-2 Infection: A Spotlight on Extracellular Vesicles and Therapeutic Prospects.** International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 1, p. 640, 2024.

DĄBROWSKA, Eliza; GALIŃSKA-SKOK, Beata; WASZKIEWICZ, Napoleon. **Depressive and Neurocognitive Disorders in the Context of the Inflammatory Background of COVID-19.** Life, v. 11, n. 10, p. 1056, 2021.

DASTAR, Saba et al. **COVID-19 pandemic: Insights into genetic susceptibility to SARS-CoV-2 and host genes implications on virus spread, disease severity and outcomes.** Human Antibodies, v. 30, n. 1, p. 1-14, 2022.

DAVÉ, Veronica A.; KLEIN, Robyn S. **The multitaskers of the brain: Glial responses to viral infections and associated post-infectious neurologic sequelae.** Glia, v. 71, n. 4, p. 803-818, 2023.

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.

DAYNES, Enya et al. **Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition—A cohort study.** Chronic respiratory disease, v. 18, p. 14799731211015691, 2021.

DE LUCA, Pietro et al. **Effect of ultra-micronized palmitoylethanolamide and luteolin on olfaction and memory in patients with long COVID: results of a longitudinal study.** Cells, v. 11, n. 16, p. 2552, 2022.

DEHGHANI, Ali et al. **The potential impact of Covid-19 on CNS and psychiatric sequels.** Asian Journal of Psychiatry, v. 72, p. 103097, 2022.

DOORE, Brandon J. et al. **SARS-CoV-2 spike protein disrupts blood–brain barrier integrity via RhoA activation.** Journal of Neuroimmune Pharmacology, v. 16, p. 722-728, 2021.

DI BENEDETTO, Svetlana et al. **Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions.** Neuroscience & Biobehavioral Reviews, v. 75, p. 114-128, 2017.

DI STADIO, Arianna et al. **Ultramicronized palmitoylethanolamide and luteolin supplement combined with olfactory training to treat post-COVID-19 olfactory impairment: a multi-center double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial.** Current neuropharmacology, v. 20, n. 10, p. 2001, 2022.

DONO, Fedele et al. **New daily persistent headache after SARS-CoV-2 infection: a report of two cases.** Neurological Sciences, v. 42, p. 3965-3968, 2021.

DOUAUD, Gwenaëlle et al. **SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank.** Nature, v. 604, n. 7907, p. 697-707, 2022.

DOYLE, Margaret F. **Central nervous system outcomes of COVID-19.** Translational Research, v. 241, p. 41-51, 2022.

ERCEGOVAC, Marko et al. **Antioxidant Genetic Profile modifies probability of developing neurological sequelae in Long-COVID.** Antioxidants, v. 11, n. 5, p. 954, 2022.

EYMIEUX, Sébastien et al. **Secretory vesicles are the principal means of SARS-CoV-2 egress.** Cells, v. 10, n. 8, p. 2047, 2021.

FERNÁNDEZ-CASTAÑEDA, Anthony et al. **Mild respiratory SARS-CoV-2 infection can cause multi-lineage cellular dysregulation and myelin loss in the brain.** BioRxiv, 2022.

FERRANDO, Stephen J. et al. **Neuropsychological, medical, and psychiatric findings after recovery from acute COVID-19: a cross-sectional study.** Journal of the Academy of Consultation-liaison Psychiatry, v. 63, n. 5, p. 474-484, 2022.

FERRUCCI, Roberta et al. **Brain positron emission tomography (PET) and cognitive abnormalities one year after COVID-19.** Journal of Neurology, v. 270, n. 4, p. 1823-1834, 2023.

FLEETWOOD, Thomas; CANTELLO, Roberto; COMI, Cristoforo. **Antiphospholipid syndrome and the neurologist: from pathogenesis to therapy.** Frontiers in neurology, v. 9, p. 1001, 2018.

FRANCA, Raduan Ahmed et al. **Neuroinvasive potential of SARS-CoV2 with neuroradiological and neuropathological findings: is the brain a target or a victim?**. Apmis, v. 129, n. 2, p. 37-54, 2021.

FRANCISTIOVÁ, Linda et al. **Cellular and molecular effects of SARS-CoV-2 linking lung infection to the brain**. Frontiers in Immunology, v. 12, p. 730088, 2021.

FRONTERA, Jennifer A. et al. **Trajectories of neurologic recovery 12 months after hospitalization for COVID-19: a prospective longitudinal study**. Neurology, v. 99, n. 1, p. e33-e45, 2022.

FRONTERA, Jennifer A. et al. **Trajectories of neurologic recovery 12 months after hospitalization for COVID-19: a prospective longitudinal study**. Neurology, v. 99, n. 1, p. e33-e45, 2022.

GARCÍA-SÁNCHEZ, Carmen et al. **Neuropsychological deficits in patients with cognitive complaints after COVID-19**. Brain and Behavior, v. 12, n. 3, p. e2508, 2022.

GHADERI, Sadegh et al. **Neurological manifestation in COVID-19 disease with neuroimaging studies**. American Journal of Neurodegenerative Disease, v. 12, n. 2, p. 42, 2023.

GRESSETT, Timothy E. et al. **Integrins as therapeutic targets for SARS-CoV-2**. Frontiers in cellular and infection microbiology, v. 12, p. 539, 2022.

GUEDJ, E. et al. **18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID**. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, v. 48, n. 9, p. 2823-2833, 2021.

GUilmot, Antoine et al. **Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients**. Journal of neurology, v. 268, p. 751-757, 2021.

HAMPSHIRE, Adam et al. **Multivariate profile and acute-phase correlates of cognitive deficits in a COVID-19 hospitalised cohort**. EClinicalMedicine, v. 47, 2022.

HAN, Qing et al. **Long-term sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-COVID symptoms**. Pathogens, v. 11, n. 2, p. 269, 2022.

HENNEGHN, Ashley M. et al. **Cognitive impairment in non-critical, mild-to-moderate COVID-19 survivors**. Frontiers in Psychology, v. 13, p. 770459, 2022.

HOSP, Jonas A. et al. **Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19**. Brain, v. 144, n. 4, p. 1263-1276, 2021.

HUANG, Chaolin 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.

HUSSAIN, Mushtaq et al. **Structural variations in human ECA2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein**. Journal of medical virology, v. 92, n. 9, p. 1580-1586, 2020.

JACKSON, Cody B. et al. **Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells**. Nature reviews Molecular cell biology, v. 23, n. 1, p. 3-20, 2022.

JAMIL AL-OBAIDI, Mazen M.; DESA, Mohd Nasir Mohd. **A review of the mechanisms of blood-brain barrier disruption during COVID-19 infection**. Journal of Neuroscience Research, v. 101, n. 11, p. 1687-1698, 2023.

JHA, Niraj Kumar et al. **Evidence of coronavirus (CoV) pathogenesis and emerging pathogen SARS-CoV-2 in the nervous system: a review on neurological impairments and manifestations.** Journal of molecular neuroscience, p. 1-18, 2021.

KADRY, Hossam; NOORANI, Behnam; CUCULLO, Luca. **A blood–brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity.** Fluids and Barriers of the CNS, v. 17, n. 1, p. 1-24, 2020.

KAZAMA, Itsuro. **Brain Leukocytes as the Potential Therapeutic Target for Post-COVID-19 Brain Fog.** Neurochemical Research, p. 1-5, 2023.

KHAZAAL, Shaymaa et al. **The pathophysiology of long COVID throughout the renin-angiotensin system.** Molecules, v. 27, n. 9, p. 2903, 2022.

KIM, Yoonjung et al. **Preliminary guidelines for the clinical evaluation and management of long COVID.** Infection & chemotherapy, v. 54, n. 3, p. 566, 2022.

KOC, Ho Cheng et al. **Long COVID and its Management.** International Journal of Biological Sciences, v. 18, n. 12, p. 4768, 2022.

KOUMALLOS, Nikolaos et al. **Angiotensin Regulation of Vascular Homeostasis: Exploring the Role of ROS and RAS Blockers.** International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 15, p. 12111, 2023.

KRYMCHANTOWSKI, Abouch V. et al. **Indomethacin for refractory COVID or post-COVID headache: a retrospective study.** Acta Neurologica Belgica, p. 1-5, 2022.

KRYMCHANTOWSKI, Abouch V. et al. **Indomethacin for refractory COVID or post-COVID headache: a retrospective study.** Acta Neurologica Belgica, p. 1-5, 2022.

KUBOTA, Takafumi; KURODA, Naoto; SONE, Daichi. **Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review.** Psychiatry and Clinical Neurosciences, v. 77, n. 2, p. 84-93, 2023.

KUMAR, Dipak et al. **Neurological manifestation of SARS-CoV-2 induced inflammation and possible therapeutic strategies against COVID-19.** Molecular Neurobiology, v. 58, n. 7, p. 3417-3434, 2021.

KUMAR, Ganesh K. Hypoxia. 3. **Hypoxia and neurotransmitter synthesis.** American Journal of Physiology-Cell Physiology, v. 300, n. 4, p. C743-C751, 2011.

LAZZARONI, Maria Grazia et al. **Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system.** Blood reviews, v. 46, p. 100745, 2021.

LECHIEN, Jérôme René et al. **Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients.** Journal of internal medicine, v. 290, n. 2, p. 451-461, 2021.

LEE, Myoung-Hwa et al. **Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19.** New England Journal of Medicine, v. 384, n. 5, p. 481-483, 2021.

LI, Chunyu et al. **COVID-19 and risk of neurodegenerative disorders: A Mendelian randomization study.** Translational psychiatry, v. 12, n. 1, p. 283, 2022.

LI, Zhengqian et al. **Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain.** Frontiers of medicine, v. 14, p. 533-541, 2020.

LINDSKOG, Cecilia et al. **Protein expression profile of ECA2 in the normal and COVID-19-affected human brain.** Journal of Proteome Research, v. 21, n. 9, p. 2137-2145, 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.

LU, Shan et al. **The SARS-CoV-2 nucleocapsid phosphoprotein forms mutually exclusive condensates with RNA and the membrane-associated M protein.** Nature communications, v. 12, n. 1, p. 502, 2021.

LUDWIG, Birgit et al. **Reported neurological symptoms after severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 infection: A systematic diagnostic approach.** European Journal of Neurology, v. 30, n. 9, p. 2713-2725, 2023.

MAAMAR, Meryam et al. **Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study.** Current Medical Research and Opinion, v. 38, n. 6, p. 901-909, 2022.

MAAMAR, Meryam et al. **Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study.** Current Medical Research and Opinion, v. 38, n. 6, p. 901-909, 2022.

MAGLIETTA, Giuseppe et al. **Prognostic factors for post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis.** Journal of clinical medicine, v. 11, n. 6, p. 1541, 2022.

MAGOON, Rohan et al. **Methylene blue: Subduing the post COVID-19 blues!.** Medical Hypotheses, v. 150, p. 110574, 2021.

MAHBOUBI MEHRABANI, Mohammad et al. **Neurological complications associated with Covid-19; molecular mechanisms and therapeutic approaches.** Reviews in Medical Virology, v. 32, n. 6, p. e2334, 2022.

MAO, Ling et al. **Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China.** JAMA neurology, v. 77, n. 6, p. 683-690, 2020.

MARTINI, Anna Lisa et al. **Time-dependent recovery of brain hypometabolism in neuro-COVID-19 patients.** European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, v. 50, n. 1, p. 90-102, 2022.

MATVEEVA, Natalia et al. **Shared genetic architecture of COVID-19 and Alzheimer's disease.** Frontiers in Aging Neuroscience, v. 15, p. 1287322, 2023.

MÉNDEZ-GARCÍA, Lucía A. et al. **Role of the renin-angiotensin system in the development of COVID-19-associated neurological manifestations.** Frontiers in Cellular Neuroscience, v. 16, p. 977039, 2022.

MENICHETTI, Francesco. **The Potential Role of Hypothalamic Phospholipid Liposomes in the Supportive Therapy of Some Manifestations of Post-COVID-19 Condition: Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Brain Fog.** Journal of Clinical Medicine, v. 12, n. 17, p. 5478, 2023.

MILANESE, Manlio et al. **Suggestions for lung function testing in the context of COVID-19.** Respiratory medicine, v. 177, p. 106292, 2021.

MIRFAZELI, Fatemeh Sadat et al. **Chronic fatigue syndrome and cognitive deficit are associated with acute-phase neuropsychiatric manifestations of COVID-19: A 9-month follow-up study.** Neurological Sciences, v. 43, n. 4, p. 2231-2239, 2022.

MÖLLER, Marika et al. **Cognitive dysfunction in post-COVID-19 condition: Mechanisms, management, and rehabilitation.** Journal of Internal Medicine, v. 294, n. 5, p. 563-581, 2023.

MORGELLO, Susan. **Coronaviruses and the central nervous system.** Journal of neurovirology, v. 26, n. 4, p. 459-473, 2020.

MRDJEN, Dunja et al. **High-dimensional single-cell mapping of central nervous system immune cells reveals distinct myeloid subsets in health, aging, and disease.** Immunity, v. 48, n. 2, p. 380-395. e6, 2018.

MÜLLER, Ludmila; DI BENEDETTO, Svetlana. **Aged brain and neuroimmune responses to COVID-19: post-acute sequelae and modulatory effects of behavioral and nutritional interventions.** Immunity & Ageing, v. 20, n. 1, p. 1-19, 2023.

NAGU, Priyanka et al. **CNS implications of COVID-19: a comprehensive review.** Reviews in the Neurosciences, v. 32, n. 2, p. 219-234, 2021.

NAZARINIA, Donya et al. **Eotaxin-1 (CCL11) in neuroinflammatory disorders and possible role in COVID-19 neurologic complications.** Acta Neurologica Belgica, v. 122, n. 4, p. 865-869, 2022.

NUREK, Martine et al. **Recommendations for the recognition, diagnosis, and management of long COVID: a Delphi study.** British Journal of General Practice, v. 71, n. 712, p. e815-e825, 2021.

NUZZO, Domenico; PICONE, Pasquale. **Potential neurological effects of severe COVID-19 infection.** Neuroscience research, v. 158, p. 1-5, 2020.

ØSTERGAARD, Leif. **SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation.** Physiological reports, v. 9, n. 3, p. e14726, 2021.

PALLADINI, Mariagrazia et al. **Cognitive remediation therapy for post-acute persistent cognitive deficits in COVID-19 survivors: a proof-of-concept study.** Neuropsychological Rehabilitation, v. 33, n. 7, p. 1207-1224, 2023.

PATHAK, Dhruba; SRIRAM, Krishnan. **Molecular mechanisms underlying neuroinflammation elicited by occupational injuries and toxicants.** International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 3, p. 2272, 2023.

PATTANAIK, Amrita et al. **SARS-CoV-2 and the nervous system: current perspectives.** Archives of Virology, v. 168, n. 6, p. 171, 2023.

PERUMAL, Rubeshan; SHUNMUGAM, Letitia; NAIDOO, Kogieleum. **Long COVID: An approach to clinical assessment and management in primary care.** South African Family Practice, v. 65, n. 4, 2023.

PERUMAL, Rubeshan; SHUNMUGAM, Letitia; NAIDOO, Kogieleum. **Long COVID: An approach to clinical assessment and management in primary care.** South African Family Practice, v. 65, n. 4, 2023.

PETERSEN, Mark A.; RYU, Jae Kyu; AKASSOGLOU, Katerina. **Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics.** Nature Reviews Neuroscience, v. 19, n. 5, p. 283-301, 2018.

PRAKASH, Sanjay; SHAH, Nilima D. **Post-infectious new daily persistent headache may respond to intravenous methylprednisolone.** The Journal of Headache and Pain, v. 11, p. 59-66, 2010.

PRETORIUS, Etheresia et al. **Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC).** Cardiovascular diabetology, v. 21, n. 1, p. 148, 2022.

PRIYAMVADA, Richa; RANJAN, Rupesh; CHAUDHURY, Suprakash. **Efficacy of psychological intervention in patients with post-COVID-19 anxiety.** Industrial Psychiatry Journal, v. 30, n. Suppl 1, p. S41, 2021.

QIU, Shizheng; HU, Yang; CHENG, Liang. **A genome-wide cross-trait analysis highlights the shared genetic structure between COVID-19 and Alzheimer's disease.** Journal of Infection, v. 84, n. 1, p. e1-e2, 2022.

RIGHI, Elda et al. **Determinants of persistence of symptoms and impact on physical and mental wellbeing in Long COVID: A prospective cohort study.** Journal of Infection, v. 84, n. 4, p. 566-572, 2022.

RINK, Cameron; KHANNA, Savita. **Significance of brain tissue oxygenation and the arachidonic acid cascade in stroke.** Antioxidants & redox signaling, v. 14, n. 10, p. 1889-1903, 2011.

RITCHIE, Andrew I. et al. **Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword.** Lancet, v. 395, n. 10230, p. 1111, 2020.

RIVAS-VAZQUEZ, Rafael A. et al. **Assessment and management of long COVID.** Journal of health service psychology, v. 48, n. 1, p. 21-30, 2022.

SALEHI, Mona et al. **The prevalence of post-traumatic stress disorder related symptoms in Coronavirus outbreaks: A systematic-review and meta-analysis.** Journal of affective disorders, v. 282, p. 527-538, 2021.

SALTZMAN, Leia Y.; LONGO, Michele; HANSEL, Tonya C. **Long-COVID stress symptoms: Mental health, anxiety, depression, or posttraumatic stress.** Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy, 2023.

SARKAR, Indrani et al. **In silico inquest reveals the efficacy of Cannabis in the treatment of post-Covid-19 related neurodegeneration.** Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, v. 40, n. 17, p. 8030-8039, 2022.

SARUBBO, Fiorella et al. **Neurological consequences of COVID-19 and brain related pathogenic mechanisms: A new challenge for neuroscience.** Brain, Behavior, & Immunity-Health, v. 19, p. 100399, 2022.

SAUCIER, Jacob et al. **Reactive gliosis and neuroinflammation: prime suspects in the pathophysiology of post-acute neuroCOVID-19 syndrome.** Frontiers in Neurology, v. 14, p. 1221266, 2023.

SEEBLE, Jessica et al. **Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study.** Clinical infectious diseases, v. 74, n. 7, p. 1191-1198, 2022.

SHAFQAT, Areez et al. **Neutrophil extracellular traps and long COVID.** Frontiers in Immunology, v. 14, 2023.

SHER, Emine Karahmet et al. **COVID-19 a triggering factor of autoimmune and multi-inflammatory diseases.** Life Sciences, p. 121531, 2023.

SIDERATOU, Christina-Michailia; PAPANEOPHYTOU, Christos. **Persisting Shadows: Unraveling the Impact of Long COVID-19 on Respiratory, Cardiovascular, and Nervous Systems.** Infectious Disease Reports, v. 15, n. 6, p. 806-830, 2023.

SINGH S, Ankul et al. **Structure of the Blood Brain Barrier and its Role in the Transporters for the Movement of Substrates across the Barriers.** Current Drug Metabolism, v. 24, n. 4, p. 250-269, 2023.

SISÓ-ALMIRALL, Antoni et al. **Long Covid-19: proposed primary care clinical guidelines for diagnosis and disease management.** International journal of environmental research and public health, v. 18, n. 8, p. 4350, 2021.

SOLTANI ZANGBAR, Hamid; GORJI, Ali; GHADIRI, Tahereh. **A review on the neurological manifestations of COVID-19 infection: a mechanistic view.** Molecular neurobiology, v. 58, p. 536-549, 2021.

STEFANOU, Maria-Ioanna et al. **Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review.** Therapeutic advances in chronic disease, v. 13, p. 20406223221076890, 2022.

STEFANOU, Maria-Ioanna et al. **Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review.** Therapeutic advances in chronic disease, v. 13, p. 20406223221076890, 2022.

SURYAMOHAN, Kushal et al. **Human ECA2 receptor polymorphisms and altered susceptibility to SARS-CoV-2.** Communications biology, v. 4, n. 1, p. 475, 2021.

TABACOF, Laura et al. **Post-acute COVID-19 syndrome negatively impacts physical function, cognitive function, health-related quality of life, and participation.** American journal of physical medicine & rehabilitation, v. 101, n. 1, p. 48, 2022.

TANA, Claudio et al. **Long COVID headache.** The Journal of Headache and Pain, v. 23, n. 1, p. 1-12, 2022.

TAQUET, Maxime et al. **6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records.** The Lancet Psychiatry, v. 8, n. 5, p. 416-427, 2021.

TAQUET, Maxime; HARRISON, Paul J. **Exposure to phenytoin associates with a lower risk of post-COVID cognitive deficits: a cohort study.** Brain communications, v. 4, n. 4, p. fcac206, 2022.

TENFORDE, Mark W. et al. **Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States, March–June 2020.** Morbidity and mortality weekly report, v. 69, n. 30, p. 993, 2020.

TORICES, Silvia et al. **Expression of SARS-CoV-2-related receptors in cells of the neurovascular unit: implications for HIV-1 infection.** Journal of neuroinflammation, v. 18, p. 1-16, 2021.

TOWNSEND, Liam et al. **Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection.** PloS one, v. 15, n. 11, p. e0240784, 2020.

TSAGKARIS, Christos et al. **Cytokine storm and neuropathological alterations in patients with neurological manifestations of COVID-19.** Current Alzheimer Research, v. 19, n. 9, p. 641-657, 2022.

V'KOVSKI, Philip et al. **Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2.** Nature Reviews Microbiology, v. 19, n. 3, p. 155-170, 2021.

VANNORSDALL, T.; OH, E. S. **Post-acute cognitive and mental health outcomes amongst COVID-19 survivors: early findings and a call for further investigation.** Journal of Internal Medicine, v. 290, n. 3, p. 752, 2021.

VISZLAYOVÁ, Daša et al. **SARS-CoV-2 RNA in the Cerebrospinal Fluid of a Patient with Long COVID.** Therapeutic Advances in Infectious Disease, v. 8, p. 204993612110485, 2021.

WANG, Cheng et al. **ApoE-isoform-dependent SARS-CoV-2 neurotropism and cellular response.** Cell stem cell, v. 28, n. 2, p. 331-342. e5, 2021.

WOOD, Emily; HALL, Katherine H.; TATE, Warren. **Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a possible approach to SARS-CoV-2 ‘long-haulers’?** Chronic diseases and translational medicine, v. 7, n. 01, p. 14-26, 2021.

XIONG, Nian et al. **Severe COVID-19 in Alzheimer's disease: APOE4's fault again?** Alzheimer's research & therapy, v. 13, n. 1, p. 111, 2021.

XU, Jiaxi; LAZARTIGUES, Eric. **Expression of ECA2 in human neurons supports the neuro-invasive potential of COVID-19 virus.** Cellular and Molecular Neurobiology, v. 42, n. 1, p. 305-309, 2022.

YANG, Chengliang et al. **Association of SARS-CoV-2 infection and persistence with long COVID.** The Lancet Respiratory Medicine, v. 11, n. 6, p. 504-506, 2023.

YELIN, Dana et al. **ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID.** Clinical Microbiology and Infection, v. 28, n. 7, p. 955-972, 2022.

YELIN, Dana et al. **ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID.** Clinical Microbiology and Infection, v. 28, n. 7, p. 955-972, 2022.

ZAIM, Sevim et al. **COVID-19 and multiorgan response.** Current problems in cardiology, v. 45, n. 8, p. 100618, 2020.

ZHANG, Ling et al. **SARS-CoV-2 crosses the blood–brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration.** Signal transduction and targeted therapy, v. 6, n. 1, p. 337, 2021.

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.

ZHOU, Hetong et al. **The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients.** Journal of psychiatric research, v. 129, p. 98-102, 2020.

ZHOU, Hetong et al. **The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients.** Journal of psychiatric research, v. 129, p. 98-102, 2020.

ZIFKO, Udo et al. **Covid-19: Involvement of the nervous system. Identifying neurological predictors defining the course of the disease.** Journal of the Neurological Sciences, v. 425, p. 117438, 2021.

CAPÍTULO 5

EFEITOS DA COVID LONGA NO SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO

Data de aceite: 01/03/2024

Vinícius do Prado Ventorim

Universidade Federal do Espírito Santo

Giulia Maria Giacinti

Universidade Federal do Espírito Santo

Aléxia Stefani Siqueira Zetum

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

Assim, o quadro inflamatório oriundo da COVID-19, diferentemente do que se pensava anteriormente, não se restringe a afetar apenas a funcionalidade das estruturas respiratórias (MARTÍNEZ-SALAZAR *et al.* 2022; AMER HARKY *et al.* 2023). Tem-se observado que, os infectados apresentam sequelas nos órgãos e tecidos cardiovasculares, potencialmente graves (Mukherjee, *et al.* 2023).

Evidencia-se, em estudos como os de Štěpánek *et al.* (2023), que a COVID-19 reduz, mesmo após um ano, a aptidão cardiorrespiratória, ainda que em suas formas leve a moderada. As complicações apresentadas pelos pacientes podem estar associadas a fatores de risco (Campos *et al.* 2022) aliados a mecanismos decorridos da complicaçāo por COVID-19. Sintomas como a falta de ar, pode estar condicionada a múltiplos fatores causais (doenças cardiorrespiratórias preexistentes, descondicionamento, sobrepeso, e o lado emocional) (DAINES *et al.* 2022).

Tendo em vista o presente cenário, este capítulo tratará sobre o quadro de

INTRODUÇÃO

Como foi discutido nos capítulos, 1 e 3, a CL manifesta-se sob alterações nas condições fisiológicas que prejudicam o bom funcionamento dos sistemas corporais, uma vez que é derivada da infecção por SARS CoV-2, uma doença multissistêmica (ASHTON *et al.* 2022).

CL, cujos sintomas afetam o sistema cardiorrespiratório. Para tal, realizou-se a reunião de artigos que relatam o conhecimento atual sobre questões genéticas que podem estar associadas, a relação bioquímica/hemostasia do desenvolvimento do quadro, assim como questões fisiológicas associadas aos sintomas. Ao final do capítulo 5, buscar-se-á descrever se há um tratamento possível para tal condição.

O MECANISMO DE ENTRADA DO VÍRUS SARS-COV-2 NO CORPO HUMANO E SUA RELAÇÃO COM O SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO

A COVID-19 é uma das maiores patologias infecciosas presentes na humanidade. Seu agente etiológico SARS-CoV-2, é caracterizado por possuir alto poder de penetrância em seu hospedeiro, por conta da multiexpressão do receptor de entrada ECA2, principalmente, em células da região superior aérea (MURALIDAR *et al.* 2020).

Em progressão de contágio, as células pneumócitos do tipo II, são os primordiais alvos de SARS-CoV-2 dentro do pulmão, onde são mediados por ECA2, TMPRSS2 e Furina (HOFFMAN *et al.* 2020). Frente a esse contexto, a rápida expansão viral no sistema respiratório, identificado em indivíduos hospitalizados, contribui para a invasão em sistemas vizinhos, como o cardiovascular (HO *et al.* 2021).

Diferentemente da infecção de SARS-CoV-2 em células pulmonares, o tecido cardíaco não tem alta expressão de TMPRSS2 na membrana, o que é essencial para a entrada do vírus na célula (SAKAMOTOS *et al.* 2020). No entanto, de modo alternativo, as células cardíacas dispõem de maiores níveis de expressões de catepsinas B/L intracelular, no qual são enzimas proteases e podem ser responsáveis por liberar o RNA do vírus no meio citoplasmático da célula, onde ocorre a montagem com o material genético do hospedeiro e finalmente a expansão viral. Tal situação, nesse tipo celular, levanta a hipótese de endocitose do vírus em cardiomiócitos (YANG *et al.* 2021) (FIGURA 1).

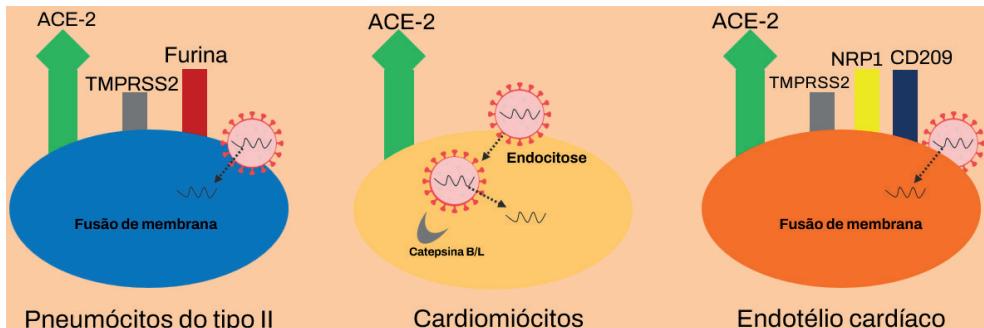


Figura 1: A SARS-CoV-2 pode ter diferentes meios de entrada, a depender das células hospedeiras. Ainda que seja verídico a interação entre a proteína S e ECA2, como mecanismo de entrada do vírus em células hospedeiras, faz-se necessário também de expressões de proteínas complementares para que ocorra a infecção de fato. Desse modo, a figura ilustra três diferentes meios de penetração. Primeiramente, em células pulmonares, exemplificadas por pneumócitos do tipo II, tem-se atuações de TMPRSS2 e FURINA e posteriormente a fusão de membrana. Já em endotélio cardíaco, para ocorrer a fusão de membrana, não é identificado FURINA, no entanto tem-se atividades como NRP1 e CD209, além de TMPRSS2. Diferentemente, em cardiomiócitos obtém baixa expressão de TMPRSS2, porém, alta expressão de proteases lisossomais intracelulares, catepsinasB/L, responsáveis por romper o capsídeo viral e liberar o material genético dentro da célula, o que permite a replicação e montagem viral. Neste último caso, o processo de endocitose do patógeno é a hipótese para os achados de partes virais nesse tipo celular (CUNHA *et al.* 2022)

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Embora o novo Coronavírus tenha emergido em 2019, atualmente, já foram identificadas inúmeras variantes, o que aumenta a transmissibilidade e a probabilidade de ir ao óbito (DAVIES *et al.* 2021). Em reforço a esse fato, estudos analisaram, em meio *in-vitro*, diferentes células endoteliais e os efeitos citotóxicos nelas, após infecção (WAGNER *et al.* 2021). Estes pesquisadores, não apenas concluíram maior captação viral das variantes *B.1.1.7*, *B.1.351* e *P.2*, em endotélios de artérias coronárias, mas também maiores citotoxicidades das mutações, em contraste ao fenótipo selvagem do vírus.

Dito isso, associado a alta mortalidade, o reflexo da virulência é identificado nos principais distúrbios fisiopatológicos dos enfermos. Tais como, lesão pulmonar e miocárdica, fibrose pulmonar, arritmias, síndrome coronariana aguda, tromboembolismo pulmonar e venoso, além de micro e macrotromboses (HOT *et al.* 2021; WENDISCH *et al.* 2021). A imensa relevância na prevalência dessas doenças, levaram a maiores investigações do corpo médico, o que concluiu a existência de SARS-CoV-2 em cardiomiócitos e células endoteliais cardíacas (OZIERANSKI *et al.* 2021). Futuramente, o surgimento da hipótese de reservatório viral persistente nos órgãos pós fase aguda (RAMAN *et al.* 2022).

OS SINTOMAS CARDIORRESPIRATÓRIOS EM CL

Com relação ao sistema cardiorrespiratório, observa-se que o quadro inflamatório, oriundo da infecção por COVID-19, tem sido associado a sequelas cardiovasculares e pulmonares. Observa-se persistência por período prolongado, dentre elas: trombose, miocardite, dano alveolar difuso e fibrose pulmonar intersticial (BESNIER *et al.* 2022). Tendo em vista que, a COVID-19 é uma doença transmitida por vias aéreas, os pacientes internados têm o sistema pulmonar como o mais afetado pelo SARS-CoV-2. Isso promove inúmeras sequelas nas estruturas e órgãos respiratórios e em outros sistemas interligados (OLDANI *et al.* 2022).

Atualmente, dentre os sintomas relatados, os mais comuns que acometem a estrutura do sistema cardiorrespiratório são: fadiga, falta de ar, taquicardia, palpitações e tosse (CASTANARES-ZAPATERO *et al.* 2022; ZANINI *et al.* 2023). Todavia, separadamente, os sintomas cardíacos mais comuns foram: dor torácica atípica, palpitações, dispneia e exaustão (ASHTON *et al.* 2022). Enquanto os sintomas respiratórios mais descritos, abrangem: falta de ar e fadiga (RAMAN *et al.* 2022). Já a curto prazo, os afetados pela CL podem desenvolver: arritmia, miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca e tromboembolismo (MUKHERJEE, *et al.* 2023).

Estudos de metanálise como os de OLEG KERZHNER *et al.* (2023) destacam que, o quadro de CL gera prejuízos funcionais que afetam a qualidade de vida dos acometidos, sendo observado, também, alterações relevantes de biomarcadores inflamatórios, de maneira a serem associados à persistência de sintomas de CL. Conforme Mukherjee *et al.* (2023), a comunidade deve estar alerta a sintomas ao longo prazo, no qual é possível de ocorrer o desenvolvimento de quadros de hipertensão e gerar problemas mais severos à saúde. De acordo com Xiong *et al.* (2021), a dispneia é conjuntamente diagnosticada em indivíduos hospitalizados. A prevalência de falta de ar pós-COVID-19 é de 29% (ZHENG *et al.* 2022). Todavia, em uma metanálise, dispneia apresentou uma grande variação na população, assim como outros sintomas como tosse, palpitações e dores no peito (LORENTE-ROS *et al.* 2023). A divergência pode ser vista na Tabela 1.

Os danos cardiovasculares desencadeados pela interação da estrutura viral a vias do corpo humano incluem ainda, falência de múltiplos órgãos, superexpressão de citocinas e subsequente dano miocárdico (MUKHERJEE *et al.* 2023). Mesmo assim, ainda que existam casos de pessoas com CL leve, os casos que apresentam maior robustez de número são os que se manifestam sob a forma moderada-grave (RAMAN *et al.* 2022). Isso pode ser deduzido pela limitação que os sintomas causam nos pacientes hospitalizados ao realizar as tarefas do cotidiano, o que leva a maior procura médica e, consequentemente, descrição formal em números.

Tabela 1: Manifestações dos sintomas cardiorrespiratórios na CL.

Sequelas	Frequência
Dispneia	6%-63%
Tosse	2%-46%
Palpitações	9%-20%
Dor no peito	até 68%

Tabela 1: A frequência estimada das manifestações cardiorrespiratórias de CL na população acometida pela síndrome. Dentre os sintomas cardiorrespiratórios mais descritos, observa-se que Dispneia e Dor no Peito são os mais relatados.

Fonte: Adaptada de Lorente-Ros *et al.* (2023).

Evidencia-se que, dentre os sistemas humanos, o cardiovascular foi, notavelmente, descrito como mais afetado, em pacientes com a síndrome da CL (ASHTON *et al.* 2022). Isso porque,

“...a infecção por COVID-19 parece aumentar o risco de desenvolvimento futuro de problemas cardiometabólicos, como inflamação do miocárdio e comprometimento substancial de múltiplos órgãos (por exemplo, pulmões, fígado, pâncreas).” (Ashton *et al.* 2022).

Segundo a pesquisa de Lorente-Ros *et al.* (2023), as manifestações clínicas referentes ao sistema cardiovascular apresentam uma diminuição da tolerância ao exercício, prevalência entre 22-29%. Já com relação à lesão do miocárdio, a sua prevalência pode variar entre 16-74% na população. O Quadro 1 (Figura 2) apresenta os principais sintomas relacionados ao sistema cardiorrespiratório descritos na literatura.

Quadro 1: Sintomas e patologias relacionadas ao pós-COVID-19.

Manifestações Cardiovasculares (a)
Sintomas: Dor no peito, palpitações, dispneia, síncope.
Patologias relacionadas:
-Miopericardite-autoimune viral; -Infarto do miocárdio; -Disfunção ventricular direita; -Vasculite; -Trombose aórtica e arterial; -Trombose venosa.
Manifestações Respiratórias (b)
Sintomas: Tosse, falta de ar, febre, dor de garganta.
Patologias relacionadas:
-Fibrose pulmonar; -Pneumonia; -Pleurisia; -Infecção bacteriana secundária; -Êmbolos pulmonares.

Figura 2: Quadro 1. As complicações cardiorrespiratórias desencadeadas pela CL geram desde sintomas comuns até os mais graves. No quadro 1(a), os principais sintomas e manifestações patológicas de pós-COVID-19 aguda em relação ao sistema cardiovascular. Já no quadro 1(b) os sintomas respiratórios mais descritos e suas patologias relacionadas.

Fonte: Adaptado de Raman *et al.* 2022.

Não obstante, as complicações cardiovasculares ainda são pouco compreendidas, de maneira que os resultados não apresentam um padrão estabelecido. Por outro lado, existem relatos crescentes a respeito de CL e quadros de doenças cardiovasculares, o que torna necessária às investigações (LIU *et al.* 2021). Dito isso, as interpretações heterogêneas das sequelas, por parte do corpo clínico-científico, podem ser as causas das divergentes prevalências entre populações (LORENTE-ROS *et al.* 2023).

DESVENDANDO A COMPLEXIDADE MOLECULAR DE CL: DOS RISCOS, MORTALIDADES A NOVAS DESCOBERTAS

Inicialmente, a COVID-19 era entendida apenas como uma Síndrome do SDRA. No entanto, com o avanço das análises clínicas, comprehende-se que a doença é uma enfermidade multissistêmica (LAI *et al.* 2023). Isso pode ser explicado, tendo em vista que, o SARS-CoV-2 ocasiona não somente danos às células endoteliais, mas bem como a integridade capilar. Desse modo, está sujeita a se proliferar em diferentes localidades do organismo (OSTERGAARD, 2021). No estudo de DAVIS *et al.* (2023), valendo-se do uso do banco de dados do Departamento de Assuntos de Veteranos dos EUA, o grupo estudou que, após 1 ano decorrido da infecção inicial, o indivíduo apresentou riscos maiores de desenvolver parada cardíaca, morte, diabetes, insuficiência cardíaca e embolia pulmonar, o que denota o impacto de CL.

É elucidado, em seu mecanismo de patogenicidade, que o SARS-CoV-2 transpassa a microcirculação para invadir outros órgãos, tendo como consequência o aumento de citocinas pró-inflamatórias (SHERIF *et al.* 2023). Sob a ótica dos sistemas cardiovascular e respiratório, os efeitos adversos provocados pela carga de estresse resultante do combate a infecção, em conjunto com os danos teciduais gerados pelo vírus, atingem as células cardiomiócitos e alveolares (HORTON; AND BARRETT, 2020; SCHUPP *et al.* 2021). Dessa maneira, promove uma maior suscetibilidade a processos isquêmicos, como a miocardite e trombose pulmonar (SHERIF *et al.* 2023).

A partir desse conhecimento, as análises de cunho genético se tornam primordiais para entender o surgimento da CL, já que está relacionado, não apenas com as proteínas do sistema de reparo tecidual e de mecanismos de redução da inflamação, mas também com as reais atividades moleculares delas, frente a possíveis alterações genéticas de cada indivíduo (UDOMSINPRASERT *et al.* 2023).

No contexto da complexidade genética, associada a outras doenças com características de descontrole inflamatório e disfunção endotelial como cânceres, diabetes e HIV, postula-se que o conjunto de microvariações genéticas podem ser influenciadores no valor terapêutico dos indivíduos (ZHAO *et al.* 2016). Essa consideração ganha relevância ao ser aplicada no âmbito da CL, o que sugere uma possível correlação entre as variações genéticas individuais e as manifestações das patologias mencionadas (PERUMAL *et al.* 2023).

Dito isso, comprehende-se que a CL é uma doença complexa, ou seja, está sujeita a pequenas alterações genéticas e epigenéticas que afetam a fisiologia humana e os mecanismos moleculares anti-inflamatórios, que deve ser estudado mais a fundo, a fim de compreender a dinâmica molecular dos efeitos motivados pela infecção de SARS-CoV-2 (SZABO *et al.* 2023).

A DISFUNÇÃO ENDOTELIAL CAUSADA POR INFLAMAÇÃO NO SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO

Existem fortes evidências de que, as vias mediadas por ECA2 e as interações intracelulares entre SARS-CoV-2 estão entrelaçadas a relatos de acometimentos na estrutura cardiorrespiratória (MUKHERJEE *et al.* 2023). De acordo com Amer Harky *et al.* (2023), 20% dos pacientes com COVID-19 apresentam sequelas cardiovasculares associadas ao aumento dos níveis circulantes de troponina-I acima do percentil 99. É preciso relembrar que, segundo a Definição Universal de Infarto do Miocárdio, é recomendável realizar a detecção de curvatura da troponina, quando acima do limite superior do percentil 99 (TAPIAS *et al.* 2022).

A nível celular, considera a Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC), em conjunto ao estado pró-coagulante, desencadeados pela infecção por COVID-19, os centros da justificativa fisiopatológica que explicam casos de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), em pós-COVID-19 (NAEJE; CARAVITA, 2021). Esse contexto é associado às proteínas endógenas que combatem a infecção, como as interleucinas pró-inflamatórias. Embora sejam responsáveis pelo sistema de equilíbrio imunotrombótico do organismo, o seu descontrole resulta em processos de destruição celular (LOW *et al.* 2023). De acordo com pesquisadores, o efeito autoimune presente nos órgãos do sistema respiratório, ao longo prazo, tem a capacidade de ser mais danoso que a infecção de SARS-CoV-2 (YE *et al.* 2020).

Dito isso, o não reparo dos vasos sanguíneos está diretamente relacionado com a inflamação e o estresse oxidativo, promovido pela SLC, o que é acentuado quando não há o controle das vias fisiológicas do endotélio e constante ativação da cascata de coagulação (XU *et al.* 2022). Assim, a integridade endotelial é o principal fator para o reparo da homeostase de órgãos como o pulmão e coração (HORTON; BARRETT, 2020; SCHUPP *et al.* 2021).

A figura 3 apresenta um resumo de como ocorre a formação dos desfechos clínicos observados na CL.

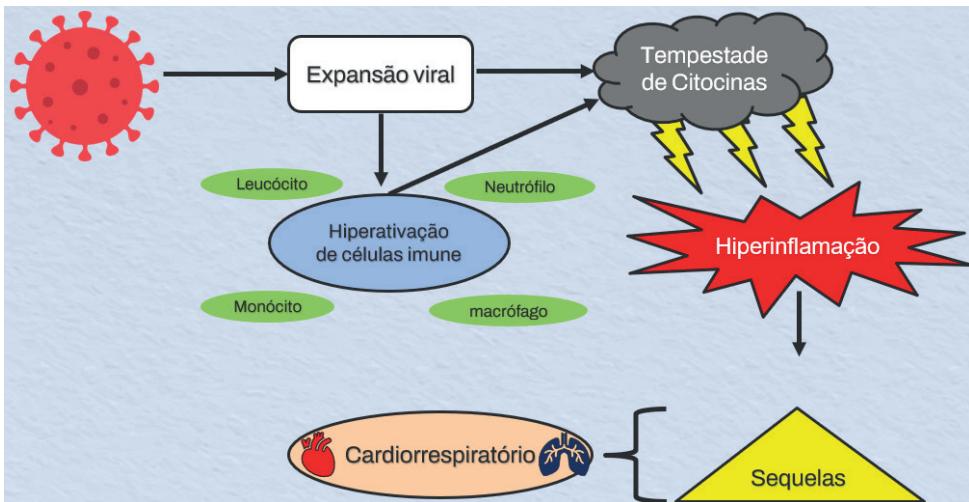


Figura 3: Este esquema resume a resposta inflamatória sistêmica. A expansão viral, ocorrida em diferentes células do organismo, é vista em indivíduos agravados com COVID-19. Após ocorrer a identificação do vírus por imunidade inata, por meio de receptores (Receptores de Reconhecimento de Padrão Viral) e por imunidade adaptativa, através de complexos (Complexo de histocompatibilidade), proteínas pró-inflamatórias são sintetizadas, além de induzir a hiperativação de diversos agentes imunes como macrófagos, leucócitos, neutrófilos e monócitos. Estes liberam mais citocinas, como a interleucina-6 (IL-6), que em um ciclo de feedback positivo ativa células T e outras células de defesa para maior produção de citocinas. O acúmulo destes agentes pró-inflamatórios, também chamado de tempestade de citocinas, são os principais causadores da hiperinflamação localizada, o que impede o reparo do endotélio e, então, o desenvolvimento de sequelas multissistêmicas, incluindo o sistema cardiorrespiratório (LOW *et al.* 2023).

Fonte: Próprio autor.

Na perspectiva do sistema cardiovascular, estudos demonstram uma relação bidirecional entre o Tecido Adiposo Perivascular Coronariano (CPVAT) com a patogênese da aterosclerose coronariana (Horton;Barrett, 2020). Isso pode ser explicado pelo fato de que o aumento do CPVAT está associado a doenças cardiovasculares.

Segundo Antonopoulos *et al.* (2014), a parede vascular e o CPVAT estão interligados por meio de mediadores inflamatórios e agentes oxidantes, além de estarem associados à disfunção endotelial arterial.

Os autores identificaram que, em meios fisiopatológicos, existe um aumento de óxido nítrico e de adipocinas pró-inflamatórias, o que desencadeia a rigidez das grandes artérias e disfunção microvascular, visto em doenças cardiometabólicas (ANTONOPoulos *et al.* 2014).

Já a disfunção endotelial pulmonar é identificada em diversas condições clínicas, e abrange tanto doenças autoimunes quanto a fibrose pulmonar (BOREK *et al.* 2023).

É amplamente reconhecido que pacientes gravemente afetados pela COVID-19 frequentemente desenvolvem a SDRA devido à inflamação que afeta as células dos alvéolos pulmonares (OLDANI *et al.* 2022). Em infecções virais e lesões pulmonares, células endoteliais são estimuladas a produzir agentes modeladores, como citocinas.

Com isso, proteínas e receptores, responsáveis pela sobrevida celular, se tornam alvos da inflamação crônica imposta pela infecção. Alguns estudos apresentam a redução de proteínas envolvidas na homeostase do sistema pulmonar, tais como a ERG e a SOD3, após processos inflamatórios (BOREK *et al.* 2023). Ademais, receptores como o Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) é ativado, este é uma Tirosina Quinase (TK) com a funcionalidade de restaurar tecidos lesionados, contudo, é também mediador de respostas inflamatórias e participante na retroalimentação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 (FIGURA 4) (SAAVEDRA *et al.* 2022).

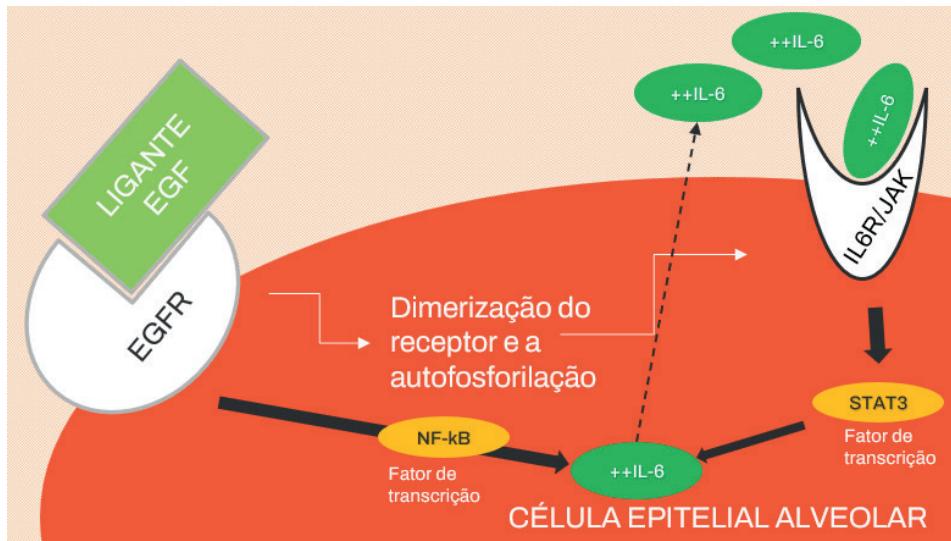


Figura 4: A retroalimentação de IL-6 é observada em células pulmonares. EGFR é amplamente expresso em tecidos normais e responsável pela manutenção da superfície epitelial. Recentemente, descobriu-se que variações genéticas nos domínios de EGFR predispõem o desenvolvimento de câncer pulmonar, com o excesso de IL-6. Na ilustração simplificada, pode-se entender a dinâmica da retroalimentação da citocina. Após a ligação de EGF em seu receptor, a dimerização dos domínios de EGFR induzem a autofosforilação, promovendo a sinalização de cascatas a jusantes (indicado pela seta branca), por meio de fatores de transcrição de IL-6 (NF-κB e STAT3) (RAY *et al.* 2018).

Fonte: Próprio autor.

Portanto, ao compreender as vias biológicas, é possível formular novos anti-inflamatórios (Figura 5). Hodiernamente, fármacos com esta bioatividade já são utilizados em pacientes graves com COVID-19. O nivolumab é um anticorpo monoclonal que inibe a via entre EGFR/ JAK/ STAT e aplicado em tais pacientes, apresentando melhora em 80% e redução de IL-6 (Londres *et al.* 2022). Em síntese, entende-se que os receptores TKs, exemplificados pelo EGFR, desempenham um papel crucial no domínio de ativação das cascadas a jusantes, o qual culmina em feedbacks positivos de expressão de citocinas pró-inflamatórias na infecção de SARS-CoV-2 (FIGURA 5a). Assim, torna-se como base fundamental para os redirecionamentos terapêuticos, em pacientes hiperinflamados (FIGURA 5b).

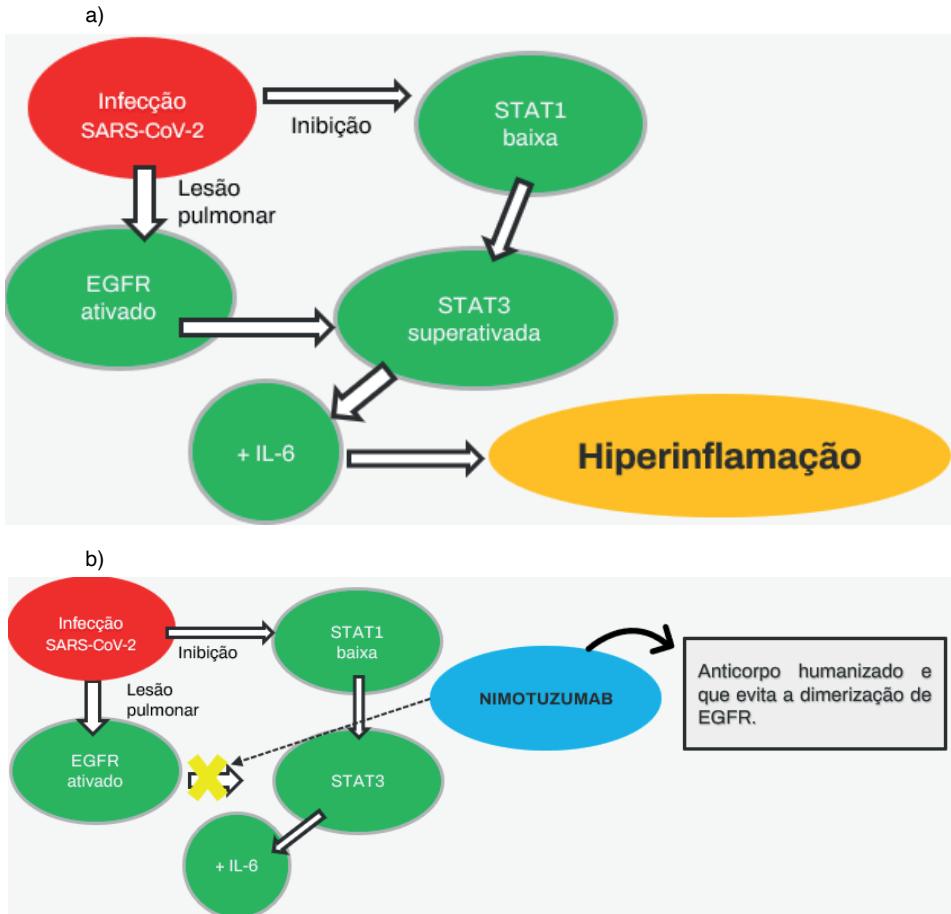


Figura 5: As noções das vias de sinalizações são cruciais para a farmacologia de precisão. Em 5a tem-se a relação entre a infecção de SARS Cov-2 com a hiperinflamação. Esse evento é permeado pela inibição de STAT1, posterior a infecção, e redirecionamento para atuação de STAT3, acoplado com o sistema de reparo do epitélio pulmonar, por meio de EGFR, e sinalização do fator de transcrição de IL-6, STAT3. Em contrapartida, na ilustração 5b compreende-se a atuação bioquimicamente específica do anticorpo humanizado, Nimotuzumabe, e o bloqueio da dimerização de EGFR (representada pela seta tracejada), com a baixa atuação de STAT3 e melhora do paciente.

Fonte: Produzido pelo próprio autor.

É fato que o sistema humano é complexo e não é mais visto de forma isolada. O estudo de Yamato e Kataoka (2015) demonstra que desfechos clínicos como dispneia e fadiga, onde primariamente são relacionadas com o sistema cardiorrespiratório, poderiam ter origens no SNC.

Com o início do conhecimento de que SARS-Cov-2 pode atingir o cérebro humano, não é descartável a hipótese das interações entre os sistemas nervoso e cardiorrespiratório, bem como outros sistemas (LIMA *et al.*, 2020). Isso corrobora que a CL é uma condição que requer análise das vias bioquímicas, associadas à interação entre vírus e o hospedeiro, e como as sinalizações secundárias podem perturbar a homeostase fisiológica dos organismos.

UM OLHAR NO SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO E OS SEUS FATORES DE RISCO

Hoje, comprehende-se que o agravamento da COVID-19 aguda está diretamente ligado à frequência das sequelas cardiorrespiratórias (ASANIN *et al.* 2023). Com isso, indivíduos predispostos ao agravamento estão sujeitos a maiores chances de desenvolverem, a longo prazo, algum tipo de complicações nesse sistema (NIEBAUER *et al.* 2023).

Através das análises referentes aos perfis genéticos, observa-se que, fatores relativos à idade do paciente, assim como a existência de alguma comorbidade, como diabetes e obesidade, são determinantes na progressão e severidade da doença por coronavírus (BESNIER *et al.* 2022).

Segundo Ashton *et al.* (2022), em indivíduos com doença cardiovascular (DCV) preexistente, o quadro de persistência de sintomas pós-COVID é um agravante para a saúde, principalmente, devido a relação com alta morbidade associada à intensificação das patologias cardiovasculares subjacentes. Ademais, Raman *et al.* (2022) apontam, também, a existência de asma como fator de risco determinante, para casos em que o sistema cardiopulmonar é comprometido. Diante disso, estudos indicam que receptores é um intercalante principal para a proteção ou patologia dentro do sistema pulmonar, e alterações genéticas podem ser influenciadoras para os desfechos clínicos (FERREIRA *et al.* 2011; FARAHI *et al.* 2017 CUPIDO *et al.* 2021)

Dentro dos fatores de riscos, os relacionados à idade do paciente apresentam divergências. Isso porque, a partir da revisão sistemática e metanálise realizada pela equipe de Campos *et al.* (2022), em um grupo de 124.568 de crianças e adolescentes, que desenvolveram complicações cardiorrespiratórias pós-COVID, apresentaram: 10% de anormalidades conjuntas na imagem pulmonar; 24% do grupo estava com a funcionalidade pulmonar anormal; 6% relatava dor no peito/ a rigidez; 6% desenvolveu distúrbios do ritmo cardíaco/palpitações; outros 16% manifestaram dispneia/problemas respiratórios; por fim, 24% relataram fadiga. Dessa forma, é possível inferir que, os acometidos por enfermidades cardiopulmonares não são, exclusivamente, pessoas de idade avançada.

Todavia, é relevante destacar que quanto maior a idade, mais debilitado é o sistema imune do indivíduo, sujeitos a maiores complicações pós-COVID-19 (RUSSEL *et al.* 2023). De acordo com estudos prospectivos com pacientes asmáticos de diferentes idades, os idosos (>65 anos) apresentavam pior obstrução das vias aéreas, devido a manifestação tardia de doença pulmonar obstrutiva crônica, oriunda de anormalidade na resposta inflamatória (WANG *et al.* 2023).

Adicionado a isso, tem-se observado que o quadro inflamatório persistente, originado pela infecção do vírus da COVID-19, não se restringe às pessoas com comorbidades, de modo que pode ser manifestado em atletas e pessoas altamente ativas (YONG, 2021). Nesse sentido, a fim de entender esse comportamento, um grupo de pesquisadores

americanos analisaram um pequeno grupo de atletas universitários de alto rendimento, infectados por SARS-CoV-2, os quais apresentaram sintomas leves (dor de garganta, falta de ar, mialgia e febre) ou assintomáticos, durante a fase aguda. No estudo, 15% obtiveram como resultado um achado por Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) alinhados à miocardite (RAJPAL *et al.* 2020). Isso é relevante, a partir do ponto que as evidências de inflamação no miocárdio, vistas por RMC, têm relações negativas com o desenvolvimento de disfunção miocárdica e mortalidade (GRANI *et al.* 2017).

No que diz respeito a pessoas diagnosticadas com hipertensão, a probabilidade de hospitalização devido à infecção de SARS-CoV-2 é aumentada em 5%, o que os tornam em uma das principais comorbidades que apresentam quadros graves de fase aguda de COVID-19 (BARANOVA *et al.* 2023). Compreende-se que quadros de pneumonia tem maior probabilidade de estar presente em pacientes hipertensos (ABDALLA; EL-ARABEY; GAI, 2022). Isso permite associar possíveis complicações futuras do sistema cardiopulmonar dentro dessa população. Segundo o artigo de Baranova, Cao e Zhang (2023), os fatores genéticos correlacionam a hipertensão e COVID-19, onde apresenta um efeito causal na hospitalização dos indivíduos. Os principais genes de risco identificados neste estudo foram *ABO*, *CSF2*, *FUT2*, *IZUMO1*, *MAMSTR*, *NPNT*, *RASIP1* e *WNT3*. Esse resultado pode ser promissor para investigações futuras, o que permite associar alterações genéticas e CL no sistema cardiorrespiratório.

EXISTE TRATAMENTO PARA OS SINTOMAS CARDIORRESPIRATÓRIOS DA CL?

Abaixo são descritas algumas recomendações de conduta presentes na literatura para direcionar pacientes com as principais sequelas cardiorrespiratórias da CL.

Dor torácica atípica

Estudo indicou que 21% dos participantes dos recuperados por coronavírus, apresentaram dor torácica prolongada, após 2 meses da infecção por SARS-CoV-2 (AMER HARKY *et al.* 2023).

Não são conhecidos, exatamente, os processos que levam a manifestação prolongada deste sintoma, podendo-se inferir, no momento, a relação dos efeitos danosos da COVID-19 na estrutura do miocárdio como possíveis agentes da causa (ÖZDEMİR *et al.* 2023). BRIGIDO *et al.* (2024), descreve que, se a dor torácica for diagnosticada como decorrente do mecanismo inflamatório de uma costocondrite, é possível de avaliar a utilização de antiinflamatórios não esteróides, por cerca de uma a duas semanas, com associação a níveis controlados, baixos, de colchicina. (ÖZDEMİR *et al.* 2023) apontam que a verificação da dor torácica pode ser auxiliada por meio de RMC.

Dispneia

Avaliando-se a causa da dispneia e, a mesma estando associada a baixa pré-carga, BRIGIDO *et al.* (2024) afirma que, pode ser benéfico, a realização de exercícios aeróbicos e ginástica respiratória, de modo a promover o fortalecimento da respiração diafrágmatica. BRIGIDO *et al.* (2024) acrescentam que, os indivíduos do sexo feminino têm 7 vezes mais possibilidade de manifestar o presente sintoma.

Palpitações

Observa-se que 10% dos indivíduos relatam sentir palpitações, decorridos dois a seis meses de infecção por SARS-CoV-2 (MARTÍNEZ-SALAZAR *et al.* 2022). A gravidade deste sintoma pode requerer a realização de tratamentos especializados, visando o bem-estar do paciente. Para investigar as causas, utiliza-se a técnica de RCM, ecocardiogramas, para que consiga identificar possíveis lesões no miocárdio.

Fadiga

ASTIN *et al.* (2022) diz que a fadiga, desencadeada durante a CL, pode ter sua explicação na disponibilidade anormal de oxigênio nos tecidos, em especial, devido a alterações na funcionalidade vascular, em conjunto à hipercoagulação. Tais anormalidades se associam ao fato da proteína Spike, presente na estrutura viral do SARS-CoV-2, ser ativada pelos fatores de coagulação.

Taquicardia Ortostática Postural

Investiga-se a relação da apresentação da patologia disautonômica da síndrome da Taquicardia Ortostática Postural (POTS) com a manifestação da CL (BRIGIDO *et al.* 2024). Os principais mecanismos fisiopatológicos atribuídos à persistência da Síndrome da Taquicardia Ortostática Postural (POTS) nas sequelas crônicas frequentemente observadas após infecção viral por COVID-19 incluem principalmente hipovolemia, neurotropismo viral, inflamação e autoimunidade.

Falta de ar

O estudo de coorte de DAINES *et al.* (2022) revelou que, dentre os 1.226 participantes hospitalizados (sendo, 37% mulheres, com idade de cerca 59 anos, 22% respirando por ventilação mecânica), 50% alegaram falta de ar, 5 meses após ocorrer a alta hospitalar. Na metanálise de ZHENG *et al.* (2022) foi observado que possíveis tratamentos para reabilitação de pessoas com falta de ar pós-COVID, incluem a realização de exercícios respiratórios. O que vai de encontro a Yong (2021), que expõe tratamentos para sintomas respiratórios prolongados podem estar associados a formulação de reabilitações personalizadas. Dessa forma, exercícios respiratórios e aeróbicos leves podem auxiliar na recuperação de certos pacientes, no entanto, pode não ser a conduta padrão para todos os casos.

CONCLUSÃO

Dentro os sintomas descritos pela OMS, a maioria dos pacientes tende a apresentar falta de ar e fadiga, complicações que afetam o domínio do sistema cardiorrespiratório. As possíveis explicações para tais sintomas parecem estar associadas ao descontrole do reparo tecidual e da rede de combate a inflamação, por meio de cascatas de citocinas ou outros mecanismos desempenhados pelo sistema imunológico que se manifestam de maneira exagerada durante a progressão do quadro. Tendo em vista que o número de relatos de CL no sistema cardiorrespiratório é crescente, esclarecer os mecanismos inerentes à condição pode ser uma saída para um estudo aprofundado em um possível tratamento personalizado. Ademais é importante salientar a importância do corpo clínico no preparo do diagnóstico de CL, frente aos desafios das sequelas nos sistemas pulmonar e respiratório. Portanto, o presente trabalho buscou realizar uma revisão integrada acerca do quadro da CL cujos sintomas abrangem complicações no sistema cardiorrespiratório.

REFERÊNCIAS

- ABDALLA, Mohnad; EL-ARABEY, Amr Ahmed; GAI, Zhongtao. **Hypertension is still a moving target in the context of COVID-19 and post-acute COVID-19 syndrome**. Journal of Medical Virology, v. 95, n. 1, p. e28128, 2022.
- ANCHA BARANOVA; CAO, H.; ZHANG, F. **Causal associations and shared genetics between hypertension and COVID-19**. Journal of Medical Virology, v. 95, n. 4, 2023.
- ANTONOPoulos, Alexios S. et al. **Reciprocal effects of systemic inflammation and brain natriuretic peptide on adiponectin biosynthesis in adipose tissue of patients with ischemic heart disease**. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, v. 34, n. 9, p. 2151-2159, 2014.
- ASANIN, M. et al. **Antioxidant Genetic Variants Modify Echocardiography Indices in Long COVID**. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 12, p. 10234, 1 jan. 2023.
- ASHTON, Ruth et al. **COVID-19 and the long-term cardio-respiratory and metabolic health complications**. Reviews in cardiovascular medicine, v. 23, n. 2, p. 53, 2022.
- ASTIN, Rónan et al. **Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery**. Experimental physiology, v. 108, n. 1, p. 12-27, 2023.
- BESNIER, Florent et al. **Cardiopulmonary rehabilitation in long-COVID-19 patients with persistent breathlessness and fatigue: the COVID-rehab study**. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 19, n. 7, p. 4133, 2022.
- BOREK, I. et al. **The vascular perspective on acute and chronic lung disease**. The Journal of Clinical Investigation, v. 133, n. 16, p. e170502, 2023.
- BRIGIDO, Silvana et al. **Gender cardiology: focus on clinical and pathophysiological peculiarities in women with long COVID syndrome**. Giornale Italiano di Cardiologia (2006), v. 25, n. 1, p. 6-13, 2024.

CAMPOS, Catherine et al. **Long-term effect of COVID-19 on lung imaging and function, cardiorespiratory symptoms, fatigue, exercise capacity, and functional capacity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis.** In: Healthcare. MDPI, 2022. p. 2492.

CASTANARES-ZAPATERO, D. et al. **Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review.** Annals of medicine, v. 54, n. 1, p. 1473-1487, 2022.

CUNHA, M.; FERNANDES, P. A.; RAMOS, M. J. **Estudo das proteases Cat B e L.** Revista de Ciência Elementar, v. 10, n. 1, 2022.

CUPIDO, AJ et al. **Dissecting the IL-6 pathway in cardiometabolic disease: A Mendelian randomization study on both IL6 and IL6R.** British Journal of Clinical Pharmacology, v. 88, n.6, p. 2875-2884, 2021.

DAINES, Luke et al. **Characteristics and risk factors for post-COVID-19 breathlessness after hospitalisation for COVID-19.** ERJ open research, v. 9, n. 1, 2023.

DAVIES, N. G. et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. Nature, v. 593, p. 270–274, 2021.

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

FARAHI, N. et al. **Neutrophil-mediated IL-6 receptor trans-signaling and the risk of chronic obstructive pulmonary disease and asthma.** Human Molecular Genetics, v. 26, n. 8, p. 1584–1596, 2017.

FERREIRA, M. et al. **Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma.** The Lancet, v. 378, n. 9795, p. 1006–1014, 2011.

GRÄNI, C. et al. **Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis.** Journal of the American College of Cardiology, v. 70, n. 16, p. 1964–1976, 2017.

HO, H. T. et al. **Myocardial Damage by SARS-CoV-2: Emerging Mechanisms and Therapies.** Viruses, v. 13, n. 9, p. 1880, 2021.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; PÖHLMANN, S. **A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells.** Molecular Cell, v. 78, n. 4, 2020.

HORTON, W. B.; BARRETT, E. J. **Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease.** Endocrine Reviews, v. 42, n. 1, p. 29–55, 30 out. 2020

HUERNE, Katherine et al. **Epidemiological and clinical perspectives of long COVID syndrome.** American Journal of Medicine Open, v. 9, p. 100033, 2023.

KERZHNER, Oleg et al. **Consistency of inconsistency in long-COVID-19 pain symptoms persistency: A systematic review and meta-analysis.** Pain Practice, v. 24, n. 1, p. 120-159, 2024.

LADISLAV ŠTĚPÁNEK et al. COVID-19 reduces cardiorespiratory fitness even months after a mild to moderate acute phase: a retrospective cohort study. **Infectious diseases**, v. 55, n. 10, p. 684–693, 2023.

LAI, Chih-Cheng et al. **Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection**. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, v. 56, n. 1, p. 1-9, 2023.

LIMA, M. et al. **Unraveling the Possible Routes of SARS-COV-2 Invasion into the Central Nervous System**. Current Treatment Options in Neurology, v. 22, n. 11, 25, 2020.

Liu H, Wang Z, Sun H, Teng T, Li Y, Zhou X, et al. **Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19: Current Understanding and Implications for Antithrombotic Treatment in Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention**. Frontiers in Cardiovascular Medicine, v. 7, p. 599334, 2021

LONDRES, H. D. et al. **Blocking EGFR with nimotuzumab: a novel strategy for COVID-19 treatment**. Immunotherapy, v. 14, n. 7, p. 521–530, 2022.

LORENTE-ROS, Marta et al. **Cardiovascular manifestations of the long COVID syndrome**. Cardiology in Review, p. 10.1097, 2023.

LOW, Russell N.; LOW, Ryan J.; AKRAMI, Athena. **A review of cytokine-based pathophysiology of Long COVID symptoms**. Frontiers in Medicine, v. 10, p. 1011936, 2023.

MARTINEZ-SALAZAR, Berenice et al. **COVID-19 and the vasculature: current aspects and long-term consequences**. Frontiers in cell and developmental biology, v. 10, 2022.

MURALIDAR, S. et al. **The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2**. Biochimie, v. 179, p. 85–100, 2020.

NAEIJE, Robert; CARAVITA, Sergio. **Phenotyping long COVID**. European Respiratory Journal, v. 58, n. 2, 2021.

NIEBAUER, J. H. et al. **Cardiopulmonary Long-Term Sequelae in Patients after Severe COVID-19 Disease**. Journal of Clinical Medicine, v. 12, n. 4, p. 1536, 2023.

OLDANI, Simone et al. **COVID-19 and lung cancer survival: an updated systematic review and meta-analysis**. Cancers, v. 14, n. 22, p. 5706, 2022.

Organização Mundial de Saúde. **OMS emite definição clínica oficial da condição pós-COVID-19**. Disponível em:<https://brasil.un.org/pt-br/150668-oms-emite-defini%C3%A7%C3%A3o-cl%C3%ADnica-oficial-da-condi%C3%A7%C3%A3o-p%C3%B3s-covid-19>. Acesso em: 07 Fev. 2024

ØSTERGAARD, Leif. **SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation**. Physiological reports, v. 9, n. 3, p. e14726, 2021.

OZIERANSKI, K. et al. **Clinically Suspected Myocarditis in the Course of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus-2 Infection: Fact or Fiction?** Journal of Cardiac Failure, v. 27, n. 1, p. 92–96, jan. 2021.

PERUMAL, Rubeshan et al. **Long COVID: a review and proposed visualization of the complexity of long COVID.** Frontiers in Immunology, v. 14, p. 1117464, 2023.

PHILIP, Bejoy et al. **COVID-19 and its long-term impact on the cardiovascular system.** Expert Review of Cardiovascular Therapy, v. 21, n. 3, p. 211-218, 2023.

RAJPAL, S. et al. **Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection.** JAMA Cardiology, 11 set. 2020.

RAMAN, B. et al. **Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus.** European Heart Journal, v. 43, n. 11, 18 fev. 2022.

RAY, K. et al. **Cross-talk between EGFR and IL-6 drives oncogenic signaling and offers therapeutic opportunities in cancer.** Cytokine & Growth Factor Reviews, v. 41, p. 18–27, jun. 2018.

RUSSELL, C. D.; LONE, N. I.; BAILLIE, J. K. **Comorbidities, multimorbidity and COVID-19.** Nature Medicine, v. 29, n. 2, p. 334–343, 1 fev. 2023.

SAAVEDRA, D. et al. **Immune, inflammatory and prothrombotic parameters in COVID-19 patients treated with an anti EGFR antibody.** Immunology Letters, v. 251-252, p. 1–8, 1 dez. 2022.

SAKAMOTO, A. et al. **ECA2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) and TMPRSS2 (Transmembrane Serine Protease 2) Expression and Localization of SARS-CoV-2 Infection in the Human Heart.** Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, v. 22, n.41, p. 542–544, 2020.

SHERIF, Zaki A. et al. **Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC).** Elife, v. 12, p. e86002, 2023.

SZABO, Sandor et al. **What is really ‘Long COVID’?.** Inflammopharmacology, v. 31, n. 2, p. 551-557, 2023.

TAPIAS FILHO, Antonio Haddad et al. **Troponina I por percentil 99 da definição universal de infarto do miocárdio versus ponto de corte de melhor acurácia em síndromes coronárias agudas.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 118, p. 1006-1015, 2022.

UDOMSINPRASERT, Wanvisa et al. **Host genetic polymorphisms involved in long-term symptoms of COVID-19.** Emerging Microbes & Infections, v. 12, n. 2, p. 2239952, 2023.

WAGNER, J. U. G. et al. **Increased susceptibility of human endothelial cells to infections by SARS-CoV-2 variants.** Basic Research in Cardiology, v. 116, n. 1, 5 jul. 2021.

WANG, J. et al. **Age-Related Clinical Characteristics, Inflammatory Features, Phenotypes, and Treatment Response in Asthma.** The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, v. 11, n. 1, p. 210-219.e3, 1 jan. 2023.

WENDISCH, D. et al. **SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis.** Cell, v. 184, n. 26, p. 6243-6261.e27, dez. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021.** World Health Organization, 2021.

XIONG, Qiutang et al. **Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study.** Clinical microbiology and infection, v. 27, n. 1, p. 89-95, 2021.

XU, Suo-wen; ILYAS, Iqra; WENG, Jian-ping. **Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies.** Acta Pharmacologica Sinica, v. 44, n. 4, p. 695-709, 2023.

YAMATO, Masanori; KATAOKA, Yosky. **Fatigue sensation following peripheral viral infection is triggered by neuroinflammation: who will answer these questions?.** Neural Regeneration Research, v. 10, n. 2, p. 203, 2015.

YANG, J.; CHEN, T.; ZHOU, Y. **Mediators of SARS-CoV-2 entry are preferentially enriched in cardiomyocytes.** Hereditas, v. 158, n. 1, 4 jan. 2021.

YE, Qing; WANG, Bili; MAO, Jianhua. **The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19.** Journal of infection, v. 80, n. 6, p. 607-613, 2020.

YONG, Shin Jie. **Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments.** Infectious diseases, v. 53, n. 10, p. 737-754, 2021.

ZANINI, Giada et al. **Vascular “long COVID”: a new vessel disease?.** Angiology, v. 75, n. 1, p. 8-14, 2024.

ZHAO, Yongzhong et al. **Molecular and genetic inflammation networks in major human diseases.** Molecular BioSystems, v. 12, n. 8, p. 2318-2341, 2016.

ZHENG, Bang et al. **Prevalence, risk factors and treatments for post-COVID-19 breathlessness: a systematic review and meta-analysis.** European Respiratory Review, v. 31, n. 166, 2022.

CAPÍTULO 6

OS EFEITOS DA CL EM OUTROS SISTEMAS CORPORAIS

Data de aceite: 01/03/2024

Giulia Maria Giacinti

Universidade Federal do Espírito Santo

Aléxia Stefani Siqueira Zetum

Universidade Federal do Espírito Santo

Flávio dos Santos Alvarenga

Universidade Federal do Espírito Santo

Yasmin Moreto Guaitolini

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

pode afetar órgãos de outros sistemas do corpo humano, ainda que de forma menos significativa, deve ser averiguada, visando um direcionamento eficaz para a promoção do bem-estar dos indivíduos afetados.

O quadro de CL parece responder às consequências oriundas da infecção por COVID-19. O sistema renal/ urinário é um potencial alvo das respostas imunológicas anômalas. Por exemplo, estudos de revisão alertam para a relação existente entre quadros de Insuficiência Renal Aguda (IRA) associada ao quadro inflamatório da COVID-19, comprometimento que está em concordância com os casos em que há Lesão Renal Aguda (LRA) durante a fase de infecção inicial (MATSUMOTO; PROWLE, 2022; Z KEMEC; F AKGUL 2023).

Correlações da CL com o sistema gastrointestinal também se apresentam bem documentadas, especialmente, quando se leva em consideração que o SARS-CoV-2 pode afetar a microbiota intestinal (FREEDBERG; CHANG, 2022).

INTRODUÇÃO

Durante o decorrer deste livro, foi discutido como a CL afeta os sistemas neurais e cardiorrespiratórios. Entretanto, a observância de que a sintomatologia da CL

Não obstante, são relevantes as pesquisas que delineiam a combinação entre a CL e o comprometimento da fisiologia do sistema musculoesquelético. Esses estudos descrevem as possíveis origens da intolerância ao exercício, fraqueza muscular e outros sintomas (SOARES *et al.* 2022).

Dada a complexidade multissistêmica das consequências da infecção por COVID-19, o capítulo 6 apresenta uma análise abrangente dos sintomas renais, gastrointestinais e musculoesqueléticas observados na CL. Para este propósito, foram reunidos artigos que relatam casos de pacientes, além de revisões sistemáticas, a fim de fomentar a discussão desses sintomas.

SINTOMAS DA CL QUE AFETAM O SISTEMA RENAL/URINÁRIO

Dentre as estruturas e sistemas extrapulmonares, os rins são apontados como um dos órgãos com maior probabilidade de serem acometidos durante a infecção por SARS-CoV-2, podendo levar a uma perda funcional-fisiológica, (Z KEMEC; F AKGUL 2023). Isso porque, durante o período crítico, quadros em que ocorre o agravamento da Doença Renal Crônica (DRC) e LRA associados a internações, têm sido relatados na literatura como causadores de altas taxas de mortalidade e morbidade (COPUR *et al.* 2022).

O fato de os rins serem um potencial alvo de ancoragem do coronavírus está diretamente relacionado ao seu mecanismo de invasão celular, que foi bem descrito no capítulo 3. Em concordância, observa-se a presença de receptores ECA e protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) -alvos do coronavírus-, principalmente, nas células epiteliais dos túbulos proximais e ductos coletores. Não obstante, deve-se ressaltar que também se documenta a relação do receptor CD147 -ricamente presente na estrutura celular epitelial dos tubulares proximais-, como uma potencial via não convencional de entrada do vírus no corpo do hospedeiro humano (COPUR *et al.* 2022).

Na análise de revisão de Afrisham *et al.* (2022), delimitou-se que a infecção por COVID-19 é capaz de provocar uma redução de ECA2, de modo a influenciar negativamente a degradação do receptor B1 de bradicinina, (des-Arg9-BK) nos rins. Consequentemente, pode desencadear processos inflamatórios, trombóticos, bem como fibrose e necrose.

Os sintomas da CL que englobam o sistema renal mais descritos na literatura, são: Hematuria, condição em que há presença de urina no sangue; Necrose Tubular Aguda (NTA), que acomete indivíduos hospitalizados e, muitas vezes antecede a LRA; Extravasamento de Proteínas da Cápsula de Bowman; Alterações hemodinâmicas; Glomerulopatia colapsante (GC), um tipo de lesão glomerular; Comprometimento mitocondrial; Desequilíbrio eletrolítico e LRA (AFRISHAM *et al.* 2022; AHMADIAN *et al.* 2020).

Bowe *et al.* (2021) analisou pacientes recuperados da infecção por COVID-19 que desenvolveram complicações renais subsequentes. Neste estudo, observou-se o acometimento acentuado na coorte de recuperados de 30 dias de COVID-19. Os indivíduos

manifestaram maiores taxas de risco para o desenvolvimento de LRA, declínio da Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe), Doença Renal Crônica Terminal (DRCT), Eventos Renais Adversos Maiores (MAKE) e declínio longitudinal mais acentuado na TFGe. Nesse sentido, apesar do critério estabelecido pela OMS para classificar os indivíduos com CL, estudos como o citado apontam que há comprometimentos significativos, ainda que por um curto período de tempo após a infecção.

Em oposição, através de um estudo retrospectivo com 1.008 pacientes positivo para COVID-19, Z KEMEC e F AKGUL (2023) investigaram se o acometimento DRC poderia também se desenvolver após 6 meses em indivíduos que foram internados e que, durante o quadro de infecção aguda por COVID-19, não apresentaram lesão renal. De acordo com a pesquisa, não foi possível afirmar que esses pacientes acometidos pela COVID-19 desenvolveram comprometimento renal. Apesar disso, COPUR *et al.* (2022) descrevem que foram encontradas na literatura evidências bem documentadas acerca de indivíduos que não apresentaram LRA na fase crítica, mas desenvolveram um declínio na função renal após um período de 6 a 12 meses. Dessa maneira, pode-se inferir que a compreensão sobre tais quadros parece incerta.

Estudos de coorte retrospectivo multicêntrico, realizados em pacientes hospitalizados, sugerem que o desenvolvimento de LRA durante a infecção por COVID-19 foi decisivo, tanto em termos de internações hospitalares, como em tempo de internação, risco de apresentar o quadro de tempestades de citocinas (ver cap. 3) e maior risco de mortalidade (KANBAY *et al.* 2021). AHMADIAN *et al.* (2020) pondera que a LRA, associada à infecção por SARS CoV-2 pode ter sua decorrência explicada por respostas imunológicas anormais, como a tempestade de citocinas, síndrome de ativação de macrófagos e linfopenia (ver capítulo 3).

Tendo em vista que a COVID-19 influencia, diretamente, na fisiologia da ECA2, deve-se averiguar que essa relação é especialmente prejudicial ao equilíbrio do SRAA (ver capítulo 3). Nesse sentido, deve-se ponderar que os acometimentos decorrentes da infecção por COVID-19 podem ser oriundos diretos da infecção local de podócitos renais e células tubulares proximais, mas também podem ser gerados por alterações relacionadas à via da ECA2 (AHMADIAN *et al.* 2020).

Através da análise de um estudo de revisão, COPUR *et al.* (2022) enfatizam que o entendimento adequado de como ocorre o envolvimento renal na infecção por SARS CoV-2 necessita do acompanhamento padronizado dos pacientes, com avaliações através

“...de biópsia, análise da urina, medição de creatinina sérica e cistatina C, taxa de filtração glomerular medida diretamente e avaliação da função tubular através de β 2 urinário - medições de microglobulina.” COPUR *et al.* (2022)

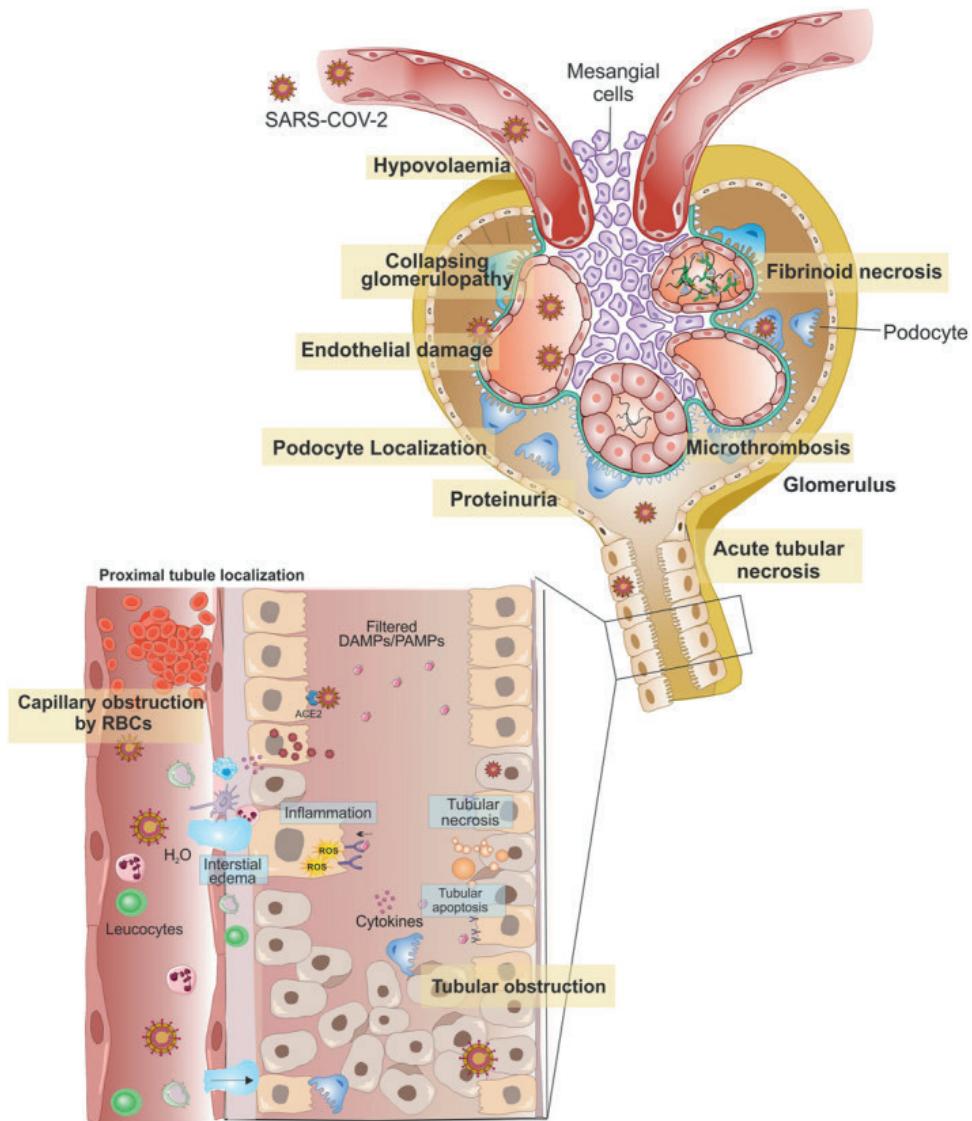


Figura 1: A infecção direta do SARS-CoV-2 nas estruturas tubulares renais e podócitos explica os casos em que pacientes desenvolvem IRA durante a fase inicial da COVID-19.

Fonte: (AHMADIAN *et al.* 2020).

SINTOMAS DA CL QUE AFETAM O SISTEMA GASTROINTESTINAL

No estudo de revisão conduzido pela equipe de Andrade *et al.* (2021), foram examinados indivíduos impactados pela COVID-19. O estudo destacou que sintomas como dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, anorexia, falta de apetite e constipação foram os mais comumente relatados. Tais sintomas indicam a capacidade do SARS-CoV-2 de ocasionar alterações fisiológicas no trato gastrointestinal (HAN *et al.* 2020; PAN *et al.*

2020). O dano intestinal provocado pela infecção pelo SARS-CoV-2 foi documentado por meio de procedimentos de autópsia e biópsia, os quais revelaram a ocorrência de dilatação segmentar e estenose alternadas no intestino delgado de um paciente com COVID-19 (LIU *et al.* 2020).

A presença de sintomas gastrointestinais não só sinaliza inflamação ou danos ao intestino, mas também a perda da integridade da barreira intestinal e da alteração da microbiota. Esses eventos provocam a ativação de células imunes tanto inatas quanto adaptativas e desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias na corrente sanguínea. Esse processo subsequente pode iniciar um estado inflamatório sistêmico (GOLONKA *et al.* 2020). Em conjunto, essa inflamação coordenada tem potencial de desencadear uma resposta imunológica que, em certas circunstâncias, ocasiona danos mais acentuados do que a própria ação viral (VILLAPOL, 2020).

A elevada expressão de ECA2 no trato intestinal confere uma considerável suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 no intestino delgado e no cólon (CARFI *et al.* 2020). Na pesquisa conduzida por Xiao *et al.* (2020) foi realizada uma endoscopia gastrointestinal em um paciente com COVID-19, que mostrou evidentes danos à mucosa esofágica. Outrossim, o exame histológico revelou uma infiltração de plasmócitos e linfócitos na lâmina própria do estômago, duodeno e reto. Esses resultados sugerem que a infecção viral pode desencadear uma resposta inflamatória no intestino (LIANG *et al.* 2020; XIAO *et al.* 2020). Adicionalmente, observou-se um aumento da calprotectina fecal, um biomarcador fecal indicativo de inflamação intestinal, expressado pelos neutrófilos granulócitos. Essa elevação foi acompanhada por uma resposta sistêmica de IL-6. (EFFENBERGER *et al.* 2020).

Um estudo de Zhang *et al.* (2020) destacou que a expressão mais frequente de ECA2 ocorre no íleo e no cólon, em comparação com o pulmão, especialmente nos enterócitos absorтивos dessas regiões. Essa descoberta oferece uma explicação potencial para a diarreia frequentemente observada em pacientes com COVID-19 (ZHANG *et al.* 2020). Estudos com organóides intestinais humanos, os chamados “mini-intestinos”, destacaram a replicação vigorosa do SARS-CoV-2 nos enterócitos, que resultou na produção de partículas virais infecciosas no intestino. Além disso, a entrada direta do vírus causou danos às células endoteliais e ativou vias inflamatórias e pró-trombóticas em diversos órgãos, incluindo intestino delgado (ACKERMANN *et al.* 2020; GUPTA *et al.* 2020; LAMERS *et al.* 2020).

Uma outra explicação proposta para a patogênese intestinal da COVID-19 envolve a interferência do SARS-CoV-2 na absorção do triptofano, dado que esse processo requer a presença de ECA2 intestinal para regular a expressão de transportadores neutros de aminoácidos. A possível interferência viral nesse mecanismo molecular pode resultar em uma absorção comprometida do triptofano e susceptibilidade à inflamação no trato gastrointestinal (MA; CONG; ZHANG, 2020). E, embora sejam necessários mais estudos, a

identificação de disbiose microbiana intestinal em alguns pacientes com COVID-19 enfatiza a relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e as mudanças na composição da microbiota (XU *et al.* 2020).

Em casos de COVID-19 leve a moderada, a detecção persistente do RNA fecal do SARS-CoV-2 10 meses após o diagnóstico, foi associada positivamente a condições gastrointestinais em casos de CL, conforme demonstrado por Natarajan *et al.* (2022). Essa correlação foi corroborada por estudos adicionais, incluindo Zollner *et al.* (2022) e Upadhyay *et al.* (2023). Vale ressaltar que, a presença de sintomas digestivos, em particular a ocorrência de diarreia durante a fase aguda da infecção, está associada a uma maior probabilidade de detecção positiva do RNA viral nas fezes, além de estar relacionada a uma carga viral mais elevada de RNA do SARS-CoV-2 (CHEUNG *et al.* 2020). Inclusive, a presença do vírus nas fezes é **notável** e afetou quase metade (48,1%) dos pacientes com COVID-19, sendo especialmente relevante se considerarmos que 70,3% dos pacientes com amostras respiratórias negativas apresentam amostras fecais positivas para SARS-CoV-2 (DHAR E MOHANTY, 2020; PAN *et al.* 2020; XIAO *et al.* 2020).

Grande parte dos estudos que exploram as sequelas gastrointestinais após a infecção por SARS-CoV-2 focam em indivíduos hospitalizados, com um seguimento de curta duração, geralmente de alguns meses, e uma restrição na gama de resultados relacionados ao trato gastrointestinal (AYOUBKHANI *et al.* 2021; DAUGHERTY *et al.* 2021; GHOSHAL *et al.* 2022; HUANG *et al.* 2021). Nos estudos de Weng *et al.* (2021), pacientes com CL acompanhados por 90 dias apresentaram perda de apetite (24%), náusea (18%), refluxo ácido (18%), diarreia (15%) e distensão abdominal (14%), com menos de 10% relatando arrotos, vômitos e fezes com sangue. Esses sintomas podem surgir após um período específico ou mesmo meses após a infecção inicial. Nesse cenário, observou-se uma relação entre a CL e a microbiota do trato alimentar.

A microbiota intestinal constitui um ecossistema diversificado de microrganismos, tais como bactérias, fungos, protozoários e vírus, que residem no trato gastrointestinal dos mamíferos (BARKO *et al.* 2018). Novas evidências sublinham a relevância do microbioma intestinal na CL, com destaque para a disbiose intestinal, caracterizada por uma perturbação no equilíbrio microbiano. Essa disbiose foi identificada em alguns indivíduos, e indica uma possível correlação entre as mudanças no microbioma e a persistência dos sintomas de longo prazo associados à COVID-19 (LIU *et al.* 2022).

Diferentes estudos sugerem que as mudanças no microbioma oral e intestinal podem permanecer mesmo após a recuperação (Figura 2) (ZHANG *et al.* 2022; PAINÉ *et al.* 2022). Resultados de um estudo anterior sobre a COVID-19 relataram variações na microbiota de indivíduos com a doença. Alterações em *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, *Roseburia* e *Bifidobacterium* foram identificados no intestino e, *Leptotrichia*, *Streptococcus* e *Actinobacillus* na cavidade oral (ZHANG *et al.* 2022; PAINÉ *et al.* 2022).

Ao analisar a composição da microbiota intestinal em diferentes fases da COVID-19, os pesquisadores observaram que a presença reduzida de bactérias benéficas persiste mesmo após a eliminação do SARS-CoV-2 e a resolução dos sintomas respiratórios (Figura 1). Apesar do aumento gradual durante a recuperação, a abundância total da flora permanece inferior à observada em indivíduos saudáveis. Isso pode contribuir para o desenvolvimento de complicações gastrointestinais persistentes até 30 dias após a eliminação do vírus (ZUO *et al.* 2020; YEOH *et al.* 2021).

Nos estudos de Cheng *et al.* 2022, os indivíduos afetados exibiram um aumento de espécies patogênicas oportunistas, como *Bacteroides*, *Corynebacterium* e *Streptococcus*, em comparação aos controles saudáveis. Paralelamente, a presença reduzida de bactérias produtoras de butirato, reconhecidas por suas propriedades anti-inflamatórias - como *Dialister*, *Faecalibacterium*, *Lachnospira* e *Ruminococcus* - foi observada nos pacientes com COVID-19. Alterações envolvendo principalmente *Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides vulgatus* e *Faecalibacterium prausnitzii* no intestino, e *Leptotrichia*, *Prevotella* e *Fusobacterium* na cavidade oral também foram observadas (GAO *et al.* 2021; LIU *et al.* 2022; YEAH *et al.* 2021; ZUO *et al.* 2020).

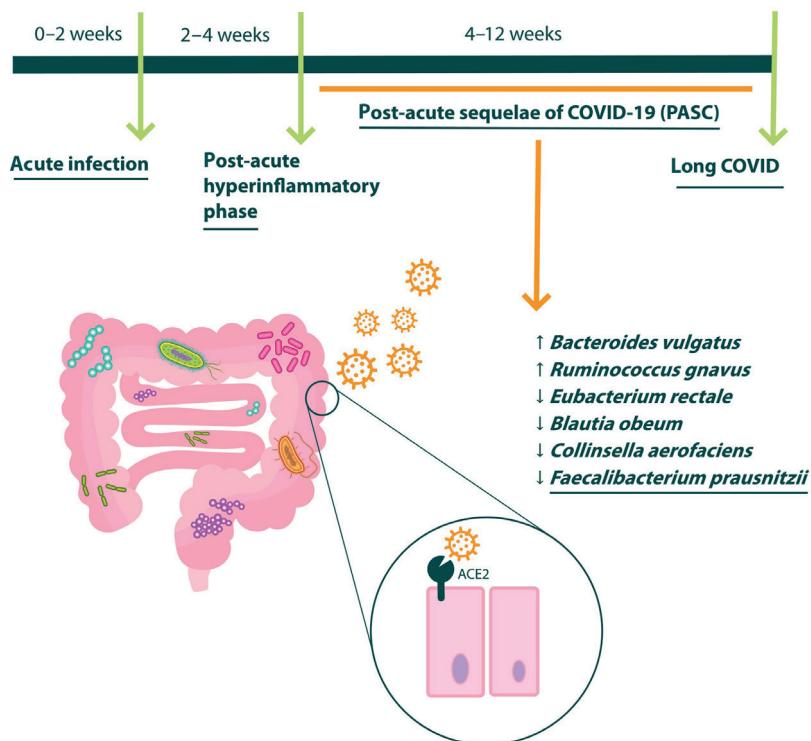


Figura 2: Por meio de sequenciamento metagenômico *shotgun*, uma recente investigação revelou que a composição do microbioma intestinal em pacientes com CL estava enriquecida com espécies de bactérias como *Bacteroides vulgatus* e *Ruminococcus gnavus*, enquanto apresentava uma diminuição de *E. rectale*, *Blautia obeum*, *C. aerofaciens* e *F. prausnitzii* seis meses após a hospitalização

Fonte: LIU *et al.* 2022; MASIR; SHIRVALILOO, 2022.

A disbiose na microbiota intestinal provoca modificações nos perfis metabólicos do intestino. Por exemplo, o aumento da abundância de *Blautia*, *Dorea*, *Parabacteroides* e *Streptococcus* resultou na regulação positiva de moléculas lipídicas importantes para a replicação e disseminação viral (YAN *et al.* 2019). Por fim, a redução da diversidade microbiana esteve associada a um mau prognóstico em pacientes com COVID-19 (YAN *et al.* 2019). Outrossim, Junior *et al.* 2022 salientam que o uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia também favoreceu o desbalanço de bactérias, em particular de *Bifidobacterium* e *Akkermansia*.

Zhang *et al.* 2023 conduziram uma investigação prospectiva de acompanhamento com o objetivo de avaliar os sintomas de longo prazo e os índices clínicos de pacientes recuperados um ano após sua alta. Os autores identificaram uma redução das bactérias comensais benéficas em indivíduos recuperados - *Eubacterium_hallii*, *Subdoligranulum*, *Ruminococcus*, *Dorea*, *Coprococcus* e *Eubacterium_ventriosum_group*. Essas bactérias são conhecidas por serem produtoras de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (SCFAs). Esses SCFAs estão envolvidos na regulação do sistema imunológico e podem influenciar condições pulmonares, através do eixo intestino-pulmão, e psiquiátricas, resultado do desequilíbrio do eixo intestino-cérebro (RATAJCZAK *et al.* 2019; SUBLETTE *et al.* 2021; TIAN *et al.* 2019).

Tais condições ocorrem devido a importância dos SCFAs na manutenção da barreira intestinal. Para que ela esteja saudável é preciso que haja um equilíbrio entre os SCFAs e as demais bactérias intestinais. Quando ocorre disbiose devido a uma inflamação crônica, a permeabilidade da barreira intestinal é comprometida, permitindo a translocação de muitas bactérias para o lúmen intestinal. Isso resulta em uma elevação na taxa de mediadores imunológicos. Esse desequilíbrio pode ativar o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), o que, por sua vez, levará a um aumento na taxa de cortisol, conhecido como o hormônio do estresse (SIMPSON *et al.* 2020).

Gut virome

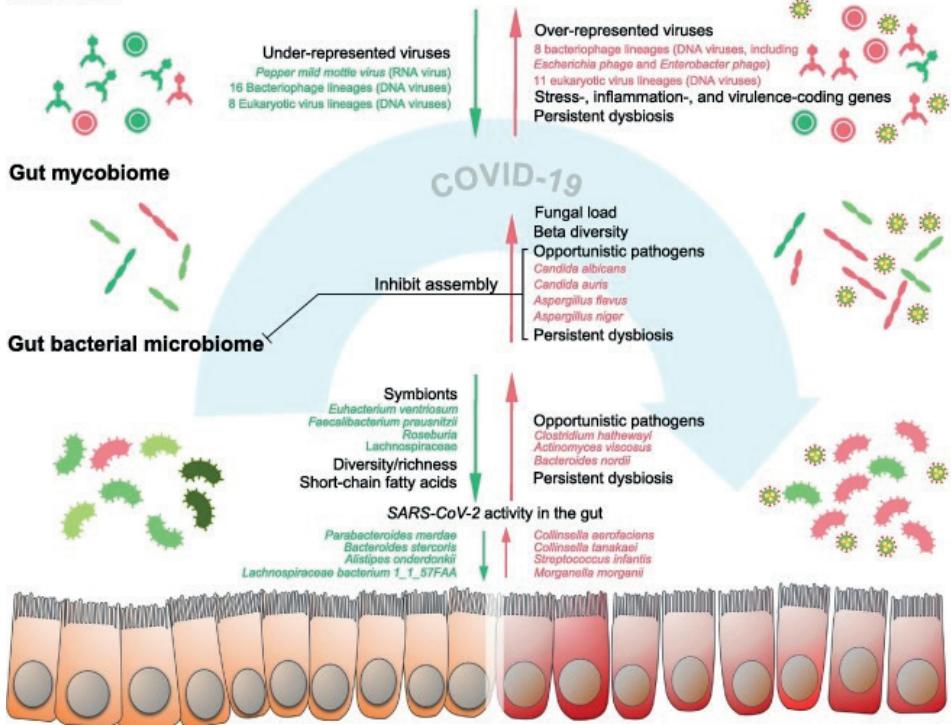


Figura 3: A infecção por SARS-CoV-2 gera repercussões importantes na microbiota intestinal e pode desencadear uma potencial tempestade de citocinas e aumentar a suscetibilidade a infecções secundárias por patógenos. As características do microbioma bacteriano intestinal durante a COVID-19 revelam uma acentuada redução na diversidade e riqueza, persistindo a disbiose mesmo após a resolução da doença. No microbioma associado à COVID-19, destaca-se um aumento na carga fúngica fecal e isso pode indicar a instabilidade ao longo do tempo e alterações persistentes pós-recuperação. A presença de infectividade do SARS-CoV-2 no intestino contribui para a eliminação tardia do vírus, mantendo a disbiose no viroma intestinal após a recuperação.

Fonte: ZUO *et al.* 2021

Um acompanhamento de seis meses conduzido por Liu *et al.* (2022) evidenciou diferenças notáveis na composição da microbiota intestinal entre pacientes com CL e aqueles sem a síndrome. A microbiota dos pacientes sem CL assemelhou-se à dos controles saudáveis, ao passo que a dos pacientes com CL apresentou distinções significativas ao completar seis meses. Adicionalmente, os pacientes com CL demonstraram uma diminuição na diversidade e riqueza bacteriana em relação aos indivíduos saudáveis.

Atualmente, diversos estudos apontam para o uso probióticos para aprimorar a saúde intestinal e o fortalecimento da função imunológica (SUEZ *et al.* 2019). No contexto da COVID-19, esses efeitos são especialmente promissores na recuperação da infecção (ZHAO *et al.* 2022). Lau *et al.* 2023 realizaram um estudo duplo-cego randomizado em pacientes com CL por 6 meses. Os autores utilizaram o SIM01 - formulação composta por cepas selecionadas de *Bifidobacterium* e prebióticos específicos -. O desfecho inicial

indicou uma melhora nos sintomas persistentes, não apenas gastrointestinais, mas também nas sequelas referentes a outros órgãos.

Hilpert e Mikut (2021) postularam que alterações de longo prazo na microbiota intestinal podem impulsionar ou contribuir para alguns sintomas vistos na CL, particularmente fadiga, dor nas articulações e diarréia. No entanto, fica evidente a necessidade de mais investigações para aprofundar a possível ligação entre o microbioma intestinal e a CL. Se tal relação for identificada, intervenções na alimentação, incluindo o uso de prebióticos e probióticos podem ser consideradas como parte integrante do plano terapêutico.

SINTOMAS DA CL QUE AFETAM O SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

Uma tendência também observada nos artigos científicos produzidos durante a pandemia de COVID-19 foi em relação ao acometimento do sistema musculoesquelético. A partir de análises dos quadros descritos, foi possível verificar que múltiplos fatores corroboram para os prejuízos musculoesqueléticos, particularmente quadros de internações prolongadas com ventilação mecânica (DISSER *et al.* 2020). Dessa forma, nota-se que as manifestações musculoesqueléticas estão descritas tanto durante a fase aguda de infecção, quanto nos pacientes com CL (SOARES *et al.* 2022).

No estudo observacional prospectivo de Van Den Borst *et al.* (2020) para análise de pacientes recuperados de COVID-19 após 3 meses da infecção, dos 124 pacientes submetidos a análises de confinamento durante o exercício, 22% desempenharam capacidade de exercício reduzida e 19% apresentaram baixo Índice de Massa Livre de Gordura (IMLG). Esses sintomas refletem diretamente aspectos como a Qualidade de Vida (QV), a qual também foi especulada e foi considerada ruim em 72% dos indivíduos avaliados. Ademais, os autores da pesquisa também documentaram que 64% dos investigados apresentaram comprometimento funcional, enquanto 69% manifestaram fadiga (VAN DEN BORST *et al.* 2020).

Discute-se na literatura que o descondicionamento muscular é outro fator a ser considerado no estudo dos pacientes com CL. Isso porque, os indivíduos que passaram por estados muito debilitantes, como os que tiveram o agravante do uso da ventilação mecânica, são os mais propensos a diminuir o uso muscular, o que ocasiona a ocorrência de atrofiamentos. Essas situações desencadeiam alterações nas propriedades contráteis dos músculos e prejudicam o metabolismo corpóreo (SOARES *et al.* 2022).

Com a finalidade de estudar os acometidos pela CL portadores de sequelas no sistema musculoesquelético, pode-se observar através da literatura que são utilizados métodos que objetivam o cálculo das medidas de função pulmonar, tomografia computadorizada e raios X. Também pode-se estimar o condicionamento físico por meio dos testes de caminhada e medições de massa corpórea, conforme feito por VAN DEN BORST *et al.* (2020).

Atualmente, o tratamento para indivíduos com essas sequelas da CL ainda é obscuro. Entretanto, é importante ponderar que, ensaios clínicos randomizados, como os de MCNARRY *et al.* (2022), apontam para os benefícios de se utilizar treinamentos condicionantes físicos, focando na melhoria da eficiência inspiratória muscular.

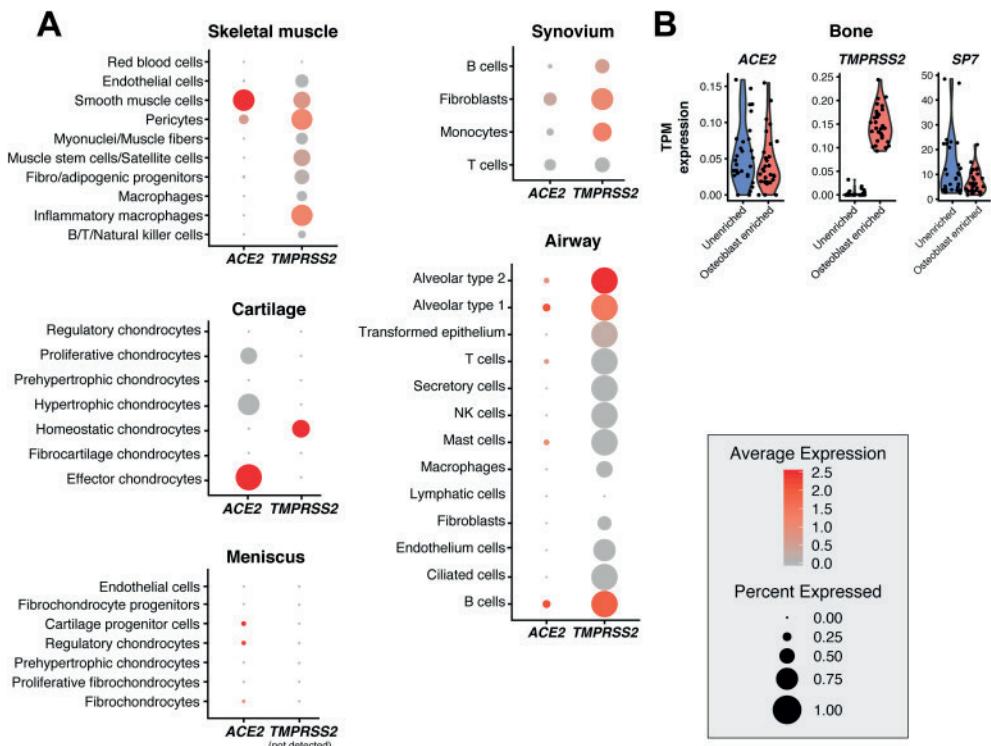


Figura 4: Dados obtidos pelo sequenciamento de RNA unicelular demonstrando o percentual de expressão gênica de *ECA2* e *TMPRSS2* em cada uma das estruturas celulares do sistema musculoesquelético.

Fonte: DISSER et al. 2020.

CONCLUSÃO

Diante do cenário exposto, pondera-se que a avaliação do amplo espectro de sintomas da CL passa pela investigação minuciosa das origens desses sintomas. As sequelas extrapulmonares, ainda que menos relatadas, são cruciais para o entendimento de como a COVID-19 afetou os infectados. Acometimentos renais, distúrbios intestinais e descondicionamento físico são algumas dessas sequelas que ultrapassam o domínio trato respiratório. Investiga-se a maneira correta de se padronizar os estudos, assim como os possíveis tratamentos. Dessa forma, é imprescindível a realização de uma investigação profunda das causas da CL, a fim de que se possa propor tratamentos mais assertivos aos sintomas a ela associados.

REFERÊNCIAS

- ACKERMANN, Maximilian et al. **Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19.** New England Journal of Medicine, v. 383, n. 2, p. 120-128, 2020.
- AFRISHAM, Reza et al. **Renal, cardiac, neurological, cutaneous and coagulopathic long-term manifestations of COVID-19 after recovery; A review.** Epidemiology & Infection, v. 150, p. e208, 2022.
- AHMADIAN, Elham et al. **Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms.** Reviews in medical virology, v. 31, n. 3, p. e2176, 2021.
- ATARASHI, Koji et al. **Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation.** Science, v. 358, n. 6361, p. 359-365, 2017.
- AYOUBKHANI, Daniel et al. **Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study.** BMJ, v. 372, 2021.
- BOWE, Benjamin et al. **Kidney outcomes in long COVID.** Journal of the American Society of Nephrology, v. 32, n. 11, p. 2851-2862, 2021.
- CARFI, Angelo et al. **Persistent symptoms in patients after acute COVID-19.** Jama, v. 324, n. 6, p. 603-605, 2020.
- CHEUNG, Ka Shing et al. **Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis.** Gastroenterology, v. 159, n. 1, p. 81-95, 2020.
- COPUR, Sidar et al. **Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know?.** Journal of nephrology, v. 35, n. 3, p. 795-805, 2022.
- DAUGHERTY, Sarah E. et al. **Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study.** BMJ, v. 373, n. 1098, 2021.
- DHAR, Debojyoti; MOHANTY, Abhishek. **Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications.** Virus research, v. 285, p. 198018, 2020.
- DISSER, Nathaniel P. et al. **Musculoskeletal consequences of COVID-19.** The Journal of bone and joint surgery. American volume, v. 102, n. 14, p. 1197, 2020.
- FERREIRA-JUNIOR, Alexandre Soares et al. **Detection of intestinal dysbiosis in post-COVID-19 patients one to eight months after acute disease resolution.** International journal of environmental research and public health, v. 19, n. 16, p. 10189, 2022.
- FREEDBERG, Daniel E.; CHANG, Lin. **Gastrointestinal symptoms in COVID-19: the long and the short of it.** Current Opinion in Gastroenterology, v. 38, n. 6, p. 555-561, 2022.
- GAO, Ming et al. **Characterization of the human oropharyngeal microbiomes in SARS-CoV-2 infection and recovery patients.** Advanced Science, v. 8, n. 20, p. 2102785, 2021.

GHOSHAL, Uday C. et al. **Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case–control study.** Journal of gastroenterology and hepatology, v. 37, n. 3, p. 489-498, 2022.

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

HAN, Chaoqun et al. **Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes.** The American journal of gastroenterology, v. 115, n. 6, p. 916-923, 2020.

HUANG, Chaolin et al. **Consecuencias a los 6 meses de COVID-19 en pacientes dados de alta del hospital: un estudio de cohorte.** The lancet, v. 397, p. 01-04, 2021.

KANBAY, Mehmet et al. **Acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients.** International urology and nephrology, v. 54, n. 5, p. 1097-1104, 2022.

LAMERS, Mart M. et al. **SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes.** Science, v. 369, n. 6499, p. 50-54, 2020.

LIU, Qin et al. **Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome.** Gut, v. 71, n. 3, p. 544-552, 2022.

MA, Chunxiang; CONG, Yingzi; ZHANG, Hu. **COVID-19 and the digestive system.** The American journal of gastroenterology, v. 115, n. 7, p. 1003-1006, 2020.

MATSUMOTO, Kenji; PROWLE, John R. **COVID-19-associated AKI.** Current Opinion in Critical Care, v. 28, n. 6, p. 630, 2022.

MCNARRY, Melitta A. et al. **Inspiratory muscle training enhances recovery post-COVID-19: a randomised controlled trial.** European Respiratory Journal, v. 60, n. 4, 2022.

NATARAJAN, Aravind et al. **Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection.** Med, v. 3, n. 6, p. 371-387. e9, 2022.

PAINÉ, Suman Kalyan et al. **Temporal dynamics of oropharyngeal microbiome among SARS-CoV-2 patients reveals continued dysbiosis even after Viral Clearance.** NPJ Biofilms and Microbiomes, v. 8, n. 1, p. 67, 2022.

PAN, Lei et al. **Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study.** The American journal of gastroenterology, v. 115, n. 5, p. 766-773, 2020.

SILVA ANDRADE, Bruno et al. **Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms.** Viruses, v. 13, n. 4, p. 700, 2021.

SIMPSON, Carra A. et al. **The gut microbiota in anxiety and depression—A systematic review.** Clinical psychology review, v. 83, p. 101943, 2021.

SOARES, Madu N. et al. **Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19**. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle, v. 13, n. 1, p. 11-22, 2022.

UPADHYAY, Vaibhav et al. **Mild SARS-CoV-2 infection results in long-lasting microbiota instability**. mBio, v. 14, n. 4, p. e00889-23, 2023.

VAN DEN BORST, Bram et al. **Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. Clinical Infectious Diseases, v. 73, n. 5, p. e1089-e1098, 2021.

WEICHENG, Liang; ZHIJIE, Feng; SHITAO, Rao. Xiao C, Xue X, Lin Z, et al. **Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus**. Gut, v. 69, p. 1141-3, 2020.

WENG, Jingrong et al. **Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19**. The lancet Gastroenterology & hepatology, v. 6, n. 5, p. 344-346, 2021.

XIAO, Fei et al. **Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2**. Gastroenterology, v. 158, n. 6, p. 1831-1833. e3, 2020.

XU, Kaijin et al. **Management of COVID-19: the Zhejiang experience**. Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Zhejiang University. Medical sciences, v. 49, n. 2, p. 147-157, 2020.

YEOH, Yun Kit et al. **Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19**. Gut, v. 70, n. 4, p. 698-706, 2021.

Z KEMEC; F AKGUL. **Are patients with Covid-19 at risk of long-term chronic kidney disease?** Nigerian Journal of Clinical Practice, v. 26, n. 3, p. 341-341, 1 jan. 2023.

ZHANG, Fen et al. **Prolonged impairment of short-chain fatty acid and L-isoleucine biosynthesis in gut microbiome in patients with COVID-19**. Gastroenterology, v. 162, n. 2, p. 548-561. e4, 2022.

ZHANG, Hao et al. **The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes**. BioRxiv, v. 69, n. 6, p. 1010-1018, 2020.

ZOLLNER, Andreas et al. **Postacute COVID-19 is characterized by gut viral antigen persistence in inflammatory bowel diseases**. Gastroenterology, v. 163, n. 2, p. 495-506. e8, 2022.

ZUO, Tao et al. **Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization**. Gastroenterology, v. 159, n. 3, p. 944-955. e8, 2020.

A trajetória da COVID-19, desde sua emergência até a fase pós-pandêmica, evidencia uma crise de saúde que transcende os limites da doença respiratória aguda, revelando-se uma ameaça multissistêmica com implicações duradouras na qualidade de vida dos indivíduos afetados. Os capítulos deste livro abordaram, de forma abrangente, o impacto da COVID-19 em diversos sistemas corporais, enfatizando a importância de uma compreensão holística das sequelas pós-COVID, conhecida como COVID Longa (CL). Através de uma análise detalhada dos efeitos neurológicos, cardiorrespiratórios, renais, gastrointestinais e musculoesqueléticos, fica claro que o caminho para a recuperação é complexo e requer uma abordagem multidisciplinar.

Este livro destaca a necessidade crítica de pesquisas contínuas para entender completamente os mecanismos subjacentes às manifestações da CL, assim como o desenvolvimento de estratégias terapêuticas específicas para mitigar seus efeitos. Além disso, a discussão sobre o impacto da COVID-19 na qualidade de vida dos pacientes sublinha a importância de políticas de saúde pública que não apenas abordem as necessidades imediatas dos afetados, mas também considerem as consequências a longo prazo da pandemia.

A COVID-19 redefiniu a forma como compreendemos as doenças infecciosas e seus efeitos sistêmicos, desafiando-nos a expandir nosso conhecimento e a adaptar nossas práticas clínicas e de saúde pública. O caminho a seguir deve ser pavimentado com solidariedade, inovação e um compromisso renovado com a saúde global, assegurando que as lições aprendidas com esta pandemia nos preparem melhor para enfrentar futuras crises de saúde.

ALÉXIA STEFANI SIQUEIRA ZETUM: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/7142761407152092>

DANIELLE RIBEIRO CAMPOS DA SILVA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/8642525842646026>

DÉBORA DUMMER MEIRA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>

FELIPE ATAIDES MION: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo

<http://lattes.cnpq.br/7872816116901364>

FLÁVIO DOS SANTOS ALVARENGA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/1074276397488710>

GIULIA MARIA GIACINTI: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/1382998759784105>

HENRIQUE PERINI ROSA: Universidade de Vila Velha- UVV/ Vila Velha- Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/0676110156684713>

IÚRI DRUMOND LOURO: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>

KAREN RUTH MICHIO BARBOSA: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/4244078311625748>

LIVIA CESAR MORAIS: Universidade Federal do Espírito Santo-Ufes/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/9252256978347140>

LORENA SOUZA CASTRO ALTOÉ: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/6498910309638817>

VINÍCIUS DO PRADO VENTORIM: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/2427358142499457>

YASMIN MORETO GUAITOLINI: Universidade Federal do Espírito Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/8081444745164015>

ELIZEU FAGUNDES DE CARVALHO: Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ/RJ – Rio de Janeiro.
<http://lattes.cnpq.br/2742420738858309>

ELIZEU FAGUNDES DE CARVALHO: Bacharel em Ciências Biológicas pelo Instituto de Biologia da UERJ (1977). Mestre em Ciências Biológicas (1981) e Doutor em Ciências (1989) pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da UFRJ. Pesquisador Associado/Pós-Doutoramento na Washington University in Saint Louis, USA (1990). Bolsista do Programa TDR para Treinamento em Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde (1990). Professor Titular do Instituto de Biologia Roberto Alcantara Gomes (IBRAG) da UERJ (1981-atual). Pesquisador do CNPq (1991 a 1996). Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Biologia, área de concentração em Biociências Nucleares, do Instituto de Biologia da UERJ (1991 a 1996), atualmente Programa de Pós-Graduação em Biociências - nível 6 da CAPES. Coordenador da Implantação do Programa de Doutorado (Aprovação pelo Conselho Superior de Pesquisa e Extensão da UERJ em 1993 e pela CAPES em 1995) e Reestruturação do Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Biologia-Biocientias Nucleares (Aprovação pela CAPES em 1995). Diretor do Instituto de Biologia da UERJ (1996 a 2000). Membro do Conselho Superior de Ensino e Pesquisa e do Conselho Universitário da UERJ (1993 a 2000, 2011 a 2015, 2018 a 2021). Membro da Sociedade Internacional de Genética Forense - ISFG (1997 - atual). Organizador dos I, II, III e IV Simpósios Internacionais de Identificação Humana por DNA do Rio de Janeiro, nos anos de 1999, 2003, 2008 e 2017, respectivamente, sendo a FAPERJ, o TJRJ e a UERJ as instituições promotoras. Organizador da XII Jornada do Grupo Espanhol e Português da ISFG (2008). Conselheiro do Conselho Regional de Biologia (1999 a 2003). Conselheiro do Conselho Federal de Biologia (2003 a 2007, 2007 a 2011, 2011 a 2015, 2015 a 2020). Experiência profissional na área da Biologia Molecular. Atua na formação de recursos humanos especializados (mestrado e doutorado) na área da genética forense e de populações. Coordenador Adjunto do Curso de Mestrado Profissional em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense (2012 a 2016). Coordenador do Curso de Mestrado Profissional em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense (2016 a 2021). Coordenador da implantação do Laboratório de Diagnósticos por DNA da UERJ, do qual é Coordenador Geral (1996 a 2023). Coordenador e Pesquisador Responsável de Projetos de Pesquisa financiados pela FAPERJ, FINEP e da CAPES.

SONIA GROISMAN: Possui Graduação em Odontologia pela Universidade Federal Fluminense (1984). Especialização em Periodontia pela UFRJ. Periodontia, Cariologia e Saúde Pública pela Universidade de Lund, Malmö-Suecia. Especialização em radiologia pela UFRJ. Mestrado em Odontologia (Odontologia Social) pela Universidade Federal Fluminense (1989). Doutorado em Odontologia (Odontologia Social) pela Universidade Federal Fluminense (1995). Fui Coordenadora de Saúde Bucal do Município de Niterói/Rio de Janeiro por 4 anos, saindo dali para ocupar o cargo de docente, na UFRJ, por concurso

Público. Fui por 10 anos colaboradora do Conselho Regional de Odontologia, como Presidente da Comissão de Políticas Públicas em Saúde Oral. Fui Membro da Diretoria e depois Presidente da ABOPREV (Associação Brasileira de odontologia Preventiva). Fui Diretora Acadêmica - PRÓ-ODONTO Prevenção, da Associação Brasileira de Odontologia. Orientei teses de Mestrado e Doutorado da AMERICAN WORLD UNIVERSITY. Após o Curso de Senior Dental Leadership (Boston,2015), Faculdade de Odontologia de Harvard, em Conjunto com a King Colledge of London, ganhei o prêmio (Tony Volpi) de melhor pesquisadora em promoção da Saúde em áreas carentes. Fui convidada a ser a representante da UFRJ na Alliance For Oral Health Across Borders e atualmente Membro do Comitê do Grant de 5 mil dólares para programas de prevenção em áreas carentes, no mundo. Sou Membro da Equipe de Saúde Oral - World Federation Of Public Health Associations; representante e consultora - Global Child Dental Fund e eleita representante da America Latina para desigualdades de saúde bucal, por votação para a International Association for Dental Research. Sou Coordenadora da Especialização em Saúde Coletiva e da Família da Faculdade de Odontologia da UFRJ. Coordenadora dos Projetos de Extensão do Uso da Diplomacia para Promoção de Saúde e Promoção de Saúde do Trabalhador. Tem experiência na área de Odontologia, com ênfase em Odontologia Social e Preventiva, atuando principalmente nos seguintes temas: saúde bucal, cariologia, promoção de saúde, doença cária, odontologia materno-infantil e de forma multiprofissional. Atualmente é Professora Titular Aposentada da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

IÚRI DRUMOND LOURO: Iúri Drumond Louro é médico, formado pela Universidade Federal do Espírito Santo. Concluiu o doutorado em Biochemistry and Molecular Genetics na University of Alabama at Birmingham e o Posdoc em Genética Molecular do Câncer. Trabalhou na UAB como Research Associate e como Diretor da Comprehensive Cancer Center Microarray Facility. É Professor Titular da Universidade Federal do Espírito Santo. Atua na área de Genética Humana e Molecular, com ênfase em marcadores genéticos, diagnóstico molecular, identificação genética, oncogenética, genética de doenças infecciosas como Covid e Arboviroses, genética de insetos e pragas de lavouras e genética forense. É orientador no programa de Mestrado e Doutorado em Biotecnologia. Colaborou e colabora com diversos grupos internacionais como University of Berkeley California, California Academy of Sciences, Univesity of Louisville, Mongantown University, Harvard University, Jonhs Hopkin University, The University of Texas MD Anderson Cancer Center e Zoologische Staatssammlung München na Alemanha.

DÉBORA DUMMER MEIRA: Debora Dummer Meira iniciou sua Formação Acadêmica na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) onde estudou Farmácia (1998-2002) e realizou a Especialização em Bioquímica (2002-2003). Realizou o Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ, 2003-2005) e o Doutorado em Biociências Nucleares pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) em parceria com o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2005-2009). Após o doutoramento, realizou estágio de curta duração no Weizmann Institute of Science (WIS, Israel). Durante o Doutorado, especializou-se em Oncologia Molecular e Oncogenética, desenvolvendo suas pesquisas em “Novas Terapias para o Tratamento do Câncer” e “Elucidação dos Mecanismos Genéticos/Moleculares de Resistência aos Novos Agentes Antineoplásicos”. Foi Professora Adjunta do Departamento de Farmácia da EMESCAM (Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória), ministrando as disciplinas de Biotecnologia e Tecnologia Farmacêutica Avançada e atuando como Coordenadora da Pós-Graduação Lato Sensu em Oncologia da EMESCAM (2004-2013). Desde 2013 é Professora Adjunta e Pesquisadora (40h DE) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e desenvolve pesquisas no Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) nas áreas de Seguimento Farmacoterapêutico em Oncologia, Bases Genéticas do Câncer, Genética Humana e Molecular, Bioinformática/Biologia Computacional Aplicada na Prospecção de Novos Alvos Terapêuticos e Inovação Tecnológica em Oncologia/Oncogenética. Atualmente, Dra. Débora Dummer Meira é bolsista DTI-A do CNPq (Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial A) e pós-doutoranda na renomada Universidade do Estado do Rio de Janeiro, desenvolvendo o projeto de pesquisa intitulado “A genética da COVID Longa”. Na UFES, Dra. Débora ministra as disciplinas de Genética para alunos da Graduação em Medicina e Enfermagem e Oncologia Básica e Clínica (Multiprofissional) para alunos dos Cursos de Graduação em Medicina, Farmácia, Enfermagem, Ciências Biológicas e Nutrição. Outrossim, Professora Doutora Débora Dummer Meira é orientadora do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da UFES (PPGBIOTEC) e fez parte da Comissão Permanente de Pessoal Docente (CPPD) da UFES e do Colegiado de Farmácia, do Colegiado de Enfermagem e do Colegiado de Ciências Biológicas EAD da Universidade Federal do Espírito Santo. Profa. Dra. Débora Dummer Meira coordena a Liga Acadêmica Integrada de Genética e Genômica do Espírito Santo (LAIGGES) e foi parecerista do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo realizado mais de 120 pareceres técnicos-científicos em diversas áreas do conhecimento referentes aos Centros de Ensino veiculados ao CEP de Goiabeiras: Centro de Ciências Exatas (CCE); Centro de Ciências Humanas e Naturais (CCHN); Centro de Ciências Jurídicas e Econômicas (CCJE); Centro de Educação Física e Desportos (CEFD); Centro de Educação (CE); Centro Tecnológico (CT). Dra. Débora atua como Revisora dos periódicos: *Genes*,

International Journal of Molecular Sciences, Diagnostics, Genetics and Molecular Research, British Journal of Cancer Research, International Journal of Cancer, Industrial Crops and Products, Letters in Applied Microbiology, Journal of Advances in Biology Biotechnology, Infarne Scielo, Agriculture and Natural Resources, The Philippine Agriculture Scientist, African Journal of Pharmacy and Pharmacology, Journal of Plant Protection Research, Scientia Agriculturae Bohemica, African Journal Of Agricultural Research, Horticulturae e Journal of Applied Microbiology e faz parte do “Editorial Board” na área de Bioquímica e Oncologia do *Journal of Research in Pharmacy* e do *Journal of Translational Biotechnology*.

ALÉM DA PANDEMIA

DESVENDANDO A COVID LONGA
E SUAS MÚLTIPLAS FACETAS

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉️ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- ⬇️ www.facebook.com/atenaeditora.com.br

ALÉM DA PANDEMIA

DESVENDANDO A COVID LONGA
E SUAS MÚLTIPLAS FACETAS

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉️ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- ⬇️ www.facebook.com/atenaeditora.com.br